Region Stockholm

14
Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för hypertyreos från NPO endokrina sjukdomar VKN 2022-0110

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2022-05-24

VKN 2022-0110

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för hypertyreos från NPO endokrina sjukdomar

Ärendebeskrivning

Nationellt programområde (NPO) endokrina sjukdomar har publicerat en remissversion av nationellt vårdprogram för hypertyreos. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem.

Denna tjänsteskrivelse utgör Region Stockholms remissvar.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissversion av nationellt vårdprogram för hypertyreos
Remissversion av konsekvensbeskrivning för nationellt vårdprogram för hypertyreos

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till NPO endokrina sjukdomar.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Hypertyreos är ett tillstånd med överproduktion av tyroidea-/sköldkörtelhormon I de flesta fall sker överproduktionen i sköldkörteln, men det finns ovanliga tillstånd med hormonproduktion från andra delar av kroppen.

Den vanligaste formen av hypertyreos är Grave's sjukdom (GD) där kroppen har bildat antikroppar mot sköldkörtelns receptor för TSH (tyroidea stimulerande hormon). Dessa antikroppar orsakar en stående stimulering av sköldkörtelns hormonproduktion som leder till överproduktion. Kvinnor är starkt överrepresenterade bland patienter med tyreoideasjukdom och livstidsrisken för kvinnor att drabbas av just GD är omkring tre procent. Vid hypertyreos utsätts kroppen för belastning på grund av ökad ämnesomsättning och stresspåslag. Komplikationer omfattar bland annat hjärtrytmrubbningar, hjärtischemi, stroke, och utstående ögon (exoftalmus). Patienter med hypertyreos finns i primärvård, specialiserad endokrinologisk vård, ögonsjukvård, mödravården inklusive förlossning. Det finns inga nationella riktlinjer för hypertyreos. Vårdprogrammet är baserat på en omfattande bedömning av europeiska guidelines samt aktuell kunskap.

Överväganden
Detta vårdprogram är omfattande och sträcker sig över många olika områden/aspekter av hypertyreos. Det utgör en god kunskapsbaserad grund för området med tydlig evidensgradering. För att bättre kunna stödja vården i patientmötet föreslås dock att arbetet tas vidare med framtagande av flera situationsanpassade kortare kliniska riktlinjer utifrån detta underlag.

Det är positivt för regioners införandearbete med den tydliga vårdnivåindelningen. Tyroideakirurgi hos barn centraliseras till vårdnivå C i underlaget. Detta bör övervägas för nationell högspecialiserad vård. Förslaget rekommenderar även införande av multidiciplinär konferens (MDK) på både vårdnivå B samt D. För Region Stockholm bedöms den mer rimliga nivån vara C (Karolinska Universitetssjukhuset Solna med tillskott från S:t Eriks ögonsjukhus). Det finns för denna vårdnivå en tyroideacancer-MDK i dagsläget som har lämplig sammansättning av expertis. Vid ett införandet av fler patientgrupper i denna gruppering utan resursökning kan ge risk för undanträngningseffekter.

Vårdprogrammet innehåller flera exempel på ambitionsökningar och vårdförflyttningar som kan vara svåra att införa utan resursomfördelning. De etiska skälen till en sådan horisontell prioritering är inte tydliga i underlaget. Man anger till exempel att patienter med Graves ska undersökas på specialistmottagning inom 2 veckor från remissdatum. Målnivå för detta är satt till >90 %.

Det är oklart om en stor del av gruppen har behov av en så snar tid jämfört andra prioriterade grupper och ett införande utan resursökning kan ge undanträngningseffekter.
Vårdprogrammet föreslår taskshifting från läkare till specialutbildad sköterska. Denna funktion med specialutbildade sjuksköterskor som kan ta över uppgiften finns inte idag. Då vårdprogrammet föreslår förtätade kontroller jämfört idag så minskar också den uppskattade vinsten med taskshifting.

Vårdprogrammet föreslår tidig och upprepad användning av flera skattningsskalor vid kvarstående mentala symtom. Dessa verktyg används i nuläget inte alls och skulle därför kräva ett omfattande införandearbete. Evidensen för användningen och nyttan med dessa skalor är inte tydlig i underlaget.

För primärvården menar man att strukturerad information till patient ska ges direkt och av läkare. Detta skulle kräva mer utbildning. Man beskriver bl a. detaljerade punkter i ögonstatus som ska dokumenteras var för sig av primärvårdsläkare. Flera av dessa punkter är sannolikt svår att bedöma och detta är sannolikt för högt ställda krav/mål för primärvården.

Vårdprogrammets läkemedelsrekommendationer omfattar licensläkemedel vilket kan vara kostnadsdrivande vid ökad förskrivning i stället för godkänt läkemedel. Nationell arbetsgrupp för läkemedelsfrågor i kunskapsstöd (NAG LOK) föreslås granska läkemedelsrekommendationerna innan godkännande.

Man föreslår ett mål om att 50 % av patienterna med Graves sjukdom ska genomgå testning för vissa genetiska högriskvarianter. Detta i syfte att förbättra skattning av återfallsrisk. För Region Stockholm skulle detta öka laboratoriekostnader med omkring 50-100 000 kr för ett prov som kostar 500-1000kr för 100 patienter om året (regionen har omkring 200 nya fall årligen).

Ekonomiska konsekvenser
Ett beslut om att lämna föreliggande förslag som remissvar innebär inga ekonomiska konsekvenser. Ett införande av vårdprogrammet innebär ökade kostnader för ökat antal vårdkontakter och innehåll i dessa, samt ökade kostnader för provtagning och eventuellt för läkemedelsbehandling. Omfattningen kan ej tydligt bedömas.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Ett beslut om att lämna föreliggande förslag som remissvar innebär inga patientsäkerhetskonsekvenser. Implementeringen av kunskapsstöd görs med ambitionen om höjd patientsäkerhet, under förutsättning att angivna kompetenskrav upprätthålls.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Ett beslut om att lämna föreliggande förslag som remissvar innebär inga konsekvenser för jämställd och jämlik vård. Kunskapsstyrningen, och därmed implementeringen av nya kunskapsstöd, syftar bland annat till en jämn kvalitet.

Miljökonsekvenser
Vare sig remissvaret som sådant eller en implementering av det föreslagna vårdförloppet väntas ha några egentliga miljökonsekvenser.

Administrativa konsekvenser
Vare sig remissvaret som sådant eller en implementering av det föreslagna vårdförloppet väntas ha några stora administrativa konsekvenser.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
NPO endokrina sjukdomar

Godkänd av Magnus Thyberg, 2022-05-24

Konsekvensbeskrivning för kunskapsstöd: Nationellt vårdprogram för hypertyreos

NPO endokrina sjukdomar

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Konsekvensbeskrivning för kunskapsstöd Nationellt vårdprogram hypertyreos

Versionshantering

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Konsekvensbeskrivning för kunskapsstöd Nationellt vårdprogram hypertyreos 2
Sammanfattning 4
1. Om konsekvensbeskrivningen 5
2. Konsekvenser 5
2.1. Omfattning 5
2.2. Nytta eller risker för individen 6
2.3. Etiska aspekter 6
2.4. Verksamhet och organisation 7
2.3 Kostnader 9
2.5. Kompetensförsörjning. 10
2.6. Påverkan på andra kunskapsstöd 11
2.7. Påverkan på andra nyckelfrågor i hälso- och sjukvården 11
2.8. Uppföljning 12
2.9. Övriga konsekvenser 13

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Sammanfattning

Det nationella vårdprogrammet hypertyreos omfattar all form av hypertyreos från nyföddhetsperioden, i barndomen, i vuxen åldern, under graviditet och amning, och i äldre åldrar. Det omfattar folksjukdomar som Graves sjukdom, toxisk multinodös knölstruma och toxiskt adenom men också mer ovanliga former. Särskilt fokus läggs också på komplikationer till Graves sjukdom, omvårdnadsperspektivet, patientperspektivet och långtidskonsekvenser med rehabiliteringsbehov. I vårdprogrammet finns även avsnitt om läkemedelsinducerad hypertyreos och toxisk kris. Områden som inte täcks av detta vårdprogram är tyreoiditer och tyreotoxicosis factitia (överbehandling med sköldkörtelhormon), tillstånd som utgör differentialdiagnoser, men som inte innebär en överproduktion av tyreoideahormoner. Vårdprogrammet har tagit sin utgångspunkt i patienternas behov.

Vårdprogrammet avser att harmoniera vården gällande handläggning och behandling med tyreostatika, kirurgi och radioaktiv jod inkluderande strålskyddsaspekter, samt ger en rekommendation om lägsta vårdnivå för de olika delarna. Vårdprogrammet inför även viktiga och nya aspekter för patientgruppen som syftar till att förbättra långtidsutfallet för patienten.

Sjuksköterskans roll i omhändertagandet beskrivs genom patientens vårdflöde i form av stödjande kontaktsjuksköterska, kring mående, viktförändringar, livsstilsfaktorer och vårdplan. Detta innebär ett behov av fördjupad fortbildning för sjuksköterskan i denna roll och inom tyreoideasjukdomar.

För diagnostik och val av behandling rekommenderas genetisk precisionsmedicin för att kartlägga den individuella risken för recidiv så att patienten guidas till ett så välgrundat val som möjligt. Detta grundas på ett hälsoekonomiskt övervägande, samt på en värdering kring risken för recidiv med upprepade episoder av hypertyreos.

Vårdprogrammet synliggör behovet av omhändertagande av kvarvarande symptom, med en rehabiliteringsprocess som sträcker sig längre än medicinska aspekter, samt lyfter fram behovet hos patienterna med endokrin oftalmopati att få praktisk hjälp med sitt synhandikapp.

Målet med vårdprogrammet är att på sikt uppnå så goda slutresultat som möjligt avseende överlevnad, sjuklighet, psykiskt mående, social funktion, livskvalitet och patientupplevelse genom hela vårdflödet. Som hjälp att följa förloppet rekommenderas strukturerade livskvalitetsuppföljningar och för ett införande av vårdprogrammets rekommendationer finns som stöd en prioriteringslista för insatser och åtgärder framtagen. Vårdprogrammet beskriver identifierade brister och förbättringsbehov jämfört med nuläget men också de forskningsgap som behöver fyllas. Resultatet förväntas speglas i de kvalitetsindikatorer samt nya ICD-10-SE- och KVÅ-koder som rekommenceras.

Ur patienterna perspektiv lyfts upplevelser av vårdens otillräcklighet och ett behov av att som patient bli synliggjord och få hjälp med sina symptom. Patientgruppen upplever avsaknad av vårdens insatser och åtgärder som andra stora sjukdomsgrupper tar för givet, exempelvis specialistsjuksköterskor, individualiserad vård och en fast vårdkontakt genom sjukdomsförloppet. Personer med sköldkörtelsjukdom beskriver ett stort behov av information och av ett tryggt omhändertagande. Ett arbete har gjorts att göra patientinformationer för olika tillfällen i vårdkedjan och som planeras att finnas tillgängliga via 1177.se. För att underlätta implementeringen har också intyg, frågeformulär och scoringmallar lagts som bilagor.

Slutligen har den nationella arbetsgruppen gjort en hälsoekonomisk värdering av vårdprogrammets insatser, som återfinns i ett eget kapitel, och ett kapitel om kvalitetsindikatorer som medfört att flera nya ICD-10-SE- och KVÅ-koder ansökts om hos Socialstyrelsen.

Remissversion

1. Om konsekvensbeskrivningen

Konsekvensbeskrivningen har utformats av Helena Filipsson Nyström, ordförande i Nationell arbetsgrupp (NAG) hypertyreos samt Helen Abrahamsson, processledare, i samarbete med ledamöterna i NAG hypertyreos. Dokumentet har utarbetats under höst/vår 2021/2022, när framtagandet av vårdprogrammet befann sig i sin slutfas.

2. Konsekvenser

2.1. Omfattning

Incidensen för hypertyreos är 27,6 per 100 000 invånare och år i Sverige [1]. Graves sjukdom är den vanligaste formen med en incidens av 21 per 100 000 invånare och år [1] och utgör cirka 75 % av all hypertyreos.

Toxisk knölstruma, där både multinodös knölstruma och toxiskt adenom ingår, motsvarar en incidens på 6,5 per 100 000 invånare och år [1]. Dessa data är från 2003–2005 och det finns numera indikationer om att patientgruppen kan ha ökat. Några nya incidensstudier finns inte – men studien 2003–2005 visade högre incidens än vad som tidigare rapporterats [2].

Prevalenssiffror saknas för Graves sjukdom, men det är en recidiverande sjukdom som i sig leder till definitiv behandling på sikt hos 64,3 % av fallen. Bara 35,7 % av patienterna kan leva sitt liv utan livslång tyroxinsubstitution [3]. Graves sjukdom är att betrakta som en kronisk sjukdom där man kan ha tur och gå i remission, men många drabbade lever under lång tid med konsekvenser av sjukdomen.

En approximation utgående från dessa incidenssiffror innebär att 3 000 individer insjuknar per år i Sverige. Majoriteten behandlas med tyreostatika för Graves sjukdom och efter utsatt behandling efter 12–18 månader återinsjuknar cirka 50 % av fallen, det vill säga varje år antas 1 500 recidiv tillkomma. På sikt kommer >25 % av patienterna att tyreoidektomeras, och runt 40 % genomgå behandling med radioaktiv jod [3]. Trenden är minskad behandling med radioaktiv jod och ökning av behandling med tyreostatika. Numera har det tillkommit ett fjärde behandlingsalternativ som innebär långtidsbehandling med lågdos tyreostatika under 4–5 år, vilket i sig kommer att öka patientmängden inom öppenvården på sjukhus.

Sköldkörtelhormonersättning ges både efter definitiv behandling vid hypertyreos, men också vid hypotyreos – och den gruppen som helhet motsvarar mer än 500 000 patienter i Sverige. Hur många av dem som har en behandlad hypertyreos i botten vet man inte.

1. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. Eur J Endocrinol 2011; **165:** 899-905.
2. Lantz M, Abraham-Nordling M, Svensson J, Wallin G, Hallengren B. Immigration and the incidence of Graves' thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma. Eur J Endocrinol 2009; **160:** 201-6.
3. Sjolin G, Holmberg M, Torring O, et al. The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. Thyroid 2019; **29:** 1545-57.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

2.2. Nytta eller risker för individen

Nytta för individen som kunskapsstödet medför

Jämlikhet och delaktighet. Kunskapsstödet gör att det finns ett stöd över hela landet och en aktuell information om förväntad behandling. Sannolikt stor nytta.

Patientinformation. Som patient ger det en ökad förståelse för både sjukdom och behandling. Tydlighet i vårflöde och behandlingsriktlinjer. Sannolikt stor nytta.

Ett nytt fokus för patienten beskrivs med personcentrerad vård. En minskad oro för patienten. Lättare att få kontakt med vården. Kontaktsjuksköterska och teamarbete. Att ha en möjlighet att ta eget ansvar som patient. Sannolikt stor nytta.

Det synliggör patientgruppens behov. Genom ett ökat fokus gynnas den enskilde individen.

Risker för individen som kunskapsstödet medför

Inga risker ses med införandet av kunskapsstödet för behovsgruppen av individer.

Risker baserade på systematiskt framtagande av kunskapsunderlaget

Omvårdnadsperspektivet är ej specifikt studerat på patientgrupper med sjukdomen hypertyreos. Dock bedöms ej någon risk utifrån detta. De delar som är införda i vårdprogrammet bedöms generiska för alla patientgrupper och finns redan på plats inom andra sjukdomsgrupper.

Dock kan ett införande innebära risk för nedprioritering av andra sjukdomsgrupper.

Nyttan och förutsättningarna för individens delaktighet

Lagen stödjer individens delaktighet i hälso- och sjukvården. Patientföreträdare har deltagit aktivt i att ta fram detta kunskapsstöd, patienterna beskriver sig få en bättre kunskap om insatserna och åtgärderna än vad de haft tidigare.

Stärkt samverkan och parallellt ett utvecklande, nära samarbete mellan patientföreträdare och professionen.

Kunskapsstödet lyfter teamarbete, ger tydligare riktlinjer som ska resultera i kortare väntetider, öka tillgänglighet och förbättra kvalitet. Kortare sjukskrivning för individer är möjligt som en följd av delaktighet samt individanpassade insatser och åtgärder, bland annat genom upprättad rehabiliteringsplan.

2.3. Etiska aspekter

Negativ påverkan på individens autonomi och integritet eller undanträngningseffekter för andra patientgrupper

Ingen negativ påverkan bedöms ske utan i stället förstärkt autonomi och integritet. Viss undan-trängning förväntas ske genom av vårdprogrammet beskrivna kortare ledtider för nybesök hos specialist, liksom om resurstilldelning inte sker enligt vårdprogrammets rekommendationer, bland annat med de identifierade behov av rehabilitering som har lyfts fram.

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Konsekvenser utifrån prioriteringsgrunderna för hälso- och sjukvården – människovärdesprincipen, behovs- och solidaritetsprincipen eller kostnadseffektivitetsprincipen

Framkomna behov av rehabilitering och personcentrering stärks av alla tre prioriteringsprinciperna, liksom screening och prediktion för val av rätt behandling.

Genom att behoven blir sedda och att val av behandling sker i rätt tid, samt genom möjligheten att få rehabiliteringsbehoven bedömda och erhålla rehabilitering, fås en samhällsekonomisk effekt på delaktighet och aktivitet i individens livssituation. Detta förväntas medföra minskad sjukskrivning samt ökad möjlighet för individen att kunna genomföra arbete eller uppnå en ökad aktivitet och delaktighet i det egna sammanhanget.

Konsekvenser ur ett jämlikhetsperspektiv (exempelvis kön, ålder, geografi, funktionsnedsättning, etnisk tillhörighet, födelseland, religion, sexuell läggning eller könsöverskridande identitet eller uttryck)

Inga specifika konsekvenser kan ses. Vårdprogrammet är neutralt och anpassat för individer med sjukdomssymtom och särskilda behov av utredning och behandlingsåtgärder.

Risker med att inklusionskriterierna driver onödig eller omotiverad vård, exempelvis onödiga undersökningar eller behandlingar

Skillnader i geografiska avstånd kan göra skillnad i vilka val patienterna själva gör för sin behandling, men i enlighet med vårdprogrammet kommer patienterna att kunna välja mellan olika behandlingar oavsett geografiskt avstånd till sjukhus där behandling ges.

Risker med att individer som borde ingå exkluderas eller missar individer som borde ingå i kunskapsstödet

Rökare exkluderas från behandling med radioaktiv jod.

2.4. Verksamhet och organisation

Verksamhetsförändringar och organisatoriska förändringar som ett införande av det nya kunskapsstödet medför

- Ledtiden från remiss för overt Graves sjukdom till besök hos endokrinolog bör vara <2 veckor. Detta är inom ramen för det normala för de flesta enheter, men kommer att vara en utmaning för vissa sjukhus.
- Införandet av kontaktsjuksköterska med tyreoideaspecialisering är ett nytt sätt att stödja patienter. Det är också ett nytt sätt att individualisera vården för denna patientgrupp och befrämja teamarbete mellan professioner som läkare inom specialistvården liksom arbetsterapeuter, dietister, och psykolog.

Remissversion

- Kontaktsjuksköterska med tyreoideaspecialisering följer patienten genom vården, oavsett om patienten har behov av kirurg eller behandling med radioaktiv jod, eller då patienten är på ögonkliniken.
- Strukturering av vården avseende vårdnivå beskrivs. Det innebär oftast att patienter kommer att remitteras till mer specialiserad vård när sjukdomen blir mer komplex. Det beskrivs även strukturerat var och hur länge patienterna ska följas på olika vårdnivåer innan återremittering till vårdnivå A. Effekterna av detta varierar inom olika regioner eftersom det i dag sker på olika sätt.
- För att öka kvaliteten påtalas behovet av att lokala och regionala multidisciplinära konferenser ska införas regionalt. Framför allt gäller detta för patienter med endokrin oftalmopati med medelsvår och synhotande svårighetsgrad, men också för komplexa behandlingssituationer av hypertyreos.
- Koncentration av handläggning medelsvår och synhotande endokrin oftalmopati ska ske till vårdnivå C, liksom komplicerad tyreostatikabehandlad graviditet. Detta innebär att de som följer patienter avseende risken för fetal påverkan på grund av hypertyreos ska ha kompetens att bedöma fostertyreoidea.
- Specifikt rekommenderas vidare en utveckling av nationella multidisciplinära konferenser för second line treatment för endokrin oftalmopati, samt för komplicerad graviditet.
- Patienterna beskriver behov av e-tjänster, exempelvis att digitalisera formulär för ifyllande av livskvalitetsenkät, antingen i hemmet eller inför vårdbesök. Detta underlättar för både vårdens professioner och för patienterna.
- Patientinformationer har tagits fram genom hela vårdflödet utgående från patienternas upplevda behov och utmaningar. En förhoppning är att dessa kommer att bli så kallade ”frågor och svar”-information och finnas inom ramen för 1177.
- I enlighet med rekommendationer från SFOG (Svensk förening för obstretrik och gynekologi) kommer inte alla med tyreoideastimulerande hormonreceptorantikroppar (TRAK) att kontrolleras med fosterövervakning, men vårdprogrammet kommer att medföra en ytterligare kontroll i vecka 24.
- Personer med hypertyreos har i en del fall synhandikapp. I dag finns det ett förbättringsområde kring var dessa patienter ska tas om hand, eftersom de flesta syncentraler begränsar sitt uppdrag till att enbart omfatta patienter med en synskärpa <0,3.

Remissversion

2.3 Kostnader

Aktuella kostnadsförändringar för berörda utförare till följd av det nya kunskapsstödet.

Kostnadsförändring för utförare till följd av vårdprogrammet	Tillkommande kostnader	Avgående kostnader	Förslag till åtgärder
Investeringar i utrustning	Förskrivning av synhjälpmedel Tekniska MDK		Prioritering av åtgärder samt resurstillförsel av budget
Investeringar i lokaler, digitala besök och telefonkontakt	Sjuksköterskemottagning MDK	Färre fysiska besök	Omfördelning av lokalresurser
Investeringar i material			
Personella resurser	MDK - specialistläkare Kontaktsjuksköterska med tyreoideaspecialisering Specialistläkare rehabilitering Fysioterapeuter i primärvård Arbetsterapeuter i primärvård Specialist inom specialiserad enhet ögonvård		Resurstilldelning Omfördelning av resurs, inom nuvarande budget-förutsättningar. Implementeringsinsatser Effektivisering Samverkan
Utbildning	Aktiviteter och professionens deltagande i förankring och implementering av vårdprogrammets innehåll och rekommendationer. Produktion av utbildnings-material. Utbildning ögonkomplika-tioner, utredning och behandling. Utbildning till tyreoidea-/ kontaktsjuksköterska		Omfördelning av resurs och tid inom nuvarande budgetförutsättningar Resurstilldelning för implementering och fram-tagande av utbildning
Undersökning och behandling	Rehabilitering GREAT+ score-provtagning Genetisk analys Provtagning TSI Provtagning PTH, 25 OH, vitamin D Spect CT Framtagning av trimesterspecifika referensintervall (normal-område för tyreoideahormon-nivåer (blodprov) under graviditet	Rehabilitering ger effektivare vård och färre vårdkontakter Snabbare väg till val av rätt och individuell behandling Färre ögonkomplikationer Mindre scintigrafi Färre besök inför behandling radioaktiv jod, i och med förenklad dosimetri (2 i stället för 3) Förtydligad patientinformation ger minskad oro hos patienter och färre vårdkontakter till sjuksköterska/läkare/fysiker Färre suicidförsök Färre IVA-vårddygn (PTH)	Resurstillskott med anledning av ökade behov rehabili-teringsresurser i primärvård Omfördelning av resurser inom specialiserad vård Resurstillskott ökade laboratoriekostnader
IT-system	MDK nationell-sjukvårds-regional-regional AI Införande av e-tjänster, exempelvis digital remiss, formulär, uppföljning av vårdinsatser och åtgärder i form av digitala besök/självcheck. Tillgänglig patientinformation 1177.se (Ineras plattform) nationellt, regionalt	Pappersremiss och annan manuell hantering Ökad effektivitet ger minskad kostnad	Omfördelning av resurs, inom nuvarande budgetförutsätt-ningar och satsningar runt digitalisering
Annat • **Förbättrad arbetsmiljö** • **Forskningsbehov identifierade**	-	-	-

Remissversion

• **Samverkan med patientorganisationen** • **Kostnadseffektivitet** • **QUALY vinst**			

Tabell 1. Aktuella kostnadsförändringar för berörda utförare till följd av det nya kunskapsstödet.

Svenska studier av kostnadseffektivitet av behandlingarna läkemedel, radioaktiv jod och operation saknas inom detta vårdprograms kunskapsinnehåll. En litteraturöversikt är genomförd. Efter en noggrann analys av de mest relevanta studierna, inkluderat även internationella studier, restes frågetecken för överförbarhet till svenska förhållanden.

Med anledning av detta har NAG initierat en kostnadseffektanalys baserad på en svensk långtids-uppföljning. Dock är analysen av QALYs inte slutförd, men resultaten från en omfattande och noggrann kostnadsanalys presenteras i vårdprogrammets kapitel hälsoekonomi.

Den största delen av kostnadsökningen bedöms dock bestå av kostnader för kontaktsjuksköterska. Konsekvenserna av att patienten har en kontaktsjuksköterska, som följer med genom vårdförloppet, kan bli minskade kostnader för annan vård. Det finns också en svensk studie som visar att kontaktsjuksköterska för de som skadats i trafiken är en kostnadseffektiv insats (Franzen 2009).

2.5. Kompetensförsörjning.

Det nya kunskapsstödet kräver utbildning på flera nivåer:

- Sjuksköterskor inom specialiserad vård, avseende kompetens som kontaktsjuksköterska samt specialisering tyreoideasjukdomar. Inför ett större helhetsansvar som i dag saknas.
- Läkare inom specialiserad vård, inom endokrinologi, onkologi, endokrinkirurgi. Gällande uppdatering kring alla aspekter på vårdprogrammet för lokal justering av verksamheten. Utbildning kring utvidgad förståelse kring patientens behov.
- Läkare inom specialiserad vård, inom ögon. Gällande uppdatering för handläggning och undersökning av patienter med endokrin oftalmopati och användning av de förlagor som bifogas vårdprogrammet.
- Allmänläkare inom primärvård. Gällande uppdatering av handläggning av hypertyreos både vid diagnos och efter avslutad behandling. Primärvården behöver även utbildning i rehabiliteringsprocessen runt denna patientgrupp. Kompetens finns men denna patientgrupp har generellt inte prioriterats för rehabilitering.
- Ett utbildningsbehov hos professionen, avseende de svårigheter som patienter med endokrin oftalmopati upplever, behöver identifieras och ske. Förslagsvis utbildning vid syncentraler.
- Ultraljudsoperatörer behöver utbildas i att bedöma fostertyreoidea.
- Alla professioner behöver utbildas att använda ICD-10-SE-, DRG- och KVÅ-koder på ett adekvat sätt då våra kvalitetsvariabler kommer utgå från detta.

Remissversion

2.6. Påverkan på andra kunskapsstöd

En överlappning finns till det nationella vårdprogram för sköldkörtelcancer som är framtaget av regionala cancercentrum i samverkan. Då patienter tyreoidektomeras borde finnas förutsättningar för diskussion kring kombination av T4/ T3-terapi i utvalda fall. Detta är dock inte inkluderat i vård-programmet för sköldkörtelcancer och det är återkopplat att man sätter detta utanför ramen för sitt vårdprogram.

Nationell riktlinje från SFOG finns från 2017 och uppdaterades 2020 i avseendet att inte alla patienter med positiva TRAK under graviditet, utan enbart de som ligger >2 ggr övre referensintervallet ska följas med ultraljud. Detta har vårdprogrammet anpassats till, men har lagt till en tidigare kontroll i graviditetsvecka 24 i stället för start i vecka 28 av två skäl. Dels för att det är rimligt ur föräldraperspektiv då de får reda på att fosterkontroller behövs i graviditetsvecka 20 att få göra kontroller i v 24 och inte vänta 2 månader. Dessutom behövs tidigt hitta fosterpåverkan för att kunna justera tyreostatika det vill säga redan i vecka 24.

Ett tredje område där samarbete har skett över specialitetsgränser är inom barnsjukvården. Svensk barnmedicinsk förening har uttalat att barnvårdprogram inom detta område ska uppdateras och därav har man enats om samma skrivningar.

2.7. Påverkan på andra nyckelfrågor i hälso- och sjukvården

Hypertyreos är en folksjukdom, med en incidens i nivå med den för diabetes. Till skillnad från vad man trott tidigare, att det är en enkel sjukdom att behandla, så speglar patienternas egna upprepade utsagor samt pågående forskning att det finns omfattande kvarvarande problem som många lider av under många år. Vårdprogrammet skulle här kunna göra verklig skillnad utifrån rekommenderade insatser och åtgärder. Idag ses inte en jämlik vård.

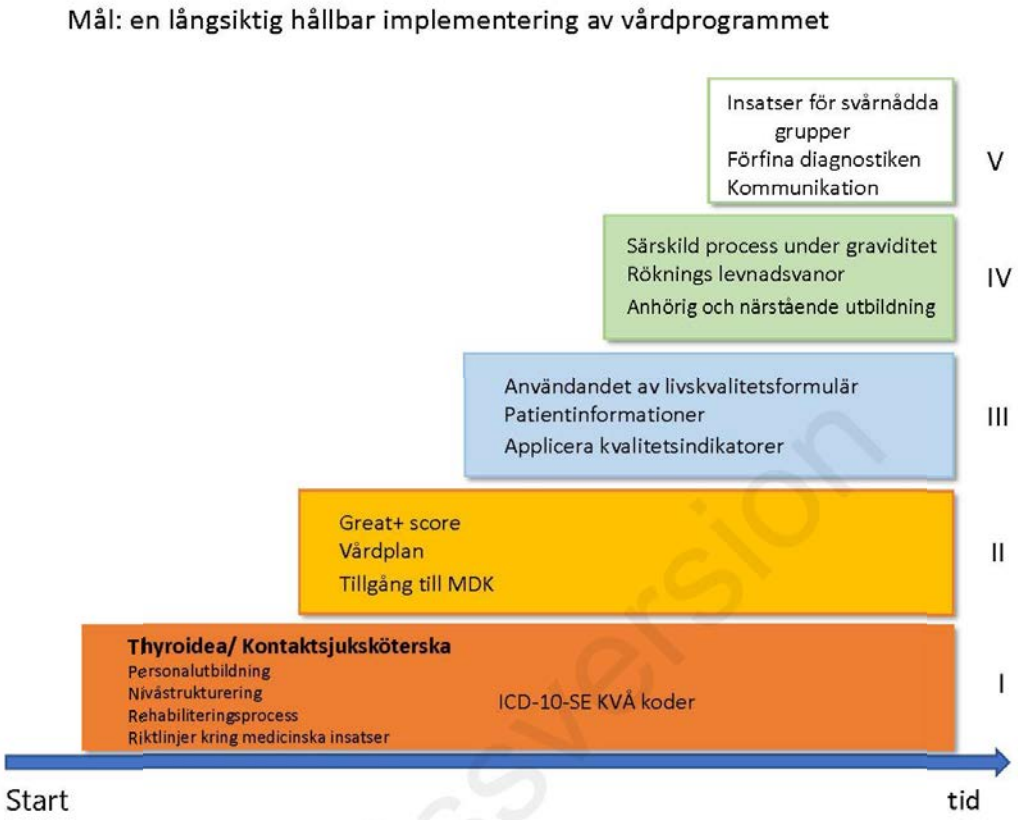
En del som lyfts i vårdprogrammet är att det behöver ske en organisering och utbildning för sjuksköterskor, för en utvecklad roll som kontaktsjuksköterska samt för specialisering inom tyreoideasjukdomar. Detta förväntas ge en fördjupad kunskap, på samma sätt som med diabetessköterskor inom diabetesområdet och kontaktsjuksköterskor inom cancervården.

Rehabiliteringsprocess för kvarvarande symptom som hjärntrötthet och ögonproblem ska tillskapas runt personer med tyreoideasjukdom, i likhet med arbetet som pågår för post-covid-19-sjuka. Detta behöver stödjas nationellt och inte enbart regionalt, då det senare kan leda till en fortsatt ojämlik vård om regionernas implementering blir olika.

Den nationella arbetsgruppen har tagit fram en implementeringstrappa som föreslår i vilken ordning de nyheter som vårdprogrammet för med sig bör prioriteras. Denna beskrivs i figuren nedan.

Start bör ske med kategori I, det vill säga på första trappsteget. Det mest grundläggande är en ökad sjuksköterskeinvolvering, eftersom det ligger till grund för många av de andra momenten, samt för ett fungerande teamarbete och ökad patientdelaktighet. Det som den nationella arbetsgruppen bedömer ger den största patientnyttan. Arbetsgruppen vill också lyfta fram en tidig implementering av ICD-10-SE-, DRG- och KVÅ-koder eftersom de ligger till grund för de kvalitetsindikatorer som tagits fram.

Remissversion



En jämlik vård förutsätter att vårdprogrammet implementeras i alla regioner. Om det inte sker leder vårdprogrammet snarare till en mer ojämlik vård. Kvalitetsindikatorer har tagits fram för att främja implementering av vårdprogrammets styrning till en förbättrad vård. Det är också viktigt att påpeka att vårdprogrammet inte bara innehåller medicinska förändringar utan även en rad andra åtgärder av mer strukturell karaktär, vilka inte är nyheter i vården som helhet men saknas för den aktuella patientgruppen. Detta medför ett behov av att tillsätta resurser regionalt/sjukvårdsregionalt för implementeringsarbetet, så att vårdprogrammet verkligen kommer till nytta för patienterna.

2.8. Uppföljning

I vårdprogrammet har inom ramen för rekommendationerna angetts ICD-10-SE- och KVÅ-koder. Detta för att framöver kunna följa framtida utveckling och implementering av de insatser och åtgärder som följer av vårdprogrammet. De kvalitetsindikatorer som tagits fram utöver rekommenderade koder inriktas på att stödja och ange riktning för vården i arbetet att beskriva kvaliteten och förbättra verksamheterna. Dessa indikatorer är delvis under utveckling för att säkerställa att de är mätbara i nationellt tillgängliga insamlade data. Nya koder har även ansökts om hos Socialstyrelsen.

Scandinavian quality register for thyroid, parathyroid and adrenal surgery (SQRTPA) är det rikstäckande svenska kvalitetsregistret för endokrinkirurgiska åtgärder. I SQRTPA registreras diagnos, operation, vårdtid, PAD och operativa komplikationer men ej långsiktig uppföljning. Det saknas kvalitetsregister inom det medicinska området för hypertyreos.

2.9. Övriga konsekvenser

Ett omfattande vårdprogram som detta och som involverar flera kompetensområden och vårdnivåer behöver stödjas. Både i ett patientperspektiv med utveckling av e-tjänster för tillgänglighet samt för professionen, liksom i ett lednings- och styrningsperspektiv för att kunna hantera kodning och upphämtning av information i vårdinformationssystemen.

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Nationellt vårdprogram för hypertyreos

Nationellt programområde endokrina sjukdomar

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Förkortningar **7**

1. Sammanfattning - Underlag för nivåstrukturering **9**

2. Inledning **13**

2.1 Uppdrag 13

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde 13

2.3 Personcentrerade och sammanhållna vårdförlopp 13

2.4 Lagstöd 13

2.5 Metod 14

2.6 Evidensgradering 15

2.7 Vårdnivåer 16

3. Mål med vårdprogrammet **16**

4. Bakgrund, orsaker och risker **17**

4.1 Bakgrund 17

4.2 Orsaker 17

4.3 Risker med hypertyreos 17

5. Primärvård - Tidig utredning, behandling, och remiss **20**

5.1 Målet med behandlingen 20

5.2 Första linjens värdering 20

5.3 Tidig allmän behandling 22

5.4 Sammanfattning - Vad ska distriktsläkaren göra vid ett lågt TSH? 26

5.5 Ledtider 26

6. Levnadsvanor **27**

6.1 Rökning 27

6.2 Stress 27

7. Diagnostik inom specialicerad endokrin enhet **28**

7.1 Biokemi 28

7.2 EKG och hjärtpåverkan 29

7.3 Viktpåverkan 29

7.4 Värdering av sjukdomens svårighetsgrad hypertyreos 30

7.5 Ögonvärdering 30

7.6 Strumavärdering 32

7.7 Radiologi 33

7.8 Finnålspunktion 33

7.9 Skintigrafi 34

7.10 Diagnossättning 36

7.11 Diagnosbesked 36

7.12 Livskvalitet och hjärntrötthet 37

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

7.13 Hur ser arbetsfördelningen ut mellan specialistläkaren och sjuksköterska vid nybesök - en sammanfattning 39
8. Behandlingsindikation – vilka ska behandlas 40
8.1 Overt hypertyreos 40
8.2 Subklinisk hypertyreos 40
9. Specialiserad vård - Initial tyreostatika behandling 45
9.1 Initial behandling med tyreostatika 45
9.2 Biverkningar 46
9.3 Ögon 48
9.4 Graviditetsaspekter 49
9.5 Patientinformation se specialkapitel 24 50
10. Val av behandling på längre sikt 50
10.1 Val av behandling vid Graves sjukdom 50
10.2 Behandlingsval vid toxisk knölstruma och toxiskt adenom 55
10.3 Val av behandling hos äldre och/eller multipelt sjuka patienter med hypertyreos 57
10.4 Multidisciplinär konferens (MDK) 58
11. Hur behandlingen genomförs 59
11.1 Tyreostatika 12–18 månader 59
11.2 Kirurgi 61
11.3 Radioaktiv jod 66
11.4 Långtidstyreostatika 77
11.5 Stödjande aspekter 77
11.6 Diagnossättning 78
12. Uppföljning efter behandling 79
12.1 Inom specialistvård 79
12.2 Substitutionsbehandling 80
12.3 Dosering efter behandling 80
12.4 Handläggning vid kvarvarande symptom 83
13. Återfall i hypertyreos 83
14. Specialkapitel: Tyreotoxisk kris 84
14.1 Bakgrund och symptom 84
14.2 Värdering av tyreotoxisk kris 85
14.3 Behandling vid tyreotoxisk kris 85
15. Specialkapitel: Graviditet och post partum – särskilda aspekter 89
15.1 Bakgrund 89
15.2 Hantering av endogen hypertyreos 90
15.3 Behandling av endogen hypertyreos 92
15.4 Maternella och fetala hormonnivåer och fetal transmission 95

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15.5 Utökad fosterövervakning ... 98
15.6 Fetal struma, fetal tyreotoxikos och neonatal tyreotoxikos ... 102
15.7 Omvårdnad vid graviditet ... 107
15.8 Post-partumperioden hos mamma ... 107
16. Specialkapitel: Hypertyreos hos barn och ungdomar ... 111
16.1 Bakgrund ... 111
16.2 Etiologi ... 111
16.3 Förekomst ... 111
16.4 Klinisk bild ... 112
16.5 Utredning ... 112
16.6 Behandling ... 114
17. Specialkapitel: Graves orbitopati ... 123
17.1 Bakgrund ... 123
17.2 Kontaktsjuksköterska omvårdnad ... 123
17.3 Riskfaktorer ... 124
17.4 Diagnostik och Monitorering ... 125
17.5 Behandling ... 130
17.6 Utremittering från specialistvården ... 143
17.7 Vårdorganisation ... 144
18. Specialkapitel: Pretibialt myxödem ... 145
19. Specialkapitel: Långtidskonsekvenser och rehabilitering av hypertyreos ... 147
19.1 Bakgrund ... 147
19.2 Kvarstående mentala symptom ... 148
19.3 Endorkin oftalmopati ... 150
20. Specialkapitel: Läkemedelsorsakad hypertyreos ... 154
20.1 Jodinnehållande läkemedel ... 154
20.2 Amiodaroneinducerad tyreotoxikos ... 155
20.3 Litium ... 162
20.4 Immunologisk terapi ... 162
21. Specialkapitel: Sekundär hypertyreos och andra ovanliga orsaker till hypertyreos ... 164
21.1 Sekundär hypertyreos – TSH producerande hypofystumör ... 164
21.2 Tyreoidea hormonresistens och graviditet ... 164
21.3 Hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion mola hydaditosa, chorioncarcinom ... 165
21.4 Extratyroideal hypertyreos ... 165
21.5 Non-autoimmun hypertyreos ... 166
22. Specialkapitel: Toxisk Periodisk Paralys ... 167
22.1 Bakgrund ... 167
22.2 Patogenes ... 167

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

22.3 Klinisk bild ... 168
22.4 Akutbehandling ... 168
22.5 Förebyggande behandling ... 169
23. Specialkapitel: Omvårdnad och patienterfarenheter ... 170
23.1 Information och delaktighet ... 170
23.2 Kontaktsjuksköterska ... 171
23.3 Aktiva överlämningar och transition ... 172
23.4 Omvårdnad vid hjärntrötthet ... 173
23.5 Utbildning av patient och närstående ... 173
23.6 Patientföreningar ... 174
24. Specialkapitel: Patientinformation ... 175
25. Specialkapitel: Hälsoekonomi ... 176
26. Specialkapitel: Sammanfattning kartläggning ... 178
26.1 Sammanfattning av enkät till landets endokrinologer ... 178
26.2 Sammanfattning enkät till fysiker som medverkar vid radioaktiv jod behandling ... 179
26.3 Sammanfattning av registersökning hos SCB, Socialstyrelsen och Försäkringskassan ... 179
27. Specialkapitel: Gapanalys ... 182
28. Specialkapitel: Diagnos och Åtgärdskoder ... 183
29. Specialkapitel: Framtida forskningsområden ... 183
30. Specialkapitel: Kvalitetsregister ... 184
31. Specialkapitel: Kvalitetsindikatorer ... 185
31.1 Tid till nybesök ... 185
31.2 Användning av GREAT+ score ... 186
31.3 Användning av aktivt D-vitamin postoperativt ... 187
31.4 Kontaktsjuksköterska inom tyreoideavården ... 187
31.5 Strukturerarat multidisciplinär verksamhet tyroidea – ögon ... 188
31.6 Användning av CAS – Clinical Activity Score för att värdera aktiviteten vid endokrin oftalmopati ... 188
31.7 Strukturerat arbete med Mental Fatigue Scale (se 17.12) ... 189
31.8 Rehabiliteringsplan för hypertyreos inom primärvården (se 19.1) ... 189
31.9 Långsiktig outcome av patienter utan behov av tyreoideamedicinering efter Graves sjukdom ... 190
31.10 PROM/PREM outcome – livskvalitet/mående jämfört med innan sjukdomsdebuten ... 190
32. Specialkapitel: Den regionala processen för införande och prioritering ... 191
32.1 Det regionala uppdraget gällande införande ... 191
32.2 Prioriteringslistan ... 191
33. Nationell arbetsgrupp för hypertyreos ... 193
33.1 Nationell arbetsgrupp hypertyreos sammansättning ... 193
33.2 Personer adjungerade till NAG hypertyreos ... 193
33.3 Personer som bidragit till olika specialkapitel ... 193

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

33.4 Jäv och bindningar 193
33.5 Vårdprogrammets förankring 194
34. Referenser 195
35. Bilagor 224

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Förkortningar

AIT	Amiodaroninducerad tyreotoxikos
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
ATA	American Thyroid Association
ATD	tyreostatika
B&R	Block and replacement
CAS	Clinical activity score
D3	Dejodinas typ 3
DON	dysthyroid optic neuropathy
DRG	Diagnosrelaterade grupper
DT	Datortomografi
DXA	Bentäthetsmätning
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ETA	European Thyroid Association
EUGOGO	European Group of Graves' Orbotopathy
FNAC	finnålsaspiration
FT3	Fritt T3
FT4	Fritt T4
GD	Graves sjukdom
GO	Graves orbitopati
HCG	Humant chorion gonadotropin
HLA	Human leukocyt antigen
HPT	Hypothalamus-hypofys - tyreoidea
HRQoL	Health related likvskvalitet
I-131	Jod 131 – dvs radiokativt jod
ICD-10-SE-SE	International klassification av sjukdomar och relaterade hälsoproblem 10 revisionen
ICF	klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa
KVÅ	Klassifikation av vårdåtgärder
MDK	Multidisiplinär konferens
MFS	Mental fatigue scale
MMI	Methimazol
MRI	Magnetkameraundersökning
MTNG	Multinodös toxisk nodulär struma
NAG	Nationella arbetsgruppen
NIS	Natrium jodsymporten
NPO	Nationellt program område
PP	Periodisk paralys
PPT	Postpartum thyroidit
PTU	Propyltiouracil
PTH	Parathormon
QoL	Livskvalitet
RAI	Radioaktiv jod
RCC	Regional cancercentrum
RCT	Randomiserad klinisk prövning
RR	relativ risk
RTH	Tyreoideahormon resistens
SCB	Statistiska Centralbyrån
SKR	Sveriges komuner och regioner
SQRPTA	skandinaviskt register för paratyreoidea, tyroidea och binjurekirurgi
SSM	Strålssäkerhetsmyndigheten
ST	Specialist-tjänstgöring

Remissversion

TA	Toxiskt adenom
TNG	Toxisk nodular struma
TPO	Tyreoperoxidas
TRAk	TSH-receptor antikroppar
TRH	Thyreotrpoin releasing hormone
TSH	Tyreoidea stimulerande hormon
TSI	Tyreoidea stimulerande immunoglobulin
UKG	Ultrakardiografi

Remissversion

1. Sammanfattning - Underlag för nivåstrukturering

Här följer en beskrivning av vårdprogrammets huvudsakliga innehåll i ett vårdnivåperspektiv och en orientering om var i vårdprogrammet innehållets rekommendationer beskrivs (vilka kapitel), samt prioriterade indikatorer för framtida uppföljning.

VÅRDNIVÅ A	KVALITETINDIKATOR
Initial utredning, diagnostik och symptomatisk behandling för att korta tiden till specialist kapitel 5	Ledtid remiss till specialist (31.1)
Ångest och Sömnåtgärder kapitel 5	
Rökstopp och vikthantering kapitel 6	
Rehabilitering av kvarstående symptom efter hypertyreos kapitel 19	Användning av MFS (31.7) Fastställande av rehabiliteringsplan (31.8)
Uppföljning efter definitiv behandling med L-T4 ev i kombination med L-T3 kapitel 12	Likvärdig livskvalitet som innan sjukdomsdebuten (31.10)
VÅRDNIVÅ B	
ENDOKRINOLOGI	
Utredning och specifik diagnos kapitel 7	Användningen av CAS (31.6)
Kontaktsjuksköterska kapitel 7 och 23	Kontaktsköterska inom tyreoideavården (31.4)
Vårdplan kapitel 23	
Livskvalitetmätningar kapitel 7 och 19	Användning av MFS (31.7)
Initial behandling kapitel 8–9	
Val av behandling med GREAT (+) score (10.1)	Användningen av GREAT + score (31.2)
Lokala MDK kapitel 10	
Anhörig och närstående utbildning kapitel 23	
Alla som handlägger Graves patienter ska kunna värdera ögonen kapitel 9 och 17	Användningen av CAS (31.6)
Behandling med tyreostatika kapitel 11.1 och 11.4	
Värdering av rehabiliteringsbehov	Användning av MFS (31.7)

Remissversion

kapitel 19	
Uppföljning efter tyreostatika enligt initialt GREATscore kapitel 12	
Preoperativ kalcium – D-vitamin kapitel 11.2	
Uppföljning efter radioaktiv jod för Graves sjukdom kapitel 12	
Återfall av hypertyreos kapitel 13	
HCG-medierad hypertyreos kapitel 15	
TRAK/TSI positivitet under graviditet kapitel 15	
Translation från barn kapitel 23	
Pretibialt myxödem som inte kräver specifik medicinsk behandling kapitel 18	
Läkemedelsutlöst hypertyreos kapitel 20	
Toxisk periodisk paralys kapitel 22	
KIRURGI	
Hemi eller total tyreoidektomi med så låg komplikationsfrekvens som möjligt kapitel 11.2	Användning av aktivt D-vitamin postop efter1 år (31.3)
Kirurgi under graviditet kapitel 15	
RADIOJOD ENHET	
Genomförande av radioaktiv jod enligt individuell dosimetri kapitel 11.3	
Alla som handlägger Graves patienter ska kunna värdera ögonen kapitel 9 och 17	Användningen av CAS (31.6)
Ställningstagande till steroidprofylax kapitel 11.3 och 17	
Aktivitetsnivåer som kräver strålskyddat rum kapitel 11.3	
ÖGON	
Initial bedömning och uppföljning av patient med endokrin oftalmopati kapitel 17	Användningen av CAS (31.6)
Värdering och behandling av dubbelseende	
Synrehabilitering Kapitel 19	
Skelkirurgi kapitel 17	

Remissversion

Ögonlocksplastik kapitel 17	
OBSTETRIK	
Värdera fostertyreoidea och andra tecken till fetal tyreoideadysfunktion	
BARN	
Värdering av neonatal tyreotoxicos kapitel 15	
Utredning och behandling av barn med hypertyreos kapitel 16	
Translation mot vuxen endokrin kapitel 23	
VÅRDNIVÅ C	
ENDOKRINOLOGI	
Behandling av medelsvår och svår endokrin oftalmopati first line kapitel 17	Användningen av CAS (31.6)
Behandling av medelsvår – svår endokrin oftalmopati second line treatment kapitel 17	Användningen av CAS (31.6)
Kontaktsköterska avseende ögonpatienterna med stöd och vårdplan kapitel 17	Kontaktsköterska inom tyreoideavården (31.4)
Kontaktsköterska avseende komplexa graviditeter med vårdplan kapitel 15	Kontaktsköterska inom tyreoideavården (31.4)
Behandlingskrävande pretibilat myxödem kapitel 18	
Regionala MDK avseende ögon och graviditet kapitel 7, 15, 17	Regional MDK ögon (31.5)
Tyreostatikabehandling under graviditet kapitel 15	
Svårbehandlade amiodarone tyreotoxikoser kapitel 20	
Sekundär hypertyreos och ovanliga tillstånd kapitel 21	
KIRURGI	
Tyrodeakirurgi mindre barn	
Akut kirurgi av hypertyroid amiodarone tyreotoxicos kapitel 20	
ÖGON	
Bedömning och behandling av medelsvår och svår endokrin oftalmopati kapitel 17	
Regionala MDK tillsammans med endokrinologi kapitel 17	Regional MDK (31.5)
OBSTETRIK	

Remissversion

Fosterkontroller på tyreostatikabehandlade graviditeter kapitel 15	
Övervakning och behandling av fetal tyreotoxicos kapitel 15	
Övervakning och behandling av fetal hypotyreos kapitel 15	
Regional MDK tillsammans med endokrin och barn kapitel 15	
BARN	
Behandling av barn med neonatal tyreotoxicos	
Regional MDK tillsammans med endokrin och obstetrik	
VÅRDNIVÅ D	
ENDOKRINOLOGI	
Nationell MDK ögon second line treatment kapitel 17	
Nationell MDK obstretrik komplicerad graviditet kapitel 15	
Nationell MDK kring sekundär hypertyreos och ovanliga tillstånd kapitel 21	
ÖGON	
Nationell MDK med endokrin kring second line treatment kapitel 17	
Orbital dekompression	
OBSTRETRIK	
Nationell MDK tillsammans med endokrin kring komplicerad graviditet kapitel 15	
FRISK	
I full remission	Ej i behov av behandling eller uppföljning (31.9) Likvärdig livskvalitet som innan sjukdomsdebuten (31.10)

Remissversion

2. Inledning

2.1 Uppdrag

Det nationella programområdet (NPO) endokrina sjukdomar har gett i uppdrag till den nationella arbetsgruppen (NAG) för hypertyreos att göra ett nationellt vårdprogram för hypertyreos (ökad produktion av hormon från sköldkörteln), samt att identifiera indikatorer för kvalitet och resultat, som kan utgöra grund för nationell uppföljning.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet för hypertyreos täcker vårdkedjan för patienter från första kontakten i primärvården avseende diagnos, vidare till specialicerad vård för behandling och därefter åter till primärvård. Det täcker Graves sjukdom (GD), multinodös toxisk knölstruma (MNTG) och toxiskt adenom (TA), val och genomförande av behandling med betablockad, tyreostatika, kirurgi och radioaktiv jod (RAI), liksom recidiv och kvarvarande hypertyreos-sjukdom. Det täcker också ersättningsbehandling för insufficient tyroideafunktion, vilket är en konsekvens av både kirurgi och behandling med radioaktiv jod. Detta ses också ses hos 23 % av de som fått tyreostatika och gått i remission [1]. Inom ramen för dessa sjukdomar ingåravsnitt om livsstilsfaktorer, sjukskrivning och mående. Specialkapitel finns om Graves orbitopati, pretibialt myxödem, graviditet och amning, thyreotoxisk kris, sekundär hypertyreos, läkemedelsorsakad hypertyreos, barn och ungdomar med hypertyreos, omvårdnad, långtidskonsekvenser av hypertyreos, hälsoekonomi och gapanalys där viktiga framtida forskningsfrågor lyfts fram. Därutöver finns avsnitt om nulägesbeskrivning, Diagnos Relaterade Grupper (DRG), International klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem 10 revisionen (ICD-10-SE) och Klassifikation av Vårdåtgärder (KVÅ) samt kvalitetsindikatorer. Patienternas perspektiv och behov är inkluderat genom hela vårdprogrammet. Thyroiditer ingår inte i detta vårdprogram då det inte är en hypertyreos, utan enbart ger en tyreotoxikos (förhöjda hormonnivåer i blodet).

2.3 Personcentrerade och sammanhållna vårdförlopp

Det finns inget personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp inom hypertyreos.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i hälso- och sjukvårdslagen (HSL 2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls.

God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

sjukvårdslagen. Patientlagen (2014:821) [2]. anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt på begäran eller vid behov, samt vid allvarlig sjukdom information om möjlighet till ny medicinsk bedömning även inom annan region.

Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det så kallade patientrörlighetsdirektivet ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan. Enligt vårdgarantin (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider.

Strålskyddslagen [3] och Strålsäkerhetsmyndighetens Föreskrifter och Allmänna råd [4-6] har följts gällande radiojodbehandlingsdelen.

2.5 Metod

Den nationella arbetsgruppen har arbetat metodiskt enligt inom nationell kunskapsstyrning framtagen process som beskriver hur man tar fram ett nationellt kunskapsstöd. Processen innehåller genomlysning av kunskapsläget, att ta fram rekommendationer samt att skriva kunskapsstödet. I detta ingår även att ta fram en konsekvensbeskrivning samt kvalitetsindikatorer.

2.5.1 Kartläggning av klinisk praxis i Sverige

En kartläggning har genomförts via relevnta register och databaser hos Socialstyrelsen, Statistiska Centralbyrån (SCB), och skandinaviskt kvalitetsregister för paratyreoidea, tyroidea och binjurekirurgi (SQRPTA) samt via en enkät till landets endokrinologer och specialisttjänstgörande (ST)läkare inom området. Detta genomfördes via Svenska Endokrinolog föreningenen och gällde handläggningen av en så kallad indexpatient. Det gjordes även en kartläggning bland fysiker i landet gällande dosberäkningar vid behandlingen med radioaktiv jod och strålskyddsrekommendationer. Deltagarna i NAG hypertyreos definierade också egna frågor där man uppfattade att handläggningen inom landet skiljer sig.

2.5.2 Värdering av befintliga vårdprogram

I arbetet har ingått att kartlägga befintliga internationella, nationella och lokala vårdprogram inom det definierade kunskapsområdet. Dessa har värderats enligt AGREE II – en värderingsmetod för metodkvalitet för vårdprogram [7]. Sju internationella vårdprogram utvaldes att ligga till grund för fortsatt arbete. Dessa var American Thyroid Association (ATA) Hypertyreos 2016 [8], European Thyroid Association (ETA) Hypertyreos 2018 [9], ETA Cordarone 2018 [10], ETA Graves orbitopati (GO) 2016 [11], ETA non-autoimmune diffuse hyperthyroidism 2012 [12], ETA subklinisk hyperthyroidism 2015 [13] och ATA graviditet/

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

amning 2017 [14]. Under arbetets gång tillkom nya uppdaterade internationella vårdprogram inom GO från European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) [15], ETA barn och ungdomar [16] och ETA/ ATA guideline på Graves' orbitopathy från 2022.(referens kommer läggas till). Till grund har även varit European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines 2010 [17].

Relevant litteratursökning kring data publicerad efter det att de valda vårdprogrammen ovan har också genomförts som komplement. Alla deltagare har fått skriftlig och muntlig genomgång kring hur litteratursökning ska genomföras, hur artiklar ska bedömas och hur styrkan i olika rekommendationer ska graderas enligt GRADE systemet[18-21].

2.5.3 Sammanvägning inför rekommendation

Kartläggningen, de valda vårdprogrammen och identiferade frågeställningar har legat till grund för de skrivna rekommendationerna. Varje rekomendation har haft en ansvarig författare. Rekommendation har sedan gåtts igenom med hela gruppen. Inom specialkapitlen arbetades det också gruppvis innan förslag till rekommendationer presenterades. Dessutom vägdes hälsoekonomi, expertuppfattning, patient- och utfallsperspektivet in via sambandskartor (påverkansdiagram) [22] . Feedback mellan gruppens deltagare gavs via email, verkliga och virtuella möten tills ett slutligt manuskript arbetats fram. I situationer av oenighet försöktes, i möjligaste mån, koncensus uppnås. Om det inte var möjligt företogs en omröstning.

Vårdprogram har gjorts med tanken att det kan komma att behövas lokala regionala anpassningar, och att rekommendationerna för ändamålet ska vara väl motiverade som underlag.

2.6 Evidensgradering

Styrkan i en rekommendation indiceras med:

1. Om det är en stark rekommendation som är applicerbar till de flesta patienter i de flesta situationer där nyttan klart överväger risken.
2. Om det är en svag rekommendation eller förslag som inte är applicerbar på varje patient beroende på kontext och patientens värderingar.

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE [18-21]. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna – har inget nytt framkommit i litteratursökningen har vi gått på samma evidensgradering som i de internationella vårdprogram vi utgått ifrån [8-14], men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag ØØØØ
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Remissversion

- Måttligt starkt vetenskapligt underlag ØØØ○
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag ØØ○○
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag Ø○○○
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet på SBU:s webbplats.

2.7 Vårdnivåer

Bokstäverna A-D i rekommendationerna speglar olika vårdnivåer som vi definierat enligt nedan

A. Primärvård inkl kommunal hälso-och sjukvård.
B. Länssjukvård – specialicerad vårdsenhet med god erfarenhet av hypertyreos och möjlighet till multidisiplinär konferens (MDK).
C. Regionsvård - inom sjukvårdsregionen i regel vid universitetssjukhus.
D. Nationell högspecialiserad vård (nationll MDK).

3. Mål med vårdprogrammet

Detta nationella vårdprogram för hypertyreos syftar till att ge vägledning till professionen i vård och handläggning av patienter med hypertyreos för jämlik, kostnadseffektiv, och individpassad vård utgånget från patienternas behov. Målet med vårdprogrammet är således att ta fram evidensbaserade rekommendationer av samtliga steg i den process som patienter med olika former av hypertyreos går igenom, från diagnos till långtidsuppföljning. Vårdprogrammet ska vara framåtblickande och styra mot en bättre vård för patientgruppen. För att harmonisera vården är målet att i framtiden kunna följa denna utveckling genom framtagna kvalitetssindikatorer.

Remissversion

4. Bakgrund, orsaker och risker

4.1 Bakgrund

Hypertyreos beror på en förhöjd endogen produktion av tyroideahormoner. I den absoluta majoriteten av fallen så beror det på en ökad produktion av hormon från sköldkörteln, men kan också uppkomma vid sällsynta tillstånd som sekundär hypertyreos, eller annan endogen produktion som vid mola hydatidosa eller ektopiskt tyroideavävnad.

Tyroidea stimulerande hormon (TSH) producerande hypofystumörer har en incidens på 0,15/ miljon invånare [23] och det föreligger således 1–2 fall per år i Sverige i genomsnitt. Dessa tillstånd utgör dock differentialdiagnoser till den primära hypertyreosen och beskrivs översiktligt i specialkapitlet om sekundär hypertyreos och andra orsaker till hypertyreos som också inkluderar aktiverande (TSH) receptormutationer (se kapitel 21). TSH-producerande hypofystumörer beskrivs detaljerat i vårdprogrammet för hypofystumörer som finns på webbplatsen för Kunskapsbanken, Cancercentrum [24].

4.2 Orsaker

Primär hypertyreos utgörs i huvudsak av Graves sjukdom (GD), multinodös toxisk nodulär struma (MTNG) eller solitärt toxiskt adenom (TA).

Eftersom Sverige är ett jodsufficient land [25, 26], så domineras bilden av GD med en årlig incidens på 21/100 000 invånare följt av MTNG på 4.3/100 000 inv och TA på 1.8/ 100 000 inv [27, 28]. Detta motsvarar ca 2800 individer varje år i Sverige som får diagnosen overt hypertyreos, dvs när både FT4 och/ eller FT3 är förhöjt kombinerat med lågt tyreotropin (TSH). Utöver detta insjuknar 450 individer med subklinisk hypertyreos – där FT4/FT3 ännu inte har stigit över referensgränsen – men TSH är sänkt [27]. Mellan 40-50 % av MTNG och TA fallen motsvaras av subkliniskt sjukdom, medan detta utgör 6% hos GD [27]. Detta innebär sammantaget ca 3200 individer nyinsjuknar varje år och handläggs inom den svenska vården. Vårdtyngden påverkas dessutom av följande: patienter med tyreostatikabehandlad GD recidiverar i 50 % av fallen [1, 29], 5-10 % av patienterna med GD utvecklar en signifikant endokrin oftalmopati, 20 % av de som får radiojodbehandling behöver ytterligare en behandling [1], 2/3 av patienterna kommer att landa i ablativ behandling [1] och 2/3 av patienterna kommer att behöva uppföljning med livslång sköldkörtelhormonersättning [1]. Det har estimerats att livstidsrisken är 3 % för kvinnor och 0,5 % för män att insjukna med GD [27]. Peak åldern för insjuknande i GD är mellan 30–60 års ålder medan MTNG och TA ökar med stigande ålder [27, 28]. Sjukdomen drabbar således många i arbetsför ålder. Majoriteten är kvinnor [27, 28].

4.3 Risker med hypertyreos

Epidemiologiska studier har visat en stark genetisk påverkan på utvecklandet av GD och med en ansamling inom vissa familjer. Framförallt har CTLA-4 och human leukocyt antigen (HLA) klass II gener i många studier visat sig ge ökad risk för GD [30].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Tvillingstudier visar att genetiken står för 80 % bland de som insjuknar med GD [31], medan omgivningsfaktorer som rökning, högt jodintag, stress, graviditet också predisponerar för GD [32-35]. Etnicitet är också en faktor av betydelse [36], men om det beror på genetik, ändrad jodmiljö eller den stress som det ofta är förknippat med att byta land är oklart. MTNG är starkt kopplat till jodbrist [33].

GD är en autoimmun sjukdom där autoantikroppar riktade mot TSH receptorn (TRAk) stimulerar den till överproduktion. Diagnosen ges med mätning av TRAk i 95 % av fallen [27], i resterande behövs en skintigrafi för adekvat diagnos.

GD har flera extrathyroidala manifestationer. Den mest vanliga är GO som påverkar upp till 60 % av patienterna med GD [37], men är klinisk relevant i 25-40 % av fallen [38] och synhotande i 3-5 % [39]. En riskfaktor som delas mellan Graves och oftalmopati är rökning. Andra associerade riskfaktorer är iatrogen hypotyreos [40], behandling med glitazoner [41] och behandling med radioaktiv jod [42]. Hjärntrötthet, ångest och depression förekommer hos patienter med GD lång tid efter det att hormonnivån normaliserats och kan inte förklaras av ögonpåverkan [43]. Andra komplikationer vid GD är försämrad livskvalitet (QoL) [44], kraftig viktuppgång, utveckling av diabetes [45] och risk för permanent hypotyreos [1]. Eftersom sådana komplikationer också är ett stort kliniskt problem, så kräver detta område större uppmärksamhet i framtiden vilket avspeglas i detta vårdprogram.

Hypertyroidism är beskrivet med en ökad dödlighet [46, 47]. Mortaliteten är högre vid TNG [27], till följd ut av att 1) hypertyroidism är 5 gånger vanligare hos kvinnor än hos män 2) prevalensen ökar från approximativt 1.3 % till 4-5 % hos äldre kvinnor, 3) toxis< knölstruma (samlingsnamn för MNTG och STA, TNG) orsakar vanligtvis mildare hypertyroidism, men har ofta en signifikant länge tid fram till diagnos och behandling än GD, 4) TNG är vanligare hos äldre människor över 50 år, medan incidensen är högst bland GD patienter i yngre åldrar. Men det föreligger dessvärre kunskapsluckor avseende om etiologin påverkar dödligheten, vad som är skälet till den ökade dödligheten, om behandlingssättet påverkar, om återkommande återfall eller andra associerade sjukdomar, som tex diabetes typ 1 påverkar utfallet [46].

Vid obehandlad hypertyroidism är förmaksflimmer och fladder vanligare än hos eutyroida individer (normal ämnesomsättning) [48, 49]. Det finns också en ökad frekvens av hjärtsvikt, [50] och stroke [51, 52] som kan vara sekundärt till förmaksarytmierna vid hypertyroidism. Efter behandlingen när patienterna återfår eutyroidism, med eller utan ersättningsbehandling med L-thyroxin, är fortfarande förmaksflimmer, möjligen ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och stroke vanligare samt en ökad risk för lungembolism [53, 54].

Dessutom kan långtidskonsekvensen påverkas av komplikationer till GD. Hyperthyroida patienter har en högre risk för långtidssjukskrivning än kontroller [55, 56], särskilt om de drabbas av orbitopati med dubbelseende [55-57]. Hos en tredjedel av patienterna med hyperthyroidism, påverkas arbetsförmågan på lång sikt. Det föreligger en ökad frekvens av förtidspension [56] och 21 % bland patienter med GO går på psykoterapi [57]. De mentala symptomen vid GD är också en utmaning som bör uppmärksammas.

Remissversion

Depression, ångest och hjärntrötthet är vanligare hos person med GD än hos sköldkörtelfriska kontroller [43]. Enligt svensk data [43], så drabbar dessa symptom en tredjedel av de 2100 patienterna som diagnosticeras med GD varje år i Sverige [28]. Det är viktigt både för patienter och för läkare att få mer förståelse kring de bakomliggande mekanismerna kring de mentala symptomen, eftersom det för närvarande inte finns någon annan medicinsk behandling än att lära sig leva med tillståndet. Livskvalitet (QoL) kan påverkas under en mycket lång tid hos visa patienter med GD [58, 59].

Ur ett patientperspektiv: Patienterna uttrycker en stark vilja och ett behov av att ta del av information om vad vården kan erbjuda. Att det finns ett behov av att bli lyssnad till och att mötas med förståelse. En viss oro uttrycks för att den vård som finns inte ges till alla på grund av olika kunskap och kompetens. Delaktighet i sig upplevs bidra till informationen om den förväntade kvaliteten som ges i vården. Ett behov av digitala e-tjänster för information och delaktighet beskrivs. Även att forskning och nya läkemedel inger hopp och blir spridda om sjukdomen.

Remissversion

5. Primärvård - Tidig utredning, behandling, och remiss

5.1 Målet med behandlingen

För risker med hypertyreos se kapitel 4.3. Målet med behandlingen av hypertyreos är att öka överlevanden, minska komplikationer, öka funktionsgraden samt förbättra livskvaliteten och patientupplevelsen. Konsekvenserna av behandlingen kan ses både ur det korta och i det långa perspektivet.

Under sjukdomens gång kan långtids-utfallet modifieras. Hur väl patienten påverkar sin livsstil, valet av behandling, hur behandlingen genomförs, och sjukvårdsorganisation med tex kombinerade ögon- tyroidea-kliniker påverkar direkt sjukdomsåterfall, L-thyroxin behandlingsfrekvens, biverkningar, uppnådd euthyroidism och behandling av komplikationer. Dessutom påverkar vårdens tillgänglighet, informationsutbud och personcentrering direkt trygghet, patientupplevelse och patientens förmåga att hantera sin sjukdom. Detta ger avtryck i en bättre livskvalitet (QoL) och förhoppningsvis en minskad sjukvårdsbörda.

5.2 Första linjens värdering

5.2.1 Värdering av svårighetsgrad

Rekommendationer

1. Vid bekräftad hypertyreos bör patienter skyndsamt remitteras till endokrinologisk mottagning särskilt om hypertyreosen är uttalad, ögonpåverkan förekommer eller om samtidig graviditet föreligger (se nedan angående dessa tillstånd). Detta gäller också patienter med hög ångestnivå eller mycket låg livskvalitet. 1, ØØ○○, vårdnivå A.
2. Patient med hjärtpåverkan, till exempel hjärtsvikt eller snabbt förmaksflimmer samt vid mycket uttalad hypertyreos/hotande tyreotoxisk kris med allmänpåverkan, cerebral påverkan, svår muskelsvaghet, temperaturstegring eller dehydrering, bör remitteras till medicinsk akutmottagning för eventuell sjukhusinläggning. 1, ØØ○○, vårdnivå A.
3. Redan på primärvårdsnivå bör strukturerad patientinformation om sjukdomstillståndet ges 1, ØØ○○, vårdnivå A.
4. Diagnoskod ICD-10-SE E05.9 (eller E05.0 om positiv TRAk).

Graden av symptom varierar mellan patienter. Yngre individer med overt hypertyreos uppvisar ofta klassiska symtom: värmeintolerans, svettningar, hjärtklappning, viktnedgång, tremor, nervositet, oro och ångest, medan patienter med subklinisk sjukdom och äldre patienter oftare har en mer monosymtomatisk sjukdomsbild med till exempel

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

förmaksflimmer [60]. Patienten behöver få gehör för sin upplevelse och konsultationen bör vara tydligt personcentrerad [61, 62].

Tyroideahormon bör mätas frikostigt. Utom vid extremvärden råder det dålig parallellitet mellan uppmätta nivåer och hypertyreosens svårighetsgrad [63]. Även struma, obstruktiva symptom, pretibiala ödem och GO förekommer också utan tydlig koppling till hypertyreosens svårighetsgrad. Bedömning av svårighetsgraden baseras främst på patientens anamnes och på den kliniska undersökningen [64].

Anamnesen bör belysa förekomst av symptomen ovan, men även ögonsymptom, mens-rubbning, hyperdefekation, dysuri, gynekomasti, erektil dysfunktion och livskvalitet. Misstanken stärks om det föreligger: tachycardi, tremor (och hyperreflexi), exoftalmus (angående ögonundersökning se 5.2.2), pretibiala ödem, tyroideaförstoring och viktnedgång.

Långtids-EKG och ultrakardiografi (UKG) kan behöva genomföras, speciellt hos äldre patienter och specifik terapi för samtidig koronarsjukdom, hjärtsvikt och förmaksarytmier bli aktuell, utöver sedvanlig behandling med betabolockerare, se 5.3.1. Vid förmaksflimmer behöver även antikoagulantiabehandling övervägas [65]. Kompletterande utredning får dock inte fördröja behandlingen av hypertyreosen.

Ur ett patientperspektivt: Behov finns av att få tid till att fritt berätta om sin upplevelse, sina tankar och oro. Liksom läkarens återkoppling med en övergripande sammanfattning. Ur patientens perspektiv lyfts som referens fram exempelvis – den så kallade tre-stegsmodellen för patientcentrerad konsultation [66].

5.2.2 Värdering av ögonsjukdomen inom primärvården

Rekommendationer

5. Vid känd eller misstänkt hypertyreos bör anamnestiska uppgifter kring synfunktion, dubbelseende, gruskänsla, tårflöde, ljuskänslighet samt retrobulbär smärta spontant eller vid blickändring penetreras och dokumenteras. 1 ØØØO, vårdnivå A.
6. Vid känd eller misstänkt hypertyreos bör ögonen undersökas med avseende på konjunktival injektion, kemos, exoftalmus, ögonlocksödem, synskärpa och motilitet. Variablerna bör dokumenteras var och en för sig. 1 ØØØO, vårdnivå A.

Ögonsymptom bör föranleda yttre inspektion, visus samt bedömning med ögonmikroskop. Vid remiss av patient med misstänkt endokrin oftalmopati bör samtliga anamnestiska och statusmässiga variabler anges i remissen liksom utvecklingen över tid av tillståndet. Särskilt viktigt är det att ha gjort en syntest om patienten rapporterar sämre syn eftersom det kräver en snabbare handläggning och kunskapen är viktigt vid prioriteringen av remissen.

Endokrin oftalmopati bör följas upp inom specialiserad vård intill dess att tillståndet läkt ut. För primärvårdens roll vid utläkning, se kapitel 16.6. Ögonsjukdomen kan uppträda långt efter GD och man bör vara uppmärksam på ev tidigare GD när någon söker för ögonbesvär. Ögonbesvären kan också recidivera. Då oftalmopati har en låg incidens och symptom och fynd kan vara svåra att värdera, särskilt ifall då oftalmopatin debuterar före en klinisk

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

hypertyreos, syftar dessa rekommendationer till att minska risken att måttlig till svår oftalmopati missbedöms i ett tidigt skede.

5.2.3 Biokemisk evaluering inom primärvård

Rekommendationer

7. TSH är förstahandsanalys vid misstänkt hypertyreos. Vid stark misstanke bör analysen kompletteras med S-fritt T4, annars bör ett sänkt S-TSH föranleda sådan komplettering. 1, ØØØØ, vårdnivå A.
8. Vid ett TSH <0.1 eller TSH 0,1–0,4 mIU/L i kombination med förhöjt FT4 bör remiss till endokrinolog utfärdas direkt. TRAk (och ev FT4) kompletteras redan i primärvården. 1, ØØØØ, vårdnivå A.
9. En subklinisk hypertyreos med TSH 0.1–0.4 bör omkontrolleras efter en månad tillsammans med TRAk (se kapitel 8.2 Subklinisk hypertyreos). 1, ØØØØ, vårdnivå A.
10. TRAk bör mätas redan i primärvården för differentialdiagnostik vid Graves sjukdom, så att remissflödet snabbas upp 1, ØØØØ, vårdnivå A.

Diagnosen hypertyreos baseras på biokemiska funktionstest. Vid overt hypertyreos är S-TSH supprimerat (<0.1 mIU/L) eller lågt, och serumkoncentrationen av FT4 och/eller FT3 är förhöjda. Vid avsaknad av ett TSH-producerande hypofysadenom, tyreoideahormonresistens eller närvaro av interfererande antikroppar, utesluter ett normalt S-TSH diagnosen hypertyreos. Förhållandet mellan FT4 och TSH är invers log-linjärt, vilket innebär att små förändringar i FT4 resulterar i relativt stora förändringar i TSH, som är betydligt mera känsligt än att bestämma nivåerna av FT4 och FT3. Av tyreoideahormonanalyserna har TSH den högsta sensitiviteten och specificiteten [67] och bör användas som screeningtest [68].

GD beror på en autoimmun stimulering av TSH-receptorn som resulterar i hypertyreos. Diagnosen baserar sig på förekomsten av TRAk [69], som förekommer vid 95 % av alla patienter med GD. TRAk antikroppar kan vara antingen stimulerande, blockerande eller neutrala. Vid hypertyreos dominerar de stimulerande formerna och TRAk-metoden låter oss endast mäta de totala antikroppsnivåerna, vilket kan ge ett missvisande resultat vid samtidig förekomst av neutrala/ blockerande antikroppar [70]. Prevalensen av blockerande antikroppar i prov från patienter med Graves sjukdom är 4,2 % [70]. De stimulernade formerna mäts med TSI. I de fall vi inte kan påvisa TRAk eller TSI behöver vi gå vidare med en skintigrafi. Detta ordineras från specialistvården liksom TSI.

5.3 Tidig allmän behandling

5.3.1 Betablockad

Rekommendationer

11. Betablockerare bör ges till alla patienter med symptomgivande tyreotoxikos, speciellt till äldre och vid en hjärtfrekvens överstigande 90 slag/min förutsatt att det inte föreligger kontraindikationer 1, ØØØØ, vårdnivå A.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

12. I första hand väljs en kortverkande betablockare: propranolol (10–40 mg x 3–4). I andra hand rekommenderas en långverkande betablockerare: atenolol 25–100 mg 1x1-2 eller metoprolol 25–50 mg x 2–3. Målpuls är en hjärtfrekvens <80 slag/min. 1, ØØ○○, vårdnivå A.
13. Dosen av betablockad är individuell och baseras på det kliniska svaret. Patienter kan instrueras att självmonitorera sin puls och att, i takt med klinisk förbättring, successivt trappa ned betablockaden. Bradykardi och lägre blodtryck ska undvikas. 1, ØØ○○, vårdnivå A.

Betablockerare har effekt på alla symptom orsakade av en ökad betaadrenerg aktivitet så som hjärtklappning, tremor, ångest och värmeintolerans och förbättrar dessutom livskvaliteten [71]. De saknar effekt på viktnedgång och förkortar inte sjukdomsförloppet.

Behandling med betablockerare bör initieras tidigt om inga kontraindikationer föreligger. Särskilt äldre och patienter med hjärtfrekvens överstigande 90 slag/minut har stor nytta av betablockadbehandling [8]. Propranolol, som är en kortverkande och icke-selektiv betablockerare, är mest beprövat. Rekommenderad dos är 10–40 mg 3–4 ggr dagligen, men högre doser kan pga ökad första-passagemetabolism i levern krävas. Högre doser (>160 mg/dag) kan även ha en hämmande effekt på den perifera omvandlingen av T4 till T3. I andra hand rekommenderas en långverkande betablockerare som atenolol (25–100 mg 1x1-2) eller metoprolol (25-50mg x 2–3) [8, 9].

Dosen av betablockare anpassas till det kliniska svaret. Patienter bör instrueras att själva mäta sin puls och i takt med klinisk förbättring successivt trappa ned betablockaden. Icke selektiva betablockare är i regel kontraindicerade vid astma, men vid mildare former kan en kardioselektiv betablockerare såsom bisoprolol med försiktighet användas om en lägre hjärtfrekvens eftersträvas. Vid kontraindikation mot betablockad kan i stället kalcium-flödeshämmare (verapamil eller diltiazem) övervägas [8].

5.3.2 Sömn, ångest, oro

Rekommendationer

14. Vid omfattande sömn-, ångest-, oro-symptom bör distriktsläkare följa upp patienten och initiera specifik behandling om behandling med betablockad inte har tillräcklig effekt 1, ØØ○○ Vårdnivå A.
15. Vid behov av stöd bör detta ges redan i primärvården 1, ØØ○○ Vårdnivå A.

Symptomatologin vid hypertyreos påverkar ofta livssituationen. En rad kognitiva symptom kan uppstå, men också sömnstörning och ångest. Stress, ostrukturerat arbete, trötthet och konfliktbenägenhet kan också bidra till ett psykiskt illabefinnande. I de fall där betablockad inte ger tillräcklig lindring av symptomen föreslås behandling enligt samma princip som för sömnstörning respektive ångestsyndrom utan konstaterad somatisk sjukdom [72-76], med den skillnaden att det finns god förhoppning om att det blir en kortvarig behandling och att risken för toleransutveckling samt beroende därmed är mindre.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

För råd gällandes preparat och doser hänvisas till respektive regions egna läkemedelsråd. Behandlande läkare inom primärvården bör ta ställning till sjukskrivning hos arbetande patienter.

5.3.3 Mild endokrin oftalmopati

Rekommendationer

16. Vid mild endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp och v.b. erbjudas stöd för detta 1, ØØØ○ vårdnivå A.
17. Vid mild endokrin oftalmopati bör patienten erbjudas/ rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av externa symptom som t.ex. gruskänsla och tårflöde. Patienten kan behöva pröva sig fram till lämpligt preparat. 1 ØØ○○, vårdnivå A.
18. Patienten bör informeras om egenvård i form av ex högläge, solglasögon för att lindra symptom såsom periorbitalt ödem eller ljuskänslighet. 2 ØØ○○, vårdnivå A.
19. Patienten bör erbjudas patientinformation redan i primärvården.
20. Endokrin oftalmopati bör diagnossättas som H06.2 i kombination med E05.0.

Endokrin oftalmopati förekommer i närmare 50 % av fallen och i de flesta fall är den mild. Bara 5–10 % av patienterna utvecklar en moderat-svår form som kräver mer specifik behandling. Besvären vara omfattande, även om sjukdomens aktivitet och svårighetsgrad är mild. Särskild observans måste finnas för allvarliga symptom som opticus-påverkan, dubbelseende eller cornela sår till följd av uttorkningseffekter. Vid endokrin oftalmopati förekommer ofta en ökad tårögdhet både pga att ögat blir torrt då ögonspringan är vidgad, och att tårarna rinner i väg. Tårsubstitut kan lindra symptom som grus, skav, och värk. Patienterna bör droppa sig frekvent och ibland kan en mer en högviskös form av droppar eller salva vara till hjälp till natten. Ofta får patienterna pröva sig fram till vilka ögondroppar som fungerar bäst just för dem.

Eftersom patienterna ofta är ljuskänsliga, så bör hen få information om att solglasögon kan lindra. Högre läge av huvudet under natten (en extra kudde, några böcker under huvudsängändan) kan också minska den periorbitala svullnaden.

Rökstopp bör vara ett gemensamt mål. En rökande patient har högre risk att utveckla ögonsymptom [77], rökning ökar också risk för att ögonen försämras [42], och rökare svarar sämre på behandling för den endokrina oftalmopatin än icke-rökare [78].

En patient med misstänkt endokrin oftalmopati utan samtidig hypertyreos bör remitteras till ögonklinik för diagnossättning och differentialdiagnostik. Vid mild form av endokrin oftalmopati och hypertyreos skrivs remiss till endokrinolog, eftersom oftalmopatin då inte behöver följas av ögonläkare. Vid misstanke om mer uttalad endokrin oftalmopati bör remiss skrivas både tll endokrinolog och ögonläkare, särskilt vid misstanke om visuspåverkan.

Specifik behandling utöver ovanstående är inte aktuell på primärvårdsnivå. Se i övrigt kapitel 9:3 och specialkapitlet om ögon kapitel 17.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

5.3.4 Sjukskrivning

Rekommendationer

21. Sjukskrivning bör vid behov startas inom primärvården 1, ØØ○○ Vårdnivå A.
22. Vid diagnos av GD bör patienten erbjudas 4 veckors heltidsjukskrivning räknat från det att behandlingen inleds. Sedan bör successiv återgång till arbetet övervägas 1, ØØ○○ Vårdnivå A.
23. Vid svår tyreotoxikos kan patientens arbetsförmåga vara påverkad under längre tid och temporärt-byte till andra arbetsuppgifter bör då övervägas. 1, ØØ○○ Vårdnivå A.
24. Vid komplikationer till GD kan särskild rehabiliteringsplan behövas och då sker sjukskrivning på individuell bas. 1, ØØ○○ Vårdnivå A.

Det är viktigt att vid första besök ta upp och diskutera hur sjukdomen påverkar arbetet. Sjukskrivning bör erbjudas utifrån en individuell bedömning. Utgå från rekommendation i Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd (E05). Förekomst av ögonsymtom, psykiatrisk samsjuklighet liksom om patienten har ett arbete med särskild fysisk eller psykisk belastning kan göra återhämtningstiden längre och endokrin oftalmopati kan innebära behov av arbetsanpassning.

Funktionspåverkan är ofta tydlig, särskilt som patienterna ofta har haft successivt tilltagande sjukdomssymtom 1–3 (-6) månader innan diagnos. Aktivitetsbegränsningen innebär ofta svårigheter att hantera stress och andra psykologiska krav, fokusera uppmärksamhet, fatta beslut och att företa sig multipla uppgifter. Ofta påverkas också förmågan att bibehålla och hantera interaktioner med andra människor. Fysiskt gör den nedsatta uthålligheten att patienter har svårt att lyfta och bära föremål. Vid uttalad tyreotoxikos föreligger initialt också en påverkan att använda handens finmotorik.

För sjukskrivning under längre tid >3 månader efter insatt thyreostatika behandling kan rehabilitering behöva initieras, se långtidskonsekvenser av hypertyreos kapitel 19.

Ur ett patientperspektiv: Individuella behov av längre tids sjukskrivning finns och särskilt behov av stöd från läkaren och annan vårdkontakt uttrycks runt detta. Framför allt vid långvarig ögonproblematik.

5.3.5 Fysisk träning

Rekommendationer

25. Hårdare fysisk aktivitet bör undvikas till dess tyreoideahormonnivåer normaliserats (4 veckor) 1, ØØ○○, Vårdnivå A.
26. Om uttalad tyreotoxikos (T3 >20, FT4 >50 pmol/L) bör hårdare fysisk träning undvikas 6–8 veckor 1, ØØ○○, Vårdnivå A.
27. Intyg till patienten kan behöva ges att frysa ex gymkort, se bilaga 1.

Avseende återgång till fysisk aktivitet är det viktigt med individuellt anpassad information. Intyg bör skrivas för att ”frysa” gymkort en period på 4–8 veckor (se bilaga 1). Informationen behöver anpassas till patientens grundförutsättningar, dvs vilken konditionsnivå som förelåg

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

innan insjuknandet. Försämrad fysisk kapacitet beror inte bara på hjärtpåverkan/tackykardi utan också abnormal funktion av respiratoriska muskler, samt minskad muskelmassa och försämrad muskelstyrka [79].

Det är viktigt att gå igenom och förklara för patienten att så länge som tyroideahormonnivån är förhöjd kan muskler inte byggas och träning leder endast till ökad muskeltrötthet/nedbrytning. Var öppen för att avstå från fysisk träning är olika påfrestande för olika patienter. Det finns också en koppling mellan hård fysisk aktivitet i initiala skedet och tyreotoxisk periodisk paralys, se specialkapitel 22.

5.4 Sammanfattning - Vad ska distriktsläkaren göra vid ett lågt TSH?

- Boka in patienten för besök/video/telefon.
- Värdering av status: puls, bedömning av hjärta/ lungor, sköldkörtel, ögon.
- Värdering av sjukdomsdurationen.
- Värdering av sjukdomens svårighetsgrad.
- Värdering kring om det rör sig om subakut thyroidit.
- Ställningstagande till EKG.
- Puls, blodtryck.
- Ställningstagande till betablockad.
- Ställningstagande till omkontroll av FT4, TSH se 5.3.2.
- Kontroll av TRAk (ska göras på alla).
- Ställningstagande till sjukskrivning.
- Utdelande av patientinformation hypertyreos – vid positivt TRAK, ge patienten information om Graves sjukdom se specialkapitel 24.
- Ställningstagande till remiss till endokrinolog (remissen bör innehålla information om nivå av tyreoideaprover, TRAk-nivå, sjukdomsduration, svårighetsgrad av sjukdomen, hjärtpåverkan, ögon, betablockad, övriga sjukdomar, sjukskrivning).

5.5 Ledtider

Rekommendationer

28. Vid högaktiv hypertyreos, hjärtpåverkan eller påtaglig ögonpåverkan bör patienten ses på endokrin specialistmottagning inom 1 vecka. Övriga patienter med overta hypertyreoser bör ses inom 2 veckor och subklinisk hypertyreos inom 4 veckor. Uppföljande besök bör ske efter 5–12 veckor.
29. Optimal ledtid till operation är efter 3 månaders euthyroidism, om påtagliga ögonsymptom föreligger bör den tiden förkortas till 1–2 månader förutsatt att euthyroidism uppnåtts. Vid en hypertyreos där situationen inte går att hantera medicinskt bör kirurgisk konsultation ske subakut.
30. Ledtid till radioaktiv jod bör vara 6 veckor.

Remissversion

31. Patienter med medelsvår GO med förmodat steroidbehov bör ses av ögonläkare inom 2 veckor och vid påtagligt synhot inom 1 vecka. Övriga bedömningar bör ske inom 6 veckor.

6. Levnadsvanor

6.1 Rökning

Rekommendation

32. Alla nya Graves patienter uppmanas till rökstopp 1, ØØØØ, vårdnivå A.

Alla nya Graves patienter uppmanas till rökstopp då det ökar chansen till snabbare utläkning av GD samt minskar risk för oftalmopati [42, 78]. Om aktiv måttlig till svår oftalmopati så svarar dessa patienter sämre på immunosuppresiv behandling samt sämre svar på retrobulbär strålbehandling [78]. Rökning ökar dessutom risken att utveckla oftalmopati efter radiojodbehandling [42].

Det räcker inte bara med att uppmana till rökstopp, utan praktiskt stöd och handledning bör erbjudas från primärvården.

6.2 Stress

Rekommendation

33. Tänk på den ökade risken att återinsjukna i samband med stressfyllda händelser när det är dags att sätta ut tyreostatika 2, ØØOO, vårdnivå B.

Stress definieras som den psykofysiologiska reaktionen som uppkommer när omgivningens påfrestning överskrider individens adaptiva förmåga. Autoimmuna sjukdomar är en heterogen grupp, men innebär en förlust av självtolerans mot vissa antigener. Genetiska faktorer liksom omgivningsfaktorer samspelar och leder till en kaskad av händelser som utmynnar i en sjukdomsdebut [80].

En svensk studie visade att traumatiska händelser var vanligare året innan insjuknandet i hypertyreos jämfört med sköldkörtelfriska kontroller [34]. Det finns även observationella studier som visar att vissa patienter insjuknar i efterförloppet av stressfyllda händelser [81]. Det verkar också som stressfyllda händelser korrelerar med TRAk, liksom för att recidivrisken ökar om psykologiska stressorer kvarstår [82]. Några placebo-kontrollerade studier finns inte.

Stress förknippas med sjukdomsdebut också vid reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus, inflammatorisk tarmsjukdom, multipel skleros med flera andra autoimmuna tillstånd, liksom vid Graves sjukdom. Vid ett stresspåslag frisätts katekolaminer och kortisol, som påverkar inerta och adaptiva immunsystemet [80].

Denna koppling lyfter fram behovet av stöd i sjukdomsprocessen och att man beaktar tillfället när man sätter ut tyreostatika så att så bra förutsättningar som möjligt finns för ett

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

stabilt liv. Patienten bör också informeras om att beakta risken för recidiv i samband med framtida livshändelser.

7. Diagnostik inom specialicerad endokrin enhet

7.1 Biokemi

Rekommendationer

34. Prover med TSH, FT4 och FT3 bör kontrolleras om efter inkommen remiss. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
35. Inför första nybesök bör, utöver tyreoidaprover, (och TRAk om det inte är taget i primärvården), Hb, LPK, neutrofiler, TPK, natrium, kalium, kalcium, kreatinin och leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, bilirubin) samt HbAIc tas. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
36. Tyreoidea stimulerande immunoglobulin (TSI) kan komplettera diagnostiken av Graves sjukdom för att ge ökad sensitivitet särskilt i situraioner med negativt TRAk 1, ØØ○○, vårdnivå B.
37. Ännu finns inte underlag för att frångå användningen av TRAk vid uppföljningen av Graves sjukdom, 1, ØØØØ, vårdnivå B.
38. Differentiering av TRAks funktionalitet bör värderas vid Graves sjukdom under graviditet samt vid extra thyroidala manifestationer dvs både TRAk och TSI bör kontrolleras, 2, ØØØ○, vårdnivå C.

Metoderna för att bestämma FT4 är mera tillförlitliga än för FT3. Den diagnostiska träffsäkerheten för de fria hormonanalysen är högre än för de totala nivåerna. De totala T4 och T3 har endast plats vid interferens-diagnostik och vid utredning av bärarproteinrubbningar. Vid stark klinisk misstanke om hypertyreos ökar den diagnostiska träffsäkerheten om S-TSH, FT4 [8, 9], och FT3 analyseras redan vid den initiala evalueringen.

För att utesluta andra eventuella samtidiga autoimmuna sjukdomar bör vid misstänkt eller konstaterad hypertyreos även natrium, kalium, kalcium, kreatinin samt HbA1c kontrolleras (eventuellt även B12). Även LPK (inklusive neutrofiler), TPK och leverstatus (ASAT, ALAT, ALP och bilirubin) bör kontrolleras vid nybesök till endokrinolog eftersom de kan påverkas vid tyreostatikabehandling.

En ny immunoassay, TSI, är designad för att påvisa enbart de stimulerande antikropparna och har till högre sensitivitet än TRAk vid diagnostik av hypertyreos [83, 84]. I en studie med 81 patienter var frekvensen av diskordanta TSI och TRAK 15 % [85]. Även om TSI är validerad biokemiskt med hög sensitivitet 97 % och specificitet 98 % [86], så saknas studier som värderar i vilka kliniska situationer man har nytta av TSI i övriga situationer. Preliminära data talar dock för att vissa patienter kan få initial diagnos av Graves sjukdom med TSI då TRAk är negativ. Att lägga till TSI i den diagnostiska algoritmen vid diagnostik av Graves sjukdom gav 46 % kortare utredningstid och sparade 47 % av kostnaden [87]. I föreliggande internationella guidelines [8, 9] rekommenderas både TRAK och TSI vid graviditet och

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

endokrin oftalmopati. Detta beror på att TSI kan prediktera fetal och neonatal hyperthyroidism [88, 89] och kan användas för att följa extratyreoideala manifestationer av Graves sjukdom [90-92].

Rekommendationen är därför att TRAK analyseras på vårdcentral inför remiss av patient med hypertyreos och att TSI tas i samband med besöket hos endokrinologen. Eftersom funktionaliteten av TSH receptor antikroppen kan slå om under graviditet [89] och ge fetal/ neonatal hypothyreos följs både TRAk och TSI under graviditet. Både TRAK och TSI tas också vid GO.

7.2 EKG och hjärtpåverkan

Rekommendationer

39. EKG bör övervägas för alla patienter, särskilt hos patienter äldre än 65 år och de patienter som vid auskultation har oregelbunden hjärtrytm 1 ØØØØ Vårdnivå A.
40. Vid tyreotoxikos med samtidigt förmaksflimmer bedöms indikation för antikoagulation i enlighet med CHA2DS2-VASc score 1 ØØØO Vårdnivå A.

Vid obehandlad hypertyreos föreligger ofta sinustakykardi. Det är ökad risk för förmaksflimmer vid hypertyreos, särskilt hos patienter äldre än 65 år [93]. Vid nydiagnostiserat förmaksflimmer och samtidig tyreotoxikos bedöms strokerisk och indikation för antikoagulation i enlighet med samma principer som för övriga patienter med förmaksflimmer; med stratifiering baserad på CHA2DS2-VASc score [564, 565, 566]

Vid hypertyreos med samtidigt nydebuterat förmaksflimmer bör elkonvertering avvaktas till dess normalisering av FT3, FT4 har skett, eftersom patienterna ofta återfår sinusrytm när de blir euthyroida. Om förmaksflimmer kvarstår 6–8 veckor efter återgång till eutyroid status kan elkonvertering övervägas med 3 veckors antikoagulation inför elkonvertering [564, 565 + 94, 98].

The American College of Cardiology och The American Heart Association rekommenderar kontroll av tyroideahormonnivåer hos patienter med nydiagnosticerad hjärtsvikt, eftersom hypertyreos kan vara en primär orsak till hjärtsvikt [93, 99]. Korrekt behandling vid hypertyreos med samtidig hjärtsvikt innefattar konvertering till eutyroid status, hjärtfrekvenskontroll och vätskedrivande terapi. Vid pulmonell hypertension har omkring 20 % av patienterna någon form av hypertyreos. Den bakomliggande mekanismen är ännu ej väl studerad, men vid reversering till eutyroid status sker en signifikant förbättring av pulmonellt arteriellt tryck och högerhjärtsvikt [93, 100].

7.3 Viktpåverkan

Rekommendationer

41. Vikt bör kontrolleras hos alla patienter som diagnosticeras med hypertyreos 1 ØØØØ Vårdnivå A.
42. Vid behov bör konsultation hos dietist och/eller sjukgymnast övervägas 1, ØØ○○ Vårdnivå A.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

43. Information bör ske om förväntad viktutveckling 1, ØØ○○ vårdnivå B.

Vid uttalad hypertyreos försätts kroppen i ett katabolt tillstånd. Studier av kroppssammansättning vid hyperthyreoidism har påvisat att viktnedgången både beror på både förlust av fett och lean body mass [101, 102]. Hyperthyroidism orsakar viktminskning i majoriteten av fallen, men effekten varierar mellan patienter och 10 % utvecklar en viktuppgång. Jämfört med yngre har äldre patienter mer sällan tachycardi och tremor, men istället oftare viktnedgång och/eller depression (apatisk hyperthyreoidism) [103]. Vid kraftig viktnedgång kan dietistkompetens behövas. De flesta patienter känner av symtom på förlorad muskelmassa, framför allt i benen. Vid uttalad muskelpåverkan kan sjukgymnast behöva kopplas in.

Vid behandling av hypertyreos sker ofta en initial viktuppgång när patienterna blir euthyroida och det är inte ovanligt med flera kilo extra viktuppgång. Detta beror på att patienterna omedvetet bibehåller sitt ökade kaloriintag (med preferens för kolhydrater) en period efter att de blivit euthyreoida, vilket patienter bör förvarnas om [101-104].

Kontrollera vikt vid varje besök. Informera patienten om att det är normalt med viktuppgång och att vissa patienter går upp mer. Viktigt att tänka på kost och motion vilket minskar risk för kraftig viktuppgång. Om stor viktuppgång bör kontakt tas med dietist. Faktorer för vem som går upp mer i vikt är oklar. Viktigt att följa prover för att undvika obehandlad hypotyreos och att sätta in L-thyroxin i tid. Se också kapitel 7:3. Patienten bör erhålla patientinformation om livsstilsfaktorer och förväntade effekter av behandlingen se 24.6.6

Ur ett patientperspektiv: Upplevelsen av viktuppgång och ökad hungerkänsla uttalas. Även då sköldkörtelfunktionen normaliserats.

7.4 Värdering av sjukdomens svårighetsgrad hypertyreos

Rekommendationer

44. Vid misstänkt eller bekräftad hypertyreos bör undersökningen innefatta bedömning av tyreoidea, hudkostymen, hjärta-lungor, förekomst av tremor, pretibiala ödem och vikt. Ögonstatus bör alltid bedömas (se 7.5). 1, ØØ○○, vårdnivå A.
45. På alla äldre patienter (>65 år) och på yngre patienter med misstanke om förmaksflimmer bör EKG-undersökning genomföras. 1 ØØØØ Vårdnivå A.

För bakgrund se kapitel 5.2.1.

7.5 Ögonvärdering

Rekommendationer

46. Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör undersökande doktor (endokrinolog, oftalmolog) alltid i status bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, ØØØØ, vårdnivå B.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

47. Svårighetsgrad bör också bedömas enligt ovanstående parametrar där några kräver ögonläkarbedömning varför samråd mellan ögonläkare och endokrinolog bör ske för klassificering av oftalmopatin som lindrig, måttlig eller svår 1, ØØØØ, vårdnivå B.
48. Regionalt samråd bör ske vid måttligt svår, eller synhotande GO se kapitel 17.
49. H06.2 ska användas i tillägg till E05.0 vid endokrin oftalmopati.
50. Speciell KVÅ kod för CAS värdering bör anges. Kod undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen termer och begrepp.

Det är viktigt att värdera aktiviteten i ögonsjukdomen då endast patienter med aktiv ögonsjukdom förväntas svara på immunosuppressiv behandling. Val av behandling eller expektans påverkas också av svårighetsgraden som anges som i lindrig, måttlig eller svår ögonsjukdom.

Aktivitetsparametrar

Nedanstående parametrar används för bedömning av aktivitetsgraden vid endokrin oftalmopati:

- konjunktival rodnad
- kemos
- ögonlocksödem
- ögonlocksrodnad
- svullnad av karunkel
- retrobulbär värk
- värk vid ögonrörelser.

Detta utgör grunden för den 7 gradiga CAS där varje parameter ger 1 poäng [11]. Ett alternativ är att använda samma parametrar där varje parameter graderas i mild måttlig eller svår (se bilaga 2). I den svenska studien TT96 användes ett protokoll som gav en gradering av varje aktivitetsparameter [42]. I CAS ingår också ökning av proptos, motilitetsförändring, visusförändring som vardera kan ge 1 poäng. Noggrann beskrivning av CAS finns på webbsidan www.eugogo.org där det också finns en atlas att tillgå med specifik beskrivning kring vad som krävs för att 1 poäng ska ges.

Svårighetsparameterar

Var och en av nedanstående kliniska problem utgör enskilt hållpunkter för medelsvår-synhotande endokrin oftalmopati:

- optikuspåverkan
- inskränkt ögonmotilitet
- korneal ulceration
- kraftig bulbprotrusion med risk för kornealulceration
- livskvalitetsnedsättande värk
- livskvalitetsnedsättande utseendeförändring.

Ett annat sätt att bedöma svårighetsgraden är enligt NOSPECS [11], men den utgör en blandning av både svårighetsparametrar och aktivitetsparametrar och är därför ett sämre

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

alternativ. För bedömning av livskvalitet kan ett formulär (översatt till svenska) från EUGOGO användas (se bilaga 3) GO-QoL. Livskvalitet vägs in tillsammans med CAS och severity till om iv steroidbehandling är indicerad. Ett sådant beslut tas av ögonläkare (se specialkapitel ögon 17:4–5). Regionalt bör dessa patienter lyftas till ett gemensamt tyreoidea-ögon team på regionssjukhusnivå där specialkompetens kring endokrin oftalmopati finns både på ögon och endokrin sidan. Här behöver också kontaktsjuksköterska vara aktiv. En sådan multidiciplinär konferens kodas MDK kod XS008 (utan patient närvarande och XS007 (med patient närvarande).

Remiss till ögonläkare bör ske åtminstone sker som minimum vid:

- CAS ≥3
- dubbelseende
- motilitetspåveran
- exoftalmus
- synpåverkan
- misstanke om corneala sår.
- progessiva symptom
- påtaglig livskvalitetsnedsättning
- när det av av andra skäl finns anledning.

Inom Specialistvården ska diagnosen H06.2 anges när CAS är ≥ 2 poäng eller severity är påverkad.

Inom Specialistvården ska diagnosen H06.2 anges när CAS är ≥ 2 poäng eller severity är påverkad.

7.6 Strumavärdering

Rekommendationer

51. Vid förekomst av struma bör alltid kompressionssymptom efterfrågas. 1, ØØØØ vårdnivå A.
52. Rapportering av graden av tyreoideaförstoring vid tyreoideapalpation bör standardiseras för att kunna appliceras till GREAT score (se 10.1). 1, ØØ00, vårdnivå B.

Vid hypertyreos är struma vanligt. Konsekvensen av struma bör värderas i relation till kompressionssymtom (lokala trycksymptom, sväljnings och/eller andningssvårigheter) eftersom det kan påverka val av behandling. Palpation kan identifiera knölar som ska utredas vidare (se kapitel 7.6). Stora symmetriska strumor kan också behöva genomgå ultraljud (se kapitel 7.7). Struma vid Graves sjukdom påverkar också risken för recidiv vid tyreostatika (ATD) och ingår i GREAT score (se kapitel 10.1). Följande gradering är enligt WHO 1960 kriterier [105]:

- Grad 0= tyreoidea ej palpabel, ej synlig om halsen böjs bak.
- Grad 1= tydligt palpabel och synlig med/ utan bakåtböjd hals.
- Grad 2= tydligt synlig struma i upprätt position.
- Grad 3= struma synlig på håll.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

7.7 Radiologi

Rekommendationer

53. Ultraljudsundersökning av sköldkörteln kan övervägas vid nyupptäckt TRAk-positiv hypertyreos. 2, ØØOO, vårdnivå B.
54. TRAk-positiva patienter med palpabel resistens bör utredas enligt riktlinjer för Nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer. 1, ØØOO, vårdnivå A.
55. Vid stor symmetrisk struma kan man överväga ultraljudsundersökning. 1, ØØOO, vårdnivå B.
56. TRAk-negativa patienter med ”kallt” nodulus på skintigrafi utreds i enlighet med riktlinjer för Nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer. ”Varm knöl” behöver inte utredas med cytologi. 1, ØØOO, vårdnivå B.
57. Ultraljudsundersökning registreras med KVÅ kod AB051.

Användning av ultraljud bland kliniker/endokrinologer hos nydiagnostiserade patienter med hypertyreos sker i varierande utsträckning i såväl Sverige som i övriga Europa. Ultraljud är en icke-invasiv, billig och säker metod som kan utföras av behandlande kliniker om kompetensen finns. Vid TRAk-negativ hypertyreos bidrar ultraljud till att skilja mellan Graves sjukdom och övrig hypertyreos, och kan minska behovet av skintigrafi. Ultraljud kan även fungera som stöd i utvärdering av behandling för patienter med Graves sjukdom (studier pågår i Sverige). Såväl det intratyreoideala arteriella flödet som flödet i a. tyreoidea superior är förhöjt vid obehandlad Graves sjukdom till skillnad från till exempel subakut tyreoidit eller amiodarone-indicerad hypertyreos [106, 107].

Enligt ATA:s guidelines för hypertyreos förekommer sköldkörtelcancer hos cirka 2 % av alla patienter med Graves sjukdom [8, 108]. Enligt en metaanalys från 2016 påträffades tyreoideacancer hos cirka 7 % av patienter opererade för Graves sjukdom, vilket motsvarar malignitetsrisken för multinodös atoxisk struma [109, 110]. Patienter med palpabel resistens i sköldkörteln bör därför undersökas enligt samma kriterier som patienter med atoxisk struma. Symmetrisk måttligt förstorad struma hos TRAk-positiva patienter kan härbärgera cancer, men dessa utgörs ofta av papillär mikrocancer vilka sällan progredierar till symptomgivande cancer eller för tidig död [111]. Hos dessa patienter kan man därför avstå ultraljudsundersökning. Däremot kan man vid stor symmetrisk struma överväga ultraljud av sköldkörteln då även större maligna tumörer (>1cm) kan förekomma. All bedömning av fokala förändringar i tyreoidea bör ske enligt EU-TIRADS [112]. Ultraljudsundersökning enligt EU-TIRADS kan utföras av behandlande läkare eller radiolog, beroende på tillgänglig kompetens. Knölar med ökat upptag på skintigrafi är sällan maligna och cytologi rekommenderas inte [113].

7.8 Finnålspunktion

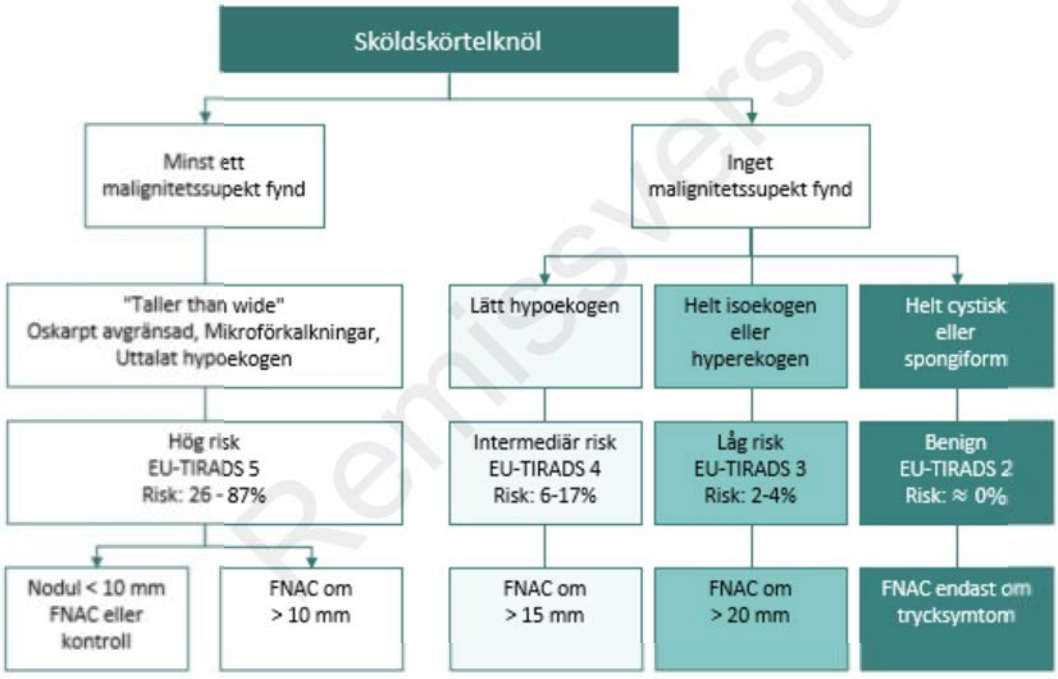
Rekommendationer

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

58. Fokala förändringar i tyreoidea kan selekteras till cytologi enligt kriterier för EU-TIRADS. 2, ØØOO, vårdnivå B.
59. Cytologi av fokala förändringar bör ske med vägledning av ultraljud 1, ØØOO, vårdnivå B.

Finnålsaspiration (FNAC) är grunden för tumördiagnostik i tyreoidea. Metoden har hög diagnostisk säkerhet och mycket låg komplikationsfrekvens. FNAC kan utföras palpationslett men ultraljudsledd FNAC ökar den diagnostiska säkerheten varför denna metod rekommenderas. Vilka fokala förändringar som bör genomgå FNAC bestäms av storlek samt ultraljudsmässigt utseende. Ett sådant beslut kan ske enligt EU-TIRADS (Figur 1) [112].

Det cytologiska utlåtandet bör avslutas med cytologisk diagnos i klartext samt klassificering enligt Bethesda-systemet [114] se vårdprogram för tyroideacancer på webbplatsen för. Kunskapsbanken, Cancercentrum.



Figur 1. Beslutsstöd för ultraljudsledd cytologi enligt EU-TIRADS * Vid förekomst av malignitetssuspekta lymfkörtlar utförs cytologi även av mindre knölar än vad som anges i figuren [112] se vårdprogram för tyreoideacancer.

7.9 Skintigrafi

Rekommendationer

60. Skintigrafi bör genomföras vid TRAk negativ hypertyreos. 1, ØØØO vårdniva B.
61. Skintigrafi bör göras vid volymsbestämning som används vid aktivitetsberäkning inför radioaktiv jod (RAI) behandling. 2, ØØØO, vårdnivå B.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

62. Vi kan ej ta ställning mellan planara och SPECT/CT bilder men det är en fördel regionalt att använda samma metod för att samutnyttja resurser 2, ØØOO, vårdnivå B.
63. Skintigrafi registeras med KVÅ kod AB047.

Tyreoideaskintigrafi görs med gammakamera och ger planara eller 3D bilder (SPECT/CT) av sköldkörteln. Bilderna ger information om sköldkörtelns funktion (isotopupptag) och morfologi (isotopens fördelning) [115]. Normalt administreras aktiviteter inom 70–120 MBq. Aktivitetsmängden får ej överskrida 120 MBq enligt SSMFS 2018:5, bilaga 1.

Tyreoideaskintigrafi vid benign tyreoideasjukdom utförs vanligtvis med Tc-99m pertechnetat. Radionukliden ges intravenöst och tas upp aktivt på samma sätt som jod genom sodium iodine symporter (NIS, jodidpumpen) i follikelcellsmembranet, med maximal ackumulering cirka 20 minuter efter injektionen. Tc-99m pertechnetat Tc proteinbinds inte, och utsöndras därför snabbt från tyroidea [115].

Fördelar med att göra tyreoideaskintigrafi med Tc-99m pertechnetat jämfört med jodisotoper (I-123, I-131) är att Tc-99m pertechnetat har god tillgänglighet och låg kostnad. Tc-99m pertechnetat ger också låg stråldos till tyroidea och övriga kroppen. Nackdel kan vara lågt tyreoideaupptag (2–5 % 20 min efter injektion) och högre bakgrundsaktivitet i spottkörtlar och kärl som kan försvåra bedömningen av skintigrafin. Patient bör dricka vatten före undersökningen för att minska kontaminationen [115].

Skintigrafiskt kan tyreoideas storlek bestämmas genom planar eller tomografisk bildtagning. SPECT där tyreoidea ses i tre dimensioner kan ha ett tilläggsvärde vid storleksbestämning av exempelvis stora multinödösa strumor med intrathorakal utbredning eller vid misstanke om ektopisk tyreoideavävnad.

Tyreostatika bör enligt klinisk erfarenhet sättas ut enligt samma rutiner som inför radiojodbehandling för att inte väsentligt hämma det sammantagna isotopupptaget i tyroidea (cirka 7 dagar innan undersökning se kapitel 11:3) [9, 115].

Tyreostatikas blockering av isotopupptag via NIS inträder efter cirka 48 timmar, varför scintigrafi kan göras med sannolikt bedömbart upptag under de första 1–2 dygnen efter att tyreostatikabehandlingen påbörjats.

Jodblockering kan kvarstå upp till cirka 3 månader efter exempelvis röntgenundersökning med jodinnehållande intravenös kontrast, intag av hälsokostpreparat och läkemedel med med högt jodinnehåll (exempelvis algkaplsar, amiodaron, jodlösning för sårvård). Under denna tid kan nukleärmedicinska undersökningar av sköldkörteln såsom tyroideaskintigrafi ge missvisande resultat [8, 9, 115, 116].

Gravida patienter bör inte undersökas med skintigrafi med Tc-99m pertechnetat. Alla fertila kvinnor ska tillfrågas om de är gravida och vid tveksamhet ska graviditetstest göras [8, 9, 115, 116].

Ammande patienter bör inte undersökas eller behandlas med radioaktiva jodisotoper. Vid stark medicinsk indikation då ingen annan undersökningsmetod kan väljas kan

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tyreoideascintigrafi med Tc-99m pertechnetat utföras med uppehåll i amningen 12 timmar efter undersökningen då mjölken kasseras under denna tid [8, 9, 115, 116].

Tyreoideaskintigrafi som underlag för dosberäkning vid RAI behandling bör enligt klinisk praxis vara utförd inom cirka 3 månader innan RAI behandlingen ges.

En Tc-99m pertechnetat skintigrafi kodas AB047.

7.10 Diagnossättning

Rekommendationer

64. Man bör sätta diagnos beroende på etiologi, E05.0 (GD), E05.1 (STA) eller E05.2 (MNTG). Man bör undvika diagnoskoden E05.9 (tyreotoxikos UNS). 1, vårdnivå A.
65. Detta gäller också specifikt vid de olika diagnostiska procedurerna och behandlingarna – se vidare respektive del 7, 9, 10, 11 samt DRG-och åtgärdslista kapitel 27.

Genom att stadfästa diagnoskoden i diagnossättningen så möjliggörs ett strukturerat arbete med kvalitetsindikatorer.

7.11 Diagnosbesked

Rekommendationer

66. Ge individuellt anpassad, saklig information om sjukdomen, dess behandlingar och förväntat resultat, så att individen kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. 1, ØØØØ vårdniva B.
67. Patienten behöver förses med specifik patientinformation om diagnos och den närmaste tidens behandling (se 24.6.4 och 24.6.5).

En vårdplan bör upprättas vid första besöket i vården för att säkerställa patientens delaktighet i sin vård (se kapitel 23.2).

Överväg vid komplexa vårdbehov att upprätta ett patientkontrakt i samband med diagnosbeskedet för att säkerställa patientens delaktighet (se kapitel 23.2). En vårdplan och patientkontakt kan skapas av kontaktsjuksköterska eller annan vårdpersonal.

Patienter kan behöva få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Förslag för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten vid behov att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Ge information om sjukdomen (se kapitel 24.6.4 och 24.6.5) och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning vid allvarlig sjukdom.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Ge information om patientföreningen.
- Ta vid behov upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

Vid nybesöket är det av stor betydelse att det för patientens trygghet, säkerhet och upplevelse av vården förmedlas information om och till en kontaktsjuksköterska som gör en fortsatt planering med patienten utifrån patienten behov och resurser (se kapitel 23.3).

Ur ett patientperspektiv: Upplevelsen av sjukdom beskrivs som en ovan situation med många känslor och tankar, att det med detta följer begränsning av energi och aktivitet. Upplevelser av att vara ledsen, nedstämd, orolig eller arg beskrivs. Även stress och nedsatt koncentration lyfts fram för sådant som har varit samt för framtiden. Beskrivs att man som patient oftast hanterar detta själv eller med stöd från omgivningen. Behov finns av ett initierat stöd och en hjälp till enskilda patienter.

7.12 Livskvalitet och hjärntrötthet

Rekommendationer

68. ThyPRO och mental fatigue scale (MFS) bör mätas initialt i sjukdomsförloppet av Graves sjukdom och efter 6 månader liksom vid utsättning av behandlingen (samt vid behov) och 6 månader senare, inför och 6 månader efter kirurgi och radiojod och därefter så länge patienten behandlas för Graves sjukdom. 1, ØØOO, vårdnivå B.
69. GO-QoL bör göras vid debut av Graves, vid debut av GO, var 6 månad första året och därefter årligen så länge patienten behandlas för ögonen 1, ØØOO, vårdnivå B.
70. Hjärntrötthet bör kodas med F48.0 (neurasteni). MFS anges med diagnoskod AA085. Livskvalietsundersökning anges med kod AV117. 1, vårdnivå B.

Enligt WHO definieras hälso-relaterad (HRQoL) som de fysiska, psykologiska och sociala domänerna av hälsa, *så som de upplevs av patienten. En upplevelse som påverkas* av patientens erfarenheter, övertygelser och förväntningar på sjukdomen och dess behandling [117, 118]. HRQoL ger ytterligare information bortom de traditionella fysikaliska mätningar då den relaterar till patients upplevelser av hur hen fungerar i det dagliga livet. HRQoL-mätningar är viktiga när behandlingsmålet är att öka funktionen och välbefinnande snarare än att förlänga livet [119].

Det finns två välkända sjukdomsspecifika HRQoL som har stor spridning för GD patienter - ThyPro [120, 121] (se bilaga 4) och Graves Orbitopathy (GO)-QoL (se bilaga 3) [122]. Dessutom har mental fatigue scale (MFS) (se bilaga 5) visat sig vara ett sensitivt instrument för att påvisa hjärntrötthet vid GD [43].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

ThyPro har dessutom utvecklats till en kortform med bevarad validitet [123], och har jämförts med ett ThyPro via en smartphone app tre gånger dagligen under 4 veckor [124]. Detta sätt att minska påverkan av att komma ihåg hur man mått de senaste 4 veckorna, visar en konstant sämre livskvalitet.

Denna information kan användas för att ge realistiska uppfattningar om förväntad HRQoL, försämringar och behandlingseffekt. QoL mätt med ThyPro är påverkad både vid diagnos [43, 121, 125], efter 6 [121, 125] och 15 månader [43] och efter lång tids uppföljning – de senare mätt med ett icke-sjukdomsspecifikt formulär (SF-36) [44]. I denna studie var RAI kopplat till sämre QoL utfall jämfört med kirurgi och ATD [44].

GO-QoL är ett kort och enkelt frågeformulär med två sjukdomsspecifika variabler, den ena åsyftar den visuella konsekvenserna, och den andra kopplas till upplevelsen av utseendeförändringarna [122]. Båda skalorna har god reliabilitet och validitet [122, 126].

Den minsta kliniska skillnaden som är viktig är ett väletablerat koncept. För GO-QoL frågeformuläret är ≥10 poäng förbättring relevant vid invasiva terapier, såsom orbital dekompression, men en förändring på 6 poäng i en eller båda subskalorna kan vara märkbart för patienterna i dess dagliga liv [127, 128].

MFS är en väl validerad skala för att fånga hjärntrötthet till följd av hjärnskada oavsett orsak [129]. Den består av 15 frågor som täcker symptom så som snabb dränering av mental energi efter mental aktivitet, försämrad koncentration, lång återhämtningstid, dygnsvariation och associerade symptom som att lätt falla i gråt, irritabilitet, stressintolerans, problem med minne, sömnproblem, och känslighet för ljus och ljud. MFS påverkas inte av ålder, kön, och utbildningsnivå. Cut-off för patologiska värden är över 10.5 (se kapitel 19). Associerad ångest och depression bör parallellt uteslutas.

Påverkade värden för ThyPro (se kapitel 35.4) och MFS värden är vanligt vid insjuknandet – men i majoriteten av fallen mår patienten bättre när hon/han uppnår euthyroidism. Det är dock viktigt att uppmärksamma kvarstående lägre livskvalitet och hjärntrötthet [43]. Även om det ännu inte finns någon specifik behandling i dagsläget, handlar det för patienten om att förstå sina begränsningar och anpassa livet efter de förutsättningarna. Ett teambaserat omhändertagande bör etableras med psykolog, arbetsterapeut och fysioterapeut. Då detta är en sekundär effekt av sköldkörtelsjukdomen är det den nationella arbetsgruppens uppfattning att detta bör finnas inom specialistvården, även om primärvården har det ansvaret idag. Många gånger kan gruppbehandling fylla en god funktion. Omvårdnadsperspektivet har en viktig roll i detta på en specialistmottagning, liksom att det inom delar av primärvården finns möjlighet till hälsoprofilsbedömning, vilket kartlägger patientens begränsningar och som ger viktig information både för patienten, men kan också fungera som underlag till Försäkringskassan.

Ur ett patientperspektiv: Behov finns av information om hjärntrötthet som påverkan i sjukdomen. Beskrivs som viktigt och att det lyfts fram även vid sjukskrivning.

Remissversion

7.13 Hur ser arbetsfördelningen ut mellan specialistläkaren och sjuksköterska vid nybesök - en sammanfattning

Rekommendation

71. Nationella arbetsgruppen rekommenderar att nybesöket för en patient med Graves sjukdom delas mellan läkare och sjuksköterska 2, ØØ○○, vårdnivå B.

För att minimera att patienten blir överhopad med ny information vid nybesöket hos endokrinologen, bör verksamheten organiseras så att patienten också får ett besök till sin kontaktsjuksköterska. På detta sätt kan viss information ges av läkare och viss information ges av sjuksköterska.

Nationella arbetsgruppen rekommenderar att sjuksköterskan:

- Informerar om riskfaktorer som rökning, råd och rökavvänjning.
- Infornmerar om effekter av sjukdomen så som vikt, diet, sömn, ångest och oro.
- Informerar om konsekvenser för träning.
- Kontrollerar vikt, längd, puls, blodtryck och eventuellt EKG.
- Sammanställer och följer livskvalitetsformulären.
- Håller i vårdplanen i det teamarbete som bör ske tillsammans med patienten.

Att specialistläkaren:

- Informerar om sjukdomen och dess behandling.
- Bedömer aktivitet i hypertyreosen och ev ögonsjukdom.
- Bedömer risk för recidiv med hjälp av GREAT/ GREAT+ score.
- Ansvarar för läkemedelsförskrivning.
- Informerar om av betablockad.
- Informerar om QoL.
- Går igenom förväntat förlopp, sjukskrivning, och bidrar till vårdplanen. Det är viktigt med adekvat patientinformation i den form som patienten behöver.

Remissversion

8. Behandlingsindikation – vilka ska behandlas

8.1 Overt hypertyreos

Rekommendationer

72. Overt hypertyreos ska alltid behandlas 1, ØØØØ vårdnivå B.
73. Overt hypertyreos bör specifikt kodas. Kod undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen.
74. All hypertyreos bör kodas i förstagångsinsjuknande, recidiv eller ev senare remission.

8.2 Subklinisk hypertyreos

Subklinisk hypertyreos innebär persisterande TSH under referensområdet parallellt med normalt FT4 och FT3. Definitionen är strikt laboratoriemässig och påverkas inte av den kliniska bilden. Subklinisk hypertyreos brukar delas in i två svårighetsgrader – dels mer uttalad då TSH ligger <0.1 mIU/L, och dels mindre uttalad då TSH ligger 0,1–0,4 (upp till nedre referensgräns) [8, 9, 13].

ATA definierar mer uttald subklinisk hypertyreos med TSH <0.1 (grad 2) och mindre uttalad SH med TSH 0.1 – 0.39 (grad 1). ETA graderar enligt GRADE-systemet i 1 = stark rekommendation, 2 svag rekommendation, +++ stark evidens, ++0 måttlig evidens, +00 svag evidens.

Orsaker till subklinisk hypertyreos

Endogena orsaker

- Graves' sjukdom
- Toxisk Knölstruma
- Autonomt fungerande noduli

Exogena orsaker

- Excessiv behandling med tyreoideahormon
- Planerad överbehandling med tyreoideahormon (till exempel efter operation av tyreoideacancer)

Övergående subklinisk hypertyreos

- Behandling av overt hypertyreos med radiojod eller tyreostatika
- Subakut tyreoidit, tyst tyreoidit

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Incidens av subklinisk hypertyreos varierar mellan 0.6 – 16 % [130-132]. Hollowell *et al* angav incidencen för USA till 0,7 % med TSH <0.1 och 1,8 % <0.4 [133]. Incidensen av SH anges upp till 15 % i jodfattiga regioner hos personer >70 år [134]. Incidensen av TSH <0.1 ökar med åldern.

Rekommendationer

75. Screena med TSH. Vid lågt TSH, förnyad kontroll med TSH, FT4, FT3, TRAk 1, ØØØØ, vårdnivå A.
76. Gradera svårighetsgraden av subklinisk hypertyreos efter nivå av TSH; <0.1 mIU/L, eller 0.1-0.39 1 ØØØØ, vårdnivå A.
77. Uteslut andra orsaker till lågt TSH än hypertyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
78. Kontroll av prover inom 1–3 månader för att fastslå att subklinisk hypertyreos är bestående 1, ØØØØ, vårdnivå A.
79. Om negativt TRAk gå vidare med skintigrafi 1, ØØØØ, vårdnivå B.
80. Ev kan ultraljud göras med färgdoppler som kan påvisa multinodös struma 1, ØØ00 vårdnivå B.
81. Om det föreligger en stor struma med misstänkt intratorakal utbredning föreslås datortomografi hals (utan kontrast), ØØØ0 vårdnivå B.
82. Subklinisk hyperthyros bör särskilt KVÅ kodas. Kod undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen.

Utredningen av subklinisk hypertyreos innebär först att genesen måste fastställas enligt Orsaker till subklinisk hypertyreos. Andra orsaker till subklinisk hypertyreos måste uteslutas, såsom excessiv behandling med tyreoideahormon, nyligen genomförd ablativ behandling av hypertyreos eller övergående tyreoidit innan utredningen landar i de endogena orsakerna: Graves' sjukdom, autonomt fungerande noduli, eller toxisk knölstruma. Ovanliga orsaker som sällan ger låga TSH är central hypotyreos. Annan medicinering bör också övervägas eftersom dopamin, höga doser av glukokortikoid och somatostatinanaloger, liksom icke tyreoideasjukdom och tidig graviditet kan ge nedpressning av TSH via human chorion gonadotropin (HCG), se punktlista nedan.

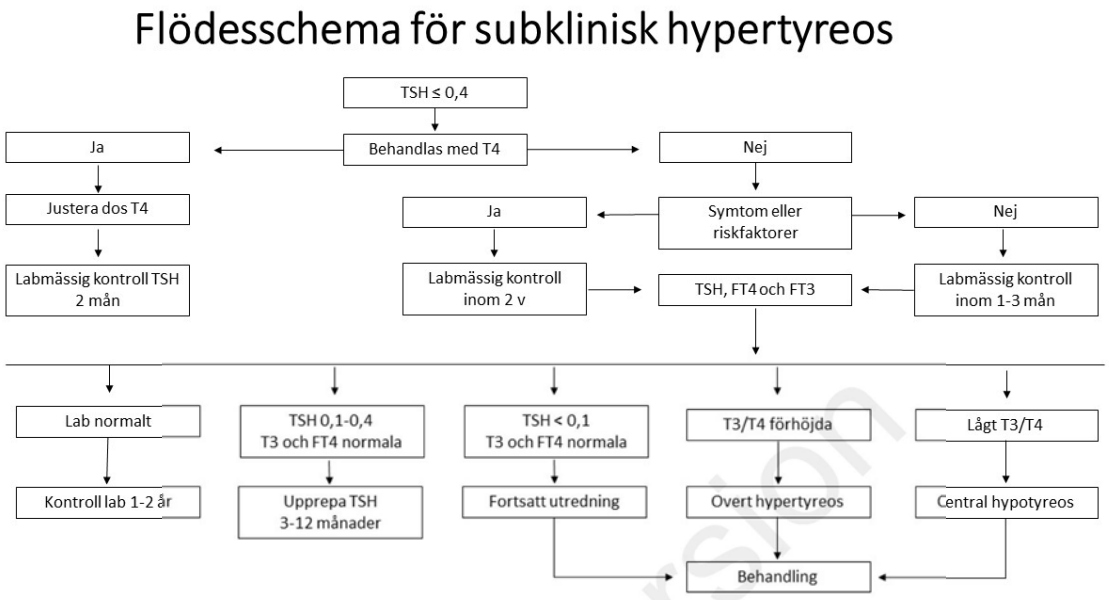
Detta är inte subklinisk hypertyreos:

- Hypofys - hypotalamusinsufficiens med TRH och TSH brist.
- Påverkan av psykiatrisk sjukdom.
- Medicin och droger: dopamin, höga doser glukokortikoid, somatostatinanaloger.
- Svår annan icke tyreoidea sjukdom.
- Senare delen av första trimester i graviditeten. Kan ses i upp till 18 % hos gravida kvinnor.
- Skillnader ugånget från etnicitet med något olika set point.
- Rökning.

Subklinisk hypertyreos har rapporterats ge 24 % överdödlighet [47], och tillståndet medför en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, förmaksflimmer, hjärtinsufficiens, liksom frakturer, särskilt när TSH <0.1. Risken för förmaksflimmer kan öka med 2–3 gånger. Collet *et al* visade att

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

patienter med subklinisk hypertyreos har 41,5 % risk att under 8,8 år drabbas av förmaksflimmer [47].



Figur 2. Flödesschema utredning subklinisk hypertyreos.

Subklinisk hypertyreos har ej visat sig ha någon säker ökad risk för stroke, men studierna som utvärderar detta är små. Subklinisk hypertyreos ger en signifikant ökad risk för höft- och andra frakturer. Denna risk ökar betydligt om TSH är <0.1 [135]. Denna ökade fakturrisk som också ses vid overt hypertyreos är sannolikt multifaktoriell och kan orsakas av tyreoideahormonets effekt på osteclaster och osteoblaster, och ökad risk för fall vid förekomst av nedsatt muskelstyrka och sämre balans.

Vid subklinisk hypertyreos kan nedsatt QoL förekomma avseende både mentala och fysiska komponenter. Äldre patienter med SH drabbas i första hand av hjärt-kärl symptom, men det finns inga klara bevis för att subklinisk hypertyreos orsakar demens [136-138].

Subklinisk hypertyreos kan övergå i overt hypertyreos. För kategorin av subklinisk hypertyreos med TSH mellan 0,1–0,4 sker det i 0.5 – 0,7 % inom en 7 års period, men 25–50 % av dessa patienter med lättare subklinisk hypertyreos normaliseras spontant. Motsvarande siffror för gruppen av subklinisk hypertyreos med TSH <0,1 mIU/L att gå över i overt hypertyreos är 5–8 %. Den risken är större vid GD [135].

Remissversion

Rekommendationer

Patienter >65 år:

83. Symptomfria patienter, utan riskfaktorer med TSH <0.1 bör behandlas för att minska risken för hjärtkärlkomplikationer, frakturer och risken att den subkliniska hypertyreosen ska övergå i overt hypertyreos. 1, ØØØ0, vårdnivå B.
84. Symptomfria patienter med TSH 0.1–0.4 utan riskfaktorer kan observeras eller överväga behandling 2, ØØ00 vårdnivå A.
85. Symptomatiska patienter med TSH 0,1–0,4 bör behandlas 2, ØØ00 vårdnivå B.
86. Patienter med komorbiditet och TSH <0.1 bör behandlas 1, ØØ00 vårdnivå B.
87. Patienter med komorbiditet och TSH 0.1–0.4 bör behandlas 2, ØØ00 vårdnivå B.

Patienter <65 år:

88. Patienter med hjärt/kärlkomplikation och TSH <0.1 bör behandlas 1, ØØØ0 vårdnivå B.
89. Patienter med hjärt/ kärlkomplikation och TSH 0.1–0.4 bör behandlas 2, ØØ00 vårdnivå B.
90. Patienter med osteoporos och TSH <0.1 bör behandlas 2, ØØØ0 vårdnivå B
91. Patienter med osteoporos och TSH 0.1–0.4 bör behandlas 2, ØØ00, vårdnivå B.
92. Patienter med toxiska symptom och TSH <0.1 bör behandlas 2, ØØØ0. Vårdnivå B.
93. Patienter med toxiska symptom och TSH 0.1–0.4 bör behandlas 2, ØØ00, vårdnivå B.
94. Symptomfria patienter <65 år, utan riskfaktorer med TSH <0.1 bör behandlas 1, ØØ00. Vårdnivå B.
95. Symptomfria patienter <65 år, utan riskfaktorer med TSH 0.1–0.4 kan observeras 2, Ø000. Vårdnivå A.

I samband med behandlingsbeslut bör patienterna kartläggas avseende komorbiditet, benskörhet, hjärtkärlkomplikationer samt bakomliggande sköldkörtelsjukdom. Symptom på thyreostoxikos vägs också in i behandlingsbeslutet. I utredningen ingår därför EKG; FRAX, TRAk och om negativt TRAk skintigrafi utöver anamnestiska uppgifter. I särskilda fall kan bentthetsmätning (DXA) göras. Vid behandling används sedvanliga behandlingsmetoder med betablockad, ATD, RAI och kirurgi. ATD är en temporär behandling förutom vid aktivt val med livslång behandling för sköra patienter (se 10.3 och 11.4.2) och kan användas för att utvärdera om symptomatologin härrör från sköldkörtelhormondysfunktionen. Syftet med behandling är att öka livskvalitét och minska morbiditet. Vid persisterande TSH <0.1 finns en klar behandlingsindikation, vid TSH mellan 0,1–0,4 är evidensen svagare och här behöver riskfaktorer och parallell sjukdom vägas in. Här behöver också annan differentialdiagnostik göras, se punktlistan tidigare i det här kapitlet som beskriver vad som inte är subklinisk hypertyreos.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Faktor	TSH <0.1 ETA EUROPA	TSH <0.1 ATA USA	TSH < 0.1 NAG SVERIGE Behandla?	TSH 0.1 – 0.4 ETA EUROPA	TSH 0.1 – 0.4 ATA USA	TSH 0.1 – 0.4 NAG SVERIGE Behandla?
>65 år symptomfri	Behandla 1 / ++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0, följer ETA	Överväg Beh 2/+00	Överväg Beh	OBS el beh [b] 2/++00
>65 år komorbiditet,	Behandla 1/++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/++00
<65 år med Hjärt/kärl komplikation	Behandla 1/++0	Behandla stark rek	JA 1/+++0 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/++00
<65 år Osteoporos	Behandla 2/++0	Behandla stark rek	JA 2/++00 följer ETA	Behandla 2/+00	Överväg Beh	JA 2/+000
<65 år med toxiska symptom	Behandla 2/++0	Behandla stark rek	JA 2/+++0 följer ETA	Betablockad 2/+00	Överväg Beh	Betablockad/ Thyrostatika 2/+000
<65 år symptomfri	Observation 2/+00	Överväg Beh svag	Ja[a] 1/++00	Observation 1/+00	Observation	Observation[c] 2/+000

Tabell 1. Rekommendation behandling för subklinisk hypertyreos med jämförelse ETA, ATA och de nya rekommendationerna i Sverige från NAG hypertyreos.

[a]Bentäthet behöver ingå

[b]FRAX, TRAk och skintigrafi om neg TRAk - individuell bedömning utifrån ålder, TSH, indikation utifrån tyreoideasjukdom. Indikationen större att behandla än c dvs skintigrafi tidigare och överväg tyreostatika på försök

[c]Överväg utredning kring osteoporos utgånget från riskfaktorer FRAX-mätning, etiologiutredning med TRAk. Om positiva TRAk remiss till endokrinolog. Om negativa TRAk fortsatt observation inom primärvården och följes upprepat där. Skintigrafi först när det föreligger behandlingsindikation.

Remissversion

9. Specialiserad vård - Initial tyreostatika behandling

För betablockadbehandling se kapitel 5.3.1, 5.3.2 och 5.3.3.

9.1 Initial behandling med tyreostatika

Rekommendationer

96. Patienter med nyligen diagnostiserad Graves sjukdom ska ha tyreostatika. RAI och tyreoidektomi utgör sekundär behandling efter adekvat förbehandling. 1, ØØØØ vårdnivå B.
97. Tiamazol bör användas till varje icke-gravid patient med indikation för tyreostatika (undantaget graviditet, toxisk kris, och vid milda biverkningar mot tiamazol då propyltiouracil (PTU) föredras). 1, ØØØØ vårdnivå B.
98. Tiamazol rekomenderas 2 gånger om dagen, men kan vid bristande compliance ges som engångsdos 2, ØØ○○ vårdnivå B.
99. Individuell värdering avgör om tyreostatikabehandlingen ska ges som monoterapi eller som sk block and replacement. NAG gruppen kan på tillgängliga data inte ta ställning för eller emot endera behandlingsregimen, 2 ØØ○○ vårdnivå B.
100. Monitorering av tyreoideastatus (FT4, FT3 och TSH) bör ske var 2–3 vecka vid monoterapi tills patienten normaliserat tyreoideahormoner och därefter var 4–6 vecka de första 3 månaderna av behandlingen. Vid block and replacement räcker det med provtagning var 4–6 vecka, 1, ØØØØ vårdnivå B

Graves sjukdom behandlas initialt genom att minska syntesen av hormon med hjälp av tyreostatika. Först därefter sker ett val om långtidsbehandlingsinriktningen ska vara mot kirurgi, radioaktiv jod eller fortsatt tyreostatika utifrån etiologi, recidiv-risk, komplikationer, övriga medicinska diagnoser, och graviditetsplaner, se kapitel 10 Val av behandling. Vid andra former av hypertyreos så syftar behandlingen till att reducera kvarvarande tyreoideavävnad genom radioaktiv jod eller kirurgi, men patienten kan initialt behöva förbehandlas med tyreostatika för att optimeras innan fortsatt behandling.

Målet med den initala behandlingen är att få snabbt patienten euthyroid, men behandlingen botar inte GD utan kontrollerar hypertyreosen. När euthyroidism inte uppnås beror det oftast på bristande compliance [139]. Tyreostatika har immunosupprimerande effekt, antingen genom att minska den specifika tyreoidea autoimmuniteten, eller sekundärt genom att en förbättrad tyeroideahormonnivå återställer den avvikande immunreaktionen [140]. Remissionsgraden vid Graves sjukdom under tyreostatikabehandling är mycket högre [141] än den som ses historiskt till följd av spontan remission [142].

Tyreostatika är thionaminer och hindrar kopplingen av jodotyroniner till tyreoglobulin via tyreoperoxidas (TPO) enzymet [143]. I Sverige har vi två tyreostatika – tiamazol 5 mg (Thacapzo®, Tiamazol®) och propyltiouracil 50 mg (Tiotil tillverkas inte längre, PTU kan förskrivas via licens ex Propytiouracil 50 mg). På en okomplicerad patient används tiamazol

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

som förstahandsbehandling (undantag: graviditet, toxisk kris, och milda biverkningar då PTU föredras). PTU har kopplats till högre frekvens av leverbiverkningar – framförallt levercellsnekros [144]. Dessutom har PTU kortare halveringstid än tiamazol och behöver ges tätare.

Sannolikt räcker en dos per dygn av tiamazol för att uppnå effekt hela dygnet [9], men effekten är snabbare vid två-dos och detta rekommenderas i första hand. Vid bristande compliance kan dock en-dos vara att föredra för att underlätta och därmed uppnå eutyreoidism.

En lägre dos reducerar enzymaktiviteten medan en hög dos helt kan blockera den. Det finns därför två behandlingsstrategier – monoterapi då så låg dos som möjligt ges för att upprätthålla eutyreoidism och så kallad block-and replacement (B&R) då hög dos tyreostatika ges och levotyroxin ersätts upp till eutyreoidism. Internationellt har trenden de senaste 10 åren gått mot monoterapi eftersom det ger färre biverkningar [145, 146] och i övrigt anses effekten av monoterapi och B&R terapin likvärdig. I Sverige har de flesta behandlats enligt traditionen B&R.

Initiala rapporter som föreslagit bättre remissionsfrekvens vid GD med B&R regimen har inte kunnat reproducerats [141, 147]. En metaanalys under 2020 visade dock på motsatsen [148]. NAG hypertyreos har därför valt att inte ta ställning för eller emot monoterapi resp block and replacement då det individuella valet får styra om risk för recidiv resp biverkningar väger tyngst.

Den initiala dosen av tiamazol är vanligen 10–30 mg dagligen beroende på graden av hyperthyroidism. PTU ges som en dos på 100 mg var 8:e timme. Vid monoterapi bör startdosen av tyreostatika gradvis reduceras efter att tyreoideafunktionen förbättras vid provtagning 2–3 veckor senare. Dosen kan då i regel sänkas 30–50 %. Fortsatt provtagning var 4–6 vecka. Många uppnår eutyreoidism inom 3–4 veckor och en vanlig underhållsdos är 2,5–10 mg tiamazol eller 50–100 mg PTU [8, 9]

ATA har föreslagit följande guide för tiamazoldosering [8]: 5–10 mg om FT4 är 1–1.5 gånger den övre referensgränsen, 10–20 mg för FT4 1.5–2 gånger den övre referensgränsen och 30–40 mg för FT4 2–3 gånger den övre normalgränsen.

Vid B&R behandling startar patienten med tiamazol 50 mg 3 x 2 (högre FT4) eller 2 x 2 (något lägre FT4) och lägger efter 2 veckor till 50 µg L tyroxin som efter ytterligare 2 veckor höjs till 100 µg under fortsatt oförändrad dos tyreostatika.

Monitorering av FT3 är viktigt initialt eftersom vissa patienter normaliserar fria FT4 nivåer med tiamazol, men har kvarstående förhöjda FT3 och därmed har kvarstående hypertyreos [149].

9.2 Biverkningar

Rekommendationer

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

101. Före behandlingen startar bör LPK neutrofila och leverstatus kontrolleras 1, ØØ○○ vårdnivå B.
102. Patienter bör informeras både muntligt och skriftligt om potentiella biverkningar och höra av sig omedelbart och göra uppehåll med medicinen vid tecken på feber, sjukdomskänsla, halsont, sår i munnen liksom tecken på leverpåverkan, bukspottkörtelinflammation, allergiska reaktioner, 1, ØØ○○ vårdnivå B.
103. Vid symptom på biverkan ska adekvata prover tas omgående. Vid infektionstecken ska både LPK och neutrofila kontrolleras och vid misstanke om leverpåverkan, ett fullt leverstatus 1, ØØ○○, vårdnivå B.
104. Monitorering av LPK, neutrofila rekommenderas samtidigt som tyreoidea status tas efter 2–3 veckor fram tills normalisering av tyreoideastatus och därefter var 4–6 vecka de första 3 månaderna av behandlingen, därefter glesare 2, Ø○○○ vårdnivå B.
105. Ett alternativ till att byta ATD preparat vid milda hudbiverkningar av icke-typ1 karaktär är att parallellt behandla med antihistamin. Vid milda biverkningar kan det andra ATD prövas, alternativt gå mot kirurgi eller radiojod. Vid allvarliga biverkningar som påtaglig neutropeni, agranulocytos, vaskulit, pancreatit, hepatit eller allvarlig allergisk reaktion är samtliga ATD kontraindicerade 1, ØØ○○ vårdnivå B.
106. ICD-10-SE kodning med tilläggskod läkemedelsutlöst T88.7:
    - agranulytos D70.9A, neutropeni D70.9C (etnisk neutropeni D70.9E)
    - leverpåverkan R94.5,
    - utslag – ospecifikt R21.9,
    - urticaria L50.9
    - rubbningar i smaken R43.8
    - vaskulit
    - pankreatit K85.3.

Vanliga biverkningar av tyreostatika är utslag, nässelutslag och artralgi (1–5 %). Mildare hudreaktioner hanteras genom att antingen ge antihistamin parallellt med oförändrat tyreostatika alternativt byte till annant tyreostatika. Vid allvarliga allergiska reaktioner ska inte ytterligare tyreostatika förskrivas utan kirurgi eller radioaktiv jod rekommenderas i stället. Sällsynta, men allvarliga biverkningar [150], inkluderar hepatit, pankreatit, vaskulit och agranulocytos som förekommer bland 0,1-1 % av de som behandlas med tyreostatika [9, 151]. Agranulocytos kan inträffa när som helst under behandlingen men vanligen under de första 3 månaderna [151] och det verkar finnas en genetisk predisposition [9].

I en europeisk studie, inkluderade 39 patienter med agranulocytos och 5170 personer som utgjorde kontrollmaterial, sågs en association med vissa HLA antigen, främst HLA-B27:05, och utvecklandet av agranolucytos [152]. Med hjälp av tre genetiska varianter i HLA-området utvecklades en prediktionsmodell för risk för tyreostatikainducerad agranulocytos. För europeisk befolkning skulle ett fall av agranulocytos kunna undvikas vid screening av 238 patienter. Vi har diskuterat med författarna Hallberg och Wadelius och studien innehåller för få patienter för att ligga till grund för rekommenderad screening i ett vårdprogram. Utökade studier kan innebära att screening kan komma att införas i kommande uppdateringar av vårdprogrammet. Idag kostar en HLA analys cirka 720 kr.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Tiamazol och PTU kan båda ge leverbiverkningar, men det finns en ökad risk vid PTU. Vid en diskret stegring av transaminaserna (<3 x övre referensintervallet för ASAT och ALAT) kan behandlingen fortgå med så låg dosering av tyreostatika som möjligt. Vid högre transaminas stegring kan byte ske till det alternativa preparate. Vid kraftig reaktion ska ytterligare tyreostatika inte ges.

Patienten bör ges noggranna instruktioner både muntligt och skriftligt kring biverkningar som agranolocytos och leverbiverningar. Patienten bör hålla upp med behandlingen och omkontrollera prover. Kontaktsköterskan ge snabb återkoppling till läkare och patient. Se patientinformation 24.6.7 om biverkningar vid tyreostatika.

ETA är tveksam till kontroll av lab-parametrar, eftersom allvarliga biverkningar kommer snabbt [9], emedan ATA hävdar nyttan av lab-analyser [8]. NAG hypertyreos rekommenderar att LPK, neutrofiler och leverstatus följs när tyreoideastatus ändå kontrolleras samt tätare om avvikelser förekommer.

9.3 Ögon

Rekommendationer lindrig endokrin oftalmopati

107. Rökning ökar risk för progress av oftalmopati. Anamnes om tobaksbruk, samt information om rökstopp vid besök och vid behov förmedla kontakt med rökavvänjningsenhet. 1, ØØØØ vårdnivå A.
108. Om hypotyreos föreligger vid diagnos av oftalmopati är det viktigt med direkt start av L-tyroxin (L tyroxin/Euthyrox) med sikte på att åstadkomma eutyreoidism så snart som möjligt: målvärde TSH 0,4–11, ØØØØ, vårdnivå A.
109. Vid Graves sjukdom bör hypertyreosen kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval i de situationen då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
110. Radioaktiv jod bör undvikas vid oftalmopati. Vid radioaktiv jodbehandling kan prednisolonschema minska risken för ögonen. Det är särskilt viktigt att undvika hypotyreos och L-tyroxin bör sättas in redan när TSH är nedpressat i kombination med normalhögt FT4 (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att minska risken för ögonen. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreot fas får vägas in i bedömningen. 1, ØØØ○, vårdnivå B.
111. Patienter med mild oftalmopati som vid diagnos av GD uppvisar stor struma, höga tyreoideahormoner eller höga TRAk bör man planeras för operation, eftersom recidivrisken är hög och det kan försämra oftalmopatin. 1, ØØØ○, vårdnivå B.
112. Vid mild oftalmopati ges symtomlindrande behandling med tårsubstitut (Viscotears med mera) för att minska risken för uttorkning. Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 1, ØØØ○, Vårdnivå B.
113. Vid misstänkt selenbrist rekommenderas patienten selentillskott (200 mikrogram/dag i 6 månader) (se kapitel 10.1.2) 2, ØØ○○, vårdnivå B.
114. Patienter med mild GO bör förses med patientinformation se kapitel 24.6.3.

Remissversion

För mer information om rökning, och egenbehandling se kapitel 5:3:3. Vid Graves hypertyreos förekommer oftalmopati hos upp till 1/3 av patienterna någon gång under sjukdomsförloppet. Patienter med Hashimototyreoidit kan också utveckla oftalmopati och har då oftast TRAk, förutom anti-TPO.

För endokrin oftalmopati se specialkapitel 17. Lindrig oftalmopati har normal optikusfunktion, normal ögonrörlighet, normal kornea, normal eller lindrig ögonlockssvullnad, ingen eller lindrig bulb protrusion, och lindriga symtom såsom ljuskänslighet, gruskänsla, tårögdhet. Oftalmopatin kategoriseras som aktiv eller inaktiv. Aktiviteten bör bedömas med ”clinical activity score” (CAS) enligt EUGOGO se kapitel 7.5 och bilaga 3 [42].

Selenbehandling har prövats vid mild endokrin oftalmopati [153]. Vi föreslår därför tillskott av selen under cirka 6 månader (100 µg x 2 (finns på hälsokostaffärer). Halten av selen kan kontrolleras vid start och fortlöpande. Behandlingen avbrytes vid värden ovan referensnivå se kapitel 9:3.

Vid moderat-svår endokrin oftalmopati eller vid omfattande livskvalitetspåverkan krävs samverkan mellan ögonläkare och endokrinolog för val av behandling (se specialkapitel 17) och stöttning av kontaktsjuksköterskan.

För bedömning av livskvalité bör EUGOGO:s formulär GO-QoL användas på alla Graves – paptenter (se bilaga 3).

Ur ett patientperspektiv: Patienter med GO upplever stor påverkan på egen livskvalitet bland annat med ögonvärk, något som upplevs påverka sömn, energi och de vardagliga aktiviterna.

9.4 Graviditetsaspekter

Rekommendation

115. Kvinnor i fertil ålder bör informeras om risker kring att bli gravida under hypertyreos eller tyreostatika behandling. 1, ØØ○○ vårdnivå B se patientinfo kapitel 24.6.

I första hand bör tiamazol användas vid graviditetsönskan i kombination med adekvat preventivmedel 1, ØØ○○ vårdnivå B.

I andra hand används PTU i fall där man inte är förvissad om adekvat antikonception 1, ØØ○○ vårdnivå B.

I särskilda fall kan PTU användas i syfte att uppnå graviditet när hypertyreosen är stabil där risker noga vägts in och patienten är välinformerad 2, ØØ○○ vårdnivå C.

Eftersom tyreostatika (både tiamazol och propyltiouracil) är förknippat med en ökad missbildningsrisk [154, 155] så ska alla kvinnor i fertil ålder informeras om riskerna att bli gravid under pågående behandling. Informationen bör ske både muntligt och skriftligt och innehålla information om att både hypertyreosen per se och behandlingen innebär en risk för fosterskada hos barnet.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Det är framförallt tiamazol som rapporteras kopplat till allvarliga missbildningar [155]. Propyltiouracil har i en dansk studie påvisats ha en ökad risk för lindriga missbildningar. Alla barn födda mellan 1996 och 2008 (n=817 093) samkördes med missbildningsregistret och detta kopplades till moderns förskrivning av tyreostatika under tidig graviditet. De som exponerats för PTU jämfördes med de som inte exponerats för PTU (n=811 730). 14 fall av missbildningar påträffades inom ansikte, hals och urinvägar. Ansikte och hals missbildningar var 4.92 vanligare bland PTU exponering (preauricular och branchial sinus/fistel/cysta) och urinvägsmissbildningar var 2,73 gånger vanligare (enkel cysta i njuren och hydronephros) [154].

Patientens graviditetsönskemål kommer i övrigt också att påverka behandlingsvalet se kapitel 10.1.1.

9.5 Patientinformation se specialkapitel 24

Rekommendation

116. Patientinformation vid hypertyreos och GO bör ske ofta, och vara tillgänglig.

Ur ett patientperspektiv: Behov finns av information som är tillgänglighetsanpassad.

10. Val av behandling på längre sikt

10.1 Val av behandling vid Graves sjukdom

Rekommendationer

117. GREAT score bör värderas på varje nydebuterad patient med Graves sjukdom (se bilaga 6) 1, ØØ○○ vårdnivå B.
118. För de som har 50% recidivrisk enligt GREAT bör kompletterande provtagning för GREAT plus (+) score göras till det uppföljande besöket efter 5–12 veckor 2, ØØ○○ vårdnivå B.
119. Vid 5–12 veckors-besöket bör behandlingsalternativ diskuteras utifrån GREAT+ score, patientens preferenser samt medicinsk situation. Läkare och välinformerad patient beslutar gemensamt om behandlingsinriktning. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
120. Beslutet bör mynna ut i en vårdplan se specialkapitel 23.1, vårdnivå B.

Vid Graves sjukdom krävs att patienten är välinformerad kring kring olika behandlingsformer, så att ett beslut kan tas om vilken behandlingsinriktning som är optimal för den enskilde patienter. I beslutet vägs följande parametrar in:

- risken för recidiv och dess medicinska konsekvenser
- risken för att behandlingen leder till kronisk hypotyreos
- risken för komplikationer kopplat till behandlingen

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- risken för ögonkomplikation
- graviditetsönskan
- den individuella upplevelsen av att få Graves sjukdom.

Således vägs det medicinska och det individuella valet ihop till en patientanpassad behandlingsstrategi.

Behandlande läkare bör ha mycket god kunskap om sjukdomen och kunna presentera patientens individuella risk för recidiv särskilt vid första behandlingsomgången med tyreostatika.

Recidivfrekvensen påverkas av i vilken frekvens ATD, kirurgi och RAI används i olika länder. I USA där RAI är förstahandsbehandling får 78 % hypothyreos efter första behandlingsomgången, och recidivfrekvensen är efter ATD 27,4 % [156]. I Korea, där den absoluta majoriteten behandlas med ATD, har man en hög recidivfrekvens 60,5 % men frekvensen av hypothyreos var bara 0,5 % [157]. Svenska data föreligger från en långtidsuppföljning som inkluderat över 1600 patienter följda i 8 år [1]. I Sverige får 2/3 av patienterna ATD, 25 % RAI och cirka 5 % kirurgi som förstagångsbehandling. Av de som får ATD så kommer 23 % byta till RAI eller kirurgi under behandlingstiden, men av de som fullföljer en kur av ATD så återfaller 41 %. Räknar man in hur det går framöver så kommer 50% av de som fick initial ATD sluta i ablativ behandling (RAI eller kirurgi) och ser man utifrån hela studiepopulationen så kommer 64,5 % landa i ablativ behandling. En stor andel står på subsitutionsbehandling. L-tyroxin används dessutom av 23 % av de 45 % som faktiskt gick i remission på första ATD och som inte senare återföll. Enligt dessa svenska data är success-raten att ha "botat" hypertyreosen vid RAI 81,5 % och vid kirurgi 96,3 %. Vid RAI får vi räkna med ett behov av L-tyroxin hos cirka 80 % och vid kirurgi är siffran 96,3 % - sannolikt är siffran för kirurgi högre numera då vi inte använder subtotal tyreoidektomi som i den referenande studien [1].

Patientens egen värdering av att unvika framtida hypertyreos respektive att få kronisk substitutionsbehandling ska noggrant vägas in i behandlingsbeslutet.

Ung ålder, höga tyreoideahormonnivåer, högt TRAk och stor struma är välkända faktorer för en ökad frekvens av recidiv, liksom rökning och GO [158]. Prognosen kan enligt ETA [9] förbättras genom GREAT score [159] används. I GREAT score noteras patientens ålder, nivån av tyreoideahormon och TRAk och strumastorleken in för att placera patienten i en av tre riskgrupper. Grupp I har en relativ risk (RR) för recidiv på 16 %, grupp II har en RR på 44 % och grupp III en RR på 68 %. I grupp II kan man skärpa den individuella riskprognostiseringen genom att göra GREAT+ score där förekomsten av tre HLA typer (DQB1-02, DQA1-05, DRB1-03) och en polymorfism (PTPN22) ytterligare differentierar den RR risken från 4 % till 80 % (se bilaga 6). GREAT score är senare validerat i en schweizisk population [160] och anses vara det enda score för GD (och GO) som har tillräcklig prognostisk validitet [161].

Behandlingsinriktningen baseras också på en diskussion kring för och nackdelar av ATD, RAI och kirurgi (Tabell 4). Den skiljer sig från ATA:s riktlinjer [8] då vi värderar graviditet efter radiojod annorlunda. Vi vill undvika den TRAk-stegring som blir ett resultat efter RAI i 2/3 av

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

fallen [162, 163] och vi har tillgång till kirurgisk kompetens med hög volym för tyreoideakirurgi över hela landet.

	RAI	ATD 12–18 månader	Kirurgi	Långtids ATD
Graviditetsönskemål inom 6 månader	X		++	
Under graviditet	X	++!	+!	
Aktiv GO	X	++	++	+
Inaktiv GO	+!	+	+	+
Leversjukdom	++	!	+	!
Allvarliga biverkningar	++	X	++	X
Tidigare halsoperation/ strålning mot halsen	++	+	!	+
Ej tillgång till en högvolym kirurg	++	+	!	+
Patienter med hög chans till remission (lågt GREAT score)	+	++	+	+
Patienter med toxisk periodisk paralys	+	+!	++	
Patienter med pulmonell hypertension/ hjärtsvikt	++	+!	!	++
Äldre personer med komorbiditeter	++	+!	!	++
Patient med komorbiditer och ökad kirurgisk risk/ begränsad kvarvarande livslängd	++		x	++
Suspekt eller konfirmerad tyreoideamalignitet	X	!	++	!
En eller flera nodulära förändringar i tyreoidea		+	++	+
Samtidig primär parahypertyreoidism som kräver kirurgi			++	

Tabell 2. Aspekter att väga in vid val av behandling.
++= terapi att föredra. + acceptabel terapi! = försiktig användning x= kontraindicerat

Remissversion

10.1.1 Kliniska situationer som bidrar till val av en särskild behandling vid Graves hypertyreoidism:

a. RAI behandling: Individer med komorbiditet som ökar den kirurgiska risken, patienter som tidigare opererats på halsen eller som genomgått extern strålbehandling av halsen liksom vid kontraindikationer för ATD, eller oförmåga att uppnå eutyreoidism på ATD. Patienter med perodisk toxisk hypokalemisk paralys, pulmonell hypertension med höger hjärtsvikt och vänstersidig hjärtsvikt lämpar sig väl för RAI.
b. ATD: Patienter med hög sannolikhet för remission (patienter med mild sjukdom, liten sköldkörtel, låg TRAk-titer (lågt GREAT score), gravida och äldre patienter med komorbiditeter och ökad kirurgisk risk där inte heller radioaktiv jod kan genomföras. Likaså patienter med kort förväntad överlevnad, patienter som tidigare opererats, patienter med medelsvår och synhotande aktiv GO, och patienter som behöver en snabb kontroll av hypertyreosen.

c. Kirurgi: Kvinnor som planerar graviditet inom <6 månader, lokalsymptom av struma eller vid stora strumor (över 80 g); relativt lågt upptag vid RAI där definitive behandling är att föredra, misstänkt eller dokumenterad tyreoideacancer (suspekt eller obestämbar cytologi, stora knölar i tyreoidea >4 cm), samtidigt hyperparatyreoidism som kräver kirurgi, patienter med medelsvår och synhotande GO.

Kontraindikationer till viss behandling vid Graves hypertyreos:

a. RAI behandling: graviditet, graviditetsplaner inom 6 månader, amning, samtidig tyreoideacancer, eller misstanke om cancer, och individer som inte kan inrätta sig efter strålskyddsregler.
b. ATD: sedan tidigare kända allvarliga biverkningar på ATD.
c. Kirurgi: Substansiell komorbiditet såsom kardiopulmonell sjukdom, cancer i slutstadiet och andra kraftigt nedsättande sjukdomstillstånd, Graviditet är en relativ kontraindikation och kirurgi ska bara användas i de fall man absolut måste.

Patientens värderingar påverkar valet av behandling:

a. RAI behandling: Patienter som väljer RAI sätter ett högre värde på en definitiv kontroll av hypertyreosen, vill undvika kirurgi liksom de potentiella biverkningar som kan uppkomma på ATD. De väljer behandling som kräver livslång L-tyroxin-behandling, möjlig potentiell försämring av ögonsymptom [42], och möjlig påverkan av livskvaliteten [164].
b. ATD: Dessa patienter värderar högre möjligheten att gå i remission i sin sjukdom, att undvika livslång tyreostatika behandling och vill undvika kirurgi och strålexposition och sätter ett lägre värde på att undvika biverkningar av ATD (se 9.3), liksom på risken för återfall i sjukdomen och på lång sikt underfunktion av sköldkörteln.
c. Kirurgi: Dessa patienter sätter ett högre värde på prompt och definitiv kontroll av hypertyreosen och vill undvika att utsätta sig för radioaktivitet liksom för risk för biverkningar av tyreostatika. De sätter lägre värde på risken för kirurgiska komplikationer och livslång substitutionsbehandling.

Remissversion

10.1.2 Graviditetsanspekter för val av behandling vid Graves sjukdom

Vid graviditetsönskan så ska adekvat preventivmedel användas parallellt med tiamazol. Skulle graviditet trots allt inträffa bör kvinnan hålla upp med behandlingen och snarast meddela behandlande vårdinrättning för vidare åtgärd se kapitel 10.1.4 och kapitel 16.

Vid uttalad graviditetsönskan bör definitiv behandling övervägas. Vi rekommenderar i första hand kirurgi, då RAI medför en påtaglig TRAk stegring hos 2/3 av patienterna [162].

Hos ett fåtal patienter med särskilda skäl, tex hög ålder, där väntetiden innebär betydande sämre chanser att bli gravid, kan PTU behandling övervägas parallellt med försök att bli gravid. Det bör i så fall ske med patienten välinformerad avseende risker. Information bör ges av specialkunnig läkare. Tidpunkten för graviditetsförsök bör ta hänsyn till både eutyreoidism och TRAk nivå.

10.1.3 Ögonaspekter för val av behandling vid Graves sjukdom

Rekommendationer

121. Vid inaktiv oftalmopati kan ATD, radiojod eller operation väljas 1, ØØØØ vårdnivå B.
122. Vid aktiv oftalmopati bör man ta kontrollen över hypertyreosen så snart som möjligt med ATD för att åstadkomma eutyreoidism 1, ØØØ○ vårdnivå B.
123. Vid radiojodbehandling bör profylax med steroider övervägas om mild aktiv oftalmopati föreligger 2, ØØØ○ vårdnivå B.
124. Radiojodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, ØØØØ vårdnivå B.
125. Patienter med medelsvår och synhotande endokrin oftalmopati bör behandlas endokrinologiskt i tät samverkan med kunnig ögonläkare 1, ØØ○○ Vårdnivå C.

Vid mild aktiv oftalmopati kan tyreostatika, operation eller radiojod väljas men med steroidprofylax vid radiojod 0,4–0,5 mg/kg Prednisolon i en månad och därefter nedtrappning med 5 mg per vecka se specifikt behandlingskapitel 11.3.1.3).

Vid moderat till svår inaktiv oftalmopati kan alla tre behandlingsmetoderna övervägas men om radioaktiv jod väljs, så ska steroidprofylax ges om riskfaktorer föreligger, se 11.3.1.3. Vanligen föredras ATD eller kirurgi. Om aktiv moderat till svår eller synhotande oftalmopati behandla hypertyreosen så snart som möjligt med ATD [11]. Specifik ögonbehandling beskrivs ytterligare i specialkapitel 17.

10.1.4 Behandlingsaspekter vid konstaterad graviditet under pågående tyreostatika

Rekommendationer

126. Vid misstanke om graviditet ska denna omedelbart bekräftas 1, ØØØØ, vårdnivå A
127. Kvinnor med ATD ska omedelbart hålla upp med sin behandling och kontakta sin behandlande enhet. Sjuksköterska ordinerar prover: FT4 TSH TRAk/TSI 1, ØØØØ, vårdnivå B.
128. Samma dag görs ett ställningstagande av läkare om patienten ska avsluta ATD alternativt byta till lågdos PTU. Detta ställningstagande grundar sig på chansen till remission. *Om kvinnan är eutyreoid på en låg dos tiamazol (5–10 mg/*d) eller PTU (50–100 mg/d) bör läkaren överväga att sätta ut ATD med tanke på de teratogena riskerna. I beslutet att hålla upp med medicinen ska läkaren väga in sjukhistoria och behandlingens duration, struma, tyreoideaprover och TRAk liksom andra kliniska faktorer. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
129. Vid byte från tiamazol till PTU är dosförhållande 1:20 (Tiamazol 5 mg/d = motsvarar ca 1,2–1,5 PTU 50 mg/ dag). Lägsta möjliga dos av PTU i monoterapi ska eftersträvas. I vanliga fall bör en max-dos på 150 mg/dag av PTU inte överskridas. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
130. Tyreostatika-behandling av gravida bör involvera vårdnivå C.

Den ökade risk som hypertyreosen medför är väl beskriven [165, 166]. Den största risken med användning av ATD under graviditet är dess potentiella teratogena effekt [167]. Redan

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

1972 uppmärksammades att methimazol (MMI) (samma grupp av läkemedel som tiamazol) var kopplat till aplacia cutis. Detta mynnande ut i methiamzol/ carbimazol embyopati med esofagus-atresi, bukväggsdefekter, ögon-, urinvägs-, och ventrikel septum defekter [167-169]. Dessa komplikationer är vanligare än vad man tidigare trott och de drabbar 2–4 % av barnen som utsatts för MMI i tidig graviditet, speciellt under graviditetsvecka 6–10 [168-170]. PTU ansågs tidigare vara säkert under graviditet, men en dansk studie visade på att 2–3 % av barnen som utsatts för PTU under tidig graviditet utvecklade fosterskador [169]. Det var främst ansikts- och hals-cystor (av mild form) och urinvägsdefekter (hos pojkar). Det flesta patienterna behövde kirurgi för att korrigera defekten [154]. PTU associerade fosterskador verkar vara mindre allvarliga än de som associeras till MMI, men förekommer i samma frekvens.

Symptom och immunologi förbättras successivt vid behandling. En norsk studie med 218 patienter som behandlats med ATD under 12 månader visar att bara 5 % av de TRAk negativa patienterna blev hyperthyroida inom 8 veckor vid behandlingsuppehåll [171]. Det är möjligt att hålla upp med ATD-behandlingen om patienten på basen av kliniska och biokemiska fynd troligen befinner sig i remission. Tyreoideahormonprover bör kontrolleras tätt under första trimestern. Om ATD behövs under första trimestern föredras PTU, som har lägre frekvens av allvarliga missbildningar. Om möjligt bör behandlingen upphöra före v 6–10 då sannolikt ATD har störst påverkan på fostret [154, 170, 171].

Risken av en kortvarig period av mild maternell hypertyreoidism i tidig graviditet är låg. En stor kohort av gravida kvinnor i USA, undersöktes om lågt eller supprimerat TSH var kopplat till försämrat graviditetsutfall och något sådant kunde inte konstateras [172]. I en nyligen publicerad japansk studie där kvinnorna behandlades antingen med MMI eller jod i tidig graviditet sågs ingen ökad missfallsfrekvens i jodgruppen trots fler fall av mödrar med hypertyreoidism [173].

Det är optimalt om en kvinna som står på ATD testar sig för graviditet så snart misstankle föreligger till exempel förändrad mens. Vid positivt test bör patienten ta direkt kontakt med vårdgivaren för att få vidare instruktioner kring medicineringen och provtagning. Högst risk för graviditeten har de kvinnor som har en kvarvarande aktiv sjukdom, med behandling <6 månader där TSH fortfarande är supprimerat eller lågt TSH och som behöver >5–10 mg MMI/dag för att vara eutyreoida. Aktiv GO, stor struma och höga TRAk-nivåer är ytterligare faktorer som bör peka på att ATD inte kan tas bort [174]. Om ATD-behov föreligger bör PTU användas i stället för tiamazol [14]. Vid pågående ATD-behandling under graviditet ska maternellt FT4 ligga vid den övre gränsen av det tyreoidea-specifika referensintervallet för att undvika hypothyreos hos fostret [175] (se vidare speicalkapitel 15).

10.2 Behandlingsval vid toxisk knölstruma och toxiskt adenom

Rekommendation

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

131. För patienter med hypertyreos orsakad av knölstruma eller toxiskt adenom rekommenderas behandling med RAI eller tyreoidektomi, i vissa fall kan lågdos ATD vara lämpligt. 2 ØØOO, vårdnivå B.

Operationsbeslut tas av behandlande endokrinolog tillsammans med patient och ansvarig kirurg. Endokrinologen är patientens PAL och remitterar till kirurgi. Kirurgen bestämmer val av kirurgisk metod.

Toxisk knölstruma och toxiskt adenom kan opereras med hemi- eller total tyreoidektomi beroende på kliniska fynd och risk för komplikationer [176-180].

Radioaktiv jod-indikation ställs efter diskussion med patienten och sammanvägning av den kliniska bildens för och nackdelar. Radiojod-upptagsmätning ska användas i bedömning inför behandling.

RAI bedöms ha en mycket god effekt vid toxiskt adenom 93,7 % bot [181]. Substitutions-behovet med thyroxin ökar med år efter given RAI, cirka 30 % efter 5 år, 46 % efter 10 år [182, 183]. Detta kan ställas mot behov av substitution efter hemityreoidektomi cirka 25 % [184]. RAI bedöms även ha effekt på trycksymtom till viss grad, 46 % lindras [8]. Har patienten en palpabel knöl kan den dock behöva följas efter given RAI [185]. Malignitet bör på sedvanligt sätt uteslutas före RAI.

10.2.1 Indikation för behandling

Kirurgi	**RAI**
Stor struma >80g	Äldre multisjuka patienter
Misstänkt noduli, Bethesta 3–6	Tidigare halsoperation
Ögonsymtom medel-svår	Isolerat toxiskt adenom
Samtidig primär hyperparathyroidism	
Önskemål om snar graviditet	

Tabell 3. Indikation för behandling.

10.2.2 Andra behandlingar

Rekommendation

132. Nationella arbetsgruppen rekommenderar inte andra behandlingsformer än kirurgi och radioaktiv jod vid autonoma noduli 2, ØØØO vårdnivå B.

Behandling med etanol, radiofrekvens, mikrovågor, ultraljud, laser, eller elektricitet har inte fått någon stor utbredning i Sverige. Enligt ATA finns det mycket liten erfarenhet av image guided ablation, och enligt ETA så ingår det inte vid behandling av Graves sjukdom. Kalla knölar ska i första hand behandlas med kirurgi.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

10.3 Val av behandling hos äldre och/eller multipelt sjuka patienter med hypertyreos

Rekommendationer

133. Patienter med hypertyreos och hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet bör genomgå definitiv behandling, i första hand radioaktiv jodbehandling. 1, ØØØ○, vårdnivå B.
134. Patienter med Graves sjukdom med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där radioaktiv jodbehandling anses olämpligt kan behandlas med lågdos tyreostatika, vid behov livslångt. 1, ØØØ○, vårdnivå A.
135. Patienter med toxiska adenom/toxisk struma med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där radiojodbehandling anses olämpligt bör behandlas livslångt med lågdos tyreostatika. Vårdnivå A, ØØØ○.

Incidensen av overt hypertyreos stiger med ökande ålder [27, 28]. Det samma gäller prevalensen av hjärtkärlsjukdom och annan komorbiditet. Obehandlad hypertyreos ökar risken för hjärtkärlhändelser, förmaksflimmer och död [186], vilket är kopplat till exponeringen för förhöjda tyreoideavärden [187]. Hög ålder aggraverar detta. Snabb och framgångsrik behandling oavsett behandlingsmodalitet minskar mortaliteten [188]. I första hand rekommenderas radioaktiv jodbehandling, men om detta inte anses lämpligt är lågdosbehandling med tyreostatika ett alternativ [189]. Tyreoidektomi är inte ett försthandsalternativ i denna patientgrupp, se tabell 2.

Rekommendationer

136. Före radiojodbehandling bör behandling av eventuella komorbiditeter optimeras. 1, ØØ○○, vårdnivå A.
137. Då tyreoideavärdena ofta stiger efter radioaktiv jodbehandling kan betablockad övervägas även hos symptomfria riskpatienter (ffa vid hög biologisk ålder och hjärtsjukdom). 2, ØØ○○, vårdnivå B.
138. Äldre patienter och de med ökad risk för komplikationer bör övervägas för förbehandling med tyreostatika inför radioaktiv jodbehandling. 2, ØØ○○, vårdnivå B.
139. Hos patienter med ökad risk för komplikationer av förvärrad hypertyreos kan man överväga att återstarta tyreostatika 3–7 dagar efter radioaktiv jodbehandling under noggrann övervakning av tyreoideavärden. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

Efter radiojodbehandling ses ökad mortalitet sannolikt kopplat till utsvämningen av tyreoideahormon [190]. Relevant komorbiditet t ex kardiovaskulär sjuklighet så som förmaksflimmer, hjärtsvikt eller pulmonell hypertension samt njursvikt, infektioner, trauma, diabetes mellitus, cerebrovaskulär sjukdom och lungsjukdomar bör behandlas före radiojodbehandling.

Utsvämningen av tyreoideahormon kan minskas med tyreostatika inför behandlingen så att eutyreoidism uppnås och sedan återupptas 3-7 dagar efter behandlingen [191].

För att minska effekten av den ökade utsvämningen av tyreoideahormon kan betablockad övervägas till riskindivider även hos assymptomatiska utan kontraindikation.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

För behandling av subklinisk hypertyreos hos äldre och patienter med komorbiditet se kapitel 8.2 Subklinisk hypertyreos.

10.4 Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendationer

140. Lokala multidispiplinära konferenser (MDK) bör ordnas mellan specialiteterna kirurgi, onkologi och endokrinologi för utvalda fall där behandlingsinriktningen behöver samordnas 1, ØØ○○, vårdnivå B.
141. Regionala MDK bör inordnas för patienter med moderat-svår Graves orbitopati mellan ögon och endokrinologiska specialiteterna, för komplexa gravida patienter mellan endokrin, obstretrik och barn, och vissa cordaron tureotoxikoser 1, ØØØ○, vårdnivå C.
142. En nationell MDK (nMDK) bör skapas kring patienter med GO där första linjens behandling inte haft effekt för att ge alla patienter möjlighet till en likvärdig vård. Enstaka gravida bör också diskuteras på nMDK.
143. Kodning för MDK är XS008 (utan patient) och XS007 (med patient).

MDK, eller multidisciplinära konferenser, är väl etablerade idag och deltagande i MDK ingår numera som kvalitetsindikator i allt fler nationella vårdprogram och kvalitetsregister.

MDK innebär att patienten bedöms samlat ur flera specialiteters synvinkel, vilket visat sig ha effekter på förbättrad följsamhet till vårdprogram och riktlinjer, samt positiva effekter på mortalitet. Detta innebär en förbättrad medicinsk kvalitet. MDK uppfattas dessutom ha stärkt och likriktat samarbetet lokalt inom varje region, medfört mindre risk för missförstånd när en patient förflyttas mellan vårdnivåer och slutligen sannolikt förbättrat deltagande i kliniska studier (refererat till erfarenheter inom cancerområdet).

Idag finns utvecklade nMDK, nationella multidisciplinära konferenser, som en del i cancervårdens nationella nivåstrukturering.

NAG hypertyreos föreslår tillsammans med NAG ögonplastik och NAG neurooftalmologi en nMDK för patienter med GO där primärbehandling med iv glukokortikoider inte haft effekt det vill säga andra linjens behandling för att jämställa vården över landet. Här bör experter inom endokrinologi, oftalmologi och relevanta experter inom ögonkirurgi, radiologi, immunologi ingå. En nMDK bör utformas enligt den checklista som fastställts av regionala cancer-centrum i samverkan (RCC) och följa det ramverket som upprättats tillsammans med Sveriges Kommuner och regioner (SKR). Läs mer på webbplatsen för Cancercentrum i samverkan.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11. Hur behandlingen genomförs

11.1 Tyreostatika 12–18 månader

11.1.1 Biokemisk monitorering av tyreoidea funktionen

Rekommendation

144. Vid stabil euthyroidism räcker monitorering var 8–12 vecka vid 12–18 månaders ATD 1, ØØ○○, vårdnivå B

Se också kapitel 9:1. Efter påbörjad behandling med tyreostatika bör provtagning av tyreoideastatus upprepas efter 2–4 veckor. När eutyroida tyreoideahormonvärden uppnåtts är oftast provtagning var 8-12:e vecka tillräckligt. Under de första månaderna av behandling förblir ofta serum-TSH nivån supprimerad och istället bör serumnivåerna av FT4 och FT3 styra behandlingen. Emellanåt kvarstår enbart en förhöjd nivå av FT3, vilket indikerar en fortsatt hypertyreos. När TSH väl normaliserats försvinner behovet att monitorera FT3.

11.1.2 Monitorering av biverkningar

Rekommendationer

145. Patienter bör även inför påbörjande av tyreostatikaterapi informeras om åtgärder och kontroll av vita blodkroppar vid feber, sjukdomstecken och halsont samt kring potentiella leverbiverkningar och instrueras att, i händelse av gulsot, kittfärgad avföring, porterfärgad urin, magsmärtor, illamående eller aptitlöshet omedelbart kontakta sjukvården, varvid leverprover (ALAT, ASAT och bilirubin) bör kontrolleras. 1, ØØØØ vårdnivå B.
146. Nationella arbetsgruppen rekommenderar monitorering av leukocyter, neutofila granulocyter och leverstatus tillsammans med tyreoideastatus vilket inte utesluter som tidigare nämnts noggrann patientinformation och provtagning vid behov, ØØ○○ vårdnivå B.
147. För kodning på biverkning se kapitel 9:2 och kapitel 28.

En allvarlig, men sällsynt biverkan, är agranulucytos, med en prevalens på 0.1 - 0,5 %. Agranulocytos ses vanligen under de första tre månaderna av tyreostatikabehandlingen, är vanligare hos äldre patienter och är delvis dosberoende. Eftersom agranulocytos (neutrofila granulocyter <0.5 10^9/L) tenderar att utvecklas abrupt har det vanligen inte rekommenderats att under tyreostatikabehandling regelbundet kontrollera leukocyter [8, 9]. Tajiri och Noguchi [192] kunde dock genom att monitorera leukocyter identifiera 78% av de 55 patienter som av totalt drygt 15 400 tyreostatikabehandlade utvecklade agranulocytos. Motsvarande siffror i två senare studier var 64 respektive 94% [193, 194]. Studier som påvisat en fördelaktiga mortalitetsdata, till följd av regelbunden monitorering av leukocyter, saknas.

Tyreostatikabehandlade patienter måste informeras om risken för agranulocytos och att omedelbart avbryta medicinering samt kontakta vårdcentral/sjukhus vid halsont eller feber,

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

för kontroll av vita blodkroppar (LPK och neutrofila). LPK är ofta något lågt initialt vid uttalad tyreotoxikos, men vid ett neutrofilt granulocytantal understigande nedre referensområdet bör omedelbart ny provtagning genomföras (se webbsidan http://www.thyroidmanager.org/). Vid sänkt värde bör behandlingen stoppas om det inte gäller en patient med habituellt lägre neutrofila. Vid neutrofila <1,2 x 10^9/L bör behandlingen med tyreostatika utsättas och bedömning göras om pat bör läggas in på sjukhus för ställningstagande till antibiotika- respektive benmärgsstimulerande-behandling. Agranulocytosen är då vanligen reversibel och utgången god. Har en patient fått agranolucytos är det inte möjligt att behandla med ett alternativt tyreostatika.

Tiamazol förknippas med kolestatisk dysfunktion och PTU med hepatocellulär inflammation. PTU kan orsaka övergående transaminasstegring och upptill 30 % av patienter med PTU-behandling uppvisar en övergående förhöjning upptill 6 gånger övre referensvärdet [146]. Leverbiverkningar är vanligare vid PTU- än vid tiamazol-behandling PTU kan dessutom orsaka fulminant levernekros (1/10 000], som oftare drabbar barn än vuxna, och oftast uppträder abrupt och under de tre första behandlingsmånaderna. Det har inte gått att visa att det genom att rutinmässigt följa leverprover går att förebygga allvarligare levertoxicitet [146].

PTU bör seponeras vid en transaminasnivå överstigande 3 gånger den övre referensgränsen (funnet vid initiering av tyreostatika, av en tillfällighet eller vid kliniskt indicerad provtagning). Efter utsättandet av läkemedlet bör leverprover följas på veckobasis tills normalisering. Om sådan inte inträder bör gastroenterolog konsulteras [8].

PTU-associerad vaskulit uppträder oftare hos individer av asiatisk etnicitet och är en p-ANCA (antineutrofila cytoplasmaantikroppar) positiv småkärlsvaskulit, vars incidens ökar med behandlingstiden, och som oftast är reversibel vid utsättning. Kliniska symptom är feber, artralgier, viktnedgång, uveit och sklerit, hematuri samt smärtsamma nekrotiska sår kring näsa och öron [195]. En årlig incidens av p-ANCA positiv småkärlsvaskulit har beräknats i Japan på 0.53-0.79/ 10 000 behandlade patienter. Även pankreatit finns som en allvarlig, sällsynt biverkan på tiamazol.

11.1.3 Utsättningsindikation

Rekommendationer

148. Behandlingstiden för tyreostatika är vanligen 12–18 månader. Om TRAk-nivåerna är normala kan tyreostatika härefter seponeras. 1, ØØØØ vårdnivå B.
149. Nivån av TRAk predikterar vilka patienter som kan avsluta tyreostatika. Därför rekommenderas bestämning av TRAk före tänkt avslut av tyreostatika. Normala TRAk nivåer indikerar en högre chans till remission. 1, ØØØØ vårdnivå B.
150. Patienter som vid 12–18 månader uppvisar en bestående hög nivå av TRAk kan fortsätta med tyreostatika eller planeras för radioaktiv jodterapi alternativt tyreoidektomi. De patienter som fortsätter med tyreostatika bör bestämning av TRAk-nivå upprepas efter ytterligare 6–12 månader. 1. ØØØØ vårdnivå B.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Behandling med tyreostatika pågår oftast i 12–18 månader. Behandlingstidens längd är omdiskuterad. En studie av Allanic visade att behandlingstid på 18 månader gav färre recidiv än behandlingstid på 6 månader [196], medan senare studier inte kunde påvisa någon skillnad vid behandling i kortare eller längre tid än 18 månader [197]. Vanligen seponeras tyreostatikan tvärt, medan tyroxinbehandlingen får pågå under ytterligare 3-4 veckor [198]. Efter tyreostatikabehandling i 12–18 månader förblir drygt 50 % av hela patientgruppen i remission efter 5–6 år [8]. Recidiv av Graves hypertyreos är mest sannolikt under de första 6–12 månaderna efter tyreostatikautsättning. Patienter av manligt kön, rökare, aggressiv hypertyreos eller stor struma löper större risk för återfall. Då det hos vissa människor, finns koppling mellan immunaktivering och stress bör tillfället när tyreostatika sätts ut väljas så man har så bra förutsättningar som möjligt för ett stabilt liv. Information kan ges att beakta risken för recidiv i samband med framtida livshändelser. Kvarstående hög TRAk-titer talar för fortsatt sjukdomsaktivitet med en ökad risk för recidiv. I en studie av Carella och medarbetare recidiverade 85 % inom en mediantid av 8 veckor vid seponering av tyreostatika om TRAk före utsättning>3.85 UI/L, medan 21 % av de patienterna med ett TRAk-värde härunder recidiverad, dock först efter en mediantid av 56 veckor [199]. TRAk bör därför bestämmas inför planerad utsättning av tyreostatika.

Patienter som vid 12–18 månader uppvisar en bestående hög nivå av TRAk kan fortsätta sin tyreostatikaterapi eller istället planeras för radioaktiv jodterapi alternativt tyreoidektomi. De patienter som fortsätter med tyreostatika bör kontrollera TRAk-nivån efter ytterligare 12 månader med förnyad utvärdering om behandlingsavslut. Bestämning av TSI kan bidra till prediktion av remission vid tyreostatikabehandling [200].

11.2 Kirurgi

11.2.1 Preoperativt omhändertagande

11.2.1.1 Kalcium – D-vitamin preop för att minska postop hypocalcemi

Rekommendationer

151. Vitamin D brist och ev hypocalcemi ska korrigeras preoperativt då låga nivåer ökar risken för postoperativ hypocalcemi. 1 ØØØO vårdnivå B.
152. Om låg nivå av D-vitamin och/ eller kalcium påvisas bör vidare utredning göras innan substitution för att påvisa orsaken. I utredningen ingår PTH. 1 ØØØØ vårdnivå A vid sekundära former av hypokalcemi och vid primär hypokalcemi inom vårdnivå B.
153. Hypoparathyroidism efter kirurgiskt ingrepp kodas E89.2, D-vitaminbrist E55.9.

Preoperativt bör 25-OH-vitamin D3 kontrolleras liksom kalciumnivåer. 25-OH-vitamin D3 rekommenderas ligga >30nmol/L och korr Ca>2.20 mmol/L. Substitution ges med fördel av endokrinolog fram till operationen (Kalcipos D forte 1x2). Vid extremt låga nivåer 25-OH-vitaminD <15nmol/ L rekommenderas högdos vitamin D (Detremin). Patientinformation finns i kapitel 24.6.9.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Risken för permanent hypokalcemi vid en total tyroidektomi varierar mellan 0,5–12,1 %. Risken för postoperativ hypokalcemi är större vid preoperativt låga kalcium och 25-OH-vitamin D3 värden. Mer uttalad risk för hypokalcemi finns vid operation av stora strumor, vid reoperationer samt operation av kvinnliga patienter [178]. Preoperativ behandling med kalcium ger en lägre frekvens av postoperativ hypocalcemi [201]. De studier som finns talar för att ge vitamin D och kalcium samtidigt [178, 202, 203].

11.2.1.2 Jodblockering

Rekommendationer

154. Lugols lösning preoperativt till euthyroida patienter med Graves sjukdom rekommenderas inte. 2, Ø000, vårdnivå B.
155. Lugols lösning kan användas för att minska hormonvärden preoperativt till patienter med Graves sjukdom när hypertyreoidism inte kan kontrolleras med tyreostatika. 1, Ø000, vårdnivå B.
156. Behandlingen bör ske i strikt samarbete med endokrinkirurgen 2, vårdnivå B.

Rutinmässig användning av Lugols Lösning (kaliumjodid) preoperativt till patienter med Graves sjukdom varierar i Europa [9]. och i Sverige sker det sällan eller aldrig. Syftet med att förbehandla euthyroida patienter med Graves sjukdom preoperativt är att minska postoperativa komplikationer. Effekt av Lugols lösning är bland annat minskad genomblödning av sköldkörteln och preoperativt administrering kan minska intraoperativ blödning [204-206]. Man har dock inte kunnat påvisa någon klinisk signifikant. effekt gällande postoperativa komplikationer och inte heller operationstid [207]. I denna retrospektiva studie från Japan jämförde man 348 patienter Graves sjukdom M.an noterade en ökad volym av sköldkörteln hos de patienter som fick Lugols lösning .Författarna konkluderar att Lugols lösning inte minskar komplikationsrisken och att det bör ges med försiktighet till patienter med stor struma [207]. En reviewartikel från 2014 konkluderar att det vetenskapliga stödet för att ge Lugols lösning till eutyreoida patienter med Graves sjukdom saknas eller är svagt [208].

Vid okontrollerad Graves sjukdom till exempel på grund av kontraindikationer mot tyreoststatika, bör Lugols lösning övervägas inför kirurgisk behandling. Lugols lösning sänker på kort sikt hormonsyntesen i sköldkörteln, s.k. Wolff-Chaikoff-effekten [209]. Denna effekt är åtminstone delvis övergående varför behandling med start 10 dagar innan operation rekommenderas. Biverkningar är få och milda [210]. Dosering varierar i litteraturen och stöder sig mer på erfarenhet än prospektiva randomiserade studier [211]. Ett flertal jodid-preparat finns och tillgängligheten kan variera i Sverige.

Behandling ordineras lämpligen av den endokrinkirurg som planerar tidpunkten för operation. FT4 kan kontrolleras efter 5 dagars behandling med upptitrering av dosen om FT4 inte sjunkit. Vid okontrollerad Graves sjukdom är patienten oftast redan insatt på betablockad. Då behandling med Lugols lösning startas bör puls kontrolleras regelbundet av ansvarig endokrinkirurg. Målpuls <80/min. Indikationen för Lugols lösning är i de flesta fall agranulocytos orsakat av tyreostatika. I dessa fall är det också viktigt att kontrollera att patienten inte är fortsatt neutropen.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Förslag till dosering är Jodjodkalium APL 5 %, 5 droppar tre gånger dagligen med start 10 dagar innan operation (extempore) (1 droppe Jodjodkalium APL 5% innehåller 4,8 mg jodid och 2,4 mg jod) fram till dagen innan operation. Om kvarstående puls >90 efter 3–5 dagar kan dosen ökas till 10–15 droppar x 3. Lösningen blandas med fördel i till exempel apelsinjuice eller cola.

Utöver jodkalium och betablockad kan man överväga tillägg av kortison vilket minskar konverteringen av T4 till T3 och även till viss del minskar sekretionen av kortisol. Lämplig dosering kan vara 1 mg dexametason 2 gånger dagligen med start några dagar före operation [212].

11.2.1.3 Tyreoideahormoninställning preoperativt

Rekommendation

157. Patienter med Graves sjukdom som ska genomgå operation ska vara eutyroida 3 månader preop. Detta för att undvika peri och/eller postoperativ aggravering av sjukdomen, tyroid storm [213] 2, ØØØO, vårdnivå B.

Preoperativ utredning, diagnos och remiss skickas till kirurgen från endokrinolog. Patienten bör få skriftlig information om kirurgi se kapitel 24.6.10. Om patienten vid besök på kirurgisk mottagning föreslås och anmäls för operation kan väntetid till operation variera beroende på sjukdom och prioritet. Under väntetiden föreslås att inremitterande bibehåller patientansvar, medicinering, annan remittering mm fram till operation. Patienten ska vara kliniskt eutyreoid och ha en vilopuls under 80 slag/minut. Bedöms patienten fortfarande vara "toxisk" bör operationen skjutas upp.

Om patienten står på steroider är ur kirurgisk synvinken en så låg dos kortison som möjligt att föredra. Högre doser utgör ingen absoulut kontraindikation. Vid preoperativ kortisonbehandling tänk på att skydda patienten för binjurebarkssvikt på sedvanligt sätt under och efter operationen.

Thyrostatika behandlingen pågår fram till operationsdagen.

11.2.2 Perioperativt omhändertagande

Rekommendationer

158. Kontroll av QoL 1–2 veckor före op enligt kapitel 7:12.
159. Kontroll av stämbandsfunktionen bör ske under operation via intraoperativ nervstimulering 1 ØØØØ vårdnivå B.
160. Kontroll av PTH 2–4 timmar postoperativt, 1 ØØØØ vårdnivå B
161. Substitution med LT4 startas dagen efter operationen baserat på ålder och BMI 2 ØØOO vårdnivå B.
162. Ev preoperativ kalcium-D-vitamin fortsätter om ej aktiv D-vitamin behöver ges
163. Operationen ska ha adekvat kod både för åtgärd total thyreoidekotomi BAA60, hemithyreoidekotomi BAA40, bakomliggande sjukdom (E05.0, E05.1, E05.2) och ev

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

komplikationer (ensidig nervskada J38.0B, bilateral pares J38.0C, hypoparatyreoidism E89.2., infektion T81.4, blödning T81.0).

I normalfallet utan annan sjukdom ges ej preoperativ antibiotika- eller trombosprofylax. Patienten ska vara kliniskt eutyreoid och ha en vilopuls under 80 slag/minut. Bedöms patienten fortfarande vara "toxisk" bör operationen skjutas upp. Preoperativt ska TSH, FT3 och/eller FT4 samt albumin korrigerat s-kalcium kontrolleras. Vid tyreoideaoperation bör ingreppet ske med kontroll av stämbandsfunktion via intraoperativ nervmonitorering.

Operation Graves sjukdom.
Huvudregeln är att diffus toxisk struma ska opereras med total (near total) tyreoidektomi. För att minska risk för recidiv bör man vara noggrann med att avlägsna även pyramidalislob om sådan finns.

Operation av toxisk knölstruma
Tyreoidea kan vid denna diagnos vara multiloberat förstorad på ena eller bägge sidorna. Det kan vara en nod eller flera som har övergått i autonom överfunktion. Om det är en enda nod eller endast en sida som har överproduktion kan man börja med att utföra hemityreoidektomi. Pat kan då vara eutyreoid på egen produktion av tyroxin alternativt att substitution måste ges efter klinisk och labmässig kontroll. Om hemityreoidektomi har utförts så har patienten efter hand en viss risk för att utveckla nodös toxisk struma även på den kvarvarande sidan.

Patienten stannar ofta 1 natt på sjukhuset. Vid total tyreoidektomi bör PTH och kalkvärden kontrolleras 2–6 timmar postoperativt och/eller nästa dags morgon. Vid total tyreoidektomi ska patienten substitueras med L-tyroxin (L tyroxin®). Det är viktigt att patienten inte blir hypotyreotisk (spec Graves sjukdom). En del patienter har erhållit block-and-replacement-behandling innan operation kan genomföras. Det är emellertid vanskligt att postoperativt låta patienten stå kvar på samma dos L-thyroxin då även en block-and-replacement kan variera i grad av blockad. Därför bör alltid en ny värdering av sannolikt L-thyroxinbehov göras efter operation. Flera olika metoder finns som har olika grad av träffsäkerhet. Vid hänsyn enbart till vikt till exempel genom att använda en faktor på 1,6 µg/kg har man visat att 40% av patienter uppnår eutyroidism vid uppföljning efter 4–8 veckor. Med nedanstående formel kan uppskattningen förbättras till 68 % [214] (se tabell 5). För vidare behandling postoperativt med L-thyroxin se kapitel 12. Patienten får patientinformation om tiden efter operation se kapitel 24.6.11.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

L-thyroxindosen postoperativt

Ålder	BMI <23	BMI 23–28	BMI >28
<40	1,8	1,7	1,6
40–55	1,7	1,6	1,5
>55	1,6	1,5	1,4

Tabell 4. Föreslagen tabell att räkna ut L-thyroxindosen postoperativt.
BMI i kg/m^2; ålder i år; LT4 dos i µg/kg/dag.

Sjukskrivning efter operation av giftstruma är oftast 2 veckor på grund av operationen och görs av endokrinkirurgen. Vid klinisk påverkan på allmäntillstånd och endokrin påverkan kommer detta att styra sjukskrivningens längd.

Hemithyroidektomerade patienter sätts inte rutinmässigt på L-thyroxin. Uppföljande FT4 TSH tas efter 4 och ev 8 veckor för att se om patienten har stabil euthyroidism eller för utvecklar tidig hypothyreos. Detta förfarande gäller inte Graves sjukdom där behandlingen fått avbrytas pga nervskada och resulterat i en hemithyroidektomi. De ska fortsätta med tyreostatika och ny behandlingsdiskussion tas.

11.2.3 Komplikationer efter kirurgi

Rekommendationer

164. Opererande kirurg följer upp eventuella komplikationer.

Skada på n. laryngeus recurrens och hypoparatyreoidism är de allvarligaste komplikationerna. Erfarna kirurger bör ha en komplikationsfrekvens på <2 % för dessa komplikationer. Risken för reoperation pga blödning och efterföljande infektion bör vara 2 % eller därunder. När dessa komplikationer uppstår bör patienten ha patientinformation se kapitel 24.6.12 för nervskada och kapitel 24.6.13 för kalciumrubbning.

Vid kvarstående (>6v) subjektiva röstbesvär rekommenderas laryngoskopi. Remiss till logoped/öron- näs och halsspecialist.

Vid flera enheter i världen behandlar man alla patienter med bilateral tyreoideaoperation med kalk- och D-vitamin under 1–2 månader för att sedan successivt sätta ut dessa mediciner om det är möjligt. På detta sätt kommer många patienter att behandlas i onödan, samtidigt som man minskar risken för postoperativ hypocalcemi de första veckorna. Postoperativ hypocalcemi går oftast över spontant. Bisköldkörtlarna kan vara lokaliserade från käken ned till hjärtat. Vid lokalisation på vanlig plats kan de oftast identifieras vid total tyreoidektomi och sparas på befintlig plats. Om en eller flera bisköldkörtlar mörknar och bedöms sakna cirkulation så ska dessa tas ut, finfördelas och sedan implanteras i kroppsegen muskel på hals, arm eller annan muskel. Denna vävnad kommer efter 1–3 månader att börja producera paratyreoideahormon. Med hjälp av autofluorescens och andra metoder under pågående operation kan man idag i forskningssyfte identifiera bisköldkörtlarna och avgöra dess viabilitet.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.2.4 Postoperativt omhändertagande

Rekommendationer

165. Kontroll av FT4, TSH och albuminkorrigerat kalcium efter 4–6 veckor och var 4–8 vecka tills stabilt, därefter årliga kontroller om Levothyroxin insatts 1, ØØØO vårdnivå B.
166. Patientinformation bör ges skriftlig och muntligt om fortsatt vård.
167. Efter 4–6 veckor postoperativt, utremittering till primärvården, om ingen hypoparatyreoidism då kirurgen följer vidare och om ej ögonsymptom då överremittering sker till endokrinmedicin 1, ØØOO vårdnivå B.
168. Postop QoL (ThyPro, MFS, GO-QoL, ED-5Q) efter 6 månader 2, ØØOO, vårdnivå B
169. Diagnoskod sätts E89.0 + etiologi (E05.0, E05.1, E05.2) + ev komplikation (från ögon eller kirurgisk komplikation) 1, ØØØO vårdnivå B.

Lab mässig kontroll av tyreoidea- och kalkvärden utföres cirka 4–6 veckor postoperativt. Vid återbesök/telefonkontakt/brev får patienten svar på PAD och labanalyser. Patienten remitteras till fortsatt uppföljning i primärvården om patientens hypertyreos är färdigbehandlad och patienten inte har några ögonsymptom. Primärvården tar hand om den hormonella substitutionsbehandlingen. Patienten bör vid detta tillfälle få skriftlig information om möjliga symptom på lång sikt och hur patienten i så fall ska söka för dessa besvär (se patientinformation 24.6.14) Nationell skrivelse för utskrivning, se bilaga 8. Oavsett om patienten följs upp hos endokrinolog eller primärvård bör labmässig kontroll av TSH, FT4, serum/plasma kalcium ske efter 3 och 9–12 månader efter operation.

11.2.5 Omvårdnadsaspekter i samband med kirurgi

Se även 23.6.

11.2.5.1 Sårskötsel

Det går bra att duscha redan dagen efter operationen. Det har kosmetiska fördelar att tejpa ärret 3–6 månader efter operationen. Direkt solljus på operationsområdet det första året bör undvikas då det kan ge mörka pigmenteringar i ärret.

11.2.5.2 Mobilisering

Tidig mobilisering är viktigt. Om patientens allmäntillstånd tillåter går det bra att stiga upp ur sängen omedelbart efter operationen. Patienten bör instrueras om att inte hålla huvudet helt stilla, och tidigt få särskilda rörelseövningar för nacke och axlar för att motverka spänningstillstånd. Patienten kan ha behov av insatser från fysioterapeut.

11.2.5.3 Smärta

Smärtlindring sker enligt gängse postoperativa rutiner.

11.3 Radioaktiv jod

Radiojodbehandling av hypertyreos är en väl beprövad behandling som har använts sedan början av 1940 talet. Radiojod ges peroralt i kapsel eller lösning, tas upp i sköldkörteln och

Remissversion

avger joniserande strålning, där beta-strålningen ger DNA skada på follikelcellerna direkt via DNA strängbrott och indirekt via bildning av fria radikaler. Detta leder till en succesiv minskning av sköldkörtelns funktion.

Indikationer
Hypertyreos vid Graves sjukdom och toxisk multinodös struma samt toxiskt adenom.
Patienten ska ges information inför behandling se 24.6.15 och 24.6.16

Kontraindikationer
Endokrin oftalmopati av måttlig till allvarlig grad med synhot; se kapitel 11.3.1.3.
Graviditet; se kapitel 11.3.1.4 och kapitel 15.
Amning; se kap.11.3.1.4 och kapitel 15.
Oförmåga att följa strålskyddsföreskrifter; se 11.3.1.5.

Jodblockering mot exempelvis jodinnehållande kontrast:

- I.v. jodinnehållande kontrast 1–3 månader innan radiojodundersökning och behandling kan ge missvisande resultat och försämrad behandlingseffekt. En upptagsmätning inför radiojod bör genomföras först 3–4 månader efter en röntgenkontrastundersökning.
- Läkemedel (Cordarone, sårkompresser med jod, hälsokostpreparat med alger, tång eller andra jodinnehållande preparat) kan också orsaka jodblockering. Utsättning av preparat kan behövas för att ge optimal behandlingseffekt.

Jodöverkänslighet:

- Det finns ingen känd överkänslighet mot jod i form av jodid som ges vid radiojodbehandling. RAI undersökning och behandling kan därför göras även hos patienter med överkänslighet [215].

11.3.1 Inför RAI behandling

11.3.1.1 Utredning med ultraljud och finnålspunktion

Rekommendation

170. Malignitet ska vara utesluten i en knöl/ kallt område innan RAI behandlingen genomförs 1, ØØØØ vårdnivå B.

Palpabla knölar ska vara utredda innan patienten behandlas med radiojod (se kapitel 7:6 och 7:8). RAI ska inte genomföras vid misstänkt eller bekräftad malignitet. Om skintigrafin visar ett kallt område ska det utredas före ev radiojodbehandling. Om skintigrafin görs i samband med radiojodutredningen så får RAI behandlingen anstå tills utredning är genomförd.

11.3.1.2 Utsättning av tyreostatika

Rekommendationer

171. Patienter för vilka man vill uppnå en snabb kontroll av de hypertyreotiska symptomen eller för de som löper en ökad risk av att försämras, som resultat av

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

aggraverad hypertyreos, i samband med RAI behandling, bör förbehandling inför RAI terapin ges med tyreostatika, utöver behandling med betablockerare, ffra hos äldre och vid kardiovaskulär sjukdom 1, ØØ○○, vårdnivå B.

172. Tyreostatika från imidazolderivatgruppen (såsom tiamazol) är att föredra. 1, ØØ○○, vårdnivå B.

173. Tyreostatikan bör utsättas 7 dagar före RAI undersökning och behandling. Vid sk block-and-replacement terapi är det av praktiska skäl lämpligt att utsätta behandlingen med levotyroxin samtidigt som tyreostatikan seponeras. 1, ØØ○○, vårdnivå B.

RAI behandling kan inducera en övergående exacerbation av hypertyreosen.

Patienter för vilka man vill uppnå en snabb kontroll av de hypertyreotiska symptomen eller för de som löper en ökad risk av att försämras av en aggraverad hypertyreos i samband med radiojod-behandling, bör förbehandling med tyreostatika övervägas, hos äldre och vid kardiovaskulär sjukdom. Till dessa patienter räknas de med förmaksflimmer, hjärtsvikt, dåligt kontrollerad diabetes mellitus, neurologiska och pulmonella sjukdoms-tillstånd. Förbehandling med tyreostatika medför dock större risk för behandlingssvikt (men mindre risk hypotyreos). Även vid längre väntetid till RAI behandling bör insättande av tyreostatika övervägas

Tyreostatika påverkar upptag och ackumulering av jod i tyroidea genom att blockera den TPO katalyserade bindningen av jod till tyreoglobulin [216-218]. TPO katalyserar också bildningen av fria radikaler som utövar stor del av den joniserande strålningens effekt på follikelcellerna. Tyreostatikas blockering av TPO kan också via denna mekanism bidra till en försämrad effekt av RAI behandling vid samtidig behandling med tyreostatika. [191, 217, 219, 220].

ATD medicinering som ges veckan innan och veckan efter RAI behandlingen ökar risken för utebliven effekt (terapisvikt+recidiv) av RAI behandlingen och minskar risken för hypotyreos [221]. Kunskapsläget är osäkert om hur lång tid som ATD bör sättas ut för att undvika denna effekt, [222]. Internationella riktlinjers rekommendationer varierar också. ETA:s riktlinjer anger utsättande av ATD cirka en vecka innan radiojod och eventuellt återinsättande cirka en vecka efter radiojod [9]. ATA rekommenderar utsättande 2–3 dagar innan radiojod och eventuellt återinsättande 3–7 dagar efter radiojod [8]. Nuvarande klinisk praxis i Sverige är utsättande 7 dagar före radiojod-dosimetri och eventuellt återinsättande cirka 7 dagar efter radiojodbehandling, vilket är i samklang med ETA:s riktlinjer och ligger till grund för vår rekommendation i detta nationella vårdprogram. I selekterade fall med höggradig tyreotoxikos hos patienter med uttalad komorbiditet och som har svårt att tolerera 7 dagars utsättning av ATD kan utsättning 3 dagar innan RAI undersökning och återinsättande 3–7 dagar efter RAI behandlingen övervägas.

Studier av hur L-tyroxinbehandling samtidigt som radiojodbehandling påverkar utfallet av radiojodbehandlingen saknas. Evidensen är få och av låg kvalitet för när L-tyroxin, som ges som del block and replacement-behandling, ska utsättas innan RAI behandling [223]. Internationella riktlinjer (ATA och ETA [8, 9]) ger inga rekommendationer om när L-tyroxin

Remissversion

bör utsättas inför radiojodbehandling. Klinisk praxis i Sverige är vanligtvis att sätta ut av levotyroxin som del av block and replacement samtidigt som ATD utsätts (7 dagar) innan radiojoddosimetri. Att sätta ut både ATD och L-tyroxin samtidigt i de fall förbehandling ges med block and replacement, förenklar också för patienterna att följa rekommendationerna och ökar därmed sannolikheterna för en optimal effekt av RAI behandlingen.

Vilket tyreostatika som används har i metaanalys inte visat någon skillnad av RAI behandlingens effekt [222]. Enskilda studier [224] [225] påvisar dock en mer uttalad effekt med längre duration vid behandling med PTU än med imidazolpreparat (metimazol, tiamazol och carbimazol) och lägre andel botade patienter ett år efter RAI behandling vid förbehandling med PTU jämfört med förbehandling med tiamazol.

Med stöd av dessa studier är imidazolpreparat att föredra framför PTU vid behandling inför radiojodbehandling. Om PTU ges innan radiojodbehandling föreslås utsättande minst 14 dagar innan RAI behandling [223].

Yngre och medelålders patienter med toxisk multinodös struma eller toxiskt adenom behöver till skillnad från Graves sjukdom sällan förbehandlas med tyreostatika. Om tyreostatika ändå ges, vid toxisk multinodös struma eller toxiskt adenom, och resulterar i ett normalt eller förhöjt TSH-värde, riskerar radiojodbehandlingen slå även mot normal tyreoideavävnad och därmed öka risken för hypotyreos.

11.3.1.3 Steroidschema i samband med RAI

Rekommendationer

174. Patienter med mild, aktiv endokrin oftalmopti bör i samband med RAI behandling erhålla steroidprofylax. 1, ØØØØ vårdnivå B.
175. Till patienter med riskfaktorer för att utveckla endokrin oftalmopti kan steroidprofylax övervägas även om aktiv endokrin oftalmopati inte föreligger. 1, ØOOO vårdnivå B.
176. Patienter med aktiv måttlig-svår endokrin oftalmopati bör inte genomgå radiojodbehandling. 1 ØØØØ vårdnivå B.

Det är välkänt att risken för endokrin oftalmopati ökar efter RAI behandling jämfört med annan behandling [42, 226]. Detta tros vara kopplat till den ökning av TRAk, med en topp efter cirka 3 månader, som ofta ses efter RAI behandling [163]. Steroidprofylax med Prednisolon 0,4–0,5 mg/kg kroppsvikt har i randomiserade, prospektiva studier visat sig kunna minska risken för endokrin oftalmopati till en nivå motsvarande den vid annat val av terapi [226, 227]. Steroidbehandling startas i samband med RAI behandlingen och bibehålls i en månad varefter den trappas ut under ytterligare 2 månader. Ett kliniskt praktiskt schema är 30 mg under 1 månad och sedan nedtrappning 5 mg/ vecka ner till 10 mg därefter 2,5 mg/ vecka med total behandlingstid 3 månader. Sällan behöver doser över 40 mg ges och något lägre doser än 30 mg kan övervägas på äldre sköra patienter.

Patienter med mild, aktiv endokrin oftalmopati bör erbjudas steroidprofylax i samband med RAI behandling, om det ska ha sådan behandling. Patienter med måttlig-svår aktiv endokrin

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

oftalmopati bör inte genomgå radiojodbehandling. Till patienter utan aktiv endokrin oftalmopati men med riskfaktorer såsom rökning, hög TRAK-nivå (>8,8 IU/l) och inaktiv endokrin oftalmopati kan steroidprofylax övervägas. Den minskade risken för endokrin oftalmopati bör då vägas mot riskfaktorer för biverkningar av kortisonbehandling så som bristfälligt kontrollerad diabetes, hypertoni, osteoporos, psykisk sjukdom och infektionskänslighet.

11.3.1.4 Graviditet och amningsinstruktioner vid RAI undersökning och behandling

Rekommendationer

177. Vid graviditet och amning är RAI undersökning och behandling absolut kontraindicerat. 1, ØØØ○, vårdnivå B.
178. Fertila kvinnor och män bör undvika graviditet minst 6 månader efter RAI behandling. 1, ØØØ○, Vårdnivå B.

Alla personer som kan bli gravida bör genomgå graviditetstest inom 72 timmar innan intag av spårjodkapsel inför radiojodundersökning samt innan RAI behandling för att utesluta graviditet [17]. I de fall scintigrafin görs några dagar innan spårjodsundersökningen kan graviditetstest göras i anslutning till scintigrafin.

Foster som exponeras för radioaktiv jod från 8–10 veckor efter konception kan utveckla en uttalad hypotyreos som kan ge allvarliga skador på neuropsykologisk och fysisk utveckling och /eller ge ökad risk för malignitet [228, 229].

Amningen ska vara avslutad minst 6 veckor, helst 3 månader innan RAI behandling ges för att säkerställa att radioaktiv jod inte tas upp i via jodidpumpen NIS som uttrycks i bröstkörtelvävnad vid laktation. Amningen bör inte återupptas efter RAI behandling [8].

Graviditet bör undvikas minst 6 månader efter RAI behandling så stabil eutyroidism uppnås. Vid graviditet då stabil eutyroidism uppnåtts finns inga evidens för nedsatt fertilitet eller ökad risk för missfall eller missbildning hos fostret efter RAI behandling jämfört med den övriga populationen i stort [8, 9, 230, 231]. Observera att även män ska skydda sig mot att bli gravida under minst 6 månader.

11.3.1.5 Strålskydd

Rekommendation

179. Vid RAI behandling ska sjukhusfysiker ge muntliga och skriftliga strålskydds-föreskrifter utifrån patientens livssituation. 1, ØØ○○ vårdnivå B.

Strålskyddsrestriktioner ska ges muntligen och skriftligen till patienten i syfte att reducera stråldosen till anhöriga och allmänheten (se patientinformation i kapitel 24.6.17). Restriktionerna ska vara utformade så att stråldosen till anhöriga och allmänheten inte överskrider de dosrestriktioner som finns angivna i strålskyddsförordningen och strålskyddsföreskrifter från Strålsäkerhetsmyndigheten.

För personer i allmänheten måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 0,1 mSv per år och per verksamhet med joniserande strålning

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

(Strålskyddsförordning (2018:506)). För personer över 18 år, som utanför sin yrkesutövning hjälper och stöder patienten vid varje undersökning med radioaktiva ämnen och därmed medvetet exponeras, måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 3 mSv. (SSMFS 2018:5). För personer över 70 år, som utanför sin yrkesutövning hjälper och stöder patienten vid varje undersökning med radioaktiva ämnen och därmed medvetet exponeras, måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 15 mSv (SSMFS 2018:5). För närstående personer under 18 år måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 1 mSv vid varje medicinsk exponering med radioaktiva ämnen (SSMFS 2018:5).

Om inremitterande eller behandlande läkare bedömer att patienten inte kommer att kunna följa strålsäkerhetsråd antingen pga livssituation eller kognitiv förmåga ska annan behandling väljas.

Urinfunktioner ska värderas då radioaktiv jod utsöndras främst via urinen. Vid inkontinens får eventuell inläggning av KAD och råd kring handhavande av inkontinensskydd ges.

Patienter med stora omvårdnadsbehov behöver värderas avseende strålskydd för personal som sköter omvårdnaden. För personal inom omvårdnad gäller samma dosrestriktioner som för allmänheten. Kontakta sjukhusfysiker i dessa fall för individanpassade råd.

11.3.2 Genomförande av RAI behandlingen

Rekommendationer

180. Innan RAI behandling ska patienten informeras om behandlingseffekter, biverkningar och strålskydd. 1, ØØ○○, vårdnivå B.

Utsättning av tyreostatika /L-thyroxin, se kapitel 11.3.1.2.

Steroidprofylax vid mild endokrin oftalmopati, se kapitel 9.3 och 11.3.1.3.

För patientinformation se kapitel 24.6.17 (strålskydd) och 24.6.18 (tiden efter radiojod).

11.3.2.1 Aktivitetsbestämning av RAI

Aktivitet bestäms i enheten Bequerel (Bq; sönderfall/sekund). Absorberad stråldos bestäms i enheten Gray (Gy; Joule/kg).

RAI behandlingen ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till sköldkörteln. Syftet är att ge maximal terapeutisk effekt samtidigt som bieffekterna av behandlingen minimeras. För att maximera behandlingseffekten är det viktigt att varje behandling utförs utifrån patientens individuella egenskaper och förutsättningar [232].

ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principen ska beaktas vid radiojodbehandling på samma sätt som vid all medicinsk användning av joniserande strålning [233]. ALARA principen ska tillämpas avseende patienten, närstående och allmänhet så dessa inte utsätts för onödig stråldos. Vid val av aktivitet vid RAI-behandling av hypertyreos innebär detta en avvägning mellan att ge en tillräckligt hög stråldos för effekt av behandlingen och att exponera patienten för onödig stråldos.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Trots att RAI-behandling getts sedan 1940-talet är den optimala metoden för att bestämma vilken aktivitet som ger en optimal dos till sköldkörteln omdiskuterad [8, 9, 17].

Internationellt används olika metoder för aktivitetsbestämnning av radioaktiv jod. För att följa Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter om individuell dosanpassning bör individuellt beräknad aktivet, med absorberad måldos i Gray (dosimetri) baserat på upptag av radioaktiv jod, tyroideastorlek (estimerad aktivitet) och värdering av effektiv halveringstid användas [234, 235].

I en systematisk översikt och metaanalys med både GD och MTNG/TA sågs lika stor andel framgångsrika behandlingar vid individuellt beräknad aktivitet med eller utan dosimetri [236]. Den enda studien som gjort riktiga dosimetriska beräkningar rekommenderar dock att hänsyn ska tas till önskad absorberad dos, tyreoideas storlek, upptag av I-131 samt effektiv halveringstid [237]. I en systematisk översikt och metaanalys av olika RAI behandlingsprotokoll av MTNG sågs 9,6% högre effekt hos de som behandlats med beräkning med dosimetri jämfört med behandling med fast aktivitet [238].

RAI-behandlingens effekt är beroende av hur hög absorberad dos som ges till sköldkörteln, på samma sätt som vid extern strålbehandling [239-241].

Fördelen med dosimetri är att risken minskar för att onödigt hög aktivitet administreras, vilket kan ge onödig exponering av joniserande strålning till patient, personal, närstående och allmänhet vilket går emot ALARA principen [242]. Dosimetri ger också möjlighet att korrelera behandlingseffekten med absorberad dos och ger en jämförbarhet vid utvärdering av behandlingssvar.

Enligt ett förenklat protokoll [243, 244] (se bilaga 9) kan man vid dosimetri genomföra beräkning och terapi vid två besök vilket bedöms jämförbart med resursåtgången vid behandling med estimerad aktivitet och väl applicerbar i svensk sjukvårdsorganisation. Dosimetri med detta förenklade protokoll uppfyller dessutom väl Strålsäkerhetsmyndighetens (SSM) föreskrifter om individuell dosanpassning och ALARA principen.

Jodupptaget bör mätas som tidigast 4 dagar efter administrering av spårjod [244]. Förslagsvis mäts upptaget efter 4–7 dagar för tillräcklig statistik i mätvärdet. Den effektiva halveringstiden kan uppskattas genom att mäta jodupptaget två gånger mellan 4 och 7 dagar och anpassa en mono-exponentiell kurva till punkterna. Helen Jönsson et al har visat att en mätpunkt, tidigast 4 dagar efter spårjod, tillsammans med en konstant som beror på mätdag kan användas istället för det maximala upptagsvärdet och den patientspecifika effektiva halveringstiden [244].

För storleksbestämning se kapitel 7.9.

11.3.2.1.1 Aktivitetsbestämning vid Graves sjukdom

Rekommendationer

181. Stråldosen med radioaktiv jod (I-131) bör vara tillräcklig för att reglera patientens hypertyreos med målsättning hypotyroidism med efterföljande

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

levotyroxinsubstitution. Behandling med radioaktiv jod ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till sköldkörteln. 1, ØØØ○, vårdnivå B.

182. Om hypertyroidism kvarstår mer än 6 månader efter behandling med radioaktiv jod kan förnyad radiojodbehandling övervägas. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

183. Förnyad behandling med radioaktiv jod kan i vissa fall övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåtts då. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

Evidens av hög och medelhög kvalitet för optimal dos vid RAI behandling av GD saknas [8, 9, 17, 245]. Effekten av radiojod är dosberoende, där en högre effekt med större andel eutyroida/hypotyreota patienter ses vid högre doser radioaktiv jod [8, 17, 239-241]. Baserat på europeiska rekommendationer och klinisk erfarenhet i Sverige föreslås att en måldos i intervallet 120-200 Gy används med målsättning hypothyroidism [17]. Vid re-behandling kan en högre måldos upp till 300 Gy administreras.

11.3.2.1.2 Tid till effekt/grad av hypothyreosutveckling vid radiojodbehandling vid Graves sjukdom

De flesta patienter upplever lindring av hypertyreota symtom efter 1–2 månader. Hypotyreos kan uppstå efter cirka 4 veckor och efter 6–8 veckor är prevalensen av hypotyreos 40 % [246]. Efter 12 månader är 5-50 % hypotyreota där andelen stiger ju högre dos som getts [247]. Därefter följer en årlig hypotyreos rate på 3-5 % som till största delen är oberoende av dosen radiojod som getts [247]. Svenska data med uppföljning efter 8 år visade att 77,3 % av Graves patienterna hade utvecklat hypothyreos efter RAI behandling [1].

11.3.2.1.3 Aktivitetsbestämning av toxisk multinodös struma och toxiskt adenom

Rekommendationer

184. Stråldosen bör vara tillräcklig för att reglerera patientens hypertyreos. Behandling med radioaktiv jod (I-131) ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till sköldkörteln. 1, ØØØ○, vårdnivå B.

185. Om hypertyroidism kvarstår mer än 6 månader efter RAI behandling kan förnyad RAI dbehandling övervägas. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

186. Förnyad RAI behandling kan också övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåtts då. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

Målet med RAIbehandling av MTNG och TA är att reglera patientens hypertyreos. Studier av hög och medelhög kvalité för optimal dos vid RAI behandling av MTNG/TA saknas [8, 17]. Baserat på europeiska rekommendationer och klinisk erfarenhet i Sverige föreslås en måldos i intervallet 150-200 Gy vid behandling av MTNG och 300 Gy vid behandling av TA [17].

11.3.2.1.4 Tid till effekt/grad av hypotyreosutveckling vid MTNG och TA

För TA visade en studie att 75 % som behandlats med radioaktiv jod blivit av med sin hypertyreos efter 3 månader samtidigt som adenomets volym minskade med 35 % efter 3 månader och 45 % efter 2 år. Risken för bestående hypertyreos eller återfall varierar mellan 0 och 30 % i olika studier [8]. RAI behandling för MTNG resulterade i utläkning av

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

hypertyreosen efter 3 månader i ungefär 55 % av fallen och i 80 % av fallen efter 6 månader [8].

11.3.2.2 Biverkningar av RAI (GD+MTNG+TA)

Akuta biverkningar

Övergående svullnad av sköldkörteln ses ibland vid behandling med höga aktivitetsmängder av radioaktivt radiojod. Vid kompressionssymtom kan behandling med NSAID eller vid mer uttalad påverkan steroider övervägas.

Obehag, svullnad från spottkörtlar kan förekomma efter behandling med radioaktiv jod. Denna påverkan är övergående, i motsats till påverkan på spottkörtlar som kan bli bestående vid behandling med radioaktiv jod efter sköldkörtelcanceroperation [17].

Strålningsinducerad tyroidit är en ovanlig biverkan som ses en till tre veckor efter behandling med radioaktiv jod hos <1 % av radiojodbehandlade patienter. Symtom är ömhet och smärta i sköldkörteln och utsvämning av sköldkörtelhormon som kan ge övergående ökade hypertyreotiska symtom. Symptomatisk behandling med NSAID vanligtvis tillräckligt men kortison kan behövas vid uttalade symtom [8].

TRAk titerstegring (GD, i sällsynta fall även MTNG/TA) veckor till månader efter radiojodbehandlingen kan ge övergående ökning av hypertyreos och i vissa fall behöva behandlas med tyreostatika, som successivt kan trappas ut vanligtvis efter 1–2 månader [162, 163, 245]. Vid behov kan en ny upptagsmätning göras för att skilja mellan överfunktion och destruktion om inte kontroll av TRAK ger tillräcklig information för att sätta in tyreostatika.

Se kapitel 9.3.

Malignitet

Att fastställa eventuellt samband med radiojodbehandling av hypertyreos och ökad risk att utveckla cancer och dödlighet i cancer är utmanande då de studier som gjorts är av retrospektiv typ, studiepopulationerna heterogena och uppföljningstiderna varierande [248]. Flera stora populationsbaserade studier har gjorts för att kartlägga ett möjligt samband med radiojod-behandling av hypertyreos och ökad cancerincidens och associerad cancermortalitet, där jämförelsen gjorts med matchade kontrollgrupper i normalbefolkningen [8, 249-255].

Överlag indikerar dessa studier och även en metaanalys från 2012 [256] en möjlig liten riskökning för efterföljande malignitet i ventrikeln, njure, bröst och tyroidea hos hypertyreospatienter som behandlats med radiojod jämfört med matchade kontrollgrupper ur normalbefolkningen.

Dessa studier påvisar ingen absolut riskökning av totalcancermortalitet hos radiojodbehandlade hypertyreospatienter jämfört med matchade kontrollgrupper ur normalbefolkningen [249, 251, 254, 255].

Ron.et al som följt 35 593 patienter från 26 centra med en uppföljningstid i medel 21 år påvisar dock en signifikant ökad risk för tyroideacancer-specifik mortalitet (SMR, 3.94; 95 %

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

CI, 2.52–5.86). Den absoluta överrisken var låg (29 av totalt 2950 döda i cancer) och var mest uttalad för patienter med MTNG. Då det är känt att risken för tyroideacancer är något ökad hos patienter med multinodös struma finns möjlighet att åtminstone en del av riskökningen beror på den underliggande sjukdomen multinodös struma [249].

I en kohortstudie publicerad 2020 följdes 16,637 patienter i medel 7,3 år som behandlats antingen med radiojod eller ATD. I studien sågs ingen ökad incidens för någon form av cancer i gruppen som radiojodbehandlats [257].

Fertilitet

Graviditet är en absolut kontraindikation för radiojodbehandling, se kap. 11.3.1.4.

Det finns inga bevis för att radiojodbehandling påverkar framtida graviditeter eller fertilitet [9, 231].

11.3.3 Efter behandling med radioaktiv jod för Graves sjukdom

Rekommendationer

187. Efter RAI vid Graves sjukdom bör uppföljning med TSH, FT3 och FT4 göras efter 3 veckor. Fortsatt uppföljning ska sedan ske var 4-6:e vecka första 6 månaderna och inkludera TRAk. 1, ØØOO, vårdnivå B.
188. Hypothyreos bör undvikas och L-thyroxin bör insättas innan 1, ØØØØ, vårdnivå B.
189. Vid snabbt sjunkande hormonella nivåer ges substitution redan vid normala värden för att undvika hypotyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
190. Patienten följs första året post-RAI behandling på endokrinologisk enhet. När värdena är normala eller patienten har fått en stabil substitutionsbehandling kan endokrinolog remittera en välinformerad patient till primärvården för fortsatt årlig uppföljning. 2, ØØOO, vårdnivå A.
191. Vid dynamisk TRAk-stegring som föranleder snabb förändring av substitutionsbehovet eller utveckling av endokrin oftalmopati fortsätter endokrinolog att ha patientansvaret. 1, ØØØØ, vårdnivå B.

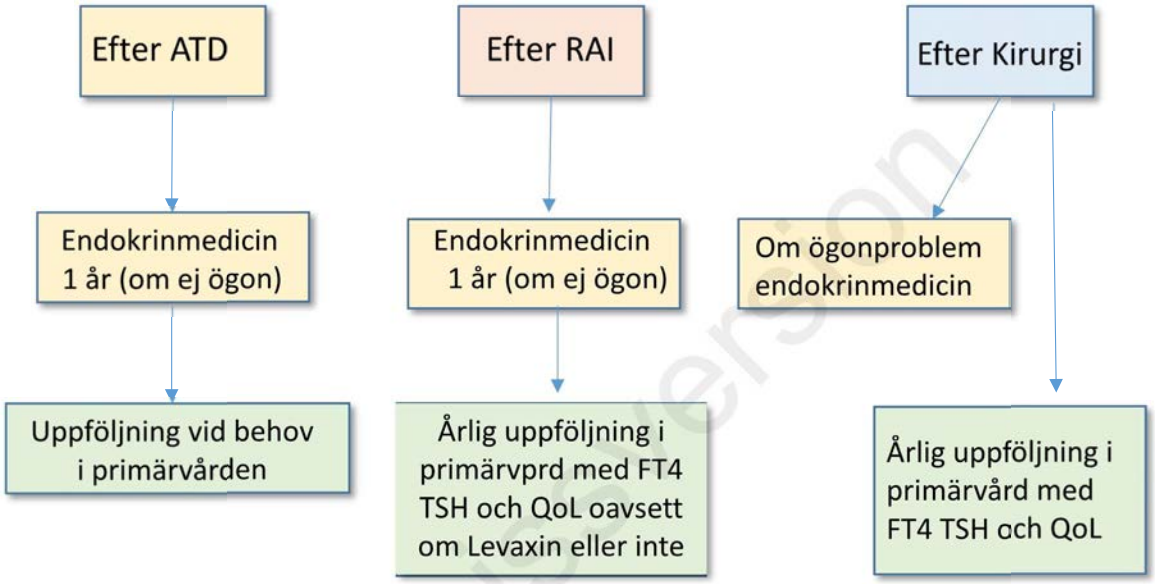
Radiojodbehandlingen av Graves sjukdom har målet hypothyreos och den givna aktiviteten är en balans mellan strålrisk och andel som utvecklar hypothyreos. Risken för otillräcklig behandling efter RAI är 18,5 % enligt svenska data [1].För effekt av radiojodbehandling i övrigt se kapitel 11.3.2.1.2.

L-tyroxinbehandling bör insättas vid en tidpunktoch i sådan doserin gatt hypotyreos undviks. Graden av substitutionsbehov kan variera beroende på TRAk stegringen som kan aktivera en kvarvarande körtel [163]. Påtaglig TRAk-stegring sker i 2/3 av patienterna med Graves som får radioaktiv jod [162].

Risken att drabbas av endokrin oftalmopati kvarstår trots behandling vilket motiverar initial uppföljning hos endokrinolog efterspom hypotyreos absolut måste undvikas[40]. L-thyroxindosen kan också behöva justeras under första året pga TRAk dynamiken [163].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Vid utremittering bör patienter vara informerade om riskerna för recidiv, ögon eller utveckling av hypotyreos (se 24.6.19) och rekommenderas att söka vid symptom och att detta gäller livslångt. Ett år efter behandling tar primärvården över patientansvaret med åtminstone årlig provtagning utgånget från patientens behov och ev symptom. Under resterande del av livet bör egenansvaret betonas och patienterna bör uppmärksammas kring symptom på recidiv, ögon eller hypothyreos. En patient som färdigbehandlats och inte står på L-thyroxin efter behandling med radioaktiv jod bör följas årligen med tyroideaprover då risk finns för utveckling av hypothyreos (figur 3). Primärvården bör få specifik information se bilaga 10.



Figur 3. Uppföljning efter Graves sjukdom

Hypotyreos behöver undvikas framför allt vid Graves sjukdom. På alla patienter är de viktigt att följa livskvalitet med frågeformulär (ThyPro, MFS, GO-QoL och ED-5Q – initialt med årliga intervall – och därefter vid behov se kapitel 7.12. Patienter som genomgått raciojod har rapporterats med sämre livskvalitet [44]. Då dessa patienter skiljer sig från den grupp som har en primär hypotyreos, främst genom risken att utveckla ögonsymptom, är det viktigt att rätt diagnoskod (och därmed sjukdomsbakgrund) följer patienten dvs E89.0 och E05.0.

11.3.4 Efter behandling med radioaktiv jod för knölstruma/ toxiskt adenom

Rekommendation

192. Efter RAI vid MTNG och TA följs TSH och FT4 efter 4–6 veckor. Efter 6 månader efter RAI följs prover upp i primärvården, därefter informeras patienten att söka vid symptom på hyper- eller hypotyreos. 1, ØØ○○, vårdnivå A.

Om RAI väljs för att behandla patienter med MTNG regleras hypertyreosen hos 8–9 patienter

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

av 10 efter 6 månader [181, 258, 259]. För de som behandlas med radiojod uppstår en risk för hypotyreos. I en svensk retrospektiv studie från 1982 fann man en prevalens av hypertyreos på 3 % efter 1 år och 72 % efter 26 år [260]. I en studie från 2011 konstaterade man 4 % hypotyreos efter 1 år och 16 % efter 5 år [261]. Denna risk motiverar ett visst mått av uppföljning. Patienten bör förses med information (se 24.6.19) och primärvården bör ha ett informationsbrev (se bilaga 10).

Patienter som behandlas för TA har liknande effekter som RAIbehandlade patienter med MTNG. Efter 3 månader har hypertyreosen reglerats hos 75 % av patienterna och vid uppföljning efter 1 år hos 89 % [182, 185, 262] medan risken för hypotyreos stiger med tiden. Exempelvis påvisar en studie hypotyroidism uppstod hos 8% efter 1 år, 28 % efter 5 år, 46% efter 10 år och 60 % efter 20 år [183].

11.4 Långtidstyreostatika

11.4.1 Behandling under minst 5 år med ATD

Rekommendation

193. Ett alternativ till kirurgi, radiojod om risken för recidiv behöver minimeras är att fortsätta ATD längre tid än konventionella 12–18 månader trots att TRAk blivit normalt i minst 5 år för att minska återfallsfrekvensen under närmaste 4 åren därefter 1, ØØ○○ vårdnivå B.

Nationella arbetsgruppen anser att detta är ett andrahands-alternativ till övriga behandlingar. Teorin bakom att behandla med lågdos ATD lång tid efter det att TRAk har blivit normal är att en fortsatt effekt på immunsystemet kan föreligga. Det är oklart om effekten av ATD på immunsystemet är en primär effekt eller om den går via sköldkörteln så den tyroideaspecifika autoimmuniteten minskar när hypertyreosen går tillbaka.

I ATA:s rekommendationer från 2016 [8] anges långtids-lågdos tyreostatika som ett alternativ om patienten inte är i remission och om inga av de andra behandlingsalternativen är rimliga. Detta har visat sig vara en säker behandling med en låg grad av allvarliga biverkningar [263, 264]. I en randomiserad studie mellan konventionell behandlingslängd och en behandling med lågdos ATD i medeltal 95 månader var det betydligt fler i den konventionellt behandlade gruppen (53 %) som recidiverade jämfört med gruppen av patienter med långtids-lågdosbehandling (15 %) under 4 års uppföljning efter ATD [265]. Behandlingen sker med lägsta möjliga tyreostatikados som håller patienten euthyroid.

11.4.2 Livslång ATD-behandling

Se kaptiel 10.3.

11.5 Stödjande aspekter

Se speicalkapitel 23.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

11.6 Diagnossättning

Rekommendation

194. En adekvat diagnossättning är en förutsättning för möjlighet till en adekvat uppföljning av verksamheten via kvalitetsindikatorer.

En patient med hypertyreos bör få adekvat diagnossättning med DRG, ICD och KVÅ koder se specialkapitel 28. Det innebär att både karaktärisering avseende etilologi bör göras, liksom om det gäller ett förstagångsinsjuknande, recidiv, eller om patienten är i remission. Även att parallellt ange om patienten har en overt eller subklinisk sjukdom är viktigt för några av de kvalitetsindikatorer (se specialkapitel 31) som vi valt i syfte att spegla vårdprogrammets implementering. Avsamma anledning är det av stor vikt att ange CAS scoring, aktivitetetsbestämning i ögonen och uppdelande av sjukdomen liksom endokrin oftalmopati i mild, moderat svår sjukdom. Viktigt är också att kodsätta att patienten genomgått MDK (se 10.4), skintigrafi, ultraljud, finnål, EKG, livskvalitetsmätning, MFS (se 7.12) osv för att få en adekvat uppfattning om verksamheten genom sökning i sjukvårdsregionala register. Kirurgi och radioaktiv jodbehandling är också viktigt att diagnossätta. (se specialkapitel 28).

Vi har därför sökt på Socialstyrelsen kring en rad nya ICD och KVÅ koder.

Remissversion

12. Uppföljning efter behandling

12.1 Inom specialistvård

12.1.1 Efter ATD

Rekommendationer

195. Vid avslut av tyreostatika bör endokrinolog bedöma om det för patienten föreligger låg, måttlig eller hög risk för recidiv (se resultatet av GREAT score 10.1) av hypertyreos 1, ØØØØ Vårdnivå B.
196. Vid låg recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 6 månader med initial labkontroll 6–8 veckor efter avslut tyreostatika 1, ØØ○○ Vårdnivå B.
197. Patienter med måttlig risk för recidiv följs under 1 år med prover var 6:e vecka första halvåret och därefter var 2–3 månader 1, ØØ○○ Vårdnivå B.
198. Vid hög recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 12 månader med initial lab-kontroll 4–6 veckor efter avslut under 6 månader därefter var 2–3 månader 1, ØØ○○ Vårdnivå B.
199. Om fortsatt remission föreligger efter uppföljning kan kontroller avslutas. I samband med avslut bör patienten informeras om attvara uppmärksam på hypertyreossymtom/recidiverande tyreotoxikos. Information avgår till primärvården för kännedom (se 24.6.20). 1, ØØ○○ Vårdnivå B.
200. Patienten bör informeras om att det föreligger ökad framtida risk för hypothyreos och vilka symtom som är typiska vid hypothyreos 1, ØØ○○ Vårdnivå B.

Efter tyreostatikabehandling vid Graves sjukdom finns en betydande risk för recidiv av tyreotoxikos där ung ålder, höga tyreoideahormonniveår, hög TRAK, stor struma, rökning, och Graves oftalmopati vid insjuknande ökar risk för recidiv och bör vägas in redan vid behandlingsbeslut. Manligt kön ökar också recidivrisk [1, 144, 266]. [-]. Risken för recidiv är störst första året efter avslut tyreostatika, ffra första halvåret. Om patienten har kvarvarande mätbar TRAk vid utsättningsförsök bör beaktas att recidivrisken är påtagligt högre och patienten bör noggrant instrueras att kontakta sin mottagning även mellan planerade labkontroller om *återkomst av hypertyreossymtom [171, 199, 266]. Likaså har* studier visat att det finns en ökad framtida risk för hypothyreos efter tyreostatikabehandling av Graves sjukdom, vilket patienterna bör informeras om vid avslut av regelbunden uppföljning [1, 267]. Både ATA och ETA rekommenderar fortsatta regelbundna kontroller av patienter med tidigare Graves sjukdom [8, 9] men här väljer vi i våra nationella riktlinjer att frångå deras rekommendation; utifrån att recidiv av Graves sjukdom och likaså hypothyreos inte med säkerhet kan upptäckas i god tid genom fortsatta årliga kontroller av thyreoideaprov. Emellertid bör patienterna informeras nogsamt om framtida återfallsrisk, samt risk för hypothyreos och instrueras att vid symtom på sköldkörtelsjukdom kontakta sin hälsocentral för provtagning.

Recidivrisken utgår från värderingen avseende GREAT (+) score (se 10.1). Vid låg recidivfrekvens (10–30 %) sker uppföljningen på endokrinmedicin under 6 månader med

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

provtagning var 6–8 vecka. Vid medelrisk recidiv (50 %) liksom för hög recidivrisk (70–80 %) sker uppföljningen under ett år på endokrinmedicin. Vid medelrisk tas prover var 6:e vecka. och vid hög recidivrisk var 4–6 vecka.

12.1.2 Efter kirurgi

Se kapitel 11.2.4.

12.1.3 Efter Radiojod

Se kapitel 11.3.3.

12.2 Substitutionsbehandling

Rekommendationer

Observera att rekommendationen gäller enbart patienter som genomgått total thyroidektomi eller genomgått radiojod som slagit ut en stor del av sköldkörteln.

201. Postoperativt ska patienten i första hand substitueras med L-thyroxin utgånget från vikt och BMI. 1 ØØØO, vårdnivå B (se kapitel 11.2.2).
202. Målvärde för TSH vid stabil L-thyroxinsubstitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) -2,0 mIU/L, För ögonpatienter med GO gäller 0,4–1,0 mIU/L (när sjukdomen inte är aktiv längre kan samma målvärde som för icke ögonpatienter användas) 1, ØØOO, vårdnivå A.
203. Livskvalitet med ThyPro, MFS, ED-5Q, bör mätas 6 månader efter kirurgi och radiojod 1, ØØOO vårdnivå A.
204. T3 tillägg kan prövas om symptom kan kopplas till sköldkörtelsjukdomen, de kvarstår efter ca 8–12 månader med stabil L-thyroxindosering och andra orsaker uteslutits till försämrade måendet. 2 ØØOO vårdnivå A.
205. Vid T3 tillägg bör TSH hållas normalt och man kan då ha nytta av T3 tabletter med lägre styrka än T Liothyronin (20 µg) tex T Cytomel 5 µg som är licenspreparat. 1 ØØØO vårdnivå A.
206. Om T3 behandling väljs är det en försöksbehandling och bör utvärderas efter 3–6 månader 1 ØØØO vårdnivå A.
207. Livskvalitet med ThyPro, MFS och ED-5Q bör mätas före och vid utvärdering av T3 behandlingen.
208. Patienten ska ICE-10-SE-kodas som E89.0 (om opererad eller genomgått behandling med radioaktiv jod) + kod för grundsjukdomen (E05.0, E05.1, E05.2).

12.3 Dosering efter behandling

L-thyroxindosen en patient behöver för att ersätta den endogena tyreoideaproduktionen beror främst på tre faktorer: graden av kvarvarande funktionell tyreoideavävnad, kroppsvikten eller lean body mass, och det TSH som är målet vid behandlingen. Andra faktorer som patientens ålder, kön, och menopaus kan också påverka, men påverkan är av betydligt lägre grad. Andra fysiologiska faktorer som graviditet och gastrointestinal funktion är faktorer som också spelar roll hos vissa patienter [268].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Hos patienter med mycket liten kvarvarande tyreoideafunktion, så är det vanligt med doser om 88–175 µg av L-thyroxin. Postoperativt och efter radiojod kan TSH ligga lågt till följd av tidigare hypertyreos och doseringen får då avgöras främst från FT4 nivån om man inte hämtat upp TSH preoperativt.

Se L-thyroxin direkt efter kirurgi i kapitel 11.2.2 och efter radiojod i kapitel 11.3.3 och 11.3.4.

Målvärde för TSH vid stabil LT4 substitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) -2,0 mIU/L. För ögonpatienter med GO gäller 0,4–1,0 mIU/L så länge ögonsjukdomen är aktiv, därefter gäller samma TSH nivå som hos icke-ögon patienter.

2012 publicerades de första riktlinjerna kring kombinationsbehandling med T4 och T3 från ETA [269]. Har det hänt något nytt sedan dess [270]? I den guidelinen rapporterades att 5–10 % hade kvarstående symptom (försämrat mående, kognitiv påverkan och psykisk ohälsa) som relaterades till tyreoideasjukdomen och L-thyroxin medicineringen. Detta ställningstagande baserades på tre befolkningsstudier från Norge, Storbritannien och Nederländerna [271-273]. Någon ytterligare befolkningsstudie har inte tillkommit, men trenden fortsätter med att sätta in L-thyroxin vid allt mindre förhöjda TSH nivåer [274].

I ETA guidelines från 2012 definierades 5 möjliga orsaker till kvarvarande symptom [269]: kronisk sjukdom, associerad autoimmunitet, tyreoidea autoimmunitet *per se*, otillräcklig L-thyroxin dosering, och otillräcklig form av tyreoidea-svikts ersättning. Dessa orsaker är väl genomgångna i ETA guidelines och den uppdatering som Wilmar Wiersinga gjorde 2019 [269, 270]. I vårt perspektiv med ablation är några studier värda att nämnas. Goldvog et al noterade i en icke-blindad studie att mående blev bättre hos patienter med Hashimotothyroidit och L-thyroxinbehov när sköldkörteln togs bort och TPO antikropparna gick ner jämfört med de som kvarstod på ersättningsbehandling utan att opereras [275]. Om sköldkörteln tas bort så blir T3 nivåerna lägre när ett normalt TSH uppnåtts och det behövs högre L-thyroxin dosering för att få ett normalt T3 [276]. Detta innebär ofta att TSH blir lägre och har sin bakgrund i att dejodineringen i hypothalamus inte är lika känslig för ubiquitination som övrigt i kroppen och dosen L-thyroxin som behövs för att normalisera TSH är lägre än den dos som behövs för att normalisera T3 [277]. Men det finns ingen evidens för att symptomen minskar genom att upprätthålla T3. Dessutom innebär inte L-thyroxin doser som normaliserar TSH inte att alla perifera tyroideamarkörer normaliseras [278] och det är först doser som lägger TSH 0,03-0,3 som ger postoperativt perifera effektmarkörer inom ramen för euthyroidism [279]. Det kan bara en kombination av T4 och T3 behandling göra [269].

Dock finns det ingen enighet bland studier att en kombination av T4 +T3 hjälper mot kvarvarande symptom [269, 270]. I ETA guidelines från 2012 [269] beskrivs att kombinationen T4+T3 kan prövas vid symptom om man har utrönt effekter av kronisk natur av sjukdomen och annan autoimmunitet. Behandlingen ska då ses som en försöksbehandling. Utvärdering ska se efter 3 månader och behandlingen ska sättas ut om ingen förbättring kan konstateras. En del europiska guidelines har följt dessa rekommendationer, medan ATA ställer sig tveksam. Samtidigt finns det i samhället en kraftig trend att förskriva alltmer T3 kombinationer.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

I vårt fall med abladerade patienter rekommenderar vi tillägg av T3 om symptom som kopplas till sköldkörtelsjukdomen inte går tillbaka. Detta görs enklast genom att dosen T4 som ger ett normalt TSH reduceras och en lämplig dos T3 läggs till, se tabell 5 enligt Wiersinga 2019 [270].

T4 monoterapidos som normaliserar TSH	100 µg L-thyroxin före bytet= x dos	150 µg L-thyroxin före bytet= x dos	200 µg L-thyroxin före bytet= x dos
T4 dos (z) och T3 dos (y) kombinations-terapi			
L-T3 dos y=x/20	5 µg	7,5 µg	10 µg
L-thyroxin dos z=x-3y	85 µg	127,5 µg	170 µg
L-thyroxin dos avrundat	87,5 µg	125 µg	175 µg
L-thyroxin/L-T3 ratio	17:1	17:1	17:1

Tabell 5. Tillägg av T3 enligt Wiersinga 2019 [270].

Förhållandet mellan T4 och T3 ska spegla kroppens fysiologiska produktion som ligger på ca 13:1 och ETA rekommenderar att den ska ligga på mellan 1:13 till 1:20 [269, 270]. Egentligen är en långverkande T3 beredning det som står på önskelistan. Dit har utvecklingen inte nått ännu, men sedan 2012 har det kommit beredningar med 5 µg T3 (till exempel Cytomel, licenspreparat) som gör det enklare att administrera en noggrann T3 dosering. Behandlingen ska ges som enskilda tabletter av L-thyroxin respektive T3 och inte som kombinationstabletter eftersom de innehåller för hög T3 komponent. Det finns inte heller evidens för att dessa tabletter ger en bättre effekt på symptomen än T3 tillägg. Den enda studie som finns jämför L-thyroxin med kombinationstabletter och då föredrog fler kombinationstabeletterna [280]. Under 2021 kom dock en randomiserad studie som jämför L-thyroxin med L-thyroxin och T3 kombination och kombinationstabletter och visade bättre livskvalitet av endera T3 innehållande kombination inom den subgrupp som mådde sämst. Det var ingen skillnad mellan L-thyroxin och T3 kombination och kombinationstabletter med T4 och T3 av svinsköldkörtel [281].

Säkerheten med T3 tillägg är en viktig fråga. En skotsk populationsbaserad observationell studie har presenterat 17 års data på en stor kohort visar ingen ökad risk för kardiovaskulära händelser, förmaksflimmer och frakturer om man justerar för ålder [282]. De sista 2 åren har dock två studier publicerats, en från Danmark [283] och en från Storbritannien [284]. De framhölls i ett starkt debattinlägg från 2021 [285]. Den danska studien visar att det finns en överdödlighet på 5 % hos hypothyreospatienter om de ligger förhöjt i TSH. Vid lågt eller supprimerat i TSH ökade hazard ratio för mortalitet med en faktor på 1,18 var sjätte månads period. Den engelska studien som inkluderade 162 000 individer stöder indikationen avseende ökade mortaliteten vid avvikande TSH. Detta är kontroversiellt eftersom the National Institute of Health så sent som 2019 konstaterade att målet med behandlingen är

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

att minska symptomen och få TSH inom det normala, eller nästan normala [283] utan att referera till de danska och engelska studierna [284]. Dessa studier relaterar dock inte till de patienter som är på T3 behandling utan påpekar vikten av normalt TSH hos L-thyroxin behandlade patienter. Det har dessutom kommit ett konsensus-statement under 2021 från ATA/ ETA och det brittiska tyreoidea sällskapet kring vilka framtida studier som behövs för att svara på frågan kring L-thyroxin-T3 behandling [286]. I Sverige har SBU gjort litteraturgenomgångar avseende L-thyroxin och L-T3 kombinationer både 2013 [287]och 2018 [288] utan att ta ställning till LT3 plats i behandlingen.

Ur ett patientperspektivt: Behov uttrycks som att behandlingen ska vara individuell, samt att forskningsbehov som beskriver effekten av olika behandlingsalternativ prioriteras.

12.4 Handläggning vid kvarvarande symptom

Se specialkapitel 19 om rehabilitering.

13. Återfall i hypertyreos

Rekommendation

209. Särskild ICD kodning bör göras om det rör sig om ett förstagångsinsjuknande, en sjukdom i remission eller ett revidiv. 1, vårdnivå A. Kod undersöks att ta fram hos Socialstyrelsen.

Svenska data visar att recidivfrekvensen efter första behandlingsomgången av Graves sjukdom är 54,7 % efter ATD, 18,5 % efter radiojod och 3,7 % efter kirurgi [1]. I detta vårdprogram appliceras GREAT score för att ge ett bättre underlag för att från början ha rätt behandling. Se 10.1. Vid snabbt återfall efter avslutad thyrostatika bör kombinationssjukdom med knölstruma övervägas sk Marine –Lenhart syndrom som har en prevalens på 2,7–4,1 %. Skintigrafi bör alltså göras, särskilt om patienterna uppvisar negativt TRAk och stigande tyreoideavärden. En annan betydligt mer sällsynt diagnos är sk non-autoimmune diffus hyperthyroidism se Specialkapitel 21:5.

Särskild ICD kodning bör göras för förstagångssjukdnande, remission, recidiv och som tidingare beskrivits om sjukdomen är overt eller subklinisk.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

14. Specialkapitel: Tyreotoxisk kris

Rekommendationer

210. För patienter med misstänkt, hotande eller uppenbar tyreotoxisk kris bör behandling omedelbart inledas. Behandlingen bör förutom att vara understödjande även inriktas mot såväl utlösande orsaker som att sänka nivån av tyreoideahormoner och begränsa deras verkningar. Patienterna är fall för intensivvård och bör behandlas med betablockerare, tyreostatika och kortison. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
211. I svårare fall av tyreotoxisk kris, som inte svarar på sedvanlig behandling och som planeras för tyreoidektomi, kan även jodtillförsel övervägas. Jodbehandlingen måste samordnas med tyreoidektomin som bör genomföras inom 7–10 dagar. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
212. Multidiciplinära konferenser är ofta aktuellt liksom att engagera både vårdnivå C och D. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
213. En thyreotoxisk kris ska ICE-10-SE kodas E05.5.

14.1 Bakgrund och symptom

Tyreotoxisk kris utgör en extrem manifestation av tyreotoxikos och är ett livshotande tillstånd. Det kan uppkomma vid otillräckligt behandlad eller obehandlad tyreotoxikos om patienten utsätts för någon form av svår stress, så som operation, trauma, ketoacidos vid diabetes, amidaronbehandling, cerebrovaskulär sjukdom, strålningsinducerad tyreoidit, eller förlossning. Oftast utlöser dock en infektion tillståndet. Med tidig diagnos och behandling av tyreotoxiskos samt förbättrad pre- och postoperativ vård är tyreotoxisk kris idag ovanligt, men förekommer ändå fortfarande. Incidensen är cirka 0.2/100 000 individer och år [289]. Tyreotoxisk kris uppträder mycket sällan hos en patient med välbehandlad tyreotoxikos och förekommer oftast vid Graves sjukdom, men är även beskrivet vid toxisk multinodös struma och toxiskt adenom. Den kliniska bilden vid tyreotoxisk kris är ofta dramatisk och domineras av en kraftigt ökad metabolism med uttalade tecken på tyreotoxikos. Typiska symptom och fynd är svettningar, hög feber, tackykardi, och CNS-påverkan med tremor, motorisk oro, desorientering, psykotiska symptom samt i uttalade fall koma. Andra vanligt förekommande symptom inkluderar illamående, kräkningar, diarré, buksmärta och leverinsufficiens med ikterus. Tyreotoxisk kris kan i enstaka fall istället yttra sig påtagligt annorlunda med extrem svaghet, apati, förvirring och avsaknad av feber [290]. Speciellt hög feber hos en tyreotoxisk patient bör föranleda misstanke om att en tyreotoxisk kris är under uppsegling. Patienter med tyreotoxisk kris är intensivvårdsfall och terapin bör inriktas mot såväl tyreotoxikosen som utlösande faktorer. Mortaliteten är trots behandling drygt 10 % [289]. De vanligaste dödsorsakerna vid tyreotoxisk kris är multiorgansvikt, följt av hjärt- och respiratorisk svikt, arytmier, disseminerad intravaskulär koagulation, tarmperforation, och sepsis [291]. Det är oklart varför visa faktorer resulterar i en utveckling av tyreotoxisk kris, men hastigheten med vilket tyreoidahormoner stiger och en ökad känslighet för katekolaminer eller ett ökat cellulärt svar på tyreoideahormoner har nämnts som tänkbara förklaringar [292]. Nivån av

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tyreoideahormon är vanligen inte högre än vid okomplicerad tyreotoxikos och någon direkt korrelation mellan tyreoideahormonnivåer och kliniska symtomen föreligger således inte.

14.2 Värdering av tyreotoxisk kris

1993 introducerade Burch och Wartofsky ett poängsystem, där kliniska kriterier används för att identifiera hotande respektive förekomst av tyreotoxisk kris [293]. Poängsystemet har hög sensitivitet men låg specificitet [8]. Diagnosen baseras på allvarliga och livshotande symptom såsom hyperpyrexia (> 106° F = 41,1°C), hjärtsvikt och/eller cerebral påverkan hos en patient med laboratoriemässiga tecken på tyreotoxikos, d.v.s. ett supprimerat S-TSH i kombination med ett förhöjt fritt T4 (och/eller fritt T3). Övriga ospecifika avvikelser i laboratorievärdena inkluderar mild hyperglykemi, lättare hyperkalcemi, abnorma levervärden, leukocytos eller leukopeni. Hyperglykemin är sekundär till katekolaminpådraget och hyperkalcemin ett resultat av hemokoncentration och/eller ökad benomsättning [8]. Utöver blodprov med akutsvar för S-TSH, S-FT4 och FT3 vid inkomst bör rutinprover med blod-, el-, leverstatus samt CRP och P-glukos kontrolleras, liksom EKG och vid infektionsmisstanke även odlingar tas och lungröntgen göras.

14.3 Behandling vid tyreotoxisk kris

Förutom att vara understödjande och behandla bakomliggande orsaker till den tyreotoxiska krisen, syftar behandlingen till att hämma syntesen av tyreoideahormon, begränsa frisättningen av tyroideahormon från sköldkörteln, förhindra konversionen av T4 till T3, samt kontrollera de adrenerga symptom som uppkommer vid tyreotoxikos. Patienter med tyreotoxisk kris diskuteras med endokrinolog på universitetsnivå.

14.3.1 Understödjande behandling

Patienter med tyreotoxisk kris är fall för intensivvårdsavdelning. Patienten behöver största möjliga ro, och vid behov kan lugnande medicinering med bensodiazepiner ges. Vid psykotiska symptom kan neuroleptika vara indicerat, liksom antiepileptika vid krampanfall. Det är viktigt att patienten hålls hydrerad. Febernedsättande behandling bör ges och även nedkylande behandling kan övervägas. Elektrolyt- och syra-bas-balansen bör följas och korrigeras och vidare bör ett högt kaloriintag eftersträvas. Infektioner behandlas på sedvanligt sätt med antibiotika. Behandling bör omedelbart inledas för patienter med misstänkt, hotande eller uppenbar tyreotoxisk kris.

14.3.2 Behandla hyoerthyreosen

Betablockad

För att lindra de sympatikotona symptomen vid tyreotoxisk kris bör skyndsam behandling med betablockerare initieras. Propranolol som är en kortverkande och icke-selektiv betablockerare och den mest beprövade betablockaren vid tyreotoxikos, är att föredra. Vid tyreotoxisk kris rekommenderas propranolol i dosen 60–80 mg x 4–6 och en puls under 90 slag/min bör eftersträvas. Högre doser (>160 mg/dag) kan även ha en hämmande effekt på den perifera omvandlingen av T4 till T3. Propranolol finns dessutom för intravenöst bruk

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

(licenspreparat, Propranolol hydrochloride, App Pharmseuticals) och ges långsamt i dosen 1–3 mg x 4–6 [293, 294].

Ett alternativ till propranolol är den ultrakortverkande kardioselektiva betablockeraren esmolol som ges som injektion med en laddningsdos på 250–500 µg/kg, och sedan som infusion, 50–100 µg/kg/min, en regim som medför snabb titrering av adekvat dos. Ett alternativ till esmolol är den långverkande kardioselektiva betablockeraren metoprolol, vilken ges som intravenös injektion 1 mg/ml, 5+5(+5) ml. Vid kontraindikation mot betablockad kan istället kalciumflödeshämmare (verapamil eller diltiazem) övervägas [8].

Tyreostatika

Tyreostatika ges i form av propyltiouracil (PTU; licenspreparatet Propytiouracil) som både hämmar hormonsyntesen och minskar konverteringen av T4 till T3. 150 (-250) mg x 4 av PTU ges per os eller via ventrikelsond. Med PTU sjunker nivån av T3 med ungefär 45%, inom 24 timmar, men bara med 10-15% vid behandling med tiamazol [295]. Tablett tiamazol ges i dosen 15–25 mg x 4–6. Både den betydande mortaliteten och möjligheten av en försämrad gastrointestinal absorption har använts som argument för de höga doserna av tyreostatika. Då behandling med tiamazol vanligen resulterar i en snabbare långsiktig normalisering av tyreoideahormonerna och är mindre levertoxiskt kan, i situationer av hotande, men inte manifest tyreotoxisk kris, därför tiamazol övervägas framför PTU. Om patienten initialt behandlats med PTU bör, vid utskrivning från sjukhuset, övergång till tiamazol övervägas. Någon skillnad i mortalitet eller allvarlighetsgrad mellan dessa två typer av tyreostatika kunde dock inte påvisas i en japansk retrospektiv studie [296].

PTU-preparatet Tiotil är avregistrerat i Sverige och finns inte att tillgå. Propyticuracil fordrar licens-ansökan till Läkemedelsverket. För att tillgodose omedelbar tillgång på det senare preparatet bör endokrinmottagningar söka generell licens under indikationen tyreotoxisk kris och förvara några burkar med tabletter på mottagningen eller sjukhusets intensivvårdsavdelning.

För patienter med allvarliga biverkningar på tyreostatika, så som agranulocytos, levertoxicitet eller kraftigare allergiska reaktioner, bör vid tyreotoxisk kris, tyreoidektomi övervägas. Inför sådan bör patienten förbehandlas med betablockerare, kortison. Även jodblockering med Lugols lösning och behandling med kolestyramin (se nedan) kan i denna situation övervägas.

Kortison

Glukokortikosteroider reducerar också konverteringen av T4 till T3. Steroider kan ha effekt på den bakomliggande autoimmuna processen vid Graves sjukdom, men även kompensera för en begränsad binjurereserv [297] vilket kan uppträda vid tyreotoxikos [298]. Tillförsel av steroider förbättrade i en äldre amerikansk studie överlevnaden vid tyreotoxisk kris [299]. Intravenös tillförsel av hydrocortison (Solu-Cortef) som infusion med 300 mg/dygn, alternativt 100 mg x 3 i.v. (eller dexametason 2 mg x 4), rekommenderas, med nedtrappning under behandlingens första vecka.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Jodblockering

Jodinnehållande lösningar har traditionellt tillförts för att blockera frisättningen av tyreoideahormon från sköldkörteln. Tillförseln av jod ska inte ske förrän tidigast en timme efter första dosen av tyreostatika intagits då den tillförda dosen av jod annars vid toxisk multinodös struma kan fungera som substrat för ny hormonsyntes. Två prospektiva studier har visat snabbare sänkning av T4-nivåerna om kombinationsbehandling av tyreostatika och jod ges än enbart tyreostatika [300, 301]. Vid jodbehandling ges inledningsvis 5 droppar Lugols lösning (5% jod-jodkaliumlösning, motsvarande ≈ 2,4 mg jod per droppe; Apoteksproducerat läkemedel med artikelnr: 330 076) 3 gånger dagligen. Om pulsen efter 3–5 dagar överstiger 90 slag/minut kan dosen ökas till 10–15 droppar x 3. Behandling med Lugols lösning bör vid tyreotoxisk kris reserveras för svåra fall som inte svarar på annan behandling och som planeras för tyreoidektomi. Jodbehandlingen startas 7-10 dagar innan tyreoidektomi [302]. Efter denna tid medför jodbehandling risk för exacerbation av tyreotoxikosen (genom s.k. escape från Wolff-Chaikoff effekten). Risken för sådan excacerbation elimineras inte helt genom samtidig behandling med tyreostatika [298]. Även jodinnehållande röntgenkontrastmedel har utnyttjats vid behandling av tyreotoxisk kris, men publicerade data är sparsam. Dessa medel blockerar både frisättning av tyreoideahormon och T4 till T3 konversionen [303].

Gallsyrebindande läkemedel

Gallsyrabindande läkemedel har visats reducera tyreoideahormonnivåerna vid tyreotoxikos genom att förhindra åter upptag via den enterohepatisk cirkulationen [304]. Som tilläggsterapi kan därför kolestyramin 4 g x 4 övervägas i vissa fall.

Plasmaferes

Plasmaferes kan övervägas vid kraftig cirkulationspåverkan. Plasmaferesen syftar till att avlägsna cytokiner och antikroppar och tyreoideahormoner från plasma. I litteraturen finns fallbeskrivningar av framgångsrik plasmaferesbehandling vid tyreotoxisk kris [305, 306].

Övrig behandling

Tabl/mixt loperamid 2 mg x 2–6 kan ges (eventuellt via ventrikelsond) mot lös avföring vilket därmed ökar absorptionen av tyreostatika. Som febernedsättande ges paracetamol. Salicylika bör undvikas eftersom det kan frisätta proteinbundet tyroxin och trijodtyronin.

14.3.3 Behandling av den bakomliggande utlösande faktorn

Behandla ev utlösande faktor såsom till exempel infektion, ketoacidos etc.

14.3.4 Vidare behandling efter den thyreotoxiska krisen

Efter framgångsrik behandling av den tyreotoxiska krisen bör defintiv terapi med radiojodbehandling eller tyreoidektomi övervägas.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Betablockerare:	T. Propranolol 60–80 mg x 4–6; alternativ: Propranolol hydrochloride 3 mg 4–6 i.v. Esmolol; laddningsdos 250–500 µg/kg, och sedan som infusion, 50–100 µg/kg/min, i.v. Metoprolol, i.v. 1 mg/ml, 5+5(+5) ml
Tyreostatika:	Propyltiouracil (PTU; T. Propycil); 150 (-250) mg x 4; tiamazol (T. Thacapzol) 15–25 mg x 4
Kortison:	Hydrokortison (Solu-Cortef) infusion 300 mg/dygn, 100 mg x 3 i.v. eller dexametason 2 mg x 4)
Jod:	Lugolslösning 5 droppar Lugols 3 gånger dagligen, kan v.b. ökas till 15 dr x 3. Reserverat (efter kontakt med endokrinolog och endokrinkirurg) för patienter planerade för tyreoidektomi.
Gallsyrabindande läkemedel:	Kolestyramin 4 g x 4. Tilläggsbehandling vid utebliven förbättring på övrig insatt behandling.
Övrig behandling:	Tabl/mixt loperamid 2 mg x 2–6 Paracetamol (och inte salicylika) som febernedsättande; ev även nedkylande behandling Plasmaferes (tilläggsbehandling vid utebliven förbättring på övrig insatt behandling)

Tabell 6. Behandlingsschema för tyreotoxisk kris.

Remissversion

15. Specialkapitel: Graviditet och post partum – särskilda aspekter

15.1 Bakgrund

15.1.1 Före graviditet

Rekommendation

214. Efter avslutad behandling (ej RAI) bör man eftersträva stabil euthyroidism minst 2 månader innan patienten ges klartecken att bli gravid. Efter RAI bör graviditet anstå minst 6 månader 1, ØØØØ Vårdnivå A.

Graviditetsplaner bör diskuteras med alla kvinnor i fertil ålder diagnosticerade med hypertyreos (se 9.4 graviditetsaspekter). Utifrån patientens graviditets-önskemål diskuteras val av behandling (se 10.1 (tabell 2) och 10.1.1). Efter avslutad behandling (ATD eller kirurgi) eftersträvas stabil euthyroidism i minst 2 månader innan patienten försöker bli gravid [9].

15.1.2 Etiologi till hypertyreos hos den gravida kvinnan

Rekommendation

215. Hypertyreos i samband med graviditet bör kodas O99.2 (endokrin sjukdom som komplicerar graviditet med tilläggskod E05.0 (+ev H06.2), E05.1, eller E05.2. En HCG-medierad hypertyreos kodas E05.8 med tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd), såvida patienten inte läggs in då koden är O99.2 och tillägg E05.8.

Hypertyreos kan uppkomma under graviditet. Vid milda fall kan symtom som värmeintolerans, hjärtklappning och trötthet vara svåra att skilja från besvär som beror på graviditeten i sig. Gestationell tyreotoxikos (se kapitel 15.2.1) är den vanligaste orsaken till hypertyreos hos gravida och omfattar 1–3 % av alla graviditeter. Graves sjukdom förekommer däremot hos 0,2 % av de gravida (se kapitel 15.2.2) [307]. Mindre vanliga orsaker till hypertyreos under graviditet kan vara toxisk knölstruma eller toxiskt adenom (se kapitel 15.2.3). I extremt ovanliga fall kan hypertyreosen under graviditet bero på tyreotropinom (se kapitel 21.1) [308] funktionella metastaser av tyroideacancer (se 21.4) eller germline TSH receptor-mutationer (se kapitel 21.5) [12]. Subakut tyreoidit kan förekomma under graviditet. Den innebär en inflammation av tyreoidea med en utsvämning av tyreoidea hormoner och omfattas inte av detta vårdprogram.

15.1.3 Jodintag och jodblockering

Rekommendationer

216. Alla gravida och ammande kvinnor bör använda joderat salt. 1, ØØØØ, vårdnivå A.
217. Veganer bör ta ett kosttillskott innehållande 150 µg jod per dag. 1, ØØØØ, vårdnivå A.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

218. Extra jodtillskott rekommenderas inte under graviditet vid behandling av tyreostatika eller L-thyroxin. 2, ØØ○○, vårdnivå A.

Jodbehovet ökar under graviditet. Mer jod behövs till ökad syntes av tyreoidea hormoner, ökad jodutsöndring *via* njurarna samt till fostrets sköldkörtelmetabolism [309]. WHO rekommenderar alla gravida och ammande kvinnor ett dagligt jodintag på 250 µg. De största jodkällorna i Sverige är joderat salt, fisk, skaldjur och mejeriprodukter (genom att kofodret är joderat).

Kvinnor med lagom intag av jod före och under graviditeten har adekvat lagring av jod i kroppen och kan anpassa sig utan problem till den ökade jodförbrukningen under graviditeten, men bör vara noga med att inta joderat salt.

Uttalad jodbrist leder till risk för hypothyreos-utveckling under graviditeten och struma hos både mamma och foster [310]. Mild jodbrist däremot påverkar inte tyreoideahormonerna, men ökar risken för toxisk knölstruma. Även postpartum är jodbehovet ökat då jod förs över till barnet genom amning.

Sverige är ett jodsufficient land [311, 312]. Undersökningen av jodnivån under graviditeten har dock visat på mild jodbrist [313, 314] och det pågår nu en randomiserad klinisk prövning som ska svara på frågan om mild jodbrist behöver åtgärdas (se webbsidan www.swiddich.se) [315]. I en meta-analys som inkluderade 37 tidigare studier, 10 av dem RCT, drar man slutsatsen att det i nuläget inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera jodtillskott under graviditet vid mild insufficiens [316]. Men om det förekommer en diet där viktiga jodkällor saknas, som vid veganism (saknar jodintag via fisk, skaldjur och mejeriprodukter), bör multivitaminer innehållande 150 µg jod/ dag tas innan och under graviditet [14, 314]. Även ett för högt intag av jod kan påverka sköldkörteln. Därför avråds från ett regelbundet jodintag som överskrider 500 µg/dag till gravida kvinnor eller under amningsperioden. Om skiktröntgen görs med jodkontrast i senare del av graviditeten kan möjligen fostrets sköldkörtel blockeras och ge fetal tyreoideadysfunktion. Därför ska skiktröntgen av gravida ske på strikt indikation [317]. Vid känd sjukdom i sköldkörteln bör man avråda från extra intag av jod under graviditeten (algpreparat, och produkter med högt jodinnehåll).

15.2 Hantering av endogen hypertyreos

15.2.1 HCG medierad hypertyreos

Rekommendationer

219. HCG-medierad hypertyreos kräver oftast inte tyreostatikabehandling 1, ØØ○○, vårdnivå A.
220. HCG-medierad hypertyreos kodas E05.8 med tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd) i öppenvård. Om patienten läggs in blir huvuddiangosen O99.2 (endokrin sjukdom som komplicerar graviditet) med tilläggsdiagnos E05.8.

Den vanligaste formen av hypertyreos under graviditet är den gestationella tyreotoxikosen. Detta beror på hCG stegring under graviditet med aktivering av TSH-receptorn. Beta-

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

enheten i hCG och TSH är likadana och gör att hCG kan stimulera TSH receptorn. Parallellt med att hCG stiger kan TSH nivåerna bli lägre. Denna effekt når sitt maximum kring vecka 8–12 och går spontant i regress före 20:e veckan.

Den viktigaste differentialdiagnosen är Graves sjukdom, eftersom symtom som hjärtklappningar, ångest, darrningar och värmeintolerans är liknande. Klinisk bild och laboratoriedata som stödjer en HCG-medierad hypertyreos är milda symtom, ingen tidigare tyreoideasjukdom, avsaknad av struma och ögonsymptom, och TRAk negativitet. HCG-medierad hypertyreos associeras också till kräkningar i 30–60 % av fallen (hyperemesis gravidarum).

I de flesta fall tillämpas expektans avseende tyreoideahormon-mivåerna. Tyreoideavärdena normaliseras vanligtvis i vecka 14–18 av graviditeten, och om möjligt undviks ATD. I de fall man använt ATD, så har inte något förbättrat obstetriskt utfall noterats vid HCG-medierad hypertyreos [318], men det finns inga studier som jämför ATD med endast stödjande terapi. Vid måttliga och uttalade tyreotoxikos-symtom kan betablockare övervägas. Betablockerare i form av kortverkande propranolol (10–40 mg x 3–4) kan användas under graviditeten och nedtrappas parallellt med klinisk förbättringen. Detta kan vanligtvis sättas ut efter 2–6 veckor. Långtidsbehandling med betablockare ökar risken för ”small for gestational age”, bradykardi och neonatal hypoglykemi hos barnet [319]. Därför bör så låg dos som möjligt användas under en kortare tid. Vid hyperemesis gravidarum fokuseras behandlingen på att få kontroll över kräkningar och upprätthålla vätske- och elektrolytbalans. Detta kräver ibland inneliggande vård för att undvika dehydrering eller elektrolytrubbningar.

Andra sällsynta tillstånd som förknippas med hCG-medierad hypertyreos är flerbördsgraviditet, mola hydatidosa (se 21.3) och choriocarcinom (21.3) [320, 321].

15.2.2 Graves sjukdom

Rekommendationer

221. Vid misstanke om Graves sjukdom bör utredningen kompletteras mec TRAk och FT3 utöver TSH och FT4 1, ØØØ○, vårdnivå B.
222. Både TRAk och TSI bör kontrolleras då differentiering av TRAks funktionalitet är relevant för uppföljningen av fostret, 2, ØØØ○, vårdnivå B.

Graves sjukdom förekommer vid 0,2 % av alla graviditeter. Incidensen är något ökad i början av graviditeten [322], och vissa patienter med känd GD kan uppleva förvärrande symtom [323]. Tidigare anamnes på GD, struma eller ögonsymtom talar för GD och utredningen bör kompletteras med FT3 och TRAk förutom TSH och FT4 analyser. Avseende ultraljud se kapitel 7.7.

I linje med föreliggande internationella riktlinjer [8, 9] rekommenderas både TRAk och TSI vid graviditet. då TSI kan prediktera fetal och neonatal hyperthyroidism [88, 89] och kan användas för att följa extra-tyreoideala manifestationer av Graves sjukdom [90-92]. Vid positiv TRAk/TSI bör uppföljningen göras enligt detaljerat program se kapitel 15.3.2 samt fosterövervakning enligt kapitel 15.5.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Okontrollerad hypertyreos under graviditet associeras oftare med missfall, hypertoni under graviditet, prematuritet, låg födelsevikt, intrauterin tillväxthämning, intrauterin död, thyreotoxisk kris och maternell hjärtsvikt [324]. Några studier har även föreslagit att exponering för höga nivåer av tyroidea-hormoner under fostertiden kan öka risken att senare i livet utveckla epilepsi och andra neuropsykologiska sjukdomar [325]. Ju längre hypertyreos-perioder som förekommer under graviteten, desto större är risken för utveckling av komplikationer [326, 327].

15.2.3 Toxisk knölstruma och toxiskt adenom

Rekommendationer

223. Vid känd toxisk knölstruma/ toxiskt adenom rekommenderas ablativ behandling innan graviditet, 2 ØØOO vårdnivå B.
224. Alla gravida kvinnor med nyligen upptäckt knöl i tyroidea bör utredas med TSH. 1, ØØOO, vårdnivå A.
225. Nytillkommen palpabel resistens under graviditet bör utredas vidare med ultraljud och ev finnålspunktion. 1, ØØOO, vårdnivå A.
226. Skintigrafi är kontraindicerat under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B.
227. Vid subklinisk hypertyreos pga knölstruma/ toxiskt adenom under graviditet, rekommenderas i första hand expektans, med monitorering av tyreoidea funktion var 4–6 vecka 1, ØØOO, vårdnivå B.

Nodulär autonomi i sköldkörtel förekommer med högre incidens hos befolkningar från områden med mild till måttlig jodinsufficiens [328]. Dock är multinodös struma ovanligt innan 40 års ålder. Det tar längre tid att utveckla hypertyreos och den kliniska bilden är inte lika uttalad vid nodulär autonomi som vid Graves sjukdom. Biokemiskt föreligger oftast en subklinisk hypertyreos vid nodulär struma och så länge FT4 nivåerna är inom cet normala intervallet för sin trimester rekommenderas ingen ATD behandling. Uppföljning bör ske var fjärde vecka, och om inte diagnosen är känd får skintigrafi anstå till efter graviditeten. I och med att TRAk är negativa, så riskerar inte fostrets sköldkörtel att stimuleras som vid GD. Eftersom risken för fostret är att det kan utveckla hypothyreos under ATD behandling, så rekommenderas ablativ behandling av hypertyreosen innan graviditet vid multi/ uninodös struma så att inte fostret riskerar hypothyreos i onödan. Det finns risken att den ökade hCG nivån i början av graviditeten kan aktivera den icke-autonomt aktiva delen av sköldkörtel med ökad risk för tyreotoxikos som följd.

15.3 Behandling av endogen hypertyreos

15.3.1 ATD

Rekommendationer

228. PTU bör användas om behandling är indicerad under första trimestern 1, ØØOO, vårdnivå C. Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

229. Lägsta möjliga dos av PTU i monoterapi bör eftersträvas Vanligtvis bör inte doser på 150 mg/ dag överskridas. 1, ØØØØ, vårdnivå C. Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.
230. Under pågående ATD-behandling är målnivå för FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen 1, ØØØØ, vårdnivå C. Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.
231. Om fortsatt indikation för ATD behandling finns efter 16:e graviditetsveckan, rekommenderas PTU, men byte till tiamazol är ett alternativ. 2, ØØOO, vårdnivå C. Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.

För behandling med ATD efter konstaterad graviditet hos patienter med känd hypertyreos hänvisas också till kapitel 10.1.3.

Vid nyligen diagnosticerat GD hos en gravid patient bör bedömning göras om patienten är i behov av behandling. Hypertyreosen har väl beskrivna negativa effekter på graviditetens utfall [165, 166] och därför är kontroll av hypertyreosen viktigt. PTU är förstahandsval om behandling behöver inledas under första trimestern, även om det finns en viss ökad risk för missbildningar (se kapitel 10.1.13).

Tyreostatika kan passera placenta och hämma barnets egen tyroideahormonproduktion. ATD har också kraftigare effekt hos fostret än hos mamma. Det innebär att när mamma är eutyroid kan fostret vara överbehandlat [329]. Syftet med behandlingen är att kontrollera hypertyreosen, utan att orsaka hypothyreos hos fostret. FT4 bör därför ligga inom det högre normalområdet för gravida eller precis över det [175]. Således ska lägsta möjliga ATD dos ges och "block and replacement" regimen bör därför inte användas. Dosen vid insättning av behandlingen är beroende av patientens symtom och FT4 nivån (se kapitel 10.1.3).

Ingen konsensus finns kring fortsatt behandling med ATD efter första trimestern. Enligt ETA bör man byta från PTU till tiamazol från andra trimestern, eftersom PTU förknippas med mer allvarliga leverbiverkningar [9]. ATA väljer istället att rekommendera båda preparaten från andra trimestern [14]. I Sverige, finns en bred erfarenhet av att använda PTU under hela graviditeten, utan att det noterats en ökad risk för leverpåverkan. Dock föreligger inga strukturerade studier finns kring detta. Vi rekommenderar därför i första hand PTU, men begränsar maxdosen till 150 µg/ dag, och noterar att tiamazol är ett möjligt alternativ.

15.3.2 Monitorering av ATD

Rekommendationer

232. Monitorering av tyreoideastatus (FT4, T3 och TSH) bör ske var annan vecka till mål-FT4 värde uppnåtts och var 4 vecka därefter. 1, ØØØØ vårdnivå C, Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.
233. När euthyroidism uppnåtts trappas ATD ner och när dosen är låg bör behandlingen sättas ut för att undvika risken för hypothyreos hos fostret. Negativa TRAk stödjer

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

ATD utsättning 1, ØØØØ, vårdnivå C. Behandling kan genomföras på vårdnivå B, men samråd bör då ske på upprepade MDK med vårdnivå C.

234. Monitorering av tyreoideastatus efter utsatt ATD bör ske efter 1–2 veckor initialt, och var 2–4 vecka därefter om patienten fortsätter vara euthyroid 1, ØØØO, vårdnivå B.

Se också kapitel 10.1.3.

Under tredje trimestern är autoimmuniteten lägre och GD incidensen minskar parallellt med lägre TRAk [322]. Detta möjliggör utsättningen av ATD-behandlingen hos 20–30 % av patienterna under sista graviditetstrimestern. Om maternellt FT4 värde ligger inom det normala referensinervallet ska ställningstagande tas till dosreducering/utsättning av ATD behandlingen för att undvika utveckling av struma och/eller hypotyreos hos fostret. Detta bör ske redan innan FT4 hamnar inom mitten av referensintervallet.

15.3.3 Kirurgi

Rekommendationer

235. Om total tyreoidektomi är indicerat hos en gravid kvinna med hypertyreos är bästa tidpunkt för operation under andra trimestern om det inte går att vänta tills efter partus 1, ØØØØ Vårdnivå B-vid behov vårdnivå C.

236. Om det föreligger stark indikation för kirurgi bör operation övervägas även utanför andra trimestern. Detta gäller både för hypertyreos och för annat icke tyreoidea-associerat tillstånd. 1, ØØØØ Vårdnivå B-vid behov vårdnivå C.

237. Komplexa fall under graviditet, såsom när kirurgi diskuteras bör om möjligt lyftas med nationella experter 1, vårdnivå C.

Operation av en gravid kvinna kan vara aktuellt vid till exempel biverkningar av tyreostatika eller om dålig complience till medicinering föreligger. Om kirurgi inte kan anstå till efter partus bör operationen planeras till andra trimestern, om möjligt, eftersom risken för spontan abort då är som lägst. Om patienten har fortsatt förhöjd TRAk vid tidpunkten för kirurgi, bör det beaktas att fostret riskerar hypertyreos om tyreostatika sätts ut [326].

15.3.4 Radioaktiv jod

Rekommendation

238. Radioaktiv jod och skintigrafi är kontraindicerade under graviditet 1, ØØØO vårdnivå B.

Undersökning och behandling med radioaktiva isotoper är kontraindicerade under graviditet och därför bör alla fertila kvinnor göra ett graviditetstest [8, 9, 115, 116]. Se kapitel 7.9, 11.3.1.4 och 11.3.2.2.3 (radiojodbehandling).

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15.4 Maternella och fetala hormonnivåer och fetal transmission

15.4.1 Maternell tyroideametabolism

Rekommendation

239. Tyroideahormon och TSH bör värderas under graviditet utgånget från trimesterspecifika referensintervall gjorda på en tyroideafrisk jodsuffficient svensk befolkning som är negativa för TPO antikroppar 1, ØØØO vårdnivå A.

Både TSH och FT4 minskar under graviditeten. Den lägre referensgränsen för TSH minskar 0,1–0,2 mIU/L och den övre 0,5–1,0 mIU/L relaterat till de icke-gravida nivåerna [14]. I tidig graviditet är det beroende av HCG:s effekter på TSH receptorn. Därefter stiger TSH, men ligger fortsatt lägre än hos de icke-gravida. Vid tvillinggraviditeter är denna sänkning av TSH än mer uttalad till följd av högre HCG nivåer.

Hos en liten andel av graviditeterna kan TSH vara omätbart under hela graviditeten och fortfarande representera en normal graviditet. Sådan subklinisk hyperthyroidism har inte associerats med försämrat graviditetsutfall och enbart ett lågt TSH är sannolikt inte kliniskt signifikant [172], men bör följas och utredas på sedvanligt sätt post partum. En stor kinesisk studie visar att lågt TSH 6 månader innan graviditeten var associerat med försämrat graviditetsutfall [330]. Mycket kring långtidsutfallet för barnen är oklart och mer forskning behövs [331].

De fria hormonerna påverkas kraftigt av graviditeten. Thyroxin bindande globulin (TBG) ökar pga estrogenpåslaget och de totala hormonerna ökar påtagligt. FT4 minskar under graviditeten, och FT4 referensintervallet är kraftigt spridda mellan metoder och det krävs trimesterspecifika referensintervall [14].

TSH varierar utgånget från population och metod mellan 0,03–0,41 mIU/L för den undre gränsen (2,5 percentilen) och mellan 2,15 och 4,68 mIU/L för den övre 97,5 percentilen [332]. I Sverige skrevs nationella riktlinjer 2017 generellt för tyreoidea och graviditet Då anammades 4,0 mIU/L i TSH som övre gräns (med reservation för att gränsen kan vara 0,5 mIU/L lägre i första trimestern) och nedre gräns för TSH på 0,1 mIU/L i första, 0,2 mIU/L i andra och 0,3 mIU/L i tredje trimestern [333]. Samtidigt konstaterades att vi i Sverige saknar egna trimesterspecifika referensintervall. I en systematisk review från 2021 beskrevs stora variationer i hormonnivåer mellan olika befolkningar och lab-metoder och att man inte kan extrapolera lab-intervall från icke-gravida med bevarad säkerhet i diagnostik och monitorering [334].

Referensintervallsbestämning av TSH, FT4 under varje trimester bör ta hänsyn till jodintag, TPO positivitet, multipla graviditeter och enligt vissa studier också BMI [14] och rökning [335]. Nivåerna av tyreoideahormon har också en genetisk komponent varför varje land bör ta fram metodspecifika referensintervall för varje trimester utgånget från sin befolkning. I Sverige finns 58 laboratorier som analyserar tyroideahormon. Tre metoder dominerar. Abbot används av 17 laboratorier, Roche av 29 och Siemens av 10 laboratorier. Samtliga saknar referensintervall under graviditet. Om detta kunde fastställas för de tre vanligaste

Remissversion

metoderna, skulle 97 % av gravida får tillgång till högre precision avseende diagnostik och monitorering av behandling. Sverige är dock milt jodbristigt under graviditet [336] och ett referensintervall behöver fastställas på en jodsufficient population.

15.4.2 Fetal tyroidametabolism

Under normala omständigheter har placenta en modest permeabilitet för T4. Genom närvaron av placenta så utvecklas den fetala hypotalamus-hypofys-tyroidea (HPT) axeln hos fostret oberoende av maternellt inflytande. Cirkulerande fetala tyroideahormoner reflekterar därför den fetala mognaden. Tyroideahormonreceptorer finns i den fetala hjärnan i låg koncentration från 10:e graviditetsveckan och ökar sedan 10 gånger fram till vecka 16. T4 kan mätas första gången i fetalt serum vid 12–14 graviditetsveckan, Däremot kvarstår T3 lägre i den fetala cirkulationen än postnatalt, även om reversed T3 och T3 sulfat är förhöjt. Detta reflekterar vikten av T4 konversion till T3 i hjärnan [14]. Fostret är beroende av det maternella T4.

TSH ligger i graviditetsvecka 12 på 4.0 mIU/L hos fostret och ökar till runt 8 vid förlossningen och ligger alltid högre än de korresponderande maternella nivåerna. Orsaken till detta är oklar, men kan bero på omogen HPT axel och/ eller de höga TRH (thyreotropin releasing hormone) nivåerna hos fostret.

15.4.3 TRAK/ TSI och transplacentär passage

Rekommendation

240. Alla patienter med en historia av autoimmun tyreoideasjukdom (både Graves, postpartumthyroidit och kronisk autoimmun hypothyreos) bör kontrolleras avseende TRAk och TSI i tidig graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå A.
241. Om TRAk/TSI är negativt i tidig graviditet behövs detta inte kontrolleras ytterligare under graviditeten 2, ØØOO vårdnivå A.
242. Om TRAk/TSI är förhöjt kontrolleras dessa igen kring graviditetsvecka 18–22 samt mot slutet av graviditeten 1, ØØØØ, vårdnivå B.
243. Om TRAk ligger >2 gånger över referensintervallet bör fostret monitoreras för fetal/neonatal tyreoideadysfunktion under graviditeten och postpartum 1, ØØØØ, vårdnivå B.
244. Om thyroxinsubstitution pga blockerande TRAk föreligger så bör FT4 hållas vid den övre trimesterspecifika referensgränsen 1, ØØOO vårdnivå C.
245. I alla fall av kongenital hypothyreos bör blockerande TRAk kontrolleras 1, ØØOO vårdnivå B.

TPO- och tyreoglobulin-antikroppar föreligger hos 16% av alla gravida i tidig graviditet [335]. TPO-antikroppar förekommer hos 10,9 % av gravida och tyreoglobulin-antikroppar hos 8,5 % [335]. Dessa antikroppar är högst i första trimestern och minskar med 60% medan graviditeten fortlöper. TRAk uppvisar samma förlopp [14].

TPO-antikroppar kan passera placenta, men varken maternell TPO- eller tyreoglobulin-antikroppsnivå har kopplats till fetal tyroideadysfunktion. Signifikant transplacentär passage av maternellt TRH förekommer, men inte av maternellt TSH, HCG eller thyreoglobulin. Både

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tiamazol och propyltiouracil kan passera från mamma till foster. TRAk passerar också placenta och kan påverka foster-tyreoidea.

Fetal och neonatal hypotyreos hos barn till mödrar med Graves sjukdom kan ha flera orsaker. En orsak är transplacentär passage av blockerande TRAk. Maternell behandling med tyreostatika kan också framkalla hypotyreos då tyreostatika som passerat placenta inhiberar barnets egen tyreoideahormonproduktion. Graves sjukdom hos modern kan också ge upphov till både övergående och permanent central hypotyreos hos det nyfödda barnet. Om tyreostatikabehandling pågår hos mamman när barnet föds så metaboliseras medicinen betydligt snabbare än tiden det tar för att effekten av TRAk antikropparna släpper. Barnet kan då bli hyperthyreot om antikropparna är stimulerande och hypothyreot om antikropparna är blockerande.

Blockerande antikroppar kan föreligga parallellt med de stimulerande vid Graves sjukdom och har påvisats i en frekvens av 4,2 % [70]. Vid graviditet, särskilt om patienten tidigare har genomgått kirurgi för sköldkörteln eller radiojod då inte tyroideahormonnivån i serum/ plasma speglar aktiviteten i autoimmuniteten, ökar betydelsen att detektera olika typer av kloner av TRAk – både de stimulerande och de blockerade som kan påverka fostrets tyreoidea dvs orsaka såväl fetal hypertyreos som fetal hypothyreos. Vid Hashimoto thyroidit förekommer blockerande TRAk i 9,3 %, vilket skulle kunna generera fetal hypothyreos [70]. Thyroxinersättningsbehandling ges då med målvärde att hålla FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen för att tillse att fostret får tillräckligt med hormon. Även i de fall uttalad hypothyreos till följd av blockerande TRAK har hittats i tidig graviditet och substituerats så har uppföljning av barnen visat en normal kognitiv utveckling, även om det förekommit en övergående kongenital hypotyreos hos det nyfödda barnet i samtliga fall [337].

Bestämning av TRAK i tidig graviditet hjälper således till att bedöma risken för fetal påverkan, och utgånget från den senaste utvecklingen inom labmetodiken kan tyroidea stimulerande antikroppar (TSI) vara till hjälp för att avgöra hur sammansättningen är av autoantikroppar. Vissa mammor har en blandning av olika former av TRAk som kan förändras över tiden. Om TRAK ligger dubbelt så högt som referensgränsen bör mamman genomgå specifik fosterövervakning med tät kontakt mellan endokrinolog och obstretriker (se 15.5), särskilt i fall av kraftigt förhöjda TRAk eller vid parallell tyreostatika-medicinering. Förlust av barnet till följd av oupptäckt fetal hypertyreos har upprepat beskrivits. Om mamman uppvisar normala TRAK i tidig graviditet och är i remission efter en tidigare Graves sjukdom så behövs inte ytterligare kontroll av TRAK under graviditet [9, 14].

Signifikant mängd TRAK förekommer ofta efter behandlad Graves sjukdom. Detta gäller framför allt kvinnor behandlade med radioaktiv jod (40 % har mätbara TRAk efter 5 år), men även efter kirurgisk behandling (20% har mätbara TRAk efter 1,5 år) och efter farmakologisk behandling (30 % har mätbara TRAk efter 1,5 år) [163]. Man kan här ha nytta av att komplettera med TSI.

Remissversion

15.5 Utökad fosterövervakning

Rekommendationer

246. Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som har okontrollerad hypertyroidism från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B.
247. Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som har TRAk >2 gånger högre än övre referensintervallet någon gång under graviditeten från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B.
248. Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som behandlas med tyreostatika under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B.
249. Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som tidigare fött barn med fetal eller neonatal tyreotoxikos 1, ØØØØ, vårdnivå B.
250. Utökad fetal övervakning bör göras med ultraljud v 24, 28 och 32–34 av person som har kompetens att bedöma fostertyroidea (hjärtfrekvens, tillväxt och fostervattenmängd) 1, ØØØØ, vårdnivå B, vid avvikande fynd flyttas pat till vårdnivå C.
251. Vid tecken till fetal påverkan bör MDK genomföras med erfaren tyreoideainriktad endokrinolog, dito obstetriker och barnendokrinolog 1, ØØØØ vårdnivå D.
252. Mellan ultraljudsundersökningarna bör kontroll av fostrets hjärtfrekvens med CTG eller doptone göras från vecka 20–22. 1, ØØOO vårdnivå A. Om avvikande hjärtfrekvens, remiss till vårdnivå B.

Både fetal hypo- och hypertyreos utgör en allvarlig risk för fostret/barnet. Det är därför angeläget att hitta dessa tillstånd i tid. Utraljud kan med fördel användas för att evaluera fostrets tyroideafunktion. Det tidigaste tecknet på dysfunktion av den fetala sköldkörteln anges vara fetal struma, som om den är stor kan obstruera esofagus och trachea [9]. Andra ultraljudsmässiga tecken på tyroideadysfunktion hos fostret kan vara påverkac tillväxt, rytmrubbning, hjärtsvikt och hydrops. Obehandlad Graves hypertyreos innebär en ökad risk för intrauterin fosterdöd och för prematurbörd.

Vid genomgång av nationella rekommendationer (SFOG Ultra-ARG och SFOG Endokrin-ARG [333]) samt internationella rekommendationer (ATA [14] och ETA [9]) gällande övervakning av foster till kvinnor som behandlas för eller har behandlats för Graves sjukdom framkommer en hel del skillnader, se tabell 7 nedan. I princip alla rekommenderar kontroll av TRAk vid upptäckten eller om tidigare känd sjukdom vid första kontrollen/första trimestern. ETA föreslår dock kontroll av TRAk på alla som har/ har haft en anamnes på autoimmun tyreoideasjukdom. Om TRAk är förhöjt i första trimestern rekommenderas ny kontroll av TRAk i graviditetsvecka 18–22 (internationella riktlinjer) eller 20–22 (SFOG:s riktlinjer). ATA rekommenderar dessutom ny kontroll i tredje trimestern/graviditetsvecka 30–34 för att utvärdera behovet av uppföljning av barnet post partum. Även TRAk-gränsen för att rekommendera särskild fosterövervakning skiljer sig åt där ATA och ETA sätter gränsen vid 3 ggr övre referensvärdet medan SFOG Ultra-ARG sätter gränsen vid 2–3 ggr övre referensvärdet. ATA och Ultra-ARG har lagt till TRAK >5 IE/L. SFOG-endokrin-ARG föreslår fosterövervakning vid förhöjd TRAK. Många studier har visat att risken för påverkan på fostrets tyroideafunktion finns först vid TRAK 3–5 ggr övre referensvärdet, men dessa är ofta svåra att jämföra på grund av bland annat olika mätmetoder. Nationella arbetsgruppen har

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

valt 2 gånger övre referensvärdet för TRAk som gräns för att rekommendera utökad fosterövervakning. Detta värde stämmer delvis överens med nuvarande svenska rekommendationer, men vi anser det vara en fördel med en tydlig gräns.

	Årtal	**Kontroll TRAk**	**Gräns för fortsatta kontroller**	**Ultraljud**
Nationellt vårdprogram för hypertyreos	2022	TRAk vid första kontakten på alla som har en anamnes på autoimmun thyreoideasjukdom. Omkontroll i vecka 18–22 vid förhöjd TRAk	TRAk>2 ggr referensvärdet	Utökad fetal övervakning bör göras med ultraljud v 24, 28 och 32–34 av person som har kompetens att bedöma foster-tyreoidea (hjärtfrekvens, tillväxt och fostervatten-mängd) på vårdnivå B, vid avvikande fynd flyttas pat till vårdnivå C

Tabell 7. Kontroller enligt vårdprogrammet.

Frånsett gravida med förhöjd TRAk rekommenderar Barnmedicin fosterövervakning om kvinnan står på tyreostatika oavsett TRAk, Ultra-ARG har samma rekommendation men endast ifall patienten står på mycket höga doser, definierat som över cirka 10 mg tiamazol eller 200 mg propylthiouracil. Övriga riktlinjer nämner inte tyreostatikabehandling som indikation vid Graves sjukdom, men ATA lägger till patienter med okontrollerad hypertyreos i andra trimestern samt patienter med autonomt adenom som behandlas med tyreostatika. Nationella arbetsgruppens bedömning är att alla gravida kvinnor med ATD behandling bör vara föremål för utökad fosterövervakning, liksom kvinnor med känd positiv TRAK-titer (>2 över referens) och kvinnor som tidigare fött barn med fetal eller neonatal tyreotoxikos [14, 307, 338-341].

Störst skillnad i internationella och nationella gäller hur och när fosterövervakning ska ske. De flesta riktlinjer föreslår att fostret följs med tillväxtkontroller samt kontroll av fostrets hjärtfrekvens via ultraljud. ETA lämnar dock inte några rekommendationer kring fosterövervakning över huvud taget. Rekommendationerna kring när ovanstående kontroller ska ske går däremot isär där Ultra-ARG rekommenderar ultraljudskontroll i vecka 28 samt 32-34 [333], medan de större internationella riktlinjerna inte nämner några tidpunkter för ultraljudsundersökningarna [14]. Förutom tillväxt och fosterhjärtfrekvens föreslår några riktlinjer utökade kontrollerna med fostervattenmängd, bedömning av tecken till hjärtsvikt hos fostret samt bedömning av fostrets tyroidea för att utesluta struma. Det sistnämnda anses i vissa riktlinjer vara huvudsyftet i andra ett komplement.

Syftet med fosterövervakningen är att hitta en fetal över- eller underfunktion av tyreoidea. Det tydligaste tecknet på att fostret har en påverkad tyroideafunktion är upptäckten av en fetal struma. Upptäcks detta finns möjlighet till utförligare ultraljudsundersökning med bedömning av fostrets benmognad, hjärtfrekvens och rörelsemönster samt även färg-dopplerundersökning av fostrets tyreoidea för att skilja mellan fetal hypothyreos och fetal hypertyreos. Ultra-ARG bedömer att diagnosen fetal hypertyreos i de flesta fall kan baseras

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

på patientens anamnes, tolkningen av TRAk/TSI och den fetala ultraljudsundersökningen. Ett foster till en gravid som tidigare behandlats för Graves sjukdom men som har kvarvarande TRAk löper en risk för hypertyreos. Ett foster till en kvinna som saknar TRAk men behandlas med tyreostatika har en risk för hypothyreos. En dåligt kontrollerad hypertyreos under hela graviditeten kan dock även ge upphov till en central hypothyreos hos det nyfödda barnet [9]. Svårast att avgöra om fostret har en över eller underfunktion av sin sköldkörtel är om den gravida både har TRAk och behandlas med tyreostatika till exempel vid en nyligen diagnosticerad Graves hypertyreos. Olika ultraljudsfynd som kan användas för att värdera om fostret har hypo- eller hypertyreos listas i Tabell 8 nedan. Man rekommenderar inte rutinmässig cordocentes men det kan övervägas i enstaka fall för att särskilja om fostret har en hyper- eller hypothyreos och för att kunna besluta om rätt behandling. Kontakt bör tas med universitetssjukhus om cordocentes övervägs [339].

Både TRAk och tyreostatika passerar placenta och kan påverka fostret. Fetal struma uppträder vanligen först efter vecka 20. I enstaka fall har man dock sett struma hos fostret från vecka 18 [9]. Samtliga landsting i Sverige erbjuder ett rutinmässigt ultraljuds med anatomigranskning i vecka 18–20. Vår bedömning är därför att det är rimligt att påbörja den utökade fosterövervakningen med ultraljudsundersökningar från vecka 24 och därefter var fjärde vecka. Vid dessa kontroller bör man även bedöma fostrets tyreoidea samt fostervattenmängd. Fostrets hjärtfrekvens kan bedömas samtidigt i samband med ultraljudsundersökningen eller med CTG. Då fostertakykardi anses vara det vanligaste symtomet på fetal thyreotoxikos kan extra övervakning av fosterhjärtfrekvensen med CTG eller doptone vara en enkel åtgärd för att förbättra diagnostiken. Eftersom fostrets hjärtfrekvens påverkas av dess aktivitetsmönster ger CTG en säkrare bild av fostrets basala hjärtfrekvens. Doptone ger mer en ögonblicksbild av frekvensen, men kan å andra sidan utföras på varje barnmorskemottagning med inremittering vid förhöjd eller sänkt hjärtfrekvens hos fostret. Förslagsvis kan därför ultraljudskontrollerna utökas med CTG eller doptone mellan varje ultraljudsundersökning med start från cirka vecka 20–22, där syftet är att avgöra fostrets basala hjärtfrekvens.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Tecken på fetal hypertyreos	Tecken på fetal hypothyreos
• Struma med färgdopplersignal över hela körteln se FMF Certification | Welcome to the Fetal Medicine Foundation Minskad fostertillväxt/intrauterin tillväxthämning • Liten bukdiameter hos fostret • Förhöjd fosterhjärtfrekvens >160 * • Accelererad benmognad** med benkärnor synliga i distala femur före graviditetsvecka 31 och i proxymala tibia innan vecka 35. • Kraniosynostos med mikrocefali • Polyhydramnios orsakad av obstruktion av esofagus och/eller trachea • Tecken på hjärtsvikt hos fostret • Nonautoimmun hydrops fetalis sekundär till hjärtsvikt och arytmi	• Struma med färgdopplersignaler begränsade till körtelns periferi • Ökad fostertillväxt • Stor bukdiameter hos fostret • Låg fosterhjärtfrekvens (ej obligat) • Försenad benmognad (benkärnor i distala femur saknas efter graviditetsvecka 33)

Tabell 8. Tecken på fetal tyreoideadysfunktion
*ATA anger i sina guidelines, fetal takycardi som >170 slag per minut under minst 10 minuter.
** Regler för benkärnor i distala femur

Normal utveckling:
- Vecka 28 – syns ej
- Vecka 32 – anas (dot-like)
- Vecka 33 <3 mm

Accelererad benmognad:
- Benkärnor syns före vecka 31

Försenad benmognad:
- Benkärnor saknas efter vecka 33

Remissversion

Detta avviker från de riktlinjer som fastställts av SFOG under 2020 [333], men det är resultatet av den samlade bedömningen mellan obstetrik, barnendokrin och vuxenendokrin för att värdera samtliga synvinklar på detta komplexa problem. Om avvikelse bör patienten överflyttas till vårdnivå C både endokrinologiskt och obstetriskt och tas om hand av ett multidisciplinärt team som inkluderar specialkunnig endokrinolog, obstetriker och neonatolog. Beroende på regional kunskap kan dessa patienter behöva lyftas upp på nationell MDK (vårdnivå D), särskilt vid stor struma, eller behov av intervention.

Mamman behöver också ha ett specialomhändertagande, se kapitel 15.7.

Om TRAk/TSI varit positivt i v 20 så behöver inte TRAk/TSI inte tas i slutet av graviditet, eftersom alla barn där mamman påvisats med positivt TRAk i vecka 20 kontrolleras postpartum.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15.6 Fetal struma, fetal tyreotoxikos och neonatal tyreotoxikos

0,1–0,4 % av alla gravida kvinnor har Graves sjukdom och 1–5% av dessa barn utvecklar hypertyreos. Den beräknade incidensen av autoimmun neonatal tyreotoxikos blir därför 1/25000–1/50 000 nyfödda. Pojkar och flickor drabbas lika ofta. Fetal och neonatal tyreotoxikos (fetal och neonatal Graves sjukdom) är ovanliga men potentiellt mycket allvarliga tillstånd [14] med hög mortalitet utan adekvat behandling (12–20 %). Tidig diagnos och behandling är därför av stor vikt.

15.6.1 Fetal struma

Rekommendationer

253. Cordocentes kan användas i enstaka fall för att avgöra om fostret har fetal hyper eller hypothyreos hos kvinnor som står på tyreostatika. 2, ØØOO, vårdnivå C-D.
254. Cordocenters ska göras på enhet med erfarenhet av sådana ingrepp 2, ØØOO, vårdnivå C-D.
255. Maternella tyreoideahormoner (FT4) bör vid thyrostatikabehandling (alternativt förekomst av blockerande TRAK) ligga vid övre referensgränsen för det trimesterspecifika referensintervallet 1, ØØOO, vårdnivå C.

Fetal struma är en sällsynt graviditetskomplikation som förekommer vid 1/40 000 förlossningar [342, 343]. Struman kan vara kombinerad med polyhydramnios orsakad av obstruktion av esofagus/och eller trachea.

En ökad tyreoideastorlek tyder på avvikande tyreoideafunktion hos fostret. För att avgöra om hypotyreos eller hypertyreos föreligger hos fostret används indirekta tecken på fostrets tyreoideafunktion. Dessa utgörs av bedömning av: 1) vaskulariseringen av tyreoidea, 2) mognaden av distala femurepifysen samt 3) hjärtfrekvens. Vaskulariseringen av tyreoidea kan bedömas med doppler. En positiv signal i tyreoideas periferi ses i första hand vid hypotyreos medan en positiv signal genom hela tyreoidea är karaktäristisk för fetal hypertyreos. Distala femurepifysen ses normalt först i gestationsvecka 32. Ses distala femurepifysen före vecka 31 tyder det på fetal hypertyreos, medan avsaknad av distala femurepifysen efter vecka 32 tyder på fetal hypotyreos. Fostrets hjärtfrekvens bör också bedömas. En hjärtfrekvens som överstiger 160 slag/min tyder på fetal hypertyreos. Struma kombinerad med normal hjärtfrekvens och sen skelettmognad tyder på fetal hypotyreos. Invasiva undersökningar som fetala blodprov kan oftast undvikas.

Vid upptäckt av fetal struma hos en kvinna med Graves sjukdom som står på tyreostatika kan det i enstaka utvalda fall krävas att man gör en cordocentes (blodprovstagning från navelsträngen) för att kunna avgöra om fostret har en hyper- eller hypotyreos. Cordocentes är associerat med fetal morbiditet och mortalitet. Enbart närvaro av TRAk är inte indikation för cordocentes [14]. Att kombinera TRAk med TSI kan ytterligare minska behovet av cordocentes [14].

Vid fetal hypotyreos består behandlingen i första hand av att moderns tyreostatikados reduceras. Om tecken på hypotyreos kvarstår hos fostret trots signifikant reduktion av tyreostatikadosen hos den gravida kvinnan, får fetalt blodprov för analys av fostrets

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tyreoideafunktion och intraamniotisk tyroxinbehandling övervägas [14, 342, 344, 345]. Vid fetal struma och frågeställningar som intraamniotisk thyroxin-injektion bör kontakt med universitetssjukhus tas. Dessa ställningstagande bör också lyftas på nationell MDK för harmoniering och kunskapsöverförning.

Blockerande TRAk med antikroppsinducerad kongenital hypothyreos är mycket mindre vanligt än neonatal hypertyreos, men ska misstänkas om barnet föds med kongenital hypothyreos och mamman har en påtaglig autoimmun tyreoideasjukdom. TRAk kan då kontrolleras på barnet. Halveringstiden för IgG antikroppar är 1–2 veckor, men durationen av antikroppsinducerad hypothyreos/ eller hyperthyroidism är vanligen runt 3 månader – ibland längre.

Vid tyreostatikabehandling under graviditet bör FT4 ligga vid övre referensgränsen för sitt trimesterspecifika referensintervall, för att undvika hypothyreos hos fostret [9]– vilket sker i en hög frekvens av fallen om FT4 ligger mitt i normalområdet.

15.6.2 Fetal tyreotoxikos

I detta fall stimuleras fostrets tyroidea, via den fetala TSH receptorn, av mammans TSH receptor-antikroppar som passerat placenta. Konsekvensen är den samma som när ett barn utsätts för mycket tyreoideahormon då mamman har tyreoideahormonresistenå och barnet inte ärvt mutationen (se specialkapitel 21.2.)

Fetal hypertyreos är sällsynt och förekommer hos 1–2 % av Graves graviditeterna eller 1 av 50 000 graviditeter i internationell litteratur [14]. Mortaliteten är 12–20 % då hjärtsvikt, tracheal kompression, infektion, och trombocytopeni kan uppträda. Även om T4 börjar bli detekterbart runt vecka 12 hos fostret, så startar den transplacentära överföringen av immunoglobuliner runt vecka 20 [14] och når sitt maximum runt vecka 30. Detta gäller också TRAk som då kan påverka fostrets tyreoidea och orsaka hypertyreos. Fostret kan då utveckla tachykardi (>160 slag/ minut som pågår under mer än 10 minuter), struma (det tidigaste ultraljusmässiga tecknet), hydrops, tillväxthämning, ökad benmognad och tecken till hjärtsvikt [14].

Mamman kan ha aktiv Graves sjukdom, men kan också vara helt euthyroid och ha tidigare genomgått tyroidea-ablation för GD och ha kvarvarande TRAk antikroppar. Tidigare och nuvarande tyroideasjukdom bör ha kartlagts på barnmorskemottagningen vid inskrivningsbesöket. Enligt det nationella vårdprogrammet för tyreoidea och graviditet 2017 [333] så ska TRAk då kontrolleras tidigt i graviditet så att denna möjliga komplikation uppmärksammas.

Om symptom på fetal tyreotroxicos uppträder, kan mamman behöva behandlas med Tiamazol och sträva efter ATD går över till fostret. Om modern har en aktiv Graves sjukdom och medicinerar med tyreostatika utgörs behandlingen i första hand av en ökning av moderns tyreostatikados för att åstadkomma en ökad passage av tyreostatika över placenta från moder till foster. Om modern däremot inte har en aktiv sjukdom och inte medicinerar med tyreostatika inleds behandling med tyreostatika i kombination med tyroxin hos modern för att även här åstadkomma en passage av tyreostatika till fostret för att uppnå minskad

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

fetal produktion av tyeoideahormon. Tyroxin ges för att undvika utveckling av hypotyreos hos modern. Utvecklar mamman hypothyreos kan hon tyroxin-behandlas eftersom relativt mindre T4 går över placenta [14]. Tätt samarbete måste ske med obstetriken och handläggningen av mamma-foster bör involvera expertis på universitetssjukhuset och ev nationell MDK.

15.6.3 Neonatal tyreotoxikos

Rekommendationer

256. Barn till kvinnor med en TRAk-titer >2 ggr gränsvärdet någon gång under andra eller tredje trimestern, bör provtas med analys av TRAk i samband med förlossningen eller under första levnadsdygnet för att kartlägga om risk för utveckling av neonatal tyreotoxikos föreligger 1, ØØØO vårdnivå B.
257. Barn till kvinnor som behandlats med tyreostatika under graviditeten böra provtas med analys av TRAk i samband med förlossningen eller under första levnadsdygnet för att kartlägga om risk för utveckling av neonatal tyreotoxikos föreligger. 1, ØØØØ vårdnivå B.
258. Barn som har en TRAk-titer i navelsträngen över gränsvärdet bör följas med regelbunden provtagning och kliniska undersökningar under de första levnadsveckorna 1, ØØØØ vårdnivå B.
259. Vid klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos och biokemiska tecken på hypertyreos bör behandling inledas. 1 ØØØØ Vårdnivå C.
260. Vid biokemiska tecken på hypertyreos utan klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos bör behandling övervägas för att förebygga utveckling av neonatal tyreotoxikos. 2 ØØOO vårdnivå C.

15.6.3.1 Bakgrund

Neonatal tyretoxikos är ett potentiellt mycket allvarligt tillstånd med ökad mortalitet (12–20 %) utan adekvat behandling [346, 347]. Orsaken är i de flesta fall transplacentär passage av TRAk som stimulerar barnets tyreoidea till ökad produktion av tyreoideahormon. Andra mer sällsynta orsaker är aktiverande mutationer i TSH-receptorn (familjär icke autoimmun tyreotoxikos) eller aktiverande G-proteinmutationer (McCune Albrights syndrom) (se specialkapitel 21.5). Tillståndet är ovanligt. Ungefär 0,2 % av alla gravida kvinnor beräknas ha Graves sjukdom. Av barnen till dessa mödrar beräknas 1-2 % utveckla neonatal hypertyreos [347]. Nivå av TRAk hos modern under andra hälften av gravditeten korrelerar starkt till risken för utveckling av neonatal hypertyreos. TRAk-nivåer hos modern motsvarande 2–3 ggr gränsen för positivitet ökar risken för utvecklling av neonatal hypertyreos medan TRAK-nivåer under gränsen för positivitet innebär en mkt liten risk för uveckling av neonatal hypertyreos [338, 339].

15.6.3.2 Klinisk bild

Den kliniska bilden vid neonatal tyreotoxikos kan vara svårtolkad och svår att skilja från andra tillstånd som kan drabba nyfödda, till exempel infektion. Den kännetecknas ofta av hemodynamisk instabilitet (takykardi, hypertension, takypné, hypertermi), irritabilitet, diarré,

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

dålig viktuppgång eller viktnedgång trots ökad aptit. Andra symtom är stora ”stirrande” ögon, struma, liten anterior fontanell och kraniosynostos med mikrocefali. I uttalade fall kan arytmier, hjärtsvikt, pulmonell hypertension, trombocytopeni, hepatosplenomegali och ikterus ses [346-348]. Om modern behandlats med tyreostatika under graviditeten kan tidpunkten för insjuknandet fördröjas hos barnet. Likaså kan barnen insjukna sent om barnet har både stimulerande och blockerande TRAK [349]. I sådana fall avgör balansen mellan nivåerna av stimulerande och blockerande antikroppar den kliniska bilden. I regel insjuknar barnen under de 14 första levnadsdagarna, men debut finns beskriven vid 45 dagars ålder.

15.6.3.3 Monitorering av riskbarn

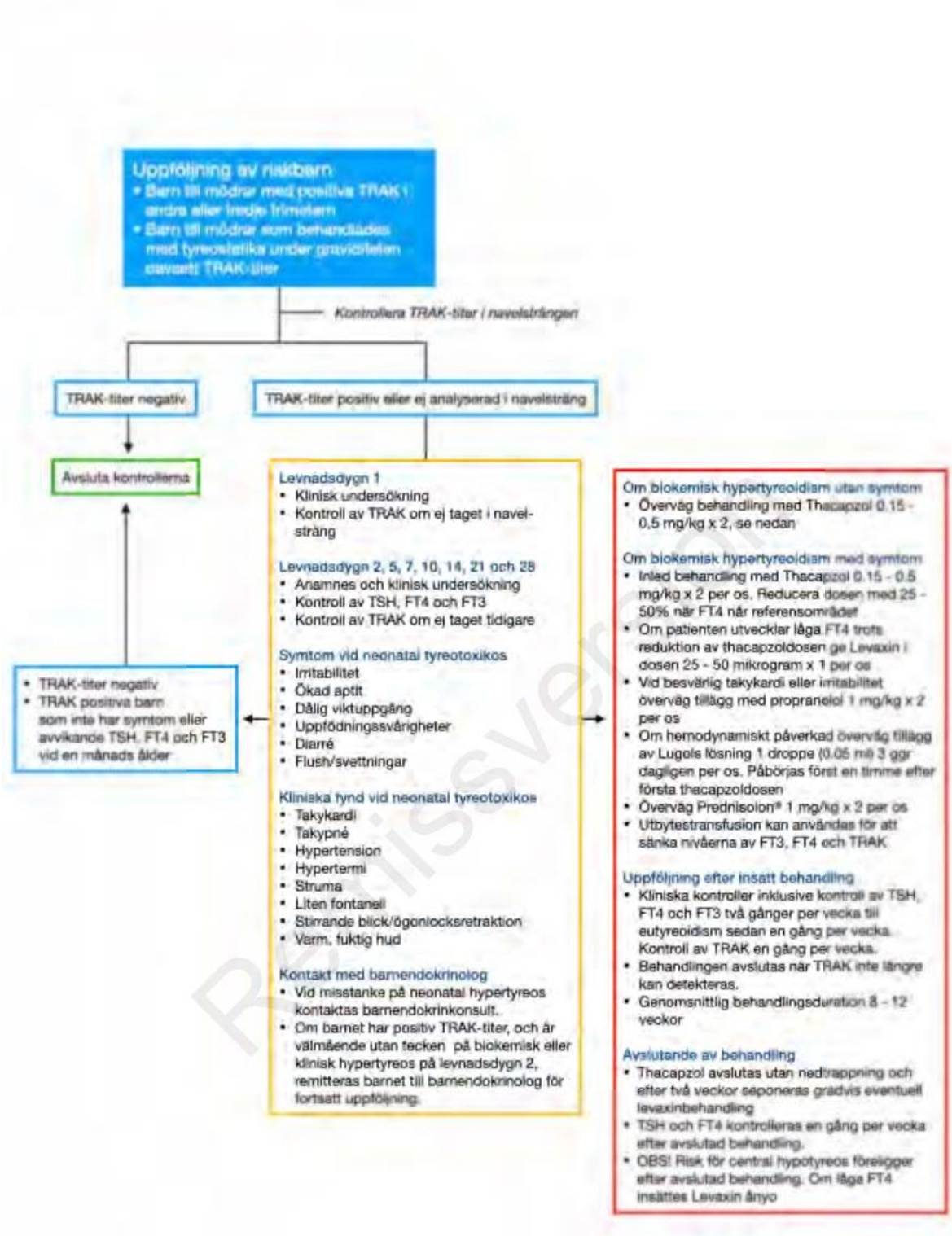
Barn vars mödrar haft en TRAk-titer under den andra hälften av graviditeten som överstiger 2 gånger gränsvärdet för positivitet, samt barn till mödrar som behandlats med tyreostatika under graviditeten ska följas upp i nyföddhetsperioden [339, 348, 350].

TRAk-nivån ska om möjligt kontrolleras i navelsträngen. Övriga tyreoideaparametrar behöver inte analyseras i navelsträngsblod då nivåerna där inte korrelerar till risk för utveckling av hypertyreos. Om prov för analys av TRAk inte tagits från navelsträngsblod ska prov tas under första levnadsdygnet. Understiger TRAk-nivån i navelsträngen gränsvärdet för positivitet avslutas kontrollerna. Har barnet en TRAk-titer i navelsträngsblod som överstiger gränsvärdet för positivitet bör barnet undersökas och TSH, FT4 och FT3 kontrolleras på levnadsdag 2, 5, 7, 10, 15, 21 och 28. Är barnet välmående vid 2 dagars ålder med normalt TSH, FT3 och FT4 kan det skrivas ut till hemmet. Barnet remitteras då till barnläkare för fortsatt uppföljning. Föräldrarna bör göras observanta på tecken på utveckling av tyreotoxikos och rekommenderas att söka sjukvård om sådana skulle uppstå. Om fortsatt normal undersökning och provtagning efter 15 dagar rekommenderas kliniska kontroller med provtagning en gång per vecka i ytterligare två veckor. Föreligger då fortsatt inga tecken på neonatal hypertyreos och TSH, FT3 och FT4 är normala kan kontrollerna avslutas. (Figur 4) [339, 347, 348, 350, 351].

15.6.3.4 Behandling

Vid tecken på neonatal tyreotoxikos och avvikande tyreoideaparametrar med höga FT3 och FT4 i kombination med lågt TSH inleds behandling. Hos barn med höga nivåer FT3 och FT4 i kombination med lågt TSH utan symtom eller tecken på neonatal hypertyreos bör behandling ändå övervägas för att förebygga utveckling av neonatal tyreotoxikos.

Remissversion



Figur 4. Uppföljning av barn som löper risk för utveckling av neonatal hypertyreos.

Behandling inleds med Tiamazol i dosen 0.15-0.5 mg/kg x 2. Då FT4 nått referensområdet för ålder reduceras Tiamazoldosen med 25–50 %. Om barnet utvecklar låga FT4 trots reduktion av Tiamazoldosen inleds behandling med tyroxin i dosen 25–50 µg x 1. Vid uttalade symtom kan behandlingen kompletteras med Kaliumjodid (Lugols lösning, 5 % Jod-jodkaliumlösning, APL). Dosering 1 droppe (0.05 ml) x 1–3. Behandling med Lugols lösning påbörjas först en timme efter att den första dosen Tiamazol givits. Betablockad i form av propranolol kan ges i dosen 1 milligram/kg x 2. I svåra fall kan även prednisolon ges i dosen 1 milligram/kg x 2 för att minska perifer konversion av T4 till T3. I terapiresistenta fall kan utbytestransfusion övervägas [339, 346-348, 350, 351].

15.6.3.5 Uppföljning

Barnen bör följas noggrant med regelbundna kliniska kontroller. Initialt under behandlingen kontrolleras barnen med klinisk undersökning och kontroll av FT4, FT3 och TSH två gånger per vecka. Efter att tyreoideaparametrarna normaliserats rekommenderas kontroller varannan vecka. Initialt monitoreras behandlingen i första hand utifrån nivåerna av FT3 och FT4 som bör ligga inom den övre delen av referensområdet. TSH kan vara supprimerat under lång tid (veckor-månader) även vid normala nivåer av FT3 och FT4. Styrs behandlingen efter TSH-nivån finns därför risk för utveckling av låga nivåer av FT3 och FT4 och hypotyreos med allvarliga konsekvenser för barnets neuropsykologiska utveckling. När TSH blir mätbart bör TSH-nivån ligga väl inom referensområdet [339, 346, 347, 350].

När TRAK inte längre kan detekteras hos barnet, vanligen inom 8–20 veckor, avslutas Tiamazolbehandlingen utan föregående nedtrappning och efter två veckor påbörjas nedtrappning av tyroxinbehandlingen. Central hypotyreos sekundär till långvarig hypertyreos med suppression av hypothalamus och hypofys förekommer efter avslutad tyreostatikabehandling. Barnets tyreoideafunktion bör därför monitoreras noggrant efter utsatt tyroxinbehandling. Utvecklar barnet låga FT4 och FT3 efter seponerad tyroxinbehandling bör tyroxin återinsättas i adekvat dos. Nytt utsättningsförsök kan göras efter en tid för att utvärdera om hypothalamus och hypofysfunktionen återhämtat sig. Permanent central hypotyreos sekundärt till neonatal tyreotoxikos finns beskrivet, men föreligger sådan bör övriga hypofysaxlar evalueras för att utesluta panhypopituitarism [346, 352].

15.7 Omvårdnad vid graviditet

I samband med graviditet så uttrycker många kvinnor en oro. Detta innebär att de har ett behov av snabb återkoppling på prover och information, som är större än för andra patientgrupper. Kontaktsjuksköterskan bör vara medveten om och anpassa sitt arbetssätt till detta.

15.8 Post-partumperioden hos mamma

Rekommendationer

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

261. Postpartum sker ingen screening med tyroideaprover, men prover bör tas vid symptom (inkluderande psykiska symptom) då tyroidearubbningar är vanliga året efter förlossningen 1, ØØØØ, vårdnivå A.
262. Vid tyrostatikabehandling och/eller positiva TRAK/TSI under graviditet bör prover på mamman kontrolleras 4 veckor efter förlossningen 1, ØØØØ, vårdnivå B.
263. Vid förhöjda hormonvärden postpartum remitteras patienten till endokrinolog för distinktionen mellan post partum tyroidit (PPT) och GD. 1, vårdnivå B.
264. En PPT kan, när den toxiska fasen är överstånden, skötas i primärvården 1, vårdnivå A
265. Betablockadbehandling som propranolol går bra att använda under amning i terapeutiska doser 1, ØØØO, vårdnivå A.

Året efter partus innebär en rebound i immunsystemet i förhållande till den relativa immunosuppresionen som skett under graviditeten. Det finns därför skäl för ökad vaksamhet och kontroll av tyreoideahormoner om en kvinna postpartum uppvisar misstänka symptom på tyroideadysfunktion. Detta inkluderar också psykiska symptom. Om mamman behandlas med tyreostatika under graviditeten eller om hon haft positiva TRAK/TSI så kontrolleras tyreoidea hormoner 4 veckor postpartum.

Den vanligaste orsaken till förhöjda hormonvården postpartum är PPT som har en prevalens på 4–5 %. Den ökade autoimmuna aktiviteten postpartum innebär också en 3–4 gånger högre risk för ny Graves sjukdom. I en studie var risken för återfall i GD 84 % post partum jämfört med 56 % hos dem som inte varit gravida [353]. Recidiv av Graves sjukdom är dock mer benägna att gå i remission i den här situationen och därför bör man överväga ytterligare en omgång tyreostatika behandling [354] utan definitiv behandling om patienten inte planerar fler graviditeter.

Det är viktigt att skilja PPT och GD eftersom behandlingen är helt olika. Vid PPT är inte tyreostatika indicerat eftersom det sker en utsvämning av hormon och inte en ökad produktion. Till följd av detta så kommer PPT spontant reversera till euthyroidism inom 1–2 månader följt av en fas med underfunktion i många fall. PPT har inte heller ökat TRAk, som är det vanliga vid Graves sjukdom (se 5.2.3) även om det förekommer blandvarianter. PPT har även ett högre T4/T3 ratio. Även tiden för debut av tyreotoxikosen i förhållande till förlossningen kan ge en fingervisning om genesen. I en japansk studie hade 86% av patienterna som debuterade inom de 3 första månaderna post partum PPT och om det gått mer än 6,5 månad post partum så hade alla av de 42 patienterna GD [355]. Fysiska stigma som oftalmopati, struma med ökat flöde kan också vara användbara, eftersom man ogärna gör skintigrafi under pågående amning, även om det går att genomföra (se 15.9.3). Ultraljudsundersökning kan också användas för att få hållpunkter om det rör sig om PPT eller GD [356], se kapitel 7.7.

Betablockad såsom propranolol är säkert att använda i terapeutiska doser under pågående amning och klassas som grupp II i FASS.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

15.8.1 ATD postpartum

Rekommendationer

266. Både PTU och tiamazol kan användas under amning 1, ØØOO, vårdnivå B.
267. Tyreostatika ska hållas så låg som möjligt och ges efter amningen och i uppdelade doser 1, ØØOO, vårdnivå B.

PTU har en något högre risk för levertoxicitet. I en stor japansk studie på 18 558 behandlade Graves patienter utan specifik inriktning på amningsperioden, fick 470 (2,5 %) allvarlig leverpåverkan. Av dessa hade 1,4% behandlats med methimazol (MMI) och 6,3 % med PTU [357]. ETA rekommenderar just till följd av risken för leverbiverkningar MMI före PTU [9], och ATA rekommenderar antingen MMI eller PTU under amning [14]. Man tillåter från ETA MMI doser under amning <20 mg och PTU <250 mg [9]. Doseringsrekommendationerna i ATA:s guideline är upp till 20 mg MMI och upp till 450 mg PTU/dag [14]. Behandlingstraditionen i Sverige är att inte ge PTU i högre doser än 150-200 mg under amning [215], och erfarenheten är att det är tryggt och säkert för både mamma och barn. Om tiamazol används så bör inte doser högre än 20 mg ges [215].

För att hålla tyreostatikadosen så låg som möjligt rekommenderas behandlingen som monoterapi och tabletten bör tas efter amningstillfället och ges i uppdelade doser [14].

15.8.2 Amning

15.8.2.1 Påverkan på mjölkproduktionen av avvikande tyreoideastatus

Rekommendation

268. Eftersom tyroideadysfunktion kan påverka mjölkproduktionen, så bör tyroideaprover kontrolleras hos kvinnor med dålig mjölkproduktion 2, ØØOO, vårdnivå A.

Onormal tyroideahormonkoncentration kan påverka mjölkproduktionen. Det finns inga randomiserade kontrollerade humana studier, men tillgängliga data talar för att maternell hypothyreos inte påverkar det ammande barnet i sig, så länge barnet får tillräckligt med näring. En hypothyreos bör därför behandlas om kvinnan ammar, men underlaget för detta är svagt. Eftersom data är än mer begränsad avseende maternell hyperthyroidism och effekten på amning, så kan inte någon rekommendation göras att behandla hyperthyrosen bara på basen att förbättra mjölkproduktionen [14].

15.8.2.2 Överföring i bröstmjölk av tyreoideahormoner, tyreostatika och TRAK

Rekommendationer

269. Det föreligger inga hinder för fortsatt amning vid maternell hypertyreos 1, ØØOO, vårdnivå A.
270. Barnen till ammande mödrar med hypertyreos följs på sedvanligt sätt avseende tillväxt och utveckling inom barnhälsovården. 1, ØØØØ, vårdnivå A.
271. Rutinmässig kontroll av tyreoideahormon på barnen bara för att mamman behandlas med tyreostatika under amning rekommenderas inte 2, ØØOO, vårdnivå A.
272. Höga TRAk nivåer hos mamman hindrar inte amning 1, ØØOO, vårdnivå A.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

En lite mängd av mammans sköldkörtelhormon finns i bröstmjölken. Mängden motsvarar cirka 1 % av barnets dagliga sköldkörtelhormonbehov. Således är inte hormontillskottet från amning av någon betydelse för barnets thyroidestatus.

Både PTU och MMI kan påvisas i bröstmjölken till tyreostatikabehandlade mödrar. Avseende PTU går en mycket lite del över, <0,1% av tagen dos och bedöms inte påverka det ammande barnet vid de doser som rekommenderas [14]. Andra studier har bekräftat normala tyreoideahormonnivåer hos ammande barn till PTU behandlade mödrar [358, 359]. Studier av MMI bekräftar att 4–7 gånger högre mängd återfinns i bröstmjölken i jämförelse till PTU [14].

Det finns en enstaka rapport avseende ett fåtal patienter om att TRAk kan gå över i bröstmjölken, men detta hindrar inte amning [360].

15.8.3 Radiojod och skintigrafi post partum

Rekommendationer

273. Radiojod är kontraindicerat under amning 1, ØØØØ, vårdnivå B.
274. Om technetium-skintigrafi av tyreoidea behöver göras under amning, krävs amningsuppehåll och att inte mamman håller barnet i famnen under 12 timmar därefter 1, ØØØØ, vårdnivå B.

Undersökning och behandling med radioaktiva isotoper är kontraindicerade vid pågående amning se kapitel 7.9, 11.3.1.4 och 11.3.2.2.3. Halveringstiden för Tc-99m pertechnetat är kort [14] och vid stark medicinsk indikation då ingen annan undersökningsmetod kan väljas kan tyroideaskintigrafi med Tc-99m pertechnetat utföras med uppehåll i amningen 12 timmar efter undersökningen då mjölken kasseras under denna tid [8, 9, 115, 116].

Amningen ska vara avslutad minst 6 veckor, helst 3 månader innan RAI-behandling ges för att säkerställa att raioaktiv jod inte tas upp i bröstkörtelvävnad vid laktation. Amningen bör inte återupptas efter RAI-behandling [8].

Vid RAI-behandling ska SSM föreskrifter följas. Dosrestriktion för barn under 18 år är 1 mSv. Vid situationen med omvårdnad av ett spädbarn med behov av långvarig nära kontakt tex. att hålla barnet i famnen, vid matning och om man sover nära barnet överskrids dosrestriktionen efter en mycket kort tid. Simuleringar av denna situation med dosrestriktionen visar att patienten behöver hålla avstånd, minst 2 meter, till spädbarnet upp till 4 veckor och inte sova tillsammans med spädbarnet under ytterligare en vecka. För en ensam vårdnadshavare av ett spädbarn kan därför RAI-behandling vara ett olämpligt alternativ.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16. Specialkapitel: Hypertyreos hos barn och ungdomar

Rekommendationer

275. Propyltiouracil bör undvikas vid behandling av hypertyreos hos barn och unga vuxna 1, ØØØØ, Vårdnivå B.
276. Tyreostatikabehandling med tiamazol enligt dostitreringsregim är förstahandsval vid behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom 1, ØØOO, Vårdnivå B.
277. Tyreoidektomi är primär definitiv terapi hos barn, men efter 10 års ålder kan radiojod övervägas 2, ØØOO, Vårdnivå C.
278. Tyroidektomi på ungdomar vårdnivå B.

16.1 Bakgrund

Begreppet hypertyreos beskriver ett tillstånd som orsakas av ökad produktion och utsöndring av tyreoideahormon från tyreoidea, medan tyreotoxikos beskriver den kliniska bild som den ökade cirkulerande mängden tyreoideahormon orsakar. Vid höga nivåer T3 och T4 och helt supprimerat TSH (<0.01 mIU/L) föreligger en overt primär hypertyreos. Vid subklinisk hypertyreos är TSH -nivån låg (<0.4 mIU/l) eller helt supprimerad (<0.01 mIU/L), men nivån T4 och T3 är inom respektive referensområde.

16.2 Etiologi

Graves sjukdom (GD) med stimulerande antikroppar riktade mot TSH-receptorn (TRAk) är den vanligaste orsaken till hypertyreos hos barn och ungdomar (>90 % av fallen) [361]. GD är ofta associerad med annan autoimmun sjukdom såsom diabetes typ I, celiaki och vitiligo, samt är vanligt vid Downs syndrom [348, 362]. Hos cirka 15 % finns en förstagradssläkting med autoimmun tyreoideasjukdom. Även efter benmärgstransplantation och behandling av HIV ökar risken för Graves sjukdom [363].

Andra mer sällsynta orsaker till hypertyreos är frisättning av preformerat tyreoideahormon på grund av inflammation och destruktion av tyreoideafollickar vid Hashimotos sjukdom, sk. toxisk tyreoidit och vid subakut tyreoidit (de Quervains tyreoidit) [364]. Andra orsaker är excessivt intag av tyreoideahormron (factitia), autonom tyreoideahormonproduktion i ett eller flera tyreoideanoduli, aktiverande mutation i GNAS-genen som kodar för G-proteinet (McCune Albright syndrom), eller i genen som kodar för TSH-receptorn (familjär icke autoimmun hypertyreos) med ökad produktion av tyreoideahormon som följd. Även TSH-producerande hypofysadenom och jodinducerad hypertyreos finns beskrivna hos barn och ungdomar.

16.3 Förekomst

Hypertyreos är ovanligt bland barn och ungdomar. Förekomsten varierar med ålder och geografi. I centrala Sverige rapporterades en incidens av tyretoxikos bland barn yngre än 16

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

år på 2,8 fall per 100 000 under perioden 2000-2009 [361]. Internationellt rapporteras en incidens av GD bland barn och ungdomar på 1-3 fall per 100000 barn, med den lägsta förekomsten bland de yngsta barnen [365]. En tendens till ökad förekomst rapporteras [361, 366]. I en nyligen publicerad fransk studie fann man en förekomst av GD bland barn och ungdomar motsvarande 4.58/100 000 per år. Förekomsten ökade med ålder och var före femton års ålder 2,9/100 000 per år [367]. GD är vanligare bland flickor än pojkar.

16.4 Klinisk bild

Symtomens svårighetsgrad utan gradering av sjukdomens svårighetsgrad vilar på den kliniska bedömningen. Den kliniska bilden är initialt ospecifik och symtomen utvecklas successivt. Hos många barn fördröjs diagnosen på grund av primär misstanke om annan beteenderelaterad, gastrointestinal, respiratorisk eller kardiell sjukdom [16]. Manifest tyreotoxikos kännetecknas oavsett genes av takykardi, nervositet, viktnedgång trots ökad aptit, tremor, muskelsvaghet, ökad längdtillväxt och sekundär amenorré. Hos en stor andel patienter, även äldre, ses sekundär nattenures. Vid Graves tyreotoxikos förekommer diffus struma hos majoriteten av patienterna [368, 369] . Någon typ av ögonpåverkan ses hos 27–63 % av barn och ungdomar GD. De vanligaste symtomen är retraktion av ögonlocken och en viss proptos, medan påverkad ögonmotilitet och optikusfunktion är sällsynt [16]. Det finns ingen tydlig korrelation mellan nivån på uppmätta tyreoideahormonnivåer och symtomens svårighetsgrad, utan gradering av sjukdomens svårighetsgrad vilar på den kliniska bedömningen.

16.5 Utredning

Rekommendationer

279. Vid konstaterad hypertyreos tas kompletterande provtagning med TRAk och TPO-Ak. 1, ØØØØ, Vårdnivå B.
280. Vid TRAk och TPO-negativitet drivs utredning vidare med ultraljud tyreoidea och scintigrafi 2, ØØØO, Vårdnivå B.

Utredningen av barn och ungdomar med misstänkt tyreotoxikos syftar till att bekräfta den kliniska misstanken och att kartlägga vilken typ av tyreotoxikos patienten har (figur 4).

16.5.1 Laboratorieundersökningar

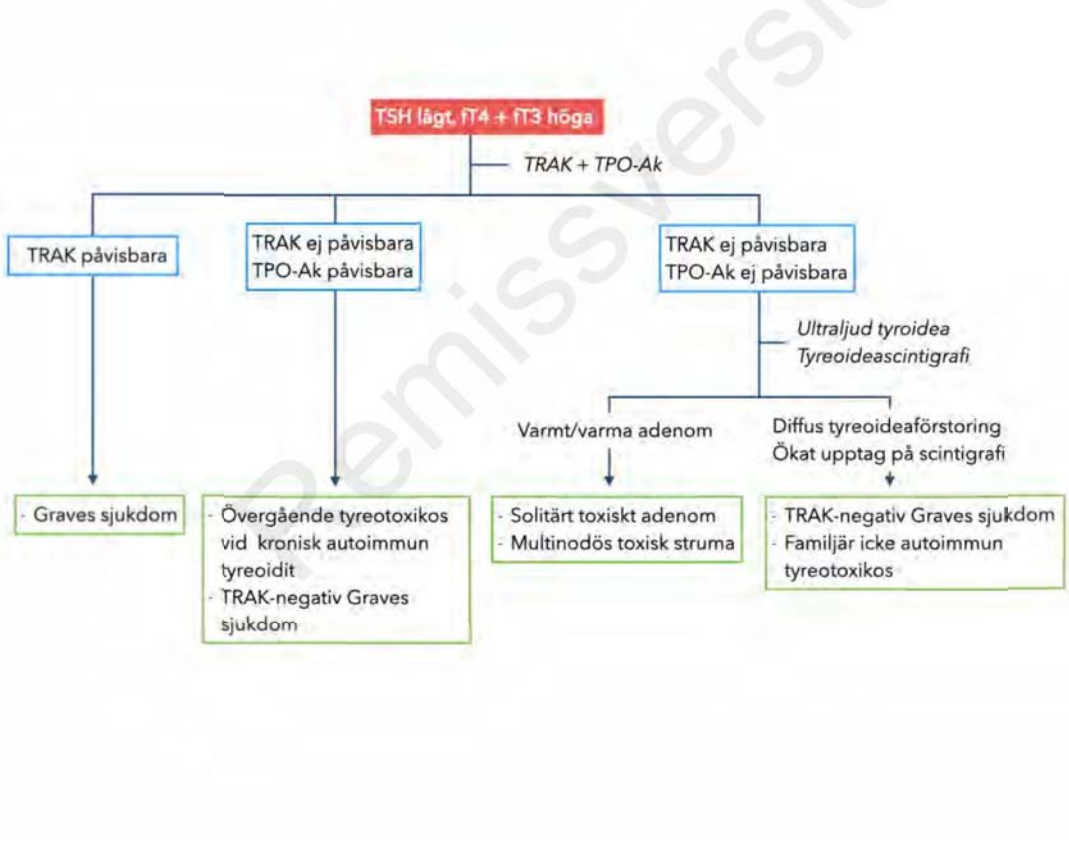
16.5.1.1 För att bekräfta diagnosen

Diagnosen bekräftas med bestämning av TSH och nivåerna av perifert tyreoideahormon, T3 och T4 (totalt, eller fritt). Vid GD, toxiska adenom, toxisk knölstruma, toxisk tyreoidit, familjär non-autoimmun tyreotoxikos och överdosering av tyroxin, är TSH-nivån låg eller omätbar och nivåerna av fritt T3 och/eller fritt T4 förhöjda. I vissa fall kan höjningen av tyreoideahormonnivån framför allt drabba T3 (så kallad T3-toxikos), varför både fritt T4 och fritt T3 bör analyseras vid misstänkt tyreotoxikos. Vid subklinisk tyreotoxikos är TSH-nivån låg eller omätbar medan T4 och T3 nivåerna är normala. Om patientens tyreotoxikos beror på en TSH-producerande hypofystumör eller en isolerad hypofysär resistens mot T3 och T4

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

karaktäriseras den biokemiska bilden av ett normalt till förhöjt TSH tillsammans med höga T3 och T4-nivåer.

För att avgöra vilken typ av tyreotoxikos som föreligger krävs ytterligare utredning med i första hand analys av antikroppar riktade mot TSH-receptorn (TRAk) och tyreoideaperoxidas (TPO-Ak). Vid GD finns hos de flesta (>90 %) TRAk i signifikant stegrad titer. En majoritet av patienterna med GD har utöver TRAk även detekterbara TPO-Ak. Om signifikant TRAk-titer föreligger anses patienten ha en tyreotoxikos av Graves typ och någon ytterligare utredning är inte nödvändig. Om TRAk inte kan detekteras bör TPO-Ak analyseras. Vid tyreotoxikos som led i en kronisk autoimmun tyreoidit är TPO-Ak i regel påvisbara. Om varken signifikant titer av TRAk eller TPO-Ak föreligger bör diagnostiken drivas vidare med tyreoideaskintigrafi utöver ultraljud av tyreoidea. Vid symtom på tyreotoxikos och förhöjt TSH kombinerat med förhöjda T4 och T3 bör interferensanalys kontrolleras liksom släktutredning. Magnetkameraundersökning (MRI) hypofys/hypothalamus kan övervägas och/eller mutationsdiagnostik av tyredoideahormonreceptor beta, se kapitel 21.1. Om familjär icke autoimmun tyreotoxikos misstänks bör mutationsanalys av genen som kodar för TSH-receptorn göras, se kapitel 21.5.



Figur 5. Flödesschema för differentialdiagnostik vid tyreotoxicos hos barn.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.5.2 Morfologisk och funktionell diagnostik

16.5.2.1 Ultraljud

Hos patienter med GD kan ultraljud tyreoidea användas för att kartlägga sköldkörtelstorleken och bedöma aktivitet, och hos TRAk negativa patienter för att undersöka om diffusa tyreoideaparenkymförändringar som vid toxisk tyreoidit, eller nodulära förändringar som vid solitära toxiska adenom eller toxisk knölstruma föreligger. Både vid Graves sjukdom och kronisk autoimmun tyreoidit ses typiska tyreoideaparenkymförändringar. Vid Graves sjukdom ses dessutom ett kraftigt ökat blodflöde vid dopplerundersökning. Ultraljud har vidare hög känslighet när det gäller detektion av nodulära förändringar i tyreoidea. Tyreoideavolym beräknas vanligen enligt Bruun [370]. För att avgöra om struma föreligger jämförs uppmätt volym med ett referensmaterial [371].

16.5.2.2 Tyreoideaskintigrafi

Tyreoideaskintigrafi används i första hand vid TRAk och TPO-Ak negativ tyreotoxikos för att utreda om patienten har ett toxiskt adenom eller en toxisk knölstruma. Vid tyreotoxikos av Graves typ är skintigrafi inte nödvändigt om TRAk kunnat påvisas. I vissa fall kan skintigrafi bli aktuellt för att skilja en tyreotoxisk fas i en kronisk autoimmun tyreoidit från en TRAk-negativ tyreotoxikos av Graves typ. Vid tyreotoxikos av Graves typ är upptaget oftast kraftigt ökat i en generellt förstorad körtel medan upptaget är normalt till lågt vid kronisk autoimmun tyreoidit. Vid technetiumskintigrafi kan upptaget vara svårt att bedöma varför spårjodundersökning kan övervägas i det senare fallet.

16.6 Behandling

Behandling av barn med tyreotoxikos genomförs i samarbete med barnendokrinolog. Behandlingen skiljer sig beroende på etiologi.

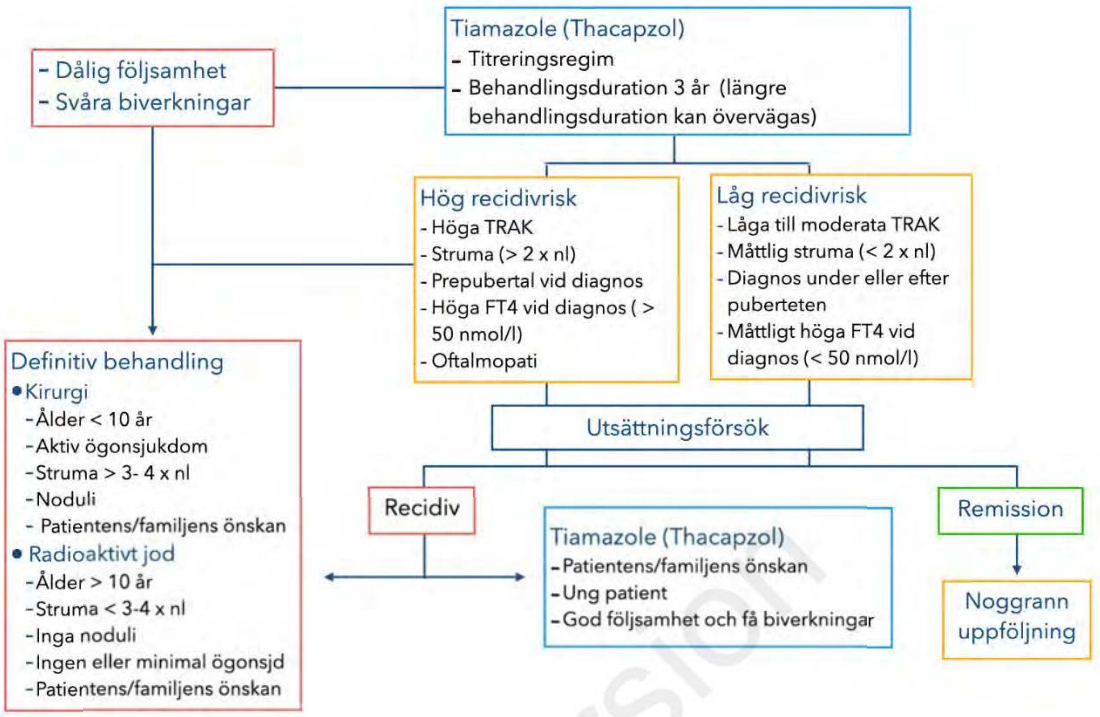
16.6.1 Behandling av Graves sjukdom

Vid tyreotoxikos av Graves typ finns tre terapeutiska alternativ.

1. Farmakologisk behandling med tyreostatika
2. Kirurgisk behandling med subtotal eller total tyreoidektomi
3. Behandling med radioaktiv jod.

Bland barn och ungdomar används tyreostatika som förstahandsval, medan kirurgi och radioaktiv jod används som så kallad definitiv behandling om patienten recidiverar i sin sjukdom efter utsatt tyreostatikabehandling, inte tolererar behandlingen eller inte är följsam till behandlingen (Figur 6).

Remissversion



Figur 6. Flödesschema för behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom.

16.6.1.1 Tyreostatikabehandling

I Sverige finns för närvarande två tyreostatika tillgängliga; tiamazol och propyltiouracil (licenspreparat). Båda preparaten fungerar genom att hämma enzymet tyreoideaperoxidas vars funktion är nödvändig för produktion av tyreoideahormon. Propyltiouracil hämmar dessutom typ 1 dejodinaset och den perifera konversionen av T4 till T3. Farmakodynamiken skiljer sig åt med längre halveringstid för tiamazol jämfört med propyltiouracil. Detta innebär att det räcker att ge tiamazol 2 ggr per dag medan propyltiouracil måste ges tre gånger dagligen. Tiamazol har en mer gynnsam biverkningsprofil med framför allt färre allvarliga leverbiverkningar, varför tiamazol föredras framför propyltiouracil.

Propyltiouracil ska därför bara i undantagsfall användas vid behandling av hypertyreos hos barn och ungdomar (se nedan) [372, 373].

Behandling kan ske med titreringsregim eller med block and replacement regim. Vid titreringsregim titreras tyreostatikadosen så att den lägsta dos som krävs för att patienten ska bli eutyreoid används. Block and replacement regim innebär däremot att tyreostatika ges i sådan dos att produktionen av tyreoideahormon i stort helt hämmas, och L-tyroxin ges sedan som substitutionsbehandling. Studier har visat att biverkningar orsakade av tyreostatika till stor del är dosberoende, och i många fall kan undvikas om tyreostatikadosen minimeras. Remissionsfrekvensen efter avslutad tyreostatikabehandling försämras inte om titreringsregim används [141]. I en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie påvisades ingen skillnad i biokemisk kontroll mellan behandlingsregimerna, medan fler biverkningar noterades bland de patienter som behandlades med block and replacement

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

regim [374]. I första hand bör därför titreringsregim användas men i utvalda fall kan block and replace regim vara att föredra [16, 375].

16.6.1.1.1 Titreringsregim

Vid milda eller måttliga symptom

- Behandlingen inleds med tiamazol (Tiamazol 5 mg) i dosen 0.15-0.3 mg/kg/dag fördelat på två doser.
- Då FT4 och FT3 sjunker ner mot referensområdet, reduceras tyreostatikadosen med 30–50 %. Ibland kan dosen behöva reduceras ytterligare.
- Om FT4 och FT3 sjunker till låga nivåer trots dosreduktion av tiamazol, insättes tyroxin i dosen 100 µg/m^2/dygn (maximal startdos 100 µg).
- Besväras patienten av takykardi kan symtomatisk betablockad användas. I första hand används propranolol i dosen 0.5–2 mg/kg/dygn fördelat på tre doser. Behandlingen pågår i regel till T4-nivåerna har normaliserats varefter behandlingen avslutas. Vid samtidig astma kan selektiv betablockad, till exempel med metoprolol användas.

Uttalade symptom

- Behandlingen inleds med tiamazol (T Tiamazol) i dosen 0.3–0.5 mg/kg per dag fördelat på två doser
- Då FT4 och FT3 sjunker ner mot referensområdet vanligen efter 2–4 veckors tyreostatikabehandling reduceras tyreostatikadosen med 30–50%. Ibland kan dosen behöva reduceras ytterligare. Om FT4 och FT3 sjunker till låga nivåer trots dosreduktion av tiamazol, påbörjas behandling med Tyroxin i dosen 100 µg/m^2/dygn (maximal startdos 100 µg) som komplement till behandlingen med tiamazol.
- Besväras patienten av takykardi – se samma förslag som ovan.

16.6.1.1.2 Block and replacement regimen

- Behandlingen inleds med tiamazol i dosen 0.5 mg/kg per dag fördelat på två doser. Om T3 och T4 inte sjunker under de första två veckornas behandling trots bra följsamhet kan tyreostatikadosen succesivt ökas till 1 mg/kg/dygn. Om patienten besväras av toxiska läkemedelsbiverkningar av tyreostatikamedicineringen kan tyreostatikadosen behöva reduceras
- När FT4 och FT3 når referensområdet, vanligen efter 2–4 veckor, insätts L-thyroxin i dosen 100 µg/m^2/dygn (maximal startdos 100 µg) som komplement till behandlingen med Tiamazol
- Besväras patienten av takykardi – se samma förslag som ovan.

16.6.1.1.3 Monitorering av tyreostatikamedicinering

Inför behandlingsstart kontrolleras Hb, vita blodkroppar med differentialräkning, ASAT och ALAT utöver tyreoideaparametrar. Under behandlingen kontrolleras TSH, FT4 och FT3 två och fyra veckor efter insatt behandling, sedan en gång per månad i tre månader och härefter var

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tredje till var sjätte månad under behandlingsperioden. Initialt monitoreras behandlingen med i första hand FT4 och FT3 som ska ligga inom referensområdet. TSH är ofta supprimerat med omätbara nivåer, under lång tid trots normala FT3 och FT4-nivåer. Om behandlingen initialt styrs efter TSH och inte FT4 och FT3, finns därför en risk att patienten utvecklar signifikant hypotyreos. När TSH blir mätbart, vilket kan dröja flera månader bör det ligga väl inom referensområdet. Höga TSH bör undvikas under hela behandlingsperioden. Då agranulocytos och levepåverkan snabbt kan utvecklas, se biverkningar nedan, bör patienten uppmanas att söka sjukvård vid feber och halsont eller buksmärtor och ikterus, för kontroll av vita blodkroppar med differentialräkning och leverparametrar, snarare än att dessa blodprover regelbundet kontrolleras vid ordinarie mottagningsbesök. Vid behandlingstid längre än två år finns en risk att tyreostatikabehandlingen inducerar en ANCA-positiv vaskulit. Bland vuxna insjuknar cirka 15% av patienter som behandlas med tyreostatika längre än två år i ANCA-positiv vaskulit [376]. Förekomsten bland barn är inte studerad. Väljer man att tyreostatikabehandla längre tid än två år, bör P-ANCA därför kontrolleras om misstanke på vaskulit uppstår. Om ANCA-positivitet avbryts tyreostatikabehandlingen och definitiv behandling planeras [377].

16.6.1.1.4 Biverkningar av tyreostatika-behandling

Både behandling med tiamazol och propyltiouracil är behäftad med biverkningar. Ett relativt stort antal patienter (20–35 %) drabbas av toxiska läkemedelsbiverkningar som urtikaria, ospecifika hudutslag, och ledvärk [375, 378, 379]. Dessa biverkningar är ofta spontant övergående. Vid hudutslag kan man ofta fortsätta med tyreostatikabehandling och komplettera med antihistamin om patienten besväras av klåda. Då biverkningarna är dosberoende bör dosreduktion av tyreostatika övervägas. Vid besvärliga biverkningar (uttalad urtikaria och/eller artit) kan behandlingen seponeras under en period och sedan återintroduceras i låg dos, eventuellt kombinerat med antihistamin [380]. Om urtikaria eller besvärlig ledvärk kvarstår trots dosreduktion kan behandling med propyltiouracil övervägas för att få patienten eutyreoid och operabel. Leverfunktionen bör då kontrolleras noggrant och definitiv behandling planeras. Som ett alternativ till propyltipouracil kan jodblockering användas för att göra patienten eutyreoid och operabel, se nedan under avsnittet kirurgi.

I sällsynta fall utvecklas allvarliga biverkningar i form av agranulocytos (0,3–0,5 %), svår leverpåverkan (<0,05 %) och Stevens-johnsons syndrom [16]. Agranulocytos och allvarliga leverbiverkningar inträffar oftast under de första sex behandlingsmånaderna, men kan uppträda när som helst under behandlingen [381]. Utveckling av agranulocytos har visat sig vara kopplat till viss vävnadstyp, och till mutationer i genen för NADPH oxidase 3 [152]. Det är viktigt att patienten informeras om att direkt söka sjukvård vid oklar feber halsont eller ikterus för att utesluta hepatit eller agranulocytos. Patienten bör utrustas med skriftlig information som han eller hon kan visa om behov av akut sjukvård uppkommer och journalen bör märkas med en text som upplyser om risken för allvarlig biverkning. Vid leverbiverkningar ger tiamazol en kolestatisk bild medan propyltiouracil ger en bild som vid levercellsskada. Fatal leverbiverkan hos barn finns beskrivet vid behandling med propyltiouracil men inte med tiamazol [373, 382, 383].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Propyltiouracil ska därför inte användas vid behandling av okomplicerad tyreotoxikos hos barn och ungdomar [372, 382].

Biverkningarna är dosberoende. Ju högre dos tyreostatika ju högre är biverkningsfrekvensen. Vid doser som understiger 10 mg Tiamazol per dag är risken för allvarliga biverkningar liten [146]. För att reducera risken för biverkningar bör lägsta möjliga dos tyreostatika användas.

Om allvarliga biverkningar (leverpåverkan, agranulocytos eller ANCA-positiv vaskulit) utvecklas avbryts tyreostatikabehandlingen omedelbart och definitiv behandling med kirurgi eller radioaktiv jod planeras. För att snabbt möjliggöra tyreoidektomi på en overt hypertyreotisk patient, kan mättad jodlösning (Lugols lösning, 5% jod-jodkaliumlösning) användas för behandling av patientens tyreotoxikos, så kallad jodblockering, se kapitel kirurgi 16.6.1.2.1.

16.6.1.1.5 Utsättning av tyreostatika

Tidigare har inte durationen av tyreostatikabehandling säkert kunnat kopplas till lägre recidivfrekvens efter avslutad behandling med tyreostatika och traditionen i Sverige har varit att avsluta tyreostatikabehandlingen efter ungefär två års behandling. Under de senaste åren har flera studier visat att förlängd tyreostatikabehandling upp till 10 år ökar sannolikheten för varaktig remission från 30 till 50 %. En förlängd behandlingsperiod med tyreostatika kan övervägas hos patienter som tolererar behandlingen väl och som är följsamma till behandlingen [384]. Enligt nya europeiska rekommendationer bör behandling med tyreostatika fortgå i minst tre år innan utsättningsförsök genomförs.

Inför avslutande av tyreostatikabehandling bör ultraljud tyreoidea för kontroll av tyreoideastorlek göras samt TRAk-nivån kontrolleras. Har patienten en stor struma och/eller en positiv TRAk-titer är risken för recidiv stor och fortsatt behandling med tiamazol bör övervägas [16, 375], i vissa fall planeras definitiv behandling redan i första behandlingsomgången utan föregående utsättningsförsök. Detta gäller framför allt patienter med samtidig endokrin oftalmopati, men kan också övervägas vid bristande följsamhet till behandlingen, kvarstående kraftigt förstorad tyreoidea och/ellerförhöjda TRAk-nivåer efter tre års tyreostatikabehandling, samt till patienter med svårbehandlad sjukdom som trots god följsamhet krävt höga doser tyreostatika för att bli eutyreoida.

Vid avslutande av behandlingen utsättes tyreostatika utan nedtrappning. Efter 2–4 veckor seponeras tyroxinbehandlingen, även denna utan nedtrappning. Risken för recidiv är störst under det första året efter avslutad behandling. Efter utsättning av behandlingen kontrolleras tyreoideaparametrar (TSH, FT4 och FT3) en gång per månad de första tre månaderna, sedan en gång var tredje månad under ett år, följt av årliga kontroller. Patienter som är recidivfria två år efter avslutad tyreostatikabehandlingen kan återremitteras till barnläkare i öppenvård eller till primärvården, men de bör följas med årliga kontroller under barn och ungdomsåren då recidiv kan uppträda långt efter det primära insjuknandet. Patienterna löper också en ökad risk för hypotyreosutveckling. Patienter och föräldrar bör informeras skriftligt om symtom vid hyper och hypotyreos, och rekommenderas söka sjukvård om sådana symtom uppstår.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.6.1.1.6 Recidiv

En stor andel barn och ungdomar recidiverar efter att tyreostatika behandlingen avslutats. Endast 30–50 % läker ut sjukdomen [369]. Hos prepubertala barn ökar risken ytterligare för recidiv. I denna grupp beräknas endast 20 % förbli recidivfria. Stor struma, hög kvarstående TRAk-nivå under behandling, låg ålder vid debut, manligt kön, höga fria T4 vid diagnos och förekomst av endokrin oftalmopati är faktorer som ökar risken för recidiv. Om TRAk ej normaliseras under behandling ska fortsatt tyreostatikabehandling alternativt definitiv behandling (med tyreoidektomi eller ev radiojod) upprepat övervägas och diskuteras med patient och föräldrar. Efter att behandling med tyreostatika avslutats är risken för återfall precis som hos vuxna störst under det första året, så avslut av behandling med tyreostatika bör ej göras under perioder som är viktiga för skolgången.

Om patienten efter utsättning utvecklar ett recidiv återinsättes tyreostatikabehandling enligt principerna beskrivna ovan. En ny behhandlingsperiod med tyreostatika eller definitiv behandling planeras sedan. Detta görs i samråd med barnendokrinolog.

16.6.1.2 Definitiv behandling

Indikation för definitiv behandling inkluderar recidiv efter avslutad tyreostatikabehandling, allvarliga eller ihållande biverkningar av tyreostatika, dålig följsamhet till tyreostatika-behandling eller obstruktiva symtom på grund av stor struma.

Då kan patienten behandlas antingen med kirurgi eller radioaktiv jod. I Europa har kirurgi varit den dominerande behandlingsformen, medan radioaktiv jod använts frekvent i USA. Anledningen till att radioaktiv jod inte använts i Sverige i någon större utsträckning vid tyreotoxikos hos barn och ungdomar har i första hand varit rädslan för framtida utveckling av malignitet sekundärt till behandlingen med radioaktiv jod [255].

16.6.1.2.1 Kirurgi

Kirurgisk behandling är i Sverige förstahandsval för definitiv behandling. Vid kirurgisk behandling genomförs en total tyreoidektomi vilket innebär att patienten postoperativt blir helt tyroxinberoende. För att minimera risken för komplikationer är det av mycket stor vikt att behandlingen utförs av erfaren endokrinkirurg vid centra där erfarenhet finns av tyreoideaoperationer på barn. Vanligaste postoperativa komplikationen är övergående hypokalcemi och frekvensen varierar i litteraturen, men i en metaanalys från 2021 uppgick den till 35,5 % [385]. I det svenska kvalitetsregistret SQRPTA är siffran hypoparatyreoidism postoperativt hos barn 7,3%. Preoperativt bör 25-OH-vitamin D3 kontrolleras och korrigeras om <30 nmol/L. Substitution ges av endokrinolog fram till operationen (Kalcipos D® 1x2). Vid extremt låga nivåer 25-OH-vitamin D3 (<15nmol/L) rekommenderas högdos vitamin D. Om 25-OH-vitamin D3 inte är känt eller är lågt nära planerad operation kan man substituera med aktivt vitamin D 0,5 µgx2 tre dagar preoperativt [386]. Övriga biverkningar såsom utveckling av permanent hypoparatyreoidism, recurrensskada med permanent stämbandspares och röstpåverkan, samt keloidbildning i ärret på halsen är sammantaget ovanliga.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

I en metaanalys från 2021 sågs skada av nervus recurrens hos 5,4 %, men då endast en patient med permanent skada, de övriga av övergående karaktär [387].

Patienten ska vara eutyreoid före ingreppet då risk annars finns att en tyreotoxisk kris utlöses i samband med operationen. Hos barn och ungdomar som är yngre än 10 år, barn och ungdomar som har en samtidig endokrin oftalmopati, och hos barn med kvarstående stor struma efter tyreostatikabehandling, är kirurgi förstahandsval vid definitiv behandling såvida inte kontraindikationer mot kirurgi föreligger.

För att snabbt möjliggöra tyreoidektomi på en overt hypertyreotisk patient, kan mättad jodlösning (Lugols lösning, 5 % jod-jodkaliumlösning) användas för behandling av patientens tyreotoxikos, så kallad jodblockering. Behandlingen används framför allt i situationer då allvarliga biverkningar (agranulocyos eller svår leverbiverkan) utvecklats medan patienten fortsatt är tyreotoxisk och definitiv behandling med kirurgi inte är möjlig utan att först normalisera ämnesomsättningen. Jodblockering måste alltid följas av tyreoidektomi. Med mättad jodlösning blockeras effektivt frisättningen av hormon från tyreoidea. Behandling leder till snabbt sjunkande tyreoideahormonnivåer under en till två veckor varefter en rekyl med snabbt stigande tyreoideahormonivåer ses. Patienten bör monitoreras noga under behandlingen och opereras så snart acceptabla nivåer av FT4 och FT3 uppnås för att undvika reboundfenomen med stigande hormonnivåer vilket omöjliggör operation. Behandling utförs i nära samarbete med barn eller vuxenendokrinolog med erfarenhet av behandlingen [388].

16.6.1.2.2 Radioaktiv jod

Behandling med radioaktiv jod är en etablerad behandlingsmetod hos vuxna med tyreotoxikos av Graves typ, och vid tyreotoxikos orsakad av toxiska adenom och toxisk knölstruma. Behandlingen är effektiv och förenad med få biverkningar. I Sverige har behandling med radioaktiv jod till barn och ungdomar undvikits på grund av rädsla för att patienterna ska utveckla malignitet sekundärt till radiojodbehandlingen senare i livet. Teoretiskt är denna risk hög hos små barn för att sedan successivt sjunka med åldern. Den minskade risken med stigande ålder kan bero på en allt större kroppsyta vilket leder till en successivt minskad helkroppsbestrålning. I USA har radioaktiv jod sedan lång tid använts för behandling av barn med tyreotoxikos av Graves typ. Barn har behandlats i åldrar ned till ett år [231, 377]. Radioaktiv jod kan övervägas till patienter som är äldre än tio år, och som av någon anledning ej önskar eller kan opereras. Vid uttalad struma i slutet av behandlingsperioden med tyreostatika (>80 ml) är risken för otillräcklig behandling eller recidiv efter radioaktiv jod ökad varför kirurgi bör väljas i första hand. Radioaktiv jod har i flera rapporter visat sig kunna ge en övergående försämring av en samtidig endokrin oftalmopati. Behandling med radioaktiv jod bör därför ej annat än i undantagsfall användas till barn som är yngre än tio år och ska inte användas till barn yngre än 5 år [16]. Radioaktiv jod bör heller inte användas till barn och ungdomar som har en tyredoieavolym efter tyreostatika som överstiger 80 ml och barn som har en samtidig endokrin oftalmopati. Biverkningar vid behandling med radioaktiv jod är sällsynta. Vid behandling med radioaktiv jod seponeras tiamazol-behandlingen 3–7 dagar före planerad behandling. 1–2 dagar efter

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

behandlingen återinsättes tiamazol under tre månader i titreringsregim. Tyreoideaparametrar följs regelbundet med start fyra veckor efter behandlingen [16].

16.6.1.3 Endokrin oftalmopati

Rekommendationer

281. Rökning ökar risk för progress av oftalmopati och viktigt med anamnes kring tobaksbruk, samt information om rökstopp vid besök och vid behov förmedla kontakt med rökavvänjningsenhet. 1, ØØØØ vårdnivå A.
282. Om misstanke på endokrin oftalmopati föreligger vid diagnos eller uppkommer under pågående behandling bör patienten bedömas av erfaren ögonläkare. 2, ØØØO, Vårdnivå B.
283. Viktigt att ta kontroll över tyreotoxikosen så snart som möjligt och undvika hypothyreos, varmed tyreostatika enligt modell "block and replace" här bör användas som förstahandsval 1, ØØØO, Vårdnivå B.
284. Definitiv behandling med kirurgi bör övervägas redan i första behandlingsomgången det vill säga utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. 2, ØØØO, Vårdnivå B.
285. Radiojod bör undvikas vid oftalmopati 2, ØØØO, Vårdnivå B.

Endokrin oftalmopati är en inflitrativ inflammatorisk process i ögats omgivning och kännetecknas av ögonlocksödem, exoftalmus, ögonmuskelpåverkan, korneapåverkan och eventuell synnervspåverkan. Milda ögonsymtom i form av stirrande blick, vidgad ögonspringa och viss proptos är vanligt hos barn och förekommer hos 27–63 % av alla barn och ungdomar med GD vid diagnos. Ögonsymtom drabbar flickor 3,3–7,1 ggr oftare än pojkar [16]. Riskfaktorer för utveckling av ögonsjukdom är rökning, höga TRAK, stress och högt FT4 vid diagnos. Symtomen är hos barn vanligen milda och påverkad ögonmotilitet och påverkad optikusfunktion är sällsynt. Behandlingen vid endokrin oftalmopati består i första hand av att patienten i förekommande fall slutar röka samt behandling av patientens hypertyreos. Vid progredierande symtom kan steroidbehandling övervägas och vid uttalade symtom med synnervspåverkan även kirurgiska ingrepp med orbital dekompression och eventuell retrobulbär strålbehandling (se specialkapitel 17) [389-391]. Om misstanke på endokrin oftalmopati föreligger vid diagnos eller uppkommer under pågående behandling bör patienten bedömas av erfaren ögonläkare. Vid förekomst av endokrin oftalmopati är tyreostatikabehandling med block and replaceregim att föredra för att åstadkomma stabila tyreoideahomonnivåer och minska risken för utveckling av hyper- och hypotyreos. Därtill bör definitiv behandling med kirurgi övervägas redan i första behandlingsomgången d.v.s. utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. Radioaktiv jod bör inte användas som definitiv behandling med tanke på risken för försämring av patientens oftalmopati i samband med behandlingen. Om kontraindikationer mot kirurgi föreligger och definitiv behandling med radioaktiv jod måste väljas ska behandlingen genomföras under steroidskydd.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

16.6.2 Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun thyroidit

En toxisk fas med tyreotoxiska symtom anses förekomma hos 5–10% av alla barn och ungdomar med kronisk autoimmun tyreoidit. Tyreotoxikosen orsakas av en utsvämning av preformerat tyreoideahormon orsakad av inflammationen i tyreoidea. Det föreligger således inte någon ökad produktion av tyreoideahormon. Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun tyreoidit ger vanligen relativt milda tyreotoxiska symtom. Symtomatisk behandling med propranolol i dosen 0.5–2 mg per kg/dag fördelat på tre doser rekommenderas i första hand. Tyreostatika har ingen plats i behandlingen då hormonproduktionen inte är ökad. Tillståndet brukar gå i spontan regress efter 2–3 månader. Om de perifera hormonnivåerna ökar eller tyreotoxikosen kvarstår oförändrad efter 3 månader bör TRAk-negativ tyreotoxikos av Graves typ misstänkas och tyreoideaskintigrafi alternativt spårjodsundersökning genomföras för närmare differentialdiagnostik, se kapitel 16.5.2.

16.6.3 Toxiskt adenom och toxisk knölstruma

Solitära toxiska adenom kan behandlas med kirurgi eller radioaktiv jod. Hos barn och ungdomar föredras i regel kirurgisk behandling med extirpation av det toxiska adenomet alternativt tyreoidektomi om flera toxiska noduli. Patienten kan vid lindrig tyreotoxikos opereras med förbehandling i form av betablockad. Tyreostatika behöver i regel inte användas då risken för att en tyreotoxisk kris utlöses i samband med ingreppet anses mindre än vid tyreotoxikos av Graves typ. Vid mer uttalade tyreotoxiska symtom bör dock förbehandling inför operation ske med tyreostatika enligt principer beskrivna ovan. Typ av förbehandling diskuteras med fördel med ansvarig endokrinkirurg.

Remissversion

17. Specialkapitel: Graves orbitopati

17.1 Bakgrund

Med en incidens på 21/100 000 invånare så insjuknar ca 2100 patienter i GD per år i Sverige [392]. Närmare 25–50 % of patienterna med GD utvecklar GO [27, 364, 393]. I en svensk studie var den årliga incidensen av GO vid diagnos av GD 42.2/ 1000 000, vilket motsvarar 20,1% of GD patienterna [28]. Medelsvår/ synhotande GO uppmättes i en dansk kohort till 15.9/ miljon [394, 395], vilket motsvarar ca 5–6 % av alla patienter med GD [15]. Således är de medelsvåra- synhotande formerna av GO ovanliga inom sjukvården, men kräver specifik behandling och kunskap. Däremot är de milda formerna är vanliga. En förlängd behandlingsperiod med tyreostatika kan övervägas hos patienter som tolererar behandlingen väl och som är följsamma till behandlingen för att ge ett så bra behandlingsutfall som möjligt, både avseende funktion, duration, QoL, och i fallen med dysthyroid optic neuropathy (DON), bra synskärpa

GO kan kliniskt se olika ut [396] och kan debutera före, under tiden för hypertyreosen och många år efteråt. Naturalförloppet vid GO inkluderar en progredierande fas med aktiv inflammation. Därefter kommer en stabil fas utan mycket förbättring och sedan en långsam förbättringsfas på vanligtvis ett par år. Hela det aktiva sjukdomsförloppet brukar sträcka sig över 2–3 år och den inflammatoriska aktiviteten övergår så småningom till en naktiv fas där fibros och fettinlagring kan utgöra betydande resttillstånd. Hur uttalad GO kommer att bli går inte att avgöra från början. Målet med den immunomodulerande behandlingen är att korta ner den aktiva fasen och förbättra det subjektiva och objektiva utfallet. Resultatet av GO-behandlingen är oftast bättre om behandlingen inleds tidigt – inom 1 år efter de första symptomen.

Första och andra linjens behandlingar med intravenösa glukokortikoider resulterar i en 70–80 % response rate [397, 398]. Därför ska förebyggande åtgärder användas i så stor utsträckning det är möjligt, såsom rökstopp (se riskfaktorer 17:3). Dessutom ska euthyroidism uppnås och bibehållas [11, 399, 400]. QoL är vanligtvis påtagligt påverkad under lång tid. Detta gäller även vid mild sjukdom och medför ett signifikant sjukvårdsproblem både avseende direkta och indirekta kostnader [15, 401].

Patienter med moderat och synhotande allvarlighetsgrad/grad av inflammation bör handläggas på center med stor erfarenhet (vårdnivå C)

17.2 Kontaktsjuksköterska omvårdnad

Rekommendation

286. Patientens kontaktsköterska på specialiserad endokrinologist enhet följer också patienten inom ögonsjukvården 1, vårdnivå C.

Patientens kontaktsköterska på specialiserad endokrinmottagning följer patienten också genom ögonsjukvården (se specialkapitel 23). Särskilt bör beaktas de svårigheter som

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

patienten möter avseende sin funktionsnedsättning (se specialkapitel 19). Livskvaliteten följs också under ögonsjukdomen (se 17.4.7). Det kan till exempel vara svårt att sluta röka varför man behöva professionell hjälp med rökavvänjningen (se kap 5.3.3 (rök och egenvård), kap 6.1, kap 9.3, kap 17.3 (rökstopp)). Arbete med vårdplan har hög relevans eftersom patienten ofta upplever sig otrygg i sin situation (se specialkapitel 23).

Ur ett patientperspektiv: Behov finns av anpassning i besöksrum, exempelvis utifrån ljuskänslighet och med tanke på begränsning i ögonrörelser. Behov finns av lyhördhet för upplevelsen av rumsmiljö eller omgivning.

17.3 Riskfaktorer

Rekommendationer

287. Patienter med Graves sjukdom ska uppmanas och vid behov få hjälp med att sluta röka oberoende om de har GO eller inte 1, ØØØØ Vårdnivå A.
288. Euthyroidism ska snabbt återställas och upprätthållas hos alla patienter med GO 1, ØØØØ Vårdnivå B.

Omgivningsfaktorer som rökning [77, 402-408] och behandling med RAI [11, 402, 409-413] är kända riskfaktorer för GO liksom tyreoidea dysfunktion. Både hypo- och hypertyroidism, medför säväl ökad risk att utveckla GO, som risk att försämra befintlig GO [11, 40, 402, 407, 410, 414]. Rökning innebär en dubblerad risk för GD, men också en 7,7 gånger högre risk för GO [415]. Ju fler cigaretter som konsumeras per dag desto högre är risken för GO [77]. Rökare har också sämre effekt av kortisonbehandlingen än icke-rökare [415, 416]. Rökstopp är möjligen associerat med en bättre prognos av GO [15, 77]. Rökning är därför en riskfaktor som individen bör få hjälp att bemästra, se kapitel 17.2).

Höga nivåer av TRAk (>5-faldig ökning) [15] är också kopplat till en ökad risk för progression av GO [417-419]. Högt kolesterol har seglat upp som en möjlig riskfaktor för GO [15]. Retrospektiva studier visar på att kolesterol skulle kunna ha en pro-inflammatorisk effekt och att statinbehandlade patienter har minskad risk för GO jämfört med icke statinbehandlade patienter [420]. I en nyligen publicerad RCT studerades andelen responders på iv glukokortikoid med patienterna randomiserade till atorvastatin 20 mg x 1 under 24 veckor eller ingen statin parallellt med den intravenösa behandlingen. Gruppen av statinbehandlade patienter svarade bättre på behandlingen jämfört med den obehandlade gruppen [421]. Att behandla hyperkolesterolemi med statiner kan övervägas vid GO enligt den nyligen publicerade internationella riktlinjen från EUGOGO [15].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.4 Diagnostik och Monitorering

17.4.1 Bedömning av sjukdomsaktivitet

Rekommendationer

289. Sjukdomsaktiviteten bör bedömas vid varje besök hos ögonläkare där beslut om behandling av GO ska fattas. 1, ØØØØ Vårdnivå B.
290. Endokrinologer som handlägger patienter med GD bör värdera sjukdomsaktiviteten i ögonen med hjälp av CAS (se bilaga 2) 1, ØØØØ Vårdnivå B.
291. Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten hos ögonläkare, utanför enhet med särskild kompetens i GO, bör CAS användas och proptos, ögonrörlighet och ev opticusneuropati värderas. 1, ØØØO Vårdnivå B.
292. Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten hos ögonläkare vid enhet med särskild kompetens i endokrin oftalmopati, bör det övervägas att dokumentera parameter 1–7 med modifierad CAS (se bilaga 11) i tillägg till CAS. 2, ØØOO vårdnivå C.
293. Vid besök hos ögonläkare bör resultatet av värderingen av sjukdomsaktivitet meddelas ansvarig internmedicinare eller endokrinolog när det finns skäl jämte värdering av eventuell progress. 2, ØØOO vårdnivå B.
294. Endokrin oftalmopati bör diagnossättas som H06.2 med tilläggsdiagnos E05.0 (för Graves sjukdom) och E89.0 om patienten har genomgått tyreoidektomi eller radioaktiv jodbehandling.
295. GO bör också ICD-10-SE kodas som aktiv eller inaktiv ögonsjukdom och enligt mild, medelsvår och svår sjukdomgrad. Kod undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen termer och begrepp.

Se också kapitel 5.2 och 7.5 för värdering inom primärvård och endokrin specialistvård. Vid endokrin oftalmopati är beslut om insättande eller ändring av eventuell riktad behandling mot själva oftalmopatin nödvändiga och den inflammatoriska aktiviteten i orbita är av avgörande betydelse för valet av behandling. Bedömning av den orbitala inflammatoriska aktiviteten, ofta kortfattat benämnd som sjukdomsaktivitet, är därför en central del av vårdprocessen. Vid inflammatorisk aktivitet är som regel immunmodulerande behandling såsom kortikosteroider, retrobulbär strålbehandling eller antikroppsbehandling mer lämpade medan det vid ”utläkt” tillstånd utan sjukdomsaktivitet kan vara fråga om exempelvis rehabiliterande kirurgi. Möjligheterna till bedömning av sjukdomsaktiviteten är större på en ögonvårdsenhet än inom primärvård, internmedicinsk eller endokrinologisk enhet, men varje enhet som sköter Graves patienter bör kunna värdera sjukdomasaktivetet utifrån sina förutsättningar (för primärvård se kapitel 5.2.2, för endokrinologi/internmedicin se kapitel 7.5 och för ögonsjukvård 17.4.1-7.

Den internationellt mest accepterade skalan för bedömning av sjukdomsaktivitet är Clinical Activity Score (CAS) (se bilaga 2) [422]. Sjukdomsaktiviteten utgörs av såväl symptom som undersökningsfynd. En svaghet med CAS är att enskilda parametrar är binär dvs enbart bedöms utifrån förekomst = 1 eller avsaknad = 0 varför närmare gradering av enskilda parametrar inte ingår (Tabell 9). Detta gör metoden enkel men innebär samtidigt

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

begränsningar avseende mer detaljerad uppföljning. Modifieringar av CAS med möjlighet till nivågradering av enskilda parametrar har använts i vetenskapliga studier [42]. I attachment finns ett formulär av modifierat CAS där varje enskilt poäng värderats enligt en tregradig skala (se bilaga 11). En bildatlas för underlättande av bedömning finns publicerad [423].

	Besök	Parameter	Poäng
1	Varje besök	Spontan retrobulbär smärta	
2	Varje besök	Retrobulbär smärta utlöst av ögonrörelser	
3	Varje besök	Ögonlockserytem	
4	Varje besök	Konjunktival injektion	
5	Varje besök	Chemos	
6	Varje besök	Svullnad av karunkula	
7	Varje besök	Ögonlocksödem/svullnad	
8	Uppföljningsbesök*	Ökning av exoftalmus ≥2 mm	
9	Uppföljningsbesök*	Minskad ögonrörlighet ≥8 grader	
10	Uppföljningsbesök*	Minskning av synskärpa ≥1 rad (Snellen)	
			=Summa

Tabell 9. Clinical activity score.
*Förändring under senaste 1–3 månaderna för att klassas som aktivitetstecken. Värden på parameternivå med CAS (Nej = 0p, Ja = 1p).

Följande gränser för sjukdomsaktivitet är angivna i litteraturen [424].

- CAS ≥3 (av parameter 1–7) vid baseline innebär aktiv sjukdom
- CAS ≥4 (av parametrar 1–10) vid uppföljning innebär aktiv sjukdom

Utifrån CAS och svårighetsgrad (severity) klassas GO i mild, medelsvår och synhotande form. Avseende punkt 10 i tabell 9 bör noteras att en rad på syntavla har olika innebörd beroende på typ av tavla, traditionell linjär Snellen-tavla eller logaritmisk logMAR-tavla [425] varvid den sistnämnda modellen är att föredra då den har samma mätfelsstorlek över hela undersökningsområdet. Vi hoppas få till ICD-10-SE koder för såväl svårighetsgrad som aktivitet. Kod undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen termer och begrepp.

Remissversion

17.4.2 Extern fotografering

Rekommendationer

296. Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten bör referensfoton användas. Sådana finns publicerade [423]. Vårdnivå ögonsjukvård 1, ØØ○○ vårdnivå B
297. Om möjligt bör externfoto tas vid förstagångsbesök för att stödja bedömning vid uppföljning. 1, ØØ○○ vårdnivå B.

Bedömning av utseendemässiga statusfynd är alltid till sin natur subjektiva och referensfoton kan underlätta för att minska variation mellan olika bedömare. På samma sätt kan fotodokumentation sannolikt minska slumpvariation mellan bedömningar för samma patient över tid. Fotografering i standardvinklar underlättar uppföljning och såväl bild rakt framifrån som från vardera sidan kan vara värdefullt.

17.4.3 Bedömning av svårighetsgrad

Rekommendationer

298. Orbitopatins svårighetsgrad bör bedömas vid varje besök hos ögonläkare där beslut om behandling av GO ska fattas. 1, ØØØØ Vårdnivå B.
299. Bedömnngen av svårighetsgrad bör innefatta undersökning av synskärpa, synfält, exoftalmus, korneastatus, synnervsstatus samt ögonmotilitet. 1, ØØØ○ Vårdnivå B (ögon).
300. Bedömningen av svårighetsgrad bör innefatta anamnes kring synpåverkan, smärta i ögat samt påverkan på livskvaliteten 1, ØØØ○ Vårdnivå B
301. Vid påverkan av ögonmotiliteten bör undersökningen utvidgas med ortoptiskt status inkluderande prisma, covertest och motilitetsundersökning 1, ØØØ○ Vårdnivå B (ögon).

Orbitopatins svårighetsgrad är av stor betydelse för bedömningen av behandlingsbehovet. Lindrig oftalmopati kräver vanligtvis inte behandling (mer än tårsubstitut) medan medelsvår och synhotande orbitopati som regel kräver behandling av någon form [15].

Vid dubbelseende krävs ett ortoptistiskt status med kontroll av synskärpa, skelning och motilitetskontroll. I detta ingår covertest, och prismacovertest för mätning i olika blickriktningar.

Synsymptom som talar för svår oftalmopati är framför allt suddseende (synnervspåverkan) och dubbelseende (ögonmotilitetspåverkan). Smärta i ögat kan förekomma vid ulcerationer i kornea.

Synskärpan bör om möjligt undersökas med LogMAR-tavla som bästa korrigerade synskärpa. Vid misstankar om tårfilms- eller korneaengagemang bör stenopeiskt hål övervägas som komplement till korrektion.

Synfältet bör om möjligt undersökas med datorperimetri och med samma program vid varje tillfälle. Synfältsbortfall är ett vanligt fynd vid synnervspåverkan i samband med endokrin oftalmopati [426, 427]. Bortfallet kan däremot vara av mycket varierande karaktär och även

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

om defekter är vanligare i vissa områden av synfältet [427] är variationen så stor att erfaren bedömning får göras utifrån den aktuella situationen. Bortfallet är ofta lokalt. Validerade dator-assisterade bedömningsstöd saknas för såväl förekomst av bortfall som förändring av synfältet under förloppet av GO.

Färgsinnesdefekter är ett vanligt fynd vid synnervspåverkan i samband med endokrin oftalmopati [428]. Samtidigt förekommer ärtftliga färgsinnesdefekter hos nära 5 % av alla män vilket behöver beaktas vid bilaterala symmetriska defekter vid förstagångsundersökning. Ensidiga eller asymmetriska liksom progredierande defekter talar för annan genes, exempelvis synnervskompression.

Pupillundesökning kan eventuellt vara av värde men afferent pupilldefekt kan vara svår att visualisera vid bilateral synnervspåverkan och kan också förekomma utan sådan påverkan [426].

17.4.4 Radiologi

Rekommendationer

302. Radiologi bör användas vid ensidiga symptom/ fynd för differentialdiagnostik 1, ØØØØ Vårdnivå B.
303. Radiologi kan användas i utvalda fall som vid synhotande oftalmopati, före orbital dekompression och vid euthyroidism med normalt TRAk 1, ØØØØ Vårdnivå B.

Graves orbitopati är en klinisk diagnos och radiologisk undersökning är därför inte nödvändigt för att ställa diagnosen. Specifika magnetkamera-sekvenser kan vara värderfulla för att kvantifiera sjukdomsaktiviteten och förutspå svaret på anti-inflammatorisk behandling och utfall av GO [15, 429-431]. Magnetkamera (MRI) och datortomografi (DT) kan ge information om graden och ditributionen av expationen av den orbitala vävnaden. Vid inte helt klara fall tex vid ensidiga symptom kan dock radiologisk undersökning vara en viktig del i differentialdiagnostiken. Orbital MRI eller DT orbita är en nödvändighet vid ensidig eller klart assymetrisk exoftalmus, misstänkt neuropati av nervus opticus, och vid eutyeroidism med normal TRAk, medan DT är indicerat före orbital dekompression [15]. DT visualiserar både ben och mjuk vävnad. DT ger en god visualisering av orbitala strukturer pga naturlig kontrast mellan fett och vattenbaserade strukturer. Nackdel med DT är att artefakter från ben kan försämra bildkvalité. Det är också svårt att urskilja akut inflammation från kroniska förändringar såsom muskelfibros. MRI däremot kan urskilja akut inflammation från kronisk inflammation på T2-viktade sekvenser genom att påvisa ödem i muskler och fett. Vid användning av gadoliniumkontrast kan MRI påvisa aktivitet genom ökat diffusion av kontrast pga ökad kärltäckning vid aktiv sjukdom.

17.4.5 QoL

Rekommendationer

304. Patienter med GO bör värderas avseende livskvalitet med GO-QoL 1, ØØØO, vårdnivå B.
305. GO-QoL och EQ-5D bör följas var 3–6 månad 1, ØØOO, vårdnivå B.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

306. Både patientrapporterat utfall och kliniskt rapporterat utfall bör följas på varje patient 1, ØØOO, vårdnivå B.

Utvärdering av behandling bör ske standardiserat där både ett subjektivt utfall (patient-reported outcome (PRO) och ett kliniskt rapporterat utfall (CRO) följs vid specifika tidsintervaller genom sjukdomsförloppet och före och efter interventionen. Den mest adekvata PRO är GO-QoL [15] och den mest adekvata CRO beror på typ av intervention. För medelsvår aktiv GO så föreslås för ett vetenskapligt sammanhang att ett sammansatt index av ≥2mm minskning av ögonöppningen, ≥1 poängs minskning i den en 5-gradig CAS (exkluderande vilovärk, och rörelsesmärta), ≥2 mm minskning av exoftalmus, ≥8˚ ökning av ögonmuskelrörelse. Förbättring i ≥2 av dessa i ena ögat utan att det andra ögat försämrats skulle kunna klassas som en positiv behandlingsrespons [15].

Nationella arbetsgruppen rekommenderar att EQ-5D också följs så att det går att beskriva patienternas upplevelse av hälsa ur ett hälsoekonomiskt perspektiv, se Euroqol:s webbplats.

Livskvalitetsundersökningar skulle med fördel kunna göras digitalt hemifrån och värderas av kontaktsköterskan. Det är viktigt att införandet av livskvalitetsinstrumen sker på ett sätt som inte tar extra tid i vården utan för in ett mervärde av patientens upplevelse av sin situation.

17.4.6 Omhändertagande inom samordnade tyreoidea-ögonkliniker

Rekommendationer

307. Ögonpatienter med moderat-severe GO bör med fördel skötas på kliniker som har samråd mellan endokrinologer och ögonläkare 1, ØØOO, vårdnivå C.
308. Beslut kring intravenös steroidbehandling bör ske på dessa enheter.
309. Vid måttlig till svår oftalmopati där patienten inte svarar på steroidbehandling eller blir sämre efter avslutad behandling bör man remittera patienten till universitetssjukvård för diskussion om vidare behandling på oftalmopatirond. 1, ØØØO, vårdnivå C.
310. De olika behandlingarna bör föregås av omfattande information och rådgivning för att förklara fördelar och risker. Valet av behandling beaseras på evidensbaserad förväntad effekt, säkerhet, kostnadsaspekter, tillgänglighet på läkemedel, möjligheter att ge högspecialiserade terapier, och patientens egna önskemål i ett delat beslutsfattande 1, ØØOO, vårdnivå B.

GO patienter bör ha tillgång till både endokrin och oftalmologisk expertis med tätt samarbete, eftersom detta ger en adekvat diagnos, förbättrar prognosen och gör patienterna mer nöjda [15, 432]. Misstanke om behov av intravenös steroidbehandling i högdos (2-veckorsschema) och synhotande kirurgisk behandling bör förandleda omedelbar kontakt med multidiciplinära team regionalt (så kallad Tyreoidea ögon-team). Dessa bör dessutom erbjuda multidisciplinär oftalmopatikonferens med intervaller om 4–6 veckor. Beslut om intravenös steroidbehandling (12-veckorsschema) bör tas inom vårdnivå C nivå i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog men kan administreras inom vårdnivå B om erforderlig kompetens finns. Detta kan naturligtvis ordnas på olika sätt beroende på de lokala förutsättningarna.

Remissversion

All andrahands-behandling inklusive retrobulbär strålbehandling bör handläggas via specifika tyreoidea-ögon enheter på vårdnivå C och om möjlig diskuteras med nationella experter alternativt på nationella MDK.

17.5 Behandling

17.5.1 Mild GO

Se kapitel 5:3:3 och 10.1.2.

Rekommendation

311. Om sjukdomens påverkan på livskvaliteten är så omfattande så att det uppväger riskerna kan immunomodulerande behandling (aktiv sjukdom) och rehabiliterande kirurgi (inaktiv sjukdom) övervägas efter noggrann information och ömsesidigt beslutstagande även vid mild GO 2, ØØOO, vårdnivå C.

Låg dos immunomodulerande behandling vid aktiv sjukdom kan övervägas vid kraftigt nedsatt QoL om vinsterna anses överväga riskerna. Likaledes kan på samma sätt rehabiliterande kirurgi övervägas vid mild inaktiv sjukdom. Det är viktigt med utförlig rådgivning och ett gemensamt beslutstagande.

17.5.2 Lokal behandling

Rekommendation

312. Vid svår expositionsrelaterad keratopati kan ögonlocksplastik vara aktuellt, tex tarsorafi eller levatorplastik 1, ØØØØ, vårdnivå C.

För tårsubstitut se också kapitel 5.3.3. Många gånger har patienter med GO också svår ögontorrhet som ger smärta pga uttorkningseffekter på hornhinnan, men också en risk för ögoninfektioner, synförsämring samt ökad ljuskänslighet. Hornhinnans översta lager består av epitelceller, i ett torrt öga kan dessa celler skadas och falla av [433]. Flera faktorer bidrar till en ökad torrhet i ögat – både att ögonspringan är vidgad, exoftalmus, blinkfrekvens, lid lag, lagoftalmus, försämrat Bells fenomen till följd av fibrostiska muskler och en förändrad tårfilmskvalitet.

Såväl receptbelagda som icke receptbelagda ögondroppar har ofta gott resultat. Både droppar, salvor och gel kan prövas. Viktigt att använda ögondroppar många gånger per dag. Alla upplever inte lindring av sina besvär i tillräcklig omfattning. En del ögondroppar och framför allt salvor kan medföra att synen blir grumlig och produkterna brukar därför endast lämpa sig att ta till natten.

Autologa ögondroppar i serum har blivit uppskattat av patienter med svår ögontorrhet, men det är svårt och dyrt att få tillgång till. Autologa serumdroppar tillverkas på stamcellslab. Dessa ögondroppar innehåller inte konserveringsmedel och kan hjälpa till att läka epitelcellerna. De medför på sikt att mängden corneala defekter hos dessa patienter minskar [434].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Om patienten har svårighet att stänga ögonen på natten (lagoftalmus) kan hen tejpa ögonlocken så att de inte glipar eller sova med simglasögon. Ögonläkaren kan också förskriva fuktig kammare [15].

17.5.3 Prisma korrektion – glasögon

Många patienter med endokrin oftalmopati besväras av förändrad syn. När synnedsättningen beror på optikusneuropati eller svåläkt sår på hornhinnan klassas oftalmopatin som synhotande (se 17.5.5). När synhotande oftalmopati inte föreligger men synen är nedsatt kan orsaken vara förändring av brytningsfelet, vilket i sin tur beror på vidgad ögonspringa och sämre tårfilm. Som allmän regel gäller att justering av mindre brytningsfel bör vänta tills ögonsjukdomen är stabil och eventuella rehabiliterande kirurgiska åtgärder är färdiga.

Dubbelseende kan ofta avhjälpas med prismakorrektion i glasögonen. Under infiltrativ aktiv sjukdom kan skelningsvinklarna variera och då är det lämpligt att välja tillfällig press-on prisma. Ocklusion kan bli nödvändigt i vissa fall. När skelningsvinkeln är stabil och ögonsjukdomen inaktiv, kan permanenta prismaglasögon provas ut. Ibland behöver dubbelseendet korrigeras med skelningskirurgi, se kapitel 17.5.6.2.

17.5.4 Moderate-severe GO

17.5.4.1 First line treatment

Rekommendationer

313. Moderat-severe GO bör skötas på enheter med stor erfarenhet av både den endokrina och den oftalmologiska delen av sjukdomen 1, ØØØØ vårdnivå C.
314. CAS ≥3/7 med pågående aktiv inflammation utgör skäl till diskussion om steroidbehandling särskilt om det parallellt finns en kraftigt påverkad QoL eller severity. Behandlingen bör ges tidigt i förloppet när man kan hindra en försämring av sjukdomsutvecklingen 1, ØØØØ vårdnivå C.
315. Beslutet om patienten anses vara i behov av behandling med kortikosteroider kan var svårt och bör ske efter diskussion mellan ögonläkare och endokrinolog 1 ØØØO vårdnivå C.
316. Patienten bör värderas avseende risk för osteoporos vid kortisonbehandling och därför bör bentäthetsmätning övervägas.
317. Vid måttlig till svår oftalmopati där det inte föreligger synhot initieras behandling med metylprednisolon 1 gång/ vecka i 12-veckor (500 mg/vecka i 6 veckor följt av 250 mg/vecka i sex veckor motsvarande en totaldos på 4,5 g). 1 ØØØØ vårdnivå C.
318. Vid svårare fall, särskilt vid dubbelseende, men utan synhot kan behandlingen inledas med 750 mg/ vecka de första sex veckorna, följt av 500 mg per vecka i ytterligare 6 veckor motsvarande en totaldos av 7,5 g 1, ØØØO, vårdnivå C.
319. Den kumulativa nivån av iv glukokortikoider bör inte överstiga 8 g, och patienter med virala hepatiter, signifikant leverdysfunktion, allvarlig kardiovaskulär sjuklighet och okontrollerad hypertoni bör inte få iv glukokortikoider. Diabetes ska vara kontrollerad. 1, ØØØO, vårdnivå C.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

320. En patient med måttlig till svår oftalmopati, som inte svarar på steroidbehandling eller blir sämre efter avslutad behandling bör remitteras till regionklinik för ställningstagande till second line treatment. 1, ØØØO vårdnivå C (se kapitel 17 och 5.2.2).
321. Behandlande läkare bör noggrant följa varje patient som får glukokortikoider för att avgöra respons på behandlingen, samt värdera graden av biverkningar. När biverkningarna överväger nytta bör annan immunomodulerande behandling övervägas alternativt vaksam övervakning. 2, ØØOO, vårdnivå C.
322. I.v. steroidbehandling kodas som DT016.

Det är ögonläkaren som avgör indikation för first line treatment i och med att ögonläkare har mer sofistikerade undersökningsmetoder. Behandlingen kan dock ges inom endokrinmedicin där vana finns att hantera glukokortikoideffekter och kontraindikationer. Glukokortikoider har påtagliga antiinflammatoriska och immunsupprimerande effekter vilket har gjort att de nu står som förstahandsbehandling vid medelsvår och svår GC [15]. För att utvärdera risk för infektioner bör vita blodkroppar, kardiovaskulär risk, leverenzymer, och hepatitprover kontrolleras före start av behandlingen för att värdera ev kontraindikationer. Nyligen genomgångna virala hepatiter, signifikant leverdysfunktion, allvarlig hjärt- och kärlsjukdom och psykiatriska sjukdomar utgör kontraindikationer, medan diabetes och hypertoni ska vara väl kontrollerad [15].

Schemat för 12 veckors intravenös steroidbehandling sker med infusion metylprednisolon 500 mg en gång per vecka i 6 veckor och om patienten svarat på behandling fortsätter man med 250 mg per vecka i ytterligare 6 veckor varefter behandlingen avslutas (totaldos 4,5 g). Ett alternativ vid svårare fall kan vara att använda 750 mg resp 500 mg intravenöst (totaldos 7,5 g) vilket har visat sig fungera bättre framför allt vid dubbelseende (referens ska lägga in). Totaldosen bör inte gå över 8 g iv metylprednisolon då risken för allvarliga leverbiverkningar ökar kraftigt. Kontroll sker av glukos före behandling de första 6 veckorna och leverstatus inför varje infusion under hela kuren. Infusionen bör ske långsamt (1–2 h) under övervakning. Patienten följs varje vecka hos sjuksköterska och vid försämring eller biverkningar lyfts frågan till endokrinolog/ögonläkare. Läkare bör se patienten både på endokrin och ögonsidan vid start av steroider och efter 4–6 veckor liksom efter ytterligare 4–8 veckor för att utvärdera behandlingseffekt enligt CAS, modifierat CAS, severity och QoL.

Mellan 50–80 % svarar på den iv glukokortikoidbehandlingen, men behandlingen leder sällan till ett helt tillfredsställande resultat [15, 435]. Svaret på glukokortikoider kommer vanligen tidigt, men kan dröja till andra halvan av behandlingen. De som svarar partiellt ska erbjudas att göra klart hela 12 veckorskuren, medan de som försämras eller inte svarar alls kan övervägas för andrahandsbehandling. Graden av severity avgör också om man redan under Solu-medrolbehandlingen lägger till andrahandsbehandling – dvs svarar man partiellt men otillräckligt kan man överväga det.

Behandlingen ges utan mellanliggande peroral steroidbehandling, men ibland kan man i slutet av kuren behöva ge ett litet tillägg med peroralt prednisolon. Vissa patienter behöver förlängd behandling med oralt prednisolon på grund av kvarvarande aktivitet. Hur stort eller litet tillägget är beror på kliniska bilden.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Patienten bör värderas för risk för osteoporos enligt Läkemedelsverkets rekommendationer (se Läkemedelsverkets webbplats) och FRAX score bör utföras särskilt som behandlingen tenderar att sträcka sig över 3 månader. Detta ansvar endokrinologen för.

Fördelen med intravenös behandling är att det ger färre biverkningar och att effekten är bättre än perorala steroider. Perorala steroider är därför ett andrahandsalternativ [436]. Perorala steroider kan dock användas om det blir opraktiskt för patienten att komma för injektion en gång per vecka, eller om patientern är svårstucken. Enligt de nya EUGOGO riktlinjerna så används 1mg/kg/dygn med successiv nedtrappning med 5–10 mg till utsättning efter 4–6 månader [15]. Beakta risken för sekundär binjurebarkssvikt. Om ingen effekt av per oralt kortison bör det trappas ut så snabbt som möjligt med hänsyn taget till ev binjuresuppresion. Glöm inte osteroporosprofylax. Effekten bör utvärderas efter 3–4 veckor. Patientinformation bör ges vid endokrin oftalmopati se 24.6.21.

17.5.4.2 Second line treatment – Immunomodulerande läkemedel

Rekommendationer

323. I situationen när patienten inte svarar på det långa schemat med iv steroid, eller får biverkningar av steroid som omöjliggör fortsatt sådan behandling rekommenderas i första hand tocilizumab vid uttalat aktiv sjukdom. 2, ØØØO vårdnivå C.
324. I situationen när patienten inte svarar på det långa schemat med iv steroid, eller får biverkningar av steroid som omöjliggör fortsatt sådan behandling och har en moderat aktiv sjukdom rekommeneras i första hand någon form av mycophenolat. 2, ØØOO vårdnivå C.
325. Mycophenolat alternativt metotrexat bör användas som kortisonsparande behandling. 1, ØØØO vårdnivå C.
326. Patienter som svarat på det långa schemat med iv steroid, men får ett relaps kan få antingen ytterligare en individuell iv steroidkur (obs ej totaldos över 8 g), alternativt per oralt kortison med steroidsparande eller tocilicumab (om inflammationsgraden är hög) 2, ØØOO, vårdnivå C.
327. Secondline behandling bör om möjligt diskuteras på nationell MDK. 1, ØOOO, vårdnivå D.

Immunosuppressiva läkemedel som andrahandsterapi kan komma i fråga som kortisonsparande behandling eller som tilläggs- respektive ensam immunomodulerande behandling vid svår sjukdom när effekten av kortison är otillräcklig. Läkemedelsalternativen som kan övervägas har etablerad plats inom reumatologi och transplantationsmedicin, men saknar indikationen endokrin oftalmopati. Samtliga läkemedel som diskuteras här har prövats i vetenskapliga studier vid endokrin oftalmopati, särskilt vid behandlingsrefraktär och medelsvår/svår sjukdom. Studierna har olika upplägg och utfallsmått och tyvärr är randomiserade studier relativt få. En av svårigheterna att tolka behandlingsstudier där blindad randomisering inte har skett, är att sjukdomen har ett självbegränsande normalförlopp som innebär att förbättring även kan ske spontant.

Trots att det vetenskapliga stödet är begränsat, är det viktigt att överväga andrahandsbehandling i vissa fall, särskilt när ögonsjukdomen ger allvarlig påverkan på

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

livskvaliteten. Dels behöver man försöka hålla nere den totala behandlingsdosen av kortison och därmed dess ofta svåra bieffekter, dels behöver behandling erbjudas för att minska risken för sekvele, såsom utseendeförändring, glosögdhet, dubbelseende och synskada. Immunsuppressiv behandling ges alltid med förutsättningen att oftalmopatin är aktiv. Inaktiv sjukdom förväntas inte svara på immunsuppressiv läkemedelsbehandling.

Här beskrivs de andrahandsläkemedel som har tyngst evidens för att kunna övervägas för andrahandsbehandling av medelsvår och svår endokrin oftalmopati [437-440].

På regionssjukhus bör man etablera ett fungerande samarbete för att snabbt och smidigt kunna administrera behandlingen med andrahandsläkemedel om behov uppstår. Fall för andrahandsbehandling bör involvera vårdnivå C-D och kan företrädesvis tas på nationell MDK för att bidra till en enhetlig och likvärdig behandlingsregim inom landet. Ögonläkarens ansvar är att bedöma det kliniska förloppet och behovet av andrahandsläkemedel och utifrån informationen om läkemedlens eventuella nytta vid GO bör samarbete ske med läkare på regionsjukhusets endokrinmedicinska enhet. Här kan de specifika tyreoidea/ ögonenheterna som bör finnas inom varje region/ sjukvårdsregion vara ett nav i handläggandet. Vid behov kan reumatologklinik kopplas in. Grundläggande är att behandlingen ska ges under överinseende av läkare med god kännedom om behandlingens biverkningar och behov av kontroller. Inför att den första dosen ges ska blodprover kontrolleras och så även vid behov under behandlingen. Information om biverkningar och vilka situationer som ska föranleda kontakt med läkare bör klargöras tydligt till patienten innan behandlingsstart. Observera att flera preparat har särskilda anvisningar för gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Patientens vaccinationsskydd bör också ses över. GO-QoL bör följas genom hela behandlingen. Patienten bör föreses med patientinformation, se kapitel 24.6.22.

Tocilizumab

Tocilizumab, som är en monoklonal antikropp, riktad mot interleukin-6 receptorn, kan övervägas som tilläggs- eller ersättningsbehandling vid aktiv medelsvår/svår endokrin oftalmopati som svarar dåligt på kortison eller om tydlig progress av sjukdomen sker under eller efter kortisonbehandlingen [441, 442]. Enligt studierna har Tocilizumab visat effekt både på mjukdelssvullnad, proptos och ögonrörlighet och vissa data talar för att ögonsjukdomen tom kan inaktiveras som följd av behandlingen [441]. Det finns även beskrivningar av patienter med DON som fått bättre syn efter behandling med Tocilizumab [442, 443]. Rapporterna är dock få och förstahandsåtgärden vid DON bör i första hand vara kirurgisk (orbital dekompression, se kapitel 15.5.5.2) om inte högdos i.v. steroider i intensivschema hjälper.

Tocilizumab ges intravenöst i dosen 8 mg/kg var fjärde vecka vid fyra tillfällen [441]. Eftersom behandlingen kan leda till att patienten drabbas av allvarlig infektion ska nyttan av behandlingen noggrant vägas mot riskerna.

Rituximab

Rituximab är en monoklonal antikropp, riktad mot CD20 antigenet på B cellerna. Rituximabs roll i behandlingen av svår och behandlingsrefraktär endokrin oftalmopati är i viss mån

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

kontroversiell. Två randomiserade studier har delvis visat motsägelsefulla resultat [38, 444], något som eventuellt kan förklaras med att man inkluderat olika patientpopulationer. Slutsatsen vid jämförelse av studierna är att Rituximab kan vara aktuell att övervägas som andrahandsbehandling vid tidig sjukdom [437]. Behandlingseffekten har i en av de randomiserade studierna påvisats ffa på mjukdelsödem [38]. I de mindre icke-randomiserade behandlingsstudierna [445-449] har man visat effekt framför allt på mjukdelsödem, men också på proptos, motilitet och DON i enstaka fall. Inaktivering av sjukdomen av Rituximab finns också beskrivet [38].

Eftersom man har observerat att DON har kunnat utvecklas efter insatt behandling med Rituximab, finns det en generell rekommendation att inte använda Rituximab vid hotande DON [11]. Behandlingseffekten av Rituximab kan sammantaget inte anses vara helt säkerställd, särskilt inte i senare sjukdomsskede (>9 månader), och därför rekommenderas i första hand Tocilizumab framför Rituximab som andrahandsbehandling i sådana fall vid svår ögonsjukdom. Svenska data kommer att publiceras inom ett år som stöder det ställningstagandet.

Mycophenolate

Mycophenolate mofetil och Mycophenolat natrium, inhibitor av inosin monofosfat dehydrogenas (del av purinsyntesen), kan övervägas som ersättnings- eller tilläggsbehandling vid aktiv medelsvår/svår endokrin oftalmopati som inte svarar tillräckligt väl på steroider eller användas som steroidsparande behandling. Framför allt har studierna visat effekt vid behandling under 6 månader på mjukdelssvullnaden antingen som monoterapi (mycophenolate mofetil [450]) eller som tilläggsbehandling till steroidbehandling (mycophenolate natrium [451]). I de senaste rekommendationerna från 2021 från europeiska gruppen för endokrin oftalmopati (EUGOGO) rekommenderas iv methylprednisolon med tillägg av mycophenolate (natrium) som standardbehandling vid måttlig till svår aktiv endokrin oftalmopati [15].

Mycophenolate mofetil ges i dosen 500 mg x 2 och Mycophenolate natrium i dosen 320 mg x 2 under 6 månader eller utifrån kliniskt svar, kortare eller längre tid [450, 451]. Tabletterna tas i samband med måltid för att öka den gastointestinala toleransen. Riskerna med infektion, lever och njurpåverkan bör vägas mot eventuell nytta med behandlingen. Rutiner för blodprovskontroller är viktiga att följa under behandlingen.

Methotrexat

Methotrexat, som hämmar folsyrasyntesen och därmed B- och T-cells proliferationen, kan övervägas som tilläggsbehandling eller steroidsparande behandling vid aktiv medelsvår/svår endokrin oftalmopati som inte svarar tillräckligt bra på steroider [452-454].

Methotrexat har getts i studierna i en dos på 7.5–20 mg per vecka. Observera att Methotrexat ges endast en gång per vecka och att Folacin ska ordineras en tabl/dag under övriga dagar (men ej samma dag som Metotrexat). Riskerna med infektion, lever och njurpåverkan bör vägas mot eventuell nytta med behandlingen. Rutiner för uppföljning och blodprovskontroller är viktiga att följa under behandlingen.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Ciklosporin

Ciklosporin inaktiverar T-cellerna genom hämning av interleukin 2 transkriptionen och kan övervägas som tilläggsbehandling eller steroidsparande behandling vid aktiv medelsvår/svår endokrin oftalmopati som inte svarar tillräckligt bra på steroider.

I en studie från 80-talet kunde man visa att Ciklosporin 5-7,5 mg/kg gav en tilläggseffekt till per oral kortison på mjukdelssvullnaden i förhållande till endast per oralt kortison [455]. Vilken steroidsparande behandling man väljer avseende ciklosporin, mycophenolate och metotrexat beror också på egen lokal erfarenhet av att hantera dessa läkemedel. Rutiner för uppföljning och blodprovskontroller är viktiga att följa under behandlingen.

17.5.4.3 Second line treatment- retrobulbär strålbehandling

Rekommendationer

328. Retrobulbär strålbehandling är ett alternativ som second line treatment framför allt vid dubbelseende 2, ØØ○○, vårdnivå C.
329. Retrobulbär strålbehandling bör inte ges till patienter med diabetes då försämring av ögonbottenförändringar kan ske. Trånga förhållanden i apex utgör också en kontraindikation, liksom ålder <35 år 1, ØØØ○ vårdnivå C.
330. Vid start av strålbehandling ges ett litet tillägg av prednisolon vilket potentierar effekten av strålningen och minskar risken för ökade besvär i samband med behandlingen. 1, ØØØ○, vårdnivå C.
331. Åtgärdskod DV071 bör anges vid retrobulbär strålning.

Retrobulbär strålning har i flera RCT visat sig ha effekt på dubbelseende och ögonrörelser, även om det finns RCTer som inte visar på någon effekt. Det finns indicier på att retrobulbär strålning kan potentiera effekterna av orala glukokortikoider, även om RCTer avseende intravenösa glukokortikoider saknas. Retrospektiva studier pekade dock på att kombinationen iv glukokortikoider och retrobulbär strålning var mer effektiv för att förbättra ögonrörelserna än iv glukokortikoider ensamt [15]. Vanligtvis används 20 Gray i kumulativ dos retrobulbärt fördelat på 10 behandlingstillfällen under 2 veckor med 2 Gray per fraktion. Det finns också scheman där samma totaldos används, men varit uppdelats på 1 Gy per vecka under 20 veckor, som visat likvärdig effekt, men varit bättre tolererat [456]. Milda och övergående försämring kan ses av ögonsymtomen parallellt med retrobulbär strålning. Därför ges parallellt en låg dos av oral predinsolon.

Retrobulbär strålning är en säker behandling, men ska inte ges till patienter med hypertensiv eller diabetisk retinopati, inte till patienter under 35 år med tanke på cancergenetiska risker och inte heller till patienter med opticuskompression eller trånga förhållanden i apex.

17.5.5 Synhotande GO

17.5.5.1 Antiinflammatorisk behandling

Rekommendationer

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

332. Vid svår oftalmopati med optikuspåverkan påbörjas behandling så snart som möjligt och man bör i tidigt skede ta kontakt med regionklinik 1, ØØØ○, vårdnivå C.
333. Vid synhotande endokrin oftalmopati är förstahandsbehandling infusion med högdos Solu-Medrol under 1–2 veckor (se nedan) 1, ØØØØ, vårdnivå C.
334. Vid utebliven effekt av högdos solumedrol efter 1 vecka eller försämring efter avslutad behandling planeras patienten för orbital dekompression vilket kan ske medialt och/eller lateralt 1, ØØØØ Vårdnivå D.
335. Om förbättring vid kontroll efter 1 vecka, fortsätt med samma behandling under ytterligare 1 vecka. Vid otillräcklig respons efter 2 veckors behandling tas kontakt med orbitakirurg för ställningstagande till orbital dekompression, och vid bra respons kan patienten fortsätta med 0,5 g iv metylprednisolon 1 ggn per vecka men den totala dosen på 8 g bör inte överskridas 1 ØØØØ, vårdnivå C.
336. Uttalad corneal påverkan ska föranleda snar kirurgi liksom nylig ögonglobs-subluxation 1 ØØØØ, vårdnivå D.

Synhotande GO är ett akut tillstånd som kräver omedelbar behandling. Försämrad syn kan uppstå till följd av DON, corneala sår och i ovanliga fall subluxation av ögonbulben. Högdos steroidbehandlingen sker genom Solumedrol 0,5–1 g/dag iv i 3 dagar antingen konsekutivt eller var annan dag under två på varandra följande veckor [15]. Varannandagsbehandlingen är att föredra [15]. Beroende på utfall som bedöms ca en vecka senare ges ytterligare 3 liknande doser eller så går man vid försämring vidare med akut dekompression. Patienter med DON som inte svarar på iv GC efter 1 vecka (svag effekt, eller påtagligt oförändrad synnedsättning) bör bli aktuella för orbital kirurgisk dekompression eftersom kortisonbehandlingen i betydande del av patienterna inte får tillräcklig effekt. Man bör då inte fortsätta enbart med steroider och fördröja operationen i onödan. Om bra respons så kan patienten fortsätta med 500 mg iv/ vecka tills en totaldos av <8 g metylprednisolon. Vid partiell respons övervägs orbital dekompression [15]. Efter avslutad infusion ges oftast tillägg av prednisolon 40 mg/dag peroralt. Kontroll av glukos och leverstatus sker före start och därefter inför varje infusion. Prednisolon trappas långsamt ut utgånget från ögonstatus. Här är viktigt med ett tätt samarbete mellan ögonläkare och endokrinolog för att optimera behandlingen på alla plan. Patienten bör hållas väl informerad. För patientinformation se kapitel 24.6.23.

Det är viktigt med information till patienten både vid start av behandlingen – men vid också uppföljningen efter 1 vecka vid utebliven effekt –för att förberedelser ska kunna ske för orbital dekompression

Vid svår exponering av ögat under den aktiva fasen av GO och där enbart smörjande salva ev i kombination med fuktkammare inte ger tillräcklig effekt kan suturtarsorafi eller semipermanent tarsorafi användas för att skydda kornea vid corneala ulcerationer eller corneal nedbrytning [15]. Även övre ögonlocksförlängning under aktiv fas kan komma i fråga ffa vid uttalad retraktion. Vid mycket svår korneal exponeringspåverkan kan subakut dekompression övervägas men detta är en ovanlig indikation för orbital dekompression. Subluxation av ögonbulben behandlas med orbital dekompression. För subakut orbital dekompression se kapitel 17.5.5.2

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.5.5.2 Subakut dekompression vid opticuspåverkan

Rekommendationer

337. Då synhotet inte undanröjts med högdos steroider bör omedelbar kontakt tas med orbitakirurg med adekvat kompetens för orbital dekopression 1, ØØØØ Vårdnivå D.
338. Ingreppet bör genomföras snarast 1, ØØØØ Vårdnivå D.
339. Information till patienten i denna utsatta situation bör lyftas fram 1, vårdnivå C.
340. Orbital dekompression kodas som CAC20 (lateral), CAC30 (medial) och CAC44 (kombinerad).

När den synhotande situationen inte restitueras av högdosintravenösa steroider (se 17.5.5.1) bör alla ansträngningar göras för att förbättra synfunktionen. Omedelbar kontakt bör tas med orbitakirurg som tillsammans med sitt team gör orbital dekompression, vilket bör göras så snart som möjligt. Behandlingen bör ske vid center med god erfarenhet av detta ingrepp. Angående indikation för orbital dekompression vid synhotande oftalmopati, se också 17.5.5.1. Subakut dekompression görs under den aktiva fasen av sjukdomen vilket innebär att immunsuppressiv behandling behöver fortgå även efter den orbitala dekompressionen. Den immunsuppressiva behandlingen bör vanligtvis ordineras av patientens ordinarie ögonläkare i samråd med endokrinolog i på tyreoidea-ögon enheter (vårdnivå C).

Orbital dekompression utförs på ett fåtal ställen i landet och kirurgen behöver en CT orbita för att kartlägga besntrukturerna samt ett fullständigt synstatus som inkluderar foton, exoftalmometri, CAS severity, synfunktion och fullständig anamnes avseende aktuellt hälsotillstånd, behandling av tyreoideasjukdomen, och genomgågna behandlingar för ögonen. Ofta görs en medial dekompression, men en helhetsbedömning görs utifrån patientens status och CT bilder. Det är genom dekompression av den mediala orbitaväggen som mest utrymme skapas i orbitaapex och därmed störst avlastning fås av synnerven. En medial dekompression kan utföras via karunkelsnitt, vanligtvis av ögonläkare, eller endoskopiskt via etmoidalcellerna vilket då vanligtvis utförs av öron-näsa-hals-läkare. Om även proptosreduktion är önskvärd, förutom avlastning av synnerven, är extern operation lämplig då laterala väggen och/eller orbitagolvet kan dekomprimeras samtidigt. Om båda ögonen är påverkade opereras vanligen först det ena ögat och sedan det andra i och med att operationen är en risk i sig för sköra synnerver. Vid medial dekompression förekommer förvärrat dubbelseende som en konsekvens av herniering av ögonmuskler in i bihålan.

Ibland kan man behöva diskutera komplettering av den utförda orbitala dekompressionen om synen inte återhämtar sig som förväntat.

17.5.5.3 Subakut dekompression på smärtindikation

Svår värk kan i vissa fall också vara en indikation för orbital dekompression. Ögonsjukdomen kan verka aktiv med svår värk, rodnad och svullnad, men den immunosuppressiva behandlingen ger ingen eller mycket liten symtomlindring. I dessa fall kan man överväga CT av orbita och diskutera möjligheten att gå vidare med orbital dekompression. Särskilt har patienter med uttalad ögonmuskelförtjockning i apikala orbita och stas i vävnaden

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

begränsad effekt av immunosuppression, men kan bli hjälpta av en orbital dekompression [396].

17.5.5.4 Fortsatt behandling

Rekommendation

341. Uppföljning bör ske efter 1 vecka för synkontroll och vidare beslut om behandling 1, ØØØØ Vårdnivå C.

Efter en subakut dekompression följs patienten upp hos inremitterande klinik (vårdnivå C) efter 1 vecka för stygntagning och kontroll och vidare planering av behandlingen antingen fortsatt första linjens behandling, eller andra linjens behandling.

17.5.6 Rekonstruktiv kirurgi

Rekonstruktiv kirurgi bör göras när ögonsjukdomen bedöms som stabilt inaktiv. Vid planering av rekonstriktiv kirurgi är det viktigt att beakta alla komponenter och genomföra insatserna i en viss ordning. Finns behov av dekompression genomförs det först, därefter ev skelningskirurgi och sedan ev ögonlocksplastik.

17.5.6.1 Rekonstruktiv dekompression

Rekommendationer

342. Orbital dekompression i proptosreducerande syfte kan göras när GO är inaktiv och proptos, ögonlocksretraktion och ögonrörlighet varit stabilt i minst 6 månader 1, ØØØØ Vårdnivå D.
343. I tillägg till kod för dekomopression (se 17.5.5.2) samt H06.2 och E05.C och ev E89.0. Nationella arbetsgruppen försöker också få till koder för inaktiv sjukdom och medelsvår eller synhotande sjukdom. Koder undersöks att tas fram hos Socialstyrelsen termer och begrepp.

Rekonstruktiv dekompression bör utföras vid center med god erfarenhet av ingreppet, som har en upparbetad vårdkedja för postoperativ vård samt har erfarenhet av och utarbetad handlingsplan för omhändertagande av komplikationer, tex liquorläckage. Rekonstruktiv dekompression i proptosreducerande syfte är aktuellt efter att inflammatorisk fas av GO avklingat och proptos, ögonlocksretraktion och ögonrörlighet (severity score) varit stabilt i 6 månader. Patienten bör även vara endokrint stabil och inte på väg in i recidiv av Graves sjukdom.

Volymökning av ögonhålan kan åstadkommas genom att antingen laterala eller mediala orbitaväggen alternativt orbitagolvet kirurgiskt tas bort. Även orbitalt fett kan exstirperas för att få ögat att sjunka tillbaka till mer normal position i ögonhålan. Om GO övervägande medfört fettexpansion fås generellt en bättre dekompressiv effekt än vid uttalad muskelförstoring. Om retrobulbär strålning givits fås generellt en sämre proptosreducerande effekt.
Hur många och vilka orbitaväggar som ska dekomprimeras beslutas av opererande kirurg i

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

samråd med patienten och beror på önskad proptosreduktion i kombination med faktorer som kan påverka förväntad effekt.

17.5.6.2 Skelningsoperation

Rekommendationer

344. Vid kliniskt signifikant ögonmuskelpåverkan med diplopi kan såväl prismakorrektion som ögonmuskelkirurgi vara aktuell. 1, ØØØØ Vårdnivå B.
345. Indikation är diplopi där prismakorrektion inte anses tillräcklig 1, ØØØØ Vårdnivå B
346. Eventuell tvångshuvudhållning bör beaktas 1, ØØØØ Vårdnivå B.
347. Ögonmuskelstatus bör ha varit stabilt i minst 6 månader och sjukdomen bedömmas vara i ett inaktivt skede 1, ØØØO, vårdnivå B.
348. Ingreppet bör göras på enhet med ortoptist och skelningskirurg med erfarenhet av endokrin oftalmopati 1, vårdnivå B.

Skelning hos patienter med endokrin oftalmopati uppstår på grund av påverkan på raka extraokulära muskler. Ödem och inflammation ger minskad elasticitet och i senare stadier ökad fibros och muskelkontraktion. Vanligast är att musculus rectus inferior drabbas med inskränkt elevation och nedåtskelning till följd. Även musculus rectus medialis drabbas ofta med åtföljande inskränkt abduktion och inåtskelning till följd. Därefter följer myopati av rectus superior och minst vanligt är att musculus rectus lateralis påverkas [457].

Om båda ögonens syn är god ger motilitetsinskränkningen diplopi i vissa blickriktningar och i uttalade fall även rakt fram. Patienten kan då inta så kallad tvångshuvudhållning för att uppnå enkelseende. Vid kliniskt signifikant ögonmuskelpåverkan med diplopi kan såväl prismakorrektion som ögonmuskelkirurgi vara aktuell.

För skelningskirurgi inväntas endokrinologiskt lugnt och inaktivt skede och att ögonstatus varit stabilt i minst 6 månader. Ögonmuskelkirurgi syftar till att korrigera ögats felställning i samband med restriktiv myopati. Indikation är diplopi där prismakorrektion inte anses tillräcklig. Också kosmetisk hänsyn får tagas. Om retrobulbär strålbehandling, orbital dekompression eller peroral steroidbehandling är aktuell ska sådan behandling genomföras före muskelkirurgin, vilken i sin tur görs före eventuell ögonlockskirurgi.

Ögonmuskelkirurgi vid endokrin oftalmopati innefattar främst tillbakaläggning av muskler, ofta med överdoserade mått jämfört med annan skelningskirurgi eftersom ögonmusklerna är fibrotiska och korta. Reoperation kan behövas, men enkelseende uppnås hos de allra flesta.

Inför skelningskirurgi sker handläggningen av ortoptist samt skelningskirurg, båda med erfarenhet av endokrin oftalmopati. I första hand remitteras patienten till närliggande ögonklinik då den endokrina balansen och ögonstatus är stabila och det föreligger kliniskt signifikanta symptom. Remiss till större ögonklinik kan bli aktuellt beroende på tillgång till erfaren ortoptist respektive skelningskirurg.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.5.6.3 Ögonlocksoperation

Rekommendation

349. Förändringar på ögonlocken sekundärt till GO bör ske inom regionfinansierad vård. 1, vårdnivå B.

Utförs vid klinik med vana av ögonlocksoperationer. Är aktuellt efter att ev orbital dekompression i proptosreducerande syfte samt ev skelningsoperation är utförda. De förändringar som kan komma i fråga för korrigering inom regionfinansierad vård är de som uppstått till följd av GO, däremot inte de som bedöms bero på normalt åldrande. Vid svår gränsdragning mellan dessa två rekommenderas att beslut tas som koncensus av flera läkare genom diskussion vid rond på region eller universitetsnivå. Om uttorkningspåverkan finns på kornea, motiverar detta korrigering av ögonlocken. De ingrepp som kan bli aktuella är sänkning av övre ögonlock genom blefarotomi, höjning av nedre ögonlock genom lateral uppsträckning alt inläggande av spacer samt excision av överskottshud och fett.

17.5.7 Tyreoideabehandling

17.5.7.1 ATD på indikationen GO post RAI och operation

Rekommendation

350. ATD kan övervägas vid GO även om det inte finns en aktiv hypertyreos i botten 2, ØOOO, vårdnivå B.

TRAk nivån korrelerar ofta till aktiviteten i ögonen [458] och det är sannolikt att TSH receptorn är involverad i patogenesen av GO. Under ATD minskar också TRAk – men det råder oklarheter kring om detta är en direkt immunomodulerande effekt av ATD eller är en effekt av att hypertyreosen kommer under kontroll. I den initiala fasen av GD dominerar Th1 immunsvaret som medieras av Th1 lymfocyter främst genom interleukin 2 och interferon gamma. Initialt vid GD frisätts kemokiner inne i sköldkörteln, vilket rekryterar lymfocyter in i sköldkörten. Dessa producerar kemokiner lokalt som sedan frisätts till blodet. Vid GD i den hyperthyroida fasen är kemokinnivån förhöjd och behandling med ATD minskar den till skillnad från toxisk knölstruma där det ses ringa förhöja kemokiner och ingen effekt av ATD, vilket tolkats som att ATD kan ha en immunmodulerande effekt och underlättar switchen av Th1 till Th2 i immunsvaret. Också vid GO dominerar Th1 immunsvaret [459], i varje fall initialt.

I Sverige finns en lång tradition om att använda ATD enkom på indikationen GO (utan parallellt syfte att kontrollera en hypertyreos) om TRAk är förhöjt just pga av dessa immunmodulerande egenskaper. Det saknas emellertid randomiserade, prospektiva och retrospektiva prövningar att luta sig mot utöver den kliniska erfarenheten av att det hjälper vissa patienter som förbättras av insatt behandling/ försämras efter utsatt ATD behandling. Evidensen är således svag, men det beror på att det saknas studier, inte att studier är negativa. NAG hypertyreos vill därför inte ta ställning vare sig för eller emot thyrostatika vid GO.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.5.7.2 Målnivå för TSH

Rekommendationer

351. Målnivå för TSH bör vara inom nedre delen av referensintervallet (0,4–1,0 mIU/L). när GO sjukdomen är aktiv och dynamisk 1 ØØØØ Vårdnivå B.
352. När sjukdomen varit stabil länge och är klart inaktiv så kan TSH släppas upp till 0,4–2,0 om patienten har kvarstående L-thyroin supplementeringsbehov 1, ØØØØ Vårdnivå B.

Eftersom TSH receptorn är det starkaste immunologiska antigenet vi känner till vid GO, anses det negativt att TSH glider uppåt, även inom det normala referensområdet. Därför rekommenderar vi att TSH ligger inom den lägre delen av referensen. Det finns dock ingen evidens för att ögonen gynnas av att TSH ska ligga lägre än sitt referensområde, det ökar snarare risken långtidseffekter av ett för lågt TSH [285].

17.5.7.3 Tyreoidektomi

Rekommendation

353. Tyreoidekotomi bör övervägas vid medelsvår/ synhotande endokrin oftalmopati 1, ØØØO vårdnivå B.

Enligt ETA och EUGOGO internationella guidelines från 2016 [11] och EUGOGO från 2021 [15] anses varken tyreostatika eller tyreoidektomi påverka naturalförloppet vid GO. Emellertid så har en retrospektiv case-control studie visat att thyroidektomi inaktiverar ögonen snabbare jämfört med fortsatt ATD behandling även om slutresultatet blir detsamma [460]. 2018 publicerades dock ett studieprotokoll på en prospektiv randomiserad kontrollerad studie som kommer att värdera utfallet för GO om patienten genomgår tyreoidektomi kontra fortsatt ATD behandling [461]. Rationalen är att det kan vara en fördel att ta bort så mycket som möjligt av TSH antigenet och den retning de intratyreoideala lymfocyterna orsakar i immunsystemet. Resultatet från denna studie finns ännu inte publicerat.

Eftersom det samtidigt är av godo att hålla tyreoideafunktionen stabil för ögonen, så har tyreoidektomi en klar plats i behandlingen av GO. Dessutom vill vi minimera risken för recidiv.

17.5.7.4 RAI se också10.1.2

Rekommendation

354. RAI behandling rekommenderas inte till medelsvår/ synhotande aktiv endokrin oftalmopati 1, ØØØØ, vårdnivå B.

RAI har visats medföra en viss ökad risk för utveckling av endokrin oftalmopati [40, 42] framför allt hos patienter som inte tidigare uppvisat GO [42]. Denna risk är ytterligare ökad om patienten röker. I gruppen som redan har en medelsvår/ synhotande aktiv endokrin oftalmopati avråder vi från RAI.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.5.8 Antirökbehandling

Se kapitel 6:1 och 17:3.

17.5.9 Psykosocialt stöd

Rekommendation

355. Patienter med påtaglig GO är i behov av psykosocialt stöd 1, vårdnivå B.

Utförlig rådgivning är nödvändig när behandlingsplanen diskuteras. Patienten ska informeras om att hen kommer att gå en komplex resa till mötes, och olika behandlingsalternativs för och nackdelar ska uttryckligen diskuteras. Hur man svarar på terapin kan inte förutsägas. Patienten ska vara medveten om att ytterligare medicinsk och/ eller kirugisk behandling kan komma att behövas, även om patienten svarar på behandlingen för att återställa utseendet. Detta är dock inte alltid helt möjligt, men betydliga förbättringar kan uppnås.

Patienten kan uppleva betydande påfrestningar genom sitt förändrade utseende. Efter GO rapporterade 61 % av patienterna att deras ögonutseende inte hade normaliserats, 51 % upplevde att deras utseende var onormalt och 37% var missnöjda med sina ögons utseende [462]. Sjukdomsspecifika frågeformulär kan också användas före och efter behandling som orbital dekompression [463]. Även om majoriteten av patienterna förbättrade sitt välmående efter orbital kirurgi, var missnöje kopplat till icke förväntade effekter av kirurgiska vården, återhämtning och utseende. Det är viktigt att patienterna har realistiska förväntningar kring behandlingseffekter. Vårdgivare måste förstå processen kring hur patienterna skapar förväntningar [464]. Osäkerhet om framtiden också spela en roll [465].

17.6 Utremittering från specialistvården

Rekommendation

356. Efter medelsvår eller synhotande endokrin oftalmopati bör utremittering ske till primärvården från endokrinmedicin när sjukdomen är stabil, inaktiv och inte kräver ytterligare åtgärder än ev thyroxin-förskrivning och tårsubstitut 1, vårdnivå B.

Patienten går parallellt på endokrinmedicin och ögon vid medelsvår och synhotande endokrin oftalmopati. Ofta avslutar ögon sina kontroller först när den endokrina oftalmopatin är inaktiv och ingen ytterligare ögonkirurgi ska göras. Endokrinmedicin håller i patienten något längre då TSH nivån vid stabil inaktiv sjukdom kan släppas upp från 0,4–1,0 mIU/L till 0,4–2,0 och ev tyreostatika är det som sist tas bort. Utremittering till primärvården bör förberedas i god tid för patienten då det finns en trygghet att vara kvar inom specialistvården, men utremittering bör göras vanligen efter 3–5 år efter debuten av den endokrina oftalmopatin när sjukdomen inte längre är aktiv, ev kvarvarande symptom är stabila och inga ytterligare åtgärder behövs utöver att följa en kronisk L-thyeoxin behandling.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17.7 Vårdorganisation

Primärvården identifierar och remitterar patienter med endokrin oftalmoapti, ger råd om tårersättning, rökstopp och beskriver svårighetsgraden av endokrina oftalmopati i remissen. Endokrinmedicin tar emot patienten primärt om samtidig hypertyreos/ hypothyreos i övrigt ses patienten primärt på ögonkliniken. Vid endokrin oftalmopati av mild aktivitet och svårighetsgrad kan patienten vara kvar inom vårdnivå B. Vid medelsvår och synhotande endokrin oftalmopati lyfts patienten upp på vårdnivå C, gärna via regional MDK. Patienten handläggs sedan via gemensamma tyreoidea-ögon enheter. Vid behov av diskussion av andra linjens behandling är nationell MDK (vårdnivå D) ett rimligt verktyg. Då den endokrina oftalmopatin blivit inaktiv och ytterligare korrigerande kirurgi behövs kan patienten enbart gå hos endokrinolog inom vårdnivå B. Vid färdigbehandlad lugn stabil endokrin oftalmopati sker överflyttning till primärvården. GO-QoL följs genom hela vårdförloppet och pat har sin kontaktsköterska genom hela specialistvårdförloppet. Då patienten flyttas upp till vårdnivå C tar kontaktsköterska med kompetens inom denna typ av ögonsjukdom över. Den endokrina handläggningen flyttas då också upp till vårdnivå C.

Ur ett patientperspektiv: Att bli sedd utifrån de individuella behoven av stöd i koordinering mellan olika enheter och vårdnivåre uttrycks starkt. Liksom de behov som följer av den individuella funktionsnedsättningen som exempelvis information och anpassningar med hjälpmedel i hem- och arbetsmiljö. Ett behov uttrycks av forkning för nya mätmetoder av synpåverkan, som enbart inte beskriver synnedsättning. Medicinsk uttrycks lindring med autologa ögondroppar eller salvor avseende värk, ljuskänslighet och ögoninflammation som bra.

Rehabilitering vid endokrin oftalmopati är ett eftersatt område där det vore önskvärt med synpedagogisk kompentes. Om syncentralen kan få ett utökat uppdrag vore detta optimalt, men i dagsläget är det primärvårdens rehabiliteringsenhet som bör kopplas in se kapitel 19.3. Regionalt bör dock arbetas för en optimal rehabiliteringsprocess.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

18. Specialkapitel: Pretibialt myxödem

Pretibialt myxödem är en ovanlig hudmanifestation vid autoimmun tyreoideasjukdom [466]. Vanligast ses den vid Graves sjukdom och är då oftast associerad med samtidig oftalmopati [467, 468]. I en studie av patienter med Graves sjukdom påvisades pretibialt myxödem hos 13% av patienterna med svår oftalmopati [469, 470].

De patofysiologiska mekanismerna vid pretibialt myxödem är mindre väl klarlagda. Hög halt av TRAk och lång sjukdomsduration ökar risken för pretibialt myxödem [471-473]. Det lokala myxödemet uppkommer mest frekvent över framsidan av underbenet, vilket gett upphov till namnet pretibialt myxödem, men kan också ses över fötter och tår och sällsynt på andra delar av kroppen som varit utsatta för mekaniskt trycke eller trauma. Exempelvis finns myxödem beskrivet över skuldrorna på en man som arbetade och bar tunga saker med ok, likaså finns beskrivet myxödem över ärrområden orsakade av tidigare brännskada eller kirurgi [474, 475].

Lesionerna är vanligen asymtomatiska och endast kosmetiskt missprydande. Ibland kan engagemang av tår och fötter göra att patienter får svårigheter att använda vissa skor. Ökad svettning över området med ödem är vanligt, samt smärta om inflammation engagerar periostet [467, 471]. Den patofysiologiska mekanismen liknar den som sker vid oftalmopati och involverar TSH-receptorn som orsakar fibroblastaktivering med ackumulering av glukosaminoglykaner i vävnaden. Vid oftalmopati ses glukosaminoglykaner i bindväv och interstitiell substans. Vid dermopati ses glukosaminoglykaner i dermis och subkutan vävnad [471]. Dermopatin börjar med upphöjda vaxiga lesioner över pretibialt område. De är vanligen rodnade, men kan vara hudfärgade eller gulbruna. Eftersom hårfolliklarna blir mer prominenta påminner hudförändringen om apelsinhud eller gris-skinn. Utbredningsområden är vanligen symmetriska. Pretibialt myxödem skiljer sig från annan underbenssvullnad genom att den är ”non-pitting” och inte heller ses pittingödem vid anklar [467, 471]. Utredning med hudbiopsi är ej indicerad om man har typiskt utseende och samtidig oftalmopati [471]. Om utredning skulle starta med att patienten söker för hudbesvären så är påvisande av TRAk obligat, dvs om ej påvisbar TRAK så orsakas ödemet av annan sjukdom såsom venös insufficiens. Diagnosen ska också ifrågasättas om patienten inte har samtidig oftalmopati. Rökning ökar risk för pretibialt myxödem och rökande patienter ska starkt rekommenderas rökstopp, samt erbjudas remiss för rökavvänjning.

Om det pretibiala ödemet är milt behövs ingen specifik behandling och lugnande besked kan ges till patienten då spontan regress vanligen sker över tid. Vid mer uttalat pretibialt myxödem har patienten oftast samtidigt behandlingskrävande oftalmopati vilket leder till kortisonbehandling eller annan immunomodulerande behandling som då också har effekt på myxödemet. Om så inte är fallet och patienten har besvär enbart av myxödem är lokala steroider förstahandsval. Insmörjning av medelstark kortisonkräm varje till varannan kväll med samtidig ”inplastning” (duoderm eller helt enkelt linda plastfolie) över natt har visat god effekt [476]. När hudförändringarna gått i partiell regress kan behandlingsfrekvensen minskas till 2–4 nätter per månad som underhållsbehandling tills dess utläkning. Dagtid minskar användande av stödstrumpa ett ödem och lindrar obehag. Endast i undantagsfall

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

behövs systemisk behandling för enbart myxödemet och då är behandlingsarsenalen den samma som för oftalmopatin.

Långtidsutfall och naturalförlopp har rapporterats i en studie som följt 178 patienter. Av dessa patienter hade 46 % mild dermopati och erhöll ingen behandling och 50 % av dem hade komplett remission efter 17 år. Allvarliga fall som erhöll topikala steroider och/eller andra immunomodulerande behandlingar erhöll inte bättre resultat än milda obehandlade fall. Efter 25 år hade 70 % av milda obehandlade fall och 58 % av de med svårare myxödem som behandlats, partiell eller komplett remission. Svårighetsgraden av Graves sjukdom vid tillkomst av Graves dermopati verkar ha större betydelse för långtidsutfallet jämfört vilken behandling som givits [467].

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

19. Specialkapitel: Långtidskonsekvenser och rehabilitering av hypertyreos

Rekommendationer

357. Rehabilitering bör starta tidigt 1, ØØØØ, vårdnivå A, men kan initieras på vårdnivå B
358. En parallell försäkringsmedicinsk bedömning bör göras 1, ØØØØ, vårdnivå A.
359. En rehabiliteringsplan bör göras som innehåller bedömning, mål, åtgärder och utvärdering 1, ØØØØ, vårdnivå A, men kan initieras på vårdnivå B.
360. Vid sammansatta behov krävs ofta en samordning av rehabiliteringsåtgärderna mellan professioner, verksamheter och huvudmän 1, ØØØØ, vårdnivå A.
361. Rehabiliteringsplanen ingår som en del i ett patientkontrakt tillsammans med uppgifter om fast vårdkontakt. 1, ØØØØ, vårdnivå A, men kan initieras på vårdnivå B.
362. Kodning för upprättande av rehabiliteringsplan AW020, utvärdering av rehabiliteringsplan AW024, Upprättande av sjukskrivnings- och rehabiliteringsplan för återgång i arbete eller annan sysselsättning DV077.

19.1 Bakgrund

Rehabilitering ingår som integrerad del i vård och behandling och tar sin utgångspunkt i de konsekvenser sjukdomen har för patientens totala livssituation. Rehabiliteringen bör utföras utifrån uppsatta mål utgånget från patientens upplevda förmåga, behov och intressen [477].

Enligt Socialstyrelsens definition [478-480] är rehabilitering: ”Insatser som ska bidra till att en person med förvärvad funktionsnedsättning, utifrån dennes behov och förutsättningar, återvinner eller bibehåller bästa möjliga funktionsförmåga samt skapar goda villkor för ett självständigt liv och ett aktivt deltagande i samhällslivet”

Rehabilitering ska integreras i ett så tidigt skede som möjligt i patientens vårdprocess och inte ses som en efterföljande, helt parallell eller separat process. Därför behöver vårdnivå B involveras initialt innan kontakt upprättats inom vårdnivå A. Om rehabilitering är aktuell bör också en försäkringsmedicinsk bedömning göras. Genom att utforma en rehabiliteringsplan ökar möjligheterna till samordning, underlättar kommunikation och ett resurseffektiv arbetssätts med utgångspunkt från patienternas behov. I rehabiliteringsplanen ingår också uppgifter om egenvård [477].

Målet med rehabiliteringsplanen är:

- Att rehabiliteringen ska vara personcentrerad.
- Att rehabiliteringsplanen upprättas individuellt och följs.
- Att rehabiliteringen är en integrerad del av patienternas vård och behandling.
- Att värdering av sjukskrivningsbehov ingår.

Vid starten av rehabiliteringen görs en bedömning utifrån funktionsnedsättningar, aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskränkningar.

Rehabiliteringen avslutas när:

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Rehabiliteringsplanens mål är uppfyllda och den överenskomna tidsperioden uppnåtts.
- Rehabiliteringen kan också avslutas även om målen inte är uppfyllda – om de inte bedöms kunna uppfyllas med ytterligare rehabiliterande åtgärder.

Vid kronisk sjukdom kan upprepade bedömningar göras kring patientens rehabiliteringsbehov.

Rehabiliteringsprocessen sammanfattas i den generiska modellen för rehabilitering [477] https://kunskapsstyrningvard.se

19.2 Kvarstående mentala symptom

19.2.1 Vad all personal som kommer i kontakt med hypertyreos (graves) patienter med kvarstående symptom behöver veta

Om bedömningen tyder på kvarvarande mentala effekter av Graves sjukdom trots normalisering av sköldkörtelhormonfunktionen och adekvat tid för återhämtning:

- Informera att kvarvarande mentala symptom kan finnas. Oftast avtar symtomen gradvis, även om det kan ta tid. Det mesta tyder på att man kan må bra igen. Då kan patienten tidigt börja förstå hälsotillståndet.
- Karaktärisera hälsotillståndet – rör det sig om mental fatigue, ångest, depression? Rör det sig om en begränsning utgången från ögonen?
- Är patienten tyreoidektomerad? Se också kapitel 12.3.
- Använd lämpliga frågeformulär
- Informera patienten om att symtomen kan fluktuera, och att hen kan behöva lära sig att förhålla sig till det.
- Informera patienten om strategier avseende kost, fysisk aktivitet, återhämtning och att planera sin vardag för att hitta balans mellan aktivitet och vila.
- Informera patienten om möjliga åtgärder vid hypertyreos till exempel olika typer av rehabilitering och stöd vid koncentrations- och minnesproblem.
- Informera om vart patienten kan vända sig om symtomen förvärras.

19.2.2 Strategier vid hjärntrötthet för bättre hushållning med energin.

Se specialkapitel 23 samt webbsidan www.brainfatigue.se. Irritabilitet och gråtmildhet kan behandlas med låg dos av antidepressiv medicin, till exempel SSRI, om behov finns. Det är också av värde att förstå att irritabilitet och gråt kan bli bättre när den mentala trötttheten lindras.

19.2.2.1 Initiering av rehabilitering inom specialistvården och vidare rehabilitering i primärvård

Vid ett nyinsjuknande av hypertyreos uppstår en lång rad symptom som nedsätter funktionsförmågan hos en individ. En sjukskrivning blir oftast konsekvensen för de i arbetsför ålder och Socialstyrelsen har utformat ett beslutsstöd [481] för detta i vilket man särskiljer ”ny tyreotoxikos” och ”svår tyreotoxikos”. I det förstnämnda rekommenderas sjukskrivning på

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

heltid upp till 4 veckor, eventuellt med viss partiell sjukskrivning därefter. Vid svår tyreotoxikos beskrivs att arbetsförmågan kan vara nedsatt under lång tid och att man bör överväga arbetsanpassning eller t o m byte av yrke. Svår tyreotoxikos innebär kraftiga symptom och/eller att de behandlingsmetoder som står till buds kommer till korta. Det finns också en patientgrupp som har en eller flera andra sjukdomstillstånd som inte är kopplade till hypertyreos, men som förvärras av den tyreotoxiska situationen och skapar ett mer komplext kliniskt uttryck. Erfarenheten talar för att de allra flesta patienterna återhämtar sig väl inom 3 månader och dessa patienters sjukskrivning kan omhändertas av den behandlande endokrinologen. De patienter som inte återhämtar sig inom 3 månader har större behov av hjälp med sin rehabilitering. Via kontaksjuksköterska i specialiserad vård är det lämpligt att koppla in primärvårdens rehabiliteringsinsatser för att optimera möjligheterna för patienten att återfå sin arbetsförmåga.

19.2.2.2 Primärvårdens resurser för rehabilitering

Specialist i allmänmedicin: Ansvarar för bedömning och koordinering av de olika insatser som behövs och formulerar en rehabiliteringsplan vilken regelmässigt utvärderas och följs upp. Initialt ställningstagande till differentialdiagnostik såsom psykiatriska syndrom, anemi, inflammation, sömn etc. Tar ställning till vidare kontakter enligt nedan, samråcer vid behov med andra specialister t ex psykiatriker eller neurolog, utfärdar sjukintyg och ansvarar för eventuell behandling med psykofarmaka samt behov av samtalsterapi. Allmänläkaren känner ofta till patientens tidigare sjukhistoria – finns psykisk ohälsa, smärtproblematik eller tidigare långvarig sjukskrivning? Vem är denna person som har drabbats av hypertyreos? Vad har närstående för roll i patientens liv och sjukdom? Det personcentrerade förhållningssättet är centralt.

Rehabkoordinator: Håller i kontakterna med arbetsgivaren, Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

Fysioterapeut: Genomför individuella rehabiliteringsinsatser samt arbetsförmågebedömning som ligger till grund för sjukskrivning samt fortsatt inriktning på rehabilitering

Arbetsterapeut: Genomför individuella rehabiliteringsinsatser samt arbetsförmågebedömning ligger till grund för sjukskrivning samt fortsatt inriktning på rehabilitering. Stödjer vid behov patienten att hitta balans i vardagen enligt strategier vid hjärntrötthet.

Samtalsterapeut/psykolog: Kognitiv beteendeterapi för de patienter som behöver mer fokuserad hjälp med till exempel ångest, depression eller sömnproblematik. Det är inte bara Kognitiv beteendeterapi som fungerar, utan det måste anpassas. En psykolog har en vidare förståelse för patientens psykiska mående och kan också göra bedömning av arbetsförmåga utifrån emotionellt mående.

Målet med primärvårdens insatser är att återfå patienten i arbete. I vissa fall kan ett samarbete med företagshälsovården falla sig mer naturligt. Om den sammanlagda sjukskrivningen överstiger 9 månader utan att patienten klarar att återgå till arbete inom

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

överskådlig tid, bör det finnas möjlighet att vidareremittera patienten till en klinik med specialistinriktad rehabilitering.

19.2.3 Specialist-rehabilitering

Specialiserad rehabilitering med multiprofessionellt team som har kompetens av långvariga besvär efter hypertyreos kan behövas när inte primärvårdens insatser räckt till. Specialiserad rehabilitering utreder och behandlar och ger patienten kunskap, strategier och förmåga att hantera livssituationen mer gynnsamt, för att främja långsiktig återhämtning och minimera psykiskt lidande. Specialiserad rehabilitering gör också vid behov bedömning av arbetsförmåga.

19.3 Endorkin oftalmopati

GO har en påverkan på livskvaliteten, även vid mild sjukdom [15] och medför ett signifikant sjukvårdsproblem både avseende direkta och indirekta kostnader [15, 401]. Trots detta är behandlingseffekten begränsad och QoL är vanligtvis påtagligt påverkad under lång tid. Även om QoL är nedsatt också hos patienter med Graves sjukdom, så är QoL ofta mer nedsatt hos de patienter som utvecklar GO [128, 482-490],och i förhållande till andra sjukdomar [482] såsom hos patienter med hjärtsvikt, diabetes eller emfysem [463, 482, 485] eller andra missprydande tillstånd [491]. Också efter GO behandling så rapporterar 61 % av patienterna att deras ögonutseende inte hade normaliserats, 51 % upplevde att deras ögonutseende var abnormt och 37% var missnöjda med sitt ögonutseende [462].

Patienter med uttalad endokrin oftalmopati har kraftigt nedsatt livskvalitet och därför kan en förbättring med autologa serum droppar vara en viktig komponent. Patienter med endokrin oftalmopati tenderar i högre grad att vara representerad i självmordsstatistiken [492] och därför är det viktigt med varje åtgärd som kan förbättra livskvaliteten, liksom ett stödjande team runt patienten såsom kontaktsjuksköterska se 17:2, 23:3, rehabiliteringsteam se 19:2:3 och kombinerade tyreoidea-ögon enheter se 17:4:8

19.3.1 Egenvård

Rekommendation

363. Egenvård vid GO inkluderar tårsubsitut vid främmande kroppskänsla, solglasögon vid ljuskänslighet, högläge av huvudet under natten för att minska periorbital svullnad, åtgärder mot lagoftalmus i form av tejpning, fuktig kammare eller simglasögon 1, ØØØØ, vårdnivå A.

Frekvent användning av tårsubstitut rekommenderas vid gruskänsla/ obehag i ögonen se kapitel 5.3.3 och 17.5.2. Många patienter behöver använda solglasögon även vid mulet väder till följd av sin ljuskänslighet och en del upplever också effekt av dem inomhus. Många förordar glasögon som är mer täckande – dvs minimerar ljusinsläpp både uppifrån och från sidorna. Den periorbitala svullnaden beskrivs ofta värst på morgonen och beror sannolikt på det vågräta läget nattetid. Det rekommenderas att höja huvudändan något på sängen – antingen genom att lägga böcker under sängbenen eller ta en extra kudde – för att minska svullnaden i ögonen i förhållande till resten av kroppen. Vid exoftalmus eller

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

ögonlockstraktion förekommer det att ögonlocken inte kan sluta helt tätt sk lagoftamus. Om det föreligger och patienten samtidigt har oförmåga att skydda hornhinnan via Bells fenomen (det vill säga vända iris uppåt eller nedåt) så kan hornhinnan drabbas av uttorkningseffekter. Patienten vaknar med röda smärtande ögon. En åtgärd är undersöka om patienten kan stänga ögonen helt genom att blunda samt be anhörig observera om ögonen sluter tätt på natten. Om lagoftamus påvisas så kan patienten vara hjälpt av att tejpa ögonen på natten alternativt använda simglasögonen för att öka fuktigheten. Från ögonkliniken kan patienten också få så kallad fuktig kammaren som kan tejpas på framför ögat/ögonen nattetid.

Generellt avrådes från justering av glasögon tills den endokrina oftalmopatin är stabil, se kapitel 17.5.3.

19.3.2 Påfrestning att ha begränsad synfunktion avseende trötthet

Rekommendation

364. En nedsatt ögonfunktion är tröttande och patienten behöver hushålla med sin energi 1, Vårdnivå A.

Att ha nedsatt ögonfunktion innebär att mer energi går åt för att få det ögonmässiga att fungera och många patienter rapporterar att ögonen blir trötta när de suttit en tid framför datorn tex. Att växla uppgifter är viktigt samt att kunna ta vilopaus. Många upplever sig också mer trötta efter ett ögonansträngningspass och för många patienter innebär det en funktionsnedsättning i förhållande till ett heltidsarbete. Sjukskrivning bör ske vid specialiserad ögonenhet. Patienter kan ha nytta av liknande råd som vi angivit vid hjärntrötthet. Se specialkapitel 19.

19.3.3 Sjukskrivning

Synpåverkan vid GO kan ge en mer eller mindre stor funktionsnedsättning i förhållande till ett arbete. Patientansvaret avseende sjukskrivning för GO ligger primärt hos ögonkliniken. Då sjukskrivning till följd av GO tenderar att bli omfattande och långvarig, samt att beslutsstöd saknas för Försäkringskassan, är det viktigt att man skapar en rimlig rehabiliteringsplan för patienten. I detta arbete krävs kontakter med alla parter såsom arbetsgivare, Försäkringskassan samt representanter för vården, och den samverkan är en utmaning. Därför kan det bli nödvändigt att utnyttja primärvårdens kompetens för att få ett helhetsbegrepp om patientens situation och aktivitetsförmåga, se kapitel 19.2.3. Även om ögonproblemen är det största besväret för patienten föreligger en rad andra faktorer som är viktiga för patientens samlade möjlighet att utföra arbete. En ledstjärna ska vara att stödja patienten till deltidsarbete vilket kan underlättas av anpassningar på arbetsplatsen.

19.3.4 Rehabilitering av GO i primärvården

Rekommendation

365. Primärvården är den första rehabiliteringsinstansen vid funktionsnedsättning till följd av endokrin oftalmopati 1, vårdnivå A.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Patienter med GO har sällan så allvarlig synnedsättning att den specialinriktade Syncentralen konsulteras. Om syncentralen fick ett utvidgat uppdrag kan säkert patientens behov även tillgodoses där, särskilt som man har erfarenhet av synproblem. Arbetsterapeuter i primärvården verkar med ett brett helhetstänkande och har möjlighet att ge råd om anpassning av hemmet utifrån en funktionsnedsättning. En individuell kartläggning ligger till grund för råd och anpassningar som till exempel kan röra sig om belysning, placering av möbler och föremål, taktil uppmärkning av delar i hemmet (till exempel spisvred, lådor osv) och föra resonemang om skärmar. Företagshälsovården kan också vara ett komplement i anpassning av arbetsplatsen.

Sömnen blir ofta lidande som en indikator på att en patient mår dåligt. I dessa fall kan primärvårdens läkare bidra med medicinsk rådgivning vilket bör kompletteras med en översyn av sömnvanor.

19.3.5 När patienten inte kan köra bil

Alla har ett eget ansvar och man ska inte köra bil om man inte upplever att man är säker i trafiken. Ofta är man mer lättbländad och det kan vara svårt att köra på natten. Färdtjänst kräver en funktionsnedsättning på minst 3 månader. Enligt lagen får man inte köra bil om man ser dubbelt inom 30 grader. Om man får prisma och ser enkelt med prisma får man köra bil. Minst 0,5 i visus krävs (två ögon). Nydebuterat enkelseende (med ena ögats visus <0,3) kräver 6 månader väntetid. Om man är förare i arbetet tung lastbil och buss kräver 0,8 och minst 0,1 på sämsta ögat.

Man kan få resor till arbetet via Försäkringskassan (ansöka om arbetsresa i stället för sjukpenning).

19.3.6 Hjälpmedel vid ljuskänslighet

När det gäller filterglas som är ljusdämpande eller kontrasthöjande så kan finnas ett hjälpmedelsbehov, som skulle kunna bedömas från syncentralen, men patienterna proriteras inte utifrån graden av synnedsättning. I listor från hjälpmedelscentralen finns nämnt specialglasögon, datorfilterskydd, klockor etc och det är möjligt att det bara får förskrivas av syncentralen. Patienten som har omfattande problem bör få hjälp av arbetsterapeut i primärvården som får undersöka möjligheter. Det finns företag som kan bistå med olika sorters av filter, samt optiker som har ”specialutbildning” i detta sortiment.

19.3.7 Hjälpmedel vid dubbelseende

Rekommendation

366. Patienter med dubbelseende bör träffa en ortoptist 1, ØØØØ, vårdnivå B.

En ortoptist kan bidra med en ortoptisk status samt prismatillpassning. Ofta handlar det om att information/förklaring till varför patienten har begränsad rörlighet i vissa blickriktningar samt som en behandling vid dubbelseende hjälpa till med prisma (eller ocklusion om prismakorrektion inte är möjlig). ”Sjörövarlappar” kan också köpas på apotek.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

19.3.8 Hjälpmedel vid synnedsättning

Syncentralen tar i de flesta fall emot patienter med en bästa synskärpa på 0,3 och därunder. Därifrån kan patienterna få ta del av hjälpmedel som underlättar livet. Remiss behövs oftast från ögonläkare.

19.3.9 Psykosocialt stöd

Rekommendation

367. Kontaktsjuksköterskan med samtidig god kunskap om GO bör följa patienten genom hela vårdprocessen vid medelsvår eller svår GO 1, ØØ○○, vårdnivå C.

Kontaktsköterskan roll och teamarbetet med endokrinolog, ögonläkare och primärvård blir allt mer tydlig för patienter med en omfattande funktionsnedsättning till följd av GO. Kontaktsköterskan bör vara väl förtrogen med risken för psykiatrisk pålagrad sjuklighet liksom den ökade risken för suicid som föreligger i patientgruppen [492] och lyfta frågeställningen till läkare i teamet för vidare handläggning och åtgärd. För patientinformation vid långtidseffekter av Graves sjukdom och rehabilitering se kapitel 24.6.24 och för hjärntrötthet se kapitel 24.6.25.

Remissversion

20. Specialkapitel: Läkemedelsorsakad hypertyreos

20.1 Jodinnehållande läkemedel

Rekommendationer

368. Jodinducerad hypertyreos motiverar inte rutinmässig tillförsel av tyreostatika 1, ØØ○○, vårdnivå B
369. Tyreostatika ges beroende på svårighetsgraden av hypertyreosen och underliggande sjukdomar hos patienten 1, ØØØ○, vårdnivå B
370. Profylatisk tyreostatikabehandling kan övervägas till patienter med:
    a. stor risk att utveckla jodinducerad hypertyreos
    b. underliggande hjärtsjukdom
    c. tumörsjukdom där induktionen av hypertyreos kan fördröja behandling 1, ØØ○○, vårdnivå B.

Tillgång till jod är nödvändigt för en normal sköldkörtelfunktion. Det rekommenderade dagliga intaget av jod för icke-gravida individer är 150 ug [493]. Sköldkörtelns autoregulering skyddar körteln mot förändringar i tillgången på jod. Efter exposition av en högre dos jod, förhindrar den normala autoregulationen utveckling av hypertyreos, genom blockering av oxidering och organifiering, och först när nivåerna av jodid normaliserats i körteln återupptas tyreoideahormonsyntesen. Patienter med autonom multinodös struma/autonomt toxiskt adenom eller en subklinisk Graves sjukdom kan sakna autoreglering och till följd av excessiv hormonsyntes utveckla hypertyreos och tyreotoxikos (så kallad jod-Basedow) [302].

Jodinducerad hypertyreos kan uppstå efter tillförsel av radiologiska kontrastmedel. De flesta jodkontrastmedel innehåller cirka 300 mg jodid/ml vilket motsvarar 30 ug fritt jodid, eller 7000 ug fritt jodid/undersökning [302]. Men även tillförsel av jodinnehållande läkemedel som amiodaron (se nedan) kan utlösa en hypertyreos. Jod ingår även i en del kosttillskott som algpreparat och i vissa vitaminpreparat. I en del fall rör det sig om betydligt högre doser än det rekommenderade dagliga intaget. Jod används också för desinfektion inom t.ex. obstetriken, för behandling av dermatologiska tillstånd och som en delkomponent i slemlösande preparat. Även dessa läkemedel kan medföra störningar av sköldkörtelfunktionen.

De kliniska manifestationerna och laboratorieproverna (lågt S-TSH, högt T4 och/eller T3) vid jodinducerad hypertyreos är likartad andra former av hypertyreos. I de flesta fall är jodexponering uppenbar. Ibland utförs en skintigrafi för att differentiera mellan Graves sjukdom och autonom multinodös tyreoida sjukdom från tyreoidit, men skintigrafi visar ofta ett lågt upptag till följd av jodexponering, som också hämmar upptaget av technetium. Skulle en skinitigrafi utföras på en patient med misstänkt Graves eller autonom tyreoideasjukdom och befinnas vara oväntat lågt och anamnesen avseende jodexposition är oklar kan eventuellt jod i urinen bestämmas [494].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Ifall jodtillförseln avbryts är jodinducerad hypertyreos självbegränsande och varar 1–18 månader, dock sällan mer än 3 månader. Underliggande multinodös tyreoideasjukdom är vanligare hos äldre vars manifestationer av hypertyreos kan vara svårare att upptäcka och det är dessutom vanligare med underliggande hjärtsjukdom. Speciellt hos äldre patienter är jod-inducerad hypertyreos därför viktigt att misstänka. Jodinducerad hypertyreos uppstår mycket sällan hos patienter med en tidigare normal sköldkörtel [495].

Kronisk jodbrist ökar prevalensen av multinodös tyreoideasjukdom och jodtillförsel till patienter från sådana områden har traditionellt associerats med ökad uppkomst av jodinducerad hypertyreos [328].

I en studie från Tyskland av 788 patienter som genomgått coronarangiografi utvecklade 0.25% overt hypertyreos [496]. I två andra studier av patienter som erhållit jodkontrastmedel utvecklade 2 respektive 1,9 % subklinisk hypertyreos [497, 498]. Jodinducerad hypertyreos är således ovanligt och motiverar inte rutinmässig tillförsel av tyreostatika.

För patienter som löper stor risk att utveckla jodinducerad hypertyreos eller för patienter med underliggande hjärtsjukdom kan profylaktisk tyreostatikabehandling dock övervägas, liksom för att minska risken för fördröjning av behandling av tumörsjukdom till följd av hypertyreos, som inducerats av jodkontrastmedel. Inför röntgenundersökning hos patienter med känd struma och/eller subklinisk hypertyreos, vid underliggande hjärtsjukdom eller planerad utredning av tumörsjukdom kan behandling med tyreostatika övervägas; tiamazol 20 mg dagligen i 2 veckor med början dagen före röntgenundersökning [499].

Vid overt jodinducerad hypertyreos ges behandling med enbart betablockerare eller i kombination med tyreostatika beroende på svårighetsgraden av hypertyreosen och underliggande sjukdomar hos patienten. Förslagsvis ges tiamazol 20–40 mg/dag, uppdelat på två doser. Vid jodinducerad hypertyreos kan en viss resistens mot tyreostatika finnas. Även behandling med perklorat kan övervägas (se nedan under hypertyreos vid amidoaronbehandling). Om möjligt ska ytterligare jodtillförsel undvikas.

20.2 Amiodaroneinducerad tyreotoxikos

Rekommendationer

371. Akuta åtgärder bör vid amiodaroninducerad tyreotoxikos (AIT) återkommande övervägas, speciellt hos äldre patienter och/eller vid en nedsatt vänsterkammarfunktion. 1, ØØ◯◯, vårdnivå B.
372. Patienter med AIT och försämring av vänsterkammarfunktionen eller uttalad underliggande hjärtsjukdom och patienter med medikamentellt behandlingsrefraktär tyreotoxikos, bör utan fördröjning diskuteras avseende total tyreoidektom i ett multidisciplinärt team bestående av endokrinolog, kardiolog, anestesiolog och erfaren endokrinkirurg. 1, ØØ◯◯, vårdnivå C.
373. AIT hos patienter med livshotande arytmier eller kritisk sjukdom med dålig prognos rekommenderas fortsätta med amiodarone. Patienter med AIT II utan livshotande

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

arytmier, kan också kvarstå på amiodarone, vilket dock kan förlänga tiden till uppnådd euthyroidism, och eventuellt även öka risken för recidiv av tyreotoxikos. Beslut om att fortsätta eller utsätta amiodarone bör fattas gemensamt av endokrinolog och kardiolog. 2, ØØ○○, vårdnivå B.

374. För de flesta patienter med AIT I rekommenderas högdos tyreostatika och, eftersom effekten av sådan terapi vid jodöverskott i tyreoidea är nedsatt bör även 4–6 veckors tillägg av kaliumperklorat övervägas. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
375. Vid AIT II av måttlig till allvarlig grad rekommenderas kortison som förstahandsbehandling. Beslut att behandla lindrigare och subkliniska former bör tas med hänsyn till underliggande kardiologisk sjukdom och i nära samråd med kardiolog. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
376. Akut tyreoidektomi bör övervägas vid allvarlig och behandlingsrefraktär AIT (oberoende av vilken typ av AIT). 2, ØØ○○, vårdnivå B.
377. För patienter med suspekt AIT av bland- eller obestämbar form bör behandling inledas med tyreostatika och ev kaliumperklorat. Kortison kan också ges initialt eller insättas efter 4–6 veckors behandling med tyreostatika och utebliven förbättring. 2, ØØ○○, vårdnivå B.
378. Vid en överfungerande sköldkörtel och behov av fortsatt terapi med amiodaron rekommenderas elektiv total tyreoidektomi alternativt utslagsbehandling med radioaktiv jod, såsom vi andra former av spontan hypertyreoidism. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
379. Om behovet av definitiv terapi inte är akut, bör eutyroidism eftersträvas innan tyreoidektomi genomförs. 2, ØØ○○, vårdnivå B.
380. Diagnoskod för amiodarone orsakad tyreotoxikos bör sättas som E06.4, T88.7.

Amiodaron är ett effektivt klass III antiarytmikum som är indicerat både vid kammartackykardier och förmaksflimmer, och som dessutom är verksamt vid hjärtsvikt. Amiodarone, ett bensofuranderivat, som består till 37 % av jod, kan genom sitt höga jodinnehåll inducera såväl hypotyreos som tyreotoxikos [500]. Speciellt den tyreotoxikos som kan uppkomma är svårbehandlad. Tillståndet kan dessutom debutera mycket lång tid efter det att behandling med amiodaron avslutats, varför associationen till amiodaron lätt förbises [501].

Behandlingstiden för amiodaron är ofta lång med en daglig underhållsdos på 200–600 mg. Amiodarone är lipofilt vilket innebära att stora depåer ansamlas i kroppens vävnader och elimineras via levermetabolism därefter mycket långsamt via gallan. Halveringstiden blir därmed mycket lång, 20–100 dagar. Från fr.a. fettväven sker en stor omsättning till cirkulationen, där koncentrationen av jodid kan ligga 50–100 gånger högre än vad som är fallet vid det rekommenderande dagsintaget av jod på 150–200 ug/dag. Behandling med amiodaron medför således att mångfalt högre nivåer av jod når sköldkörteln än normalt [502].

Jod är substrat för tyreoideahormonsyntesen och transporteras aktivt in i sköldkörtelns follikelceller där det organifieras till tyrosylrester i tyreoglobulin. Efter exposition av en högre dos jod, förhindrar den normala autoregulationen utveckling av hypertyreos, genom

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

blockering av oxidering och organifiering, och först när nivåerna av jodid normaliserats i körteln återupptas tyreoideahormonsyntesen. Blockeringen, den s.k. Wolff-Chaikoff-effekten har tolkats som en skyddande effekt mot den potentiellt toxiska jodiden. Efter några dagar sker normalt en nedreglering av upptaget av jodid till körteln genom att jodtransportören, NIS, inaktiveras, vilket medför att jodidkoncentrationen i körteln sjunker och hormonsyntesen kan återupptas. Störningar i autoregulationen kan påverka tyreoideafunktionen [302].

Patienter med autonom multinodös struma/autonomt toxiskt adenom eller en subklinisk Graves sjukdom kan sakna autoreglering och till följd av excessiv hormonsyntes utveckla hypertyreos och tyreotoxikos (s.k. jod-Basedow). Vid en underliggande autoimmun tyreoidit medför en utebliven "escape" från Wolff-Chaikoff-effekten att patienten i stället utvecklar en hypotyreos. 14-18% av alla amidaronbehandlade patienter drabbas av någon form av tyreoideadysfunktion [502]. I länder med högt jodintag är hypotyreos vanligare, medan tyreotoxikos oftare ses i länder med lägre intag av jod. I Sverige är amidaroninducerad tyreotoxikos cirka 3 gånger vanligare än hypotyreos [302].

Förutom den farmakologiska effekten av hög jodtillförsel, har amidaron direkta effekter på tyreoidea. Amidaron blockerar genom hämning av 5´-dejodinas, den perifera konverteringen av T4 till T3, vilket medför högre koncentration av FT4, lägre nivåer av FT3 och initialt även högre nivå av TSH. Amidaron blockerar också den T3 nukleära receptorinbindning vilket medför lägre expression av vissa gener och har dessutom en direkt toxisk effekt toxiskt effekt på tyreoidea, vilket kan resultera i en destruktionstyreoidit [501].

20.2.1 Förväntade effekter

Hos patienter med en normal underliggande tyreoideafunktion stiger ofta serumnivåerna av FT4 med 20–40 %, medan FT3 sjunker med upptill 30%, under den första månaden av behandling med amidaron. Som ett resultat av Wolff-Chaikoff-effekten stiger S-TSH samtidigt ofta till en nivå strax över referensområdet [10]. Efter några månader brukar sedan TSH normaliseras, medan förändringar i FT4 (lätt förhöjt/hög-normalt) och för T3 (lätt sänkt/låg-normalt) kan kvarstå. Trots dessa förändringar ter sig patienterna oftast kliniskt eutyreoida.

20.2.2 Två olika former av amidaroninducerad tyreotoxikos (AIT)

Vid underliggande tyreoideasjukdom, som autonom multinodös struma och latent Graves sjukdom kan således autoregleringen vid hög jodtillförsel vara defekt och jodöverskottet medför en ökad substrattillförsel resulterande i en ökad tyreoideahormonproduktion. Den typ av amidaroninducerad hypertyreos som förekommer hos predisponerade individer benämns AIT I [503], medan AIT II förekommer hos individer utan predisponerande faktor och är en destruktionstyreoidit med utsvämning av tyreoideahormoner till cirkulationen. I förlängningen ses ibland hos dessa patienter en fibros-omvandling av körteln med utveckling av permanent hypotyreos [504, 505].

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Jodbrist, som föregått behandlingen med amidaron, är en predisponerande faktor för typ I. Under de senaste 25 åren har amidaroninducerad destruktionstyreoidit, typ II, ökat i prevalens, eventuellt beroende på en minskad jodbrist [506].

20.2.3 Klinisk bild

AIT kan aggravera underliggande hjärtsjukdom och skapa en livshotande situation. Ökad morbiditet och mortalitet ses speciellt hos äldre patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. För patienter med låg vänsterkammarfunktion kan mortaliteten vara så hög som 30–50 % [507, 508].

Vanliga debutsymptom vid AIT innefattar sämre arytmikontroll, excacerbation av ischemisk hjärtsjukdom, oro, oförklarlig viktnedgång och låggradig temperaturstegring [500]. Då amiodaron har betablockerande egenskaper ses vanligen inte adrenerga manifestationer som takykardi eller tremor, vilket kan maskera tillståndet.

Anamnesupptagningen bör innefatta: hereditet för autoimmun sjukdom, samt tidpunkt för påbörjad amiodaronterapi (för uppskattning av ungefärlig kumulativ dos). I utredningen bör även ingå: rutinprover, FT4 och FT3, TSH, TPO-ak, TRAk, CRP (eventuellt IL-6 som fr.a. är förhöjt vid AIT II), EKG och eventuellt skintigrafi.

Förekomst av TRAk-titer talar för Graves sjukdom och därmed för AIT I. Vid struma eller autonomt noduli uppkommer AIT vanligen några månader efter påbörjad terapi med amiodaron, medan AIT II vanligen infaller betydligt senare: i en studie efter en median behandlingstid med Amiodarone i 30 månader [509].

Vid destruktionstyreoidit saknas spårjodsupptag, men under pågående behandlingen med amiodaron är den ökade serumkoncentrationen av jodid tillräcklig för att blockera spårjodsupptaget och undersökningen bidrar då inte till att differentiera mellan AIT I och II. Däremot, talar ett normalt eller förhöjt upptag, efter avslutad amiodaronebehandling, för typ I.

Undersökning med ultraljud kan ge information kring knölar i sköldkörteln vilket kan tala för AIT I och en normal undersökning talar mer för AIT II. Undersökning med färgdoppler kan genom förekomst av ökad respektive minskad vaskularisering av tyreoidea bidra till distinktion mellan typ I och typ II [510, 511], men förutsätter en erfaren ultraljudsundersökare.

Diagnosen AIT har vanligen ökade nivåer av FT4 och FT3 och ett supprimerat S-TSH. I enstaka fall av samtidig grav non-tyroidal illness kan FT3 vara normalt [512]. De absoluta nivåerna av FT4 och FT3 tenderar att vara högre vid AIT I än II, men har inget diskriminerande värde [506].

20.2.4 Behandling vid AIT

AIT är ett ofta svårbehandlat tillstånd. Patienten kan dessutom insjukna upp till ett år efter det att behandling avslutats, varför sambandet med amiodaron lätt förbises. Det kan även vara svårt att skilja AIT I och II åt, som uppvisar en likartad klinisk bild, men som ska behandlas helt olika. Därtill förekommer ofta blandformer.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Vid uppkomst av tyreotoxikos bör om möjligt terapin med amiodaron, efter kontakt med behandlande kardiolog, avbrytas, eller åtminstone dosminskas. Beslut att fortsätta eller avbryta behandlingen med amiodaron baseras på en sammanvägning av fördelen med att undvika livshotande arytmier, nackdelen av att utsätta patienten för fortsatt förhöjda koncentrationer av tyreoideahormoner och på typen av AIT. Handläggning bör ske i samråd med endokrinolog [10]. Patienten bör erhålla patientinformation se 24.6.26.

20.2.4.1 AIT I

Patienter med AIT I svarar vanligen på tyreostatika, men effekten kan vara långsam, sannolikt beroende på stora mängder jod som lagrats i körteln. Vid uttalad tyreotoxikos är en vanlig begynnelsedos av tiamazol 3–4 st x 2, det vill säga 30–40 mg/dag (eller 200–300 mg propyltiouracil, PTU). Tillägg av kaliumperklorat, som blockerar ytterligare jodupptag i körteln, är ofta indicerat, och ges i en dos som inte överstiger 1 g/dag. Kaliumperklorat finns som apoteksberedning Ex tempore (100 ml x 1/dag, 1 %-ig lösning i vatten, 3 x 1000ml, fyra uttag). De höga doserna tyreostatika ökar risken för biverkningar och även vid kaliumperklorat kan agranulocytos liksom aplastisk anemi uppkomma, varför blodbilden bör monitoreras varannan vecka. Det finns en risk för benmärgspåverkan och därför bör behandlingen inte pågå länge – vanlig behandlingstid är 4–6 veckor. Patienter ska instrueras om att ge akt på sådana symptom, och LPK och neutrofila bör kontrolleras regelbundet, särskilt eftersom parallell behandling med tyreostatika är vanligt [215, 502]. Tidigast efter 3 veckor ger behandlingen med tyreostatika och kaliumperklorat effekt och bör sedan fortgå minst 1–2 veckor. Tyreoideastatus följs på veckobasis och när nivån av FT4 är vid övre referensvärdet avslutas behandlingen med perklorat. Patienten måste fortsätta med tyreostatika i nedtrappande dos till dess koncentrationen av FT4 närmar sig mitten av referensområdet, alternativt TSH börjar stiga [302]. För patienter som inte svarar på fyra veckors kombinationsbehandling med tyreostatika och perklorat rekommenderas tillägg av prednisolon 30–40 mg/dag (ev kan högre doser behövas upp till 60 mg), vilket sedan trappas ned med 5 mg/vecka. En studie av Martino och medarbetare jämförde behandling med enbart metimazol, metimazol och kaliumperklorat, respektive placebo och visade att endast kombinationsgruppen kontrollerade alla hypertyreosfallen [513]. Vid uttalad tyreotoxisk bild är ett alternativ till ovanstående regim att redan från början lägga till kortisonbehandling.

Om amiodaron seponeras kan ett behov av betablockerare uppkomma (se ovan). Patienter som istället kvarstår på amiodaron kommer också att behöva fortsätta med tyreostatika. Total tyreoidektomi är ett alternativ för dessa patienter, efter uppnådd eutyreoidism.

För patienter som är terapiresistenta kan tyreoidektomi vara nödvändig. I en jämförande studie mellan medicinsk och kirurgisk behandling var kardiovaskulär och total dödlighet lägre i den kirurgiskt behandlade gruppen [514].

Om patienten med typ I tyreotoxikos har ett tillräckligt spårjodsupptag är det möjligt att behandla med radioaktiv jod. I en studie av 14 patienter kunde 12 framgångsrikt återuppta amiodaron-behandlingen efter att sköldkörteln slagits ut med radioaktiv jod [515]. Oftast är dock, på grund av lågt spårjodsupptag, radiojodbehandling inget alternativ förrän 6–12 månader efter avslutad behandling med amiodaron.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

20.2.4.2 AIT II

Trots att AIT II oftast är ett självbegränsande tillstånd och emellanåt av lindrigare karaktär, kan underliggande hjärtsjukdom förvärras. AIT II svarar i regel väl på kortisonbehandling med prednisolon 30–40 mg dagligen, även om patienten kvarstår på behandling med amiodaron. Viss förbättring av tyreotoxikosen ses vanligen redan efter en vecka. Patienten får sedan fortsätta med kortison-behandling som trappas ned under 2-3 månader baserat på klinisk och eller biokemisk eutyreoidism [516], men längre behandlingstider kan krävas. Vid långtidsbehandling med kortison (motsvarande minst 5 mg Prednisolon/dag i minst 3 månader) bör patienten erhålla kalcium och D-vitamin; dessutom bör för patienter med tidigare lågenergifraktur eller med T-score ≤-1 SD benspecifik behandling överägas).

AIT II är i regel självbegränsande, men kan recidivera [506]. Efterhand kan hypotyreos utvecklas och tyreoidastatus bör nogsamt monitoreras. Vid hypotyreos ges tillägg av tyroxin. Behandlingen kan vid lättare tyreotoxikos och misstanke om AIT II inledas med enbart kortisonbehandling, men vid uttalad klinisk bild (med eller utan misstanke om typ II) inleds behandlingen med tyreotatika, kaliumperklorat och kortison alternativt, med, efter en månads behandling, tillägg av kortison vid utebliven påtaglig förbättring [10].

Patienter med tyreotoxikos typ II som inte svarar på kortisonbehandling bör tyreoidektomeras [10].

20.2.5 Behandling av AIT när orsaken till tyreotoxikosen är oklar

Ibland förekommer blandformer av typ I och II och emellanåt går genesen till tyreotoxikosen inte att fastställa. I sådana fall finns två möjliga behandlingsalternativ. Antingen ges tyreostatika och perklorat, enligt ovan, och vid utebliven biokemisk förbättring efter 4–6 veckor tillägg av kortison under antagandet att tyreotoxikosen även betingas av en komponent av destruktionstyreoidit. Det andra alternativet är att redan från början addera kortison till tyreostatika- och perkloratbehandling, men då riskerar man att i onödan utsätta en hjärtsjuk patient för kortisonterapi [10].

20.2.6 Tyreoidektomi

För patienter med AIT, framför allt typ I, kan total tyreoidektomi användas som definitiv terapi, som alternativ till radiojodbehandling. Särskilt för de patienter som måste fortsätta sin behandling med amiodaron, och för de patienter som uppvisar allvarliga biverkningar på medikamentell behandling.

Akut tyreoidektomi kan vara livräddande för patienter med AIT och försämring av vänsterkammarfunktionen och för patienter med AIT och grav underliggande hjärtsjukdom (såsom arytmogen högerkammardysplasi) eller maligna arytmier.

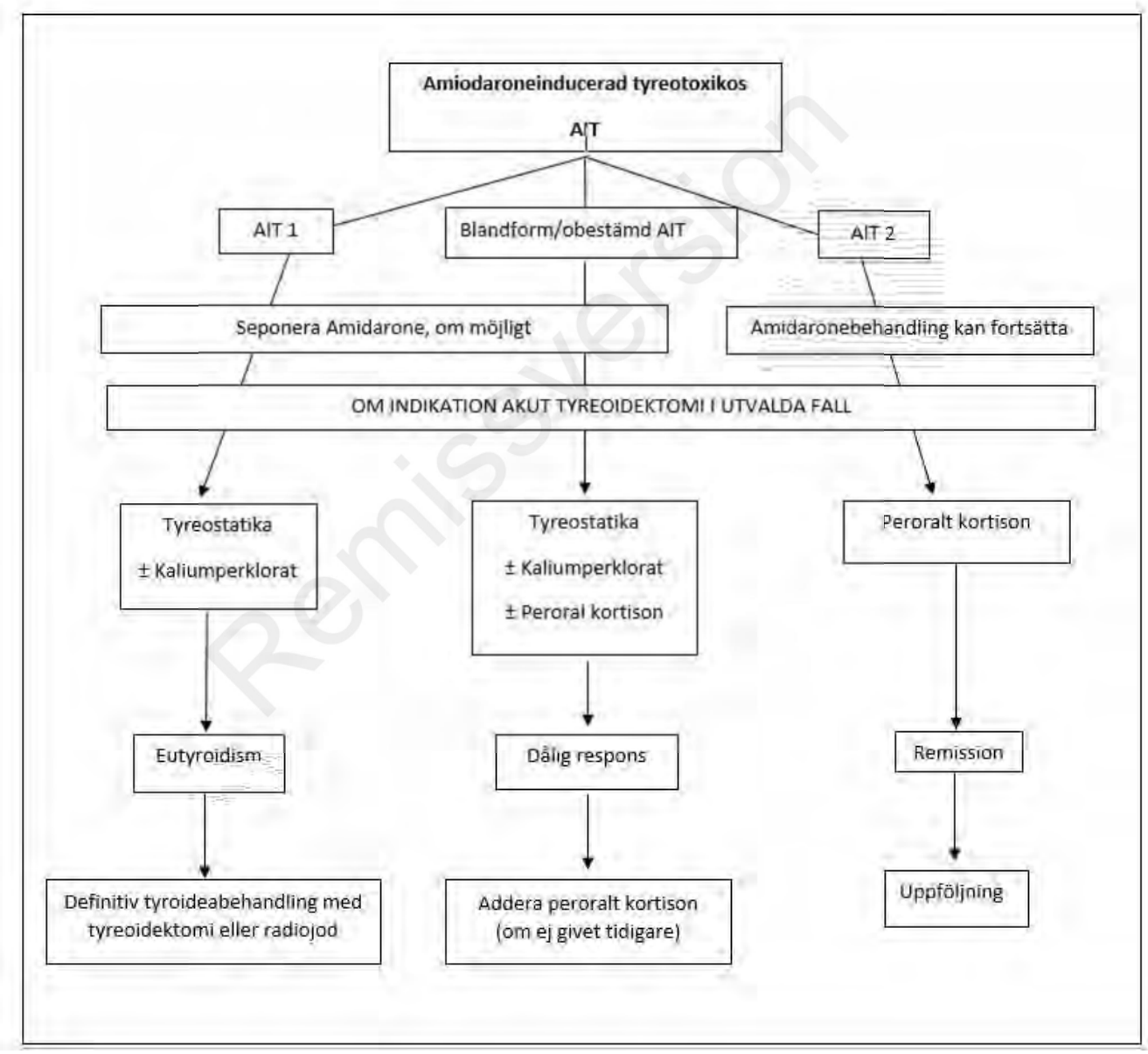
Vid optimala operationsförberedelser, med tillförsel av kortison och betablockerare, kan operationsrisken minskas. Överlag är en eutyroid operationspatient att föredra, men inte alltid möjligt att uppnå. Plasmaferes kort före operationen kan övervägas [517]. Vid operation av hyperthyroid AIT patient bör vårdnivå C övervägas.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

20.2.7 Allmänna synpunkter

Innan behandling med amiodaron bör patienten om möjligt, vilket inte alltid är fallet i akutsituationer, utredas avseende tyreoida (anamnes, palpation, S-TSH, FT4 och FT3, TPO-ak, TRAk och eventuellt skintigrafi). Om tyreoidasjukdom påvisas bör indikationen för amiodaron noga prövas, men vid stark indikation är det om möjligt en fördel om en autonom multinodös struma eller ett autonomt adenom kan behandlas profylaktiskt, exempelvis med radiojod, innan amiodaron-behandlingen påbörjas.

Även om de flesta patienter som behandlas med amidaron förblir eutyreoida, bör alla patienter med pågående amiodaronbehandling följas med thyreoideaprover var 3-4:e månad och sedan minst ett år efter avslutad behandling.



Figur 7. Algoritm för amiodaroninducerad thyreoidit.

20.3 Litium

Rekommendationer

381. Patienter som behandlas med litium bör var 6:e månad monitoreras avseende sin tyreoidafunktion. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
382. Litiuminducerad hypertyreos betecknas med specifik diagnoskod och T88.7.

Litium är framför allt känt för att kunna orsaka hypotyreos, men litium har även rapporterats kunna ge hypertyreos och ibland thyreoidit. Såväl Graves sjukdom som toxisk multinodös struma har beskrivits vid hypertyreos i samband med litiumbehandling. I två retrospektiva studier har frekvensen av hypertyreos varit 2–3 gånger högre än i den allmänna befolkningen [518, 519]. Patienter som behandlas med litium bör var 6:e månad monitoreras avseende sin tyreoidafunktion [8]. Behandlingen av litium-associerad hypertyreos styrs av orsaken till hypertyreosen.

20.4 Immunologisk terapi

Rekommendationer

383. Patienter som behandlas med immunologisk terapi, så som interferon eller checkpointhämmare bör fortlöpande monitoreras avseende sin tyreoideafunktion. Vid uppkomst av hypertyreos bör denna utredas och vid behov behandlas. 1, ØØ○○, vårdnivå B.
384. 386.Hypertyreos inducerad av immunterapi DRG kodas med specifik diagnos för etiologi och T88.7.

20.4.1 Interferon

Immunterapi med interferon har visats kunna inducera autoimmun tyreoidit med såvä hypotyreos som tyreotoxikos, fr.a. hos predisponerade individer, men även fall med hypertyreos av Graves typ finns beskrivna [520].

20.4.2 Övrig Immunomodulerande terapier vid malignitet

Moderna framsteg *inom cancerbehandling innefattar bland annat immunotera*pi och används numera i rutinsjukvård. Revolutionen inom immunoterapin baseras fr.a. på monoklonala antikroppar som specifikt blockerar kritiska steg i styrningen av immunsystemet och benämns checkpointhämmare. Sådana kritiska steg omfattar bland annat cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4 (CTLA-4) och programmed cell death protein 1 (PD-1) som dämpar normal T-cellsfunktion. Genom att påverka dessa steg med monoklonala antikroppar (exempelvis blockerar ipilimumab, tremelimumab, pembrolizumab, nivolumab och pidilizumab CTLA-4 och vid behandling med Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab (PD-1) förblir T-cellerna aktiva, vilket resulterar i destruktion av cancerceller. Nackdelen är dock att T-cellerna inte bara känner igen tumörantigen, utan även självantigen, och orsakar därmed ett flertal biverkningar. Om antikroppar mot CTLA4 och PD-1/PD-L1 kombineras ökar risken för biverkningar av grad 3–4 till cirka hälften vid en hög (3 mg/kg) och 1/3 vid låg (1 mg/kg) ipilimumabdos. Om anti-

Remissversion

CTLA4 används direkt efter avslutad anti-PD-1/PD-L1 har en ökad risk för biverkningar beskrivits, jämförbar med risken vid kombinationsbehandling.

Denna typ av behandling har således associerats med ett flertal endokrinopatier som hypofysit, typ 1 diabetes och tyreoidearubbningar, innefattande såväl hypertyreos, ibland subklinisk, som hypotyreos och destruktionstyreoidit, alla rubbningar med såväl overta som subkliniska tillstånd [521]. Uppkomst av Graves sjukdom är sällsynt [522], men har liksom autoimmun tyreoidit och Graves oftalmopati även beskrivits [523].

Vid behandling var tredje, var fjärde eller var sjätte vecka tas prover inför varje behandling. Efter behandlingens avslutande rekommenderas provtagning (baslinjeprover) 1gg/månad under 6 månader. Vanligen räcker betablockare som behandlingen vid tyreotoxikos. I svårare fall av hypertyreos bör endokrinolog bedöma om det finns behov av vidare utredning ned skintigrafi samt om tyreostatika bör ges. I vissa fall kan också insättning av en måttlig dos steroider under kortare tid, till exempel prednisolon 0,5–1 mg/kg dagligen övervägas, särskilt vid thyroiditer. Om tyreostatikabehandling och/eller steroidbehandling är indicerad rekommenderas utsättning av checkpointhämmarbehandlingen [524].

20.4.3 Alemtuzumab

Alemtuzumab är en anti-CD52 monoklonal antikropp som används i behandlingen av skovvis förlöpande multiple skleros (MS). Vanliga biverkningar är utveckling av autoimmun sjukdom varav Graves sjukdom är en av de vanligaste manifestationerna, men även destruktionstyreoditer förekommer [525].

Sköldkörtelrubbning drabbar cirka 20–30 % av patienterna som erhåller alemtuzumab för MS, och i 60–70 % utgörs sköldkörtelrubbningen av Graves sjukdom. Förloppet av Graves sjukdom vid behandling med alemtuzumab är inte välbeskrivet, men förfaller vara mindre aggressivt än i det konventionella fallet och patienterna svarar vanligen på tyreostatika medan definitiv terapi mera sällan behöver tillgripas [526]. Under de tre första åren med behandling med alemtuzumab ökar den årliga incidensen att insjukna i sköldkörtelrubbning för första gången. Under uppföljning ökar prevalensen till 30%. Vanligen inträffar debuten av sköldkörtelrubbning inom 6–61 månader efter den initiala administrationen av läkemedlet [527].

Innan behandlingen påbörjas och därefter var 3 månad till och med 48 månader efter den sista infusionen rekommenderas vanligen att sköldkörtelprover bör kontrolleras.

Remissversion

21. Specialkapitel: Sekundär hypertyreos och andra ovanliga orsaker till hypertyreos

Rekommendation

385. Ovanliga orsaker till hypertyreos som TSH-producerande hypofystumör, gravida patienter med tyroidea hormonresistens, hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion, fetal och neonatal tyreotoxikos, ektopisk produktion och non-autoimmune TSH sekretion bör utredas och behandlas på universitetssjukhusnivå 1 ØØØØ, vårdnivå C.

21.1 Sekundär hypertyreos – TSH producerande hypofystumör

TSH producerande hypofystumör (TSHom) är sällsynta tumörer och sekundär hypertyreos är en mycket sällsynt orsak. Svenska data visar att incidensen är 0,15 per 1 miljon invånare, med en prevalens på 2,8 per 1 miljon [23, 528]. Basen för TSHom är att patienten uppvisar ett TSH som inte är lågt i kombination med ett för högt FT4, sk inappropriate TSH sekretion. Andra vanligare diagnoser som kan ge samma provkonstellation ska först utredas såsom laboratorieinterferens och genetiska tillstånd som dysalbumineisk hypertyroxinemi och tyroidea hormonresistens (RTH). Utredningen beskrivs utförligt i Tjörnstrand *et al* [529]. Den slutliga diagnosen kräver ofta att autonom TSH-produktion påvisas. TSHom utredning beskrivs i det nationella vårdprogrammet för hypofystumörer från 2021. Se webbplatsen för Regionala cancercentrum i samverkan.

Utredningen är komplex och bör genomföras på universitetssjukhusnivå med viss erfarenhet av dessa sällsynta tumörer eftersom incidentalom i hypofysen är mycket vanligare än en TSH producerande tumör. Nya spännande data finns också kring Ga-DOTATOC PET undersökning vid TSHom [530].

21.2 Tyreoidea hormonresistens och graviditet

RTH är egentligen ingen hypertyreos eftersom den förhöjda nivån av perifera tyreoideahormoner är en adekvat adaptation till en mutation i TSH receptorns β-kedja. TSH är också normalt [531]. Den situation som är relevant för hypertyreos är dock den inverkan som en mamma med RTH kan ha på fostret under graviditet. RTH är en dominant ärftlig åkomma. Det innebär att 50% av fostren ärver mutationen. I den situationen är det inga problem eftersom den stegrade T4 nivån behövs hos fostret som också har en muterad TSH receptor. Problemen uppkommer i den motsatta situationen då fostret har en normalkänslig TSH receptor och utsätts för en för hög T4 nivå trots att modern är kliniskt euthyroid.

Studier har visat att dessa barn kan födas avmagrade, har lägre födelsevikt och har låga TSH nivåer [165]. Hanteringen av situationen under graviditet är fortfarande kontroversiell. Risker med fosterdiagnostik och propyltiouracil behandling av mamman med hypothyreosutveckling måste balanseras mot risker för fostret att bli överbehandlad kontra

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

att befinna sig i en miljö med för hög tyreoideahormon nivå [532]. Detta kräver kunskap, och erfarenhet och patienterna bör skötas på universitetssjukhus som har denna kompetens.

Än mer komplext blir det om mamman med RTH står på thyroxinsubstitution, vilket kan uppkomma om patienten har genomgått en tyreoidea-ablation (på felaktiga grunder) eller utvecklat en hypotyreos parallellt. Även dessa patienter behöver skötas på universitetssjukhusnivå hos kunnig läkare eftersom tyroxindosen kan behöva justeras nedåt om barnet inte har ärvt mutationen. Inte heller här råder det konsensus kring vad som är bäst [533].

21.3 Hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion mola hydaditosa, chorioncarcinom

Chorioncancer omfattar molagraviditeter och testiscancer. Dessa tumörformer kan producera mycket höga nivåer av HCG som verkar på TSH receptorn även om HCG är en svag agonist för TSH receptorn. Behandling av hyperthyroidism till följd av chorioncarcinorm involverar både behandling som riktas mot tumören och ATD mot hypertyreosen [8]. Dessa tillstånd handläggs på universitetssjukhuset.

21.4 Extratyroideal hypertyreos

Ektopisk tyreoideavävnad som genererar tyreotoxikos är ytterst ovanligt. Tyroidea bildas vid tungbasen under fosterlivet och vandrar sedan ner via ductus thyreoglossus. Tyroideavävnad kan därför hittas både vid tungbasen och längs nedvandringsvägen. Dessa former av extopisk vävnad ses ofta vid skintigrafi och utgör sällan ett lokalisationsproblem – även om vissa övervägande kan krävas när det gäller behandlingen.

Annan ektopisk tyreoideavävnad är en betydligt större utmaning och tillståndet är sällsynt. Struma ovarii representerar <1% av alla ovarialtumörer och beror på ett teratom där det kan förekomma tyreoideavävnad. Ungefär 5–10 % av struma ovarii presenterar sig som tyreotoxikos. Mekanismen är antingen en autonom ekopisk tyreoidea funktion, eller en parallell Graves sjukdom där TRAk antikropparna stimulerar ektopisk tyreoideavävnad. Tjugofem procent av struma ovarii har inslag av papillär tyreoideacancer [8]. Ektopisk vävnad utanför huvudhalsområdet kan också förekomma intrathorakalt (mediastinum, hjärta och lunga) och sub-diafragmalt (binjurar, lever, gallblåsa och i mag-tarmkanalen) [534]. Den viktigaste differentialdiagnosen är metastas av differentierad tyreoideacancer.

Om det föreligger parallell Graves sjukdom ska diagnosen ektopisk tyroideavävnad misstänkas om man får ett lågt eller upphävt upptag med scintigrafi eller spårjod över tyreoidea. Här är differentialdiagnosen mellan thyrotoxicosis factia, olika tyroiditer och jodblockering som också visar på upphävt upptag. Endogen hypertyreos går med thyreoglobulinstegring till skillnad från tyreotoxikos facticia.

Vid ektopisk tyroideavävnad användes helkroppsskintigrafi och vid struma ovarii ses ett upptag i bäckenområdet ovanför teratomet. Behandlingen av struma ovarii invovlerar både kirurgisk behandling för att behandla tumören och risken att det utvecklas tyreoideacancer,

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

men också betablockad och ATD för att få patienten euthyroid preoperativt [8]. Vid malign struma ovarii ges ofta RAI efter både operation av patientens ovarialtumör och patients tyreoidea för att möjliggöra isotopbehandling av metastaser. Utredningen ska göras utan att använda jodinnehållande kontrastmedel eftersom det omöjliggör adekvat diagnostik och RAI om det behövs under flera månader. Utredning och behandling av ektopisk tyreoideavävnad utanför halsområdet bör genomföras på universitetssjukhuset.

Det är bara en handfull fall som beskrivits ha hypertyreos till följd av funktionella metastaser av tyreoideacancer. Den typiska presentationen är antingen en stor primär follikulär cancer eller en spridd metastatisk tyreoideacancer. Patienterna kan parallellt ha TRAk eller kan metastaserna primärt vara funktionellt aktiva genom en aktiverande mutation i TSH receptorn. Funktionella metastaser behandlas med RAI med tillägg av ATD för att hålla hypertyreosen i schack. Rekombinant TSH behandling ska undvikas hos dessa patienter. Patienter med metastatisk follikulär cancer kan också presenteras med T3 tyreotoxikos sannolikt för att tumören också producerar ökade nivåer av dejodinaser som leder till en ökad konvertering av T4 till T3. Därför är det bra att då och då mäta FT3 på patienter med metastaserande tyroidea cancer, särskilt om lägre FT4 nivåer noteras på tyroxinbehandling [8].

21.5 Non-autoimmun hypertyreos

När man inte påvisar någon autoimmunitet, endokrin oftalmopati och har en overt hypertyreos med ett diffust generellt upptag på scintigrafin, bör tankarna gå till någon form av TSH receptormutation, särskilt om hypertyreosen återkommer snabbt efter att ATD utsatts eller efter partiell thyroidektomi eller RAI där inte hela sköldkörteln slagits ut [12].

Non-autoimmun hypertyreos är sällsynt. Och finns i två former. Den autosomala dominanta formen som ärvts inom familjen, familjär non-autoimmun autosomal dominat hyperthyroidism (FNAH). går alltid med struma och kan debutera direkt neonatal men har varierande debutålder där den skiljer sig också mellan familjerna. Den kan också debutera i vuxen ålder och har tom beskrivits för patienter i 60 årsåldern. FNAH kan också variera från mild sjukdom till subklinisk hypertyreos. Den andra formen är en sporadisk form, som presenteras med mer allvarlig hypertyreos – persistent sporadisk non-autoimmun hyperthyroidism (PSNAH). Till skillnad från FNAH har inte PSNAH någon familjehistoria.

Utredningen hos indexpatienten inkluderar analys av TSH receptor germline mutation. Om den påvisas ska alla förstagradssläktingar testas. Detta gäller också asymptomatiska och eutyreoidea familjemedlemmar. Om en mutation påvisas ska man också söka efter andra aktiverande mutationer. Genetisk rådgivning kan vara av värde.

Behandlingen inriktar sig på att ta bort sköldkörteln, oftast med kirurgi. Vid PSNAH så kan hypertyreosen vara så pass aktiv så att det krävs en kombination av kirurgi och RAI för att få patienten euthyroid. Patienterna förbehandlas med betablockad och med ATD [12].

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

22. Specialkapitel: Toxisk Periodisk Paralys

Rekommendationer

386. Patienter med pågående attack bör vid mer uttalad hypokalemi (<3.0 mmol/L) telemetriövervakas och även observeras avseende sväljnings- eller andningssvårigheter. S-kalium bör följas frekvent. Pat bör substitueras med kalium per os el iv tills klinisk förbättring. Tyreotoxikosen bör utredas och behandlas. 1, ØØ○○, vårdnivå B.

387. Utlösande faktorer som ansträngande fysisk aktivitet, kolhydratrika måltider och alkohol bör undvikas. Tillförsel av betablockerare, speciellt icke-kardioselektiva betablockerare, kan minska frekvensen och svårighetsgraden av attackerna. Vid eutyreoidism försvinner attackerna av tyrEotoxisk periodisk paralys. 1, ØØ○○, vårdnivå B.

22.1 Bakgrund

Periodisk paralys (PP) tillhör sjukdomsgruppen kanalopatier som kännetecknas av episoder av muskelsvaghet, ofta utlösta av kraftig ansträngning, fasta eller kolhydratrika måltider. PP finns både associerat med hypo- och hyperkalemi. De flesta fall av PP är autosomalt dominant ärftliga, men även förvärvade fall existerar och hit räknas tyreotoxisk periodisk paralys (tyreotoxisk PP), som är associerad med hypokalemi och fr.a. drabbar män av asiatiskt ursprung [535, 536].

Vanligen uppstår tyreotoxisk PP vid hypertyreos, orsakad av Graves sjukdom, men förekommmer vid alla former av tyreotoxikos, inklusive tyroxin-factitia har beskrivits [537]. Förekomsten av tyreotoxisk PP har i asiatiska populationer rapporterats vara 2 % [538], i populationer av icke-asiatiskt ursprung cirka 0.1-0.2 %. Trots att incidensen av hypertyreos är högre hos kvinnor, drabbar 95 % av alla fall av tyreotoxisk PP män [539], vilket medför att incidensen bland män av asiatisk etnicitet är så hög som 9-13 % [540]. Även för individer av polynesisk etnicitet har en ökad risk för detta tillstånd beskrivits [541].

22.2 Patogenes

Patogenesen vid tyreotoxisk paralys är oklar, men överskottet av tyreoideahormon vid tyreotoxikos ökar vävnadernas känslighet för sympatikusstimulering. Härmed ökar natrium (Na)/kalium(K)-ATPas aktiviteten i muskelcellernas membran, med massivt införde av kalium in i fr.a. muskelcellerna, som härvid hyperpolariseras med en nedsatt exitabilitet av muskelfibrerna och muskelparalys som följd. Patienter som drabbas av tyreotoxisk PP uppvisar högre Na/K-ATPas pumpaktivitet än tyreotoxiska patienter utan paralytiska attacker [542]. Ett överskott av tyreoideahormon tros hos dessa patienter öka känsligheten för adrenalin och insulin. Patienter med tyreotoxisk PP saknar de genetiska mutationer som associerats med familjär hypokalemisk PP, men det har det ändå föreslagits att patienter som drabbas av tyreotoxisk PP har en jonkanaldefekt som vid eutyreoidism saknar betydelse, men som vid tyreoideahormonöverskott aktiveras. Specifika genmutationer med association till

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tyreotoxisk PP har föreslagits [543]. Dessa mutationer varierar mellan olika etniska populationer, vilket skulle kunna förklara en ökad prevalens av tyreotoxisk PP i vissa befolknings-grupper. Insulinresistens med kompensatorisk hyperinsulinemi förmodas även, genom insulin-aktivering av Na/K-ATPas, ha en patogenetisk roll vid tyreotoxisk PP och patienter med dessa attacker var i en studie tyngre och uppvisade nedsatt inuslinkänslighet [544]. Detta är i linje med observationen att kolhydratrika måltider kan utlösa attacker av tyreotoxisk PP.

22.3 Klinisk bild

Den typiske patienten som drabbas av tyreotoxisk PP är en ung man, 20–40 år gammal [545]. Kännetecknade för attackerna är plötsligt påkommen generaliserade muskelsvagheten med bevarat medvetande. Proximal muskulatur drabbas mer än distal och nedre extremiteterna mer än övre [542]. Tackykardi är till skillnad från familjär hypokalemisk PP vanligt förekommande. Enstaka fall med sväljnings- och andningssvårighet har beskrivits liksom arytmier med dödlig utgång [546-548]. Attackerna varar typiskt i flera timmar och är återkommande med dagars upptill månaders intervall. Attackerna kommer ofta i vila som föregåtts av ansträngande fysisk aktivitet, stress, en kolhydratrik måltid eller alkoholintag, men många gånger kan ingen utlösande faktor identifieras [549]. Nattliga attacker förefaller vanligare än attacker som uppträder dagtid [545].

I en studie av 78 patienter var den genomsnittliga kaliumnivån under attacker av tyreotoxisk PP 2.1 mmol/L [550]. Nivån av kalium hos en patient under dessa attacker varierar vanligen något och nivån av hypokalemi speglar oftast attackens svårighetsgrad. Även lättare hypomagnesemi och hypofasfatemi kan iakttas. EKG-förändringar typiska för hypokalemi som ST-sänkningar och U-vågor är vanligt förekommande. Även förändringar mindre vanliga vid hypokalemi, såsom avvikande PR-intervall, AV-block I och high QRS-voltage har påvisats, och förekommer oftare än vid familjär hypokalemisk PP. Allvarliga arytmier, som sinus arrest, AV-block II ventrikelflimmer och venrikeltackykardier är ovanliga, men har beskrivits [551].

Påvisad hypokalemi under pågående attack av tyreotoxisk PP och attackens övergående natur talar för denna diagnos och differentierar mot exempelvis akuta myelopatier, myasten kris och Guillian Barrés syndrom. Konstaterad hypokalemisk PP bör föranleda kontroll av tyreoideaprover. Debutåldern vid tyreotoxisk PP är vanligen högre än vid familjär hypokalemisk PP, som vanligen debuterar i tonåren, liksom avsaknad av släktanamnes.

De flesta patienter med tyreotoxisk PP har endast lätt stegrade tyreoideahormonnivåer och emellanåt saknas helt eller delvis typisk klinik för tyreotoxikos [539]. Subtila symptom på tyreotoxikos i kombination med den låga incidensen av tyreotoxisk PP kan göra diagnosen svårfångad [545].

22.4 Akutbehandling

Patienter som inkommer till sjukhus med pågående attack bör vid mer uttalad hypokalemi (<3.0 mmol/L) telemetriövervakas och även observeras avseende sväljning- eller andningssvårigheter. S-kalium bör följas frekvent. 30 mmol kalium per os varannan timme

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

tills klinisk förbättring inträtt, med en maximal tillförsel av 90 mmol/dygn, har föreslagits som akutbehandling [552]. Vid kardiell eller respiratorisk påverkan är dock oftast intravenös tillförsel av kalium nödvändig, men medför ökad risk för uppkomst av hyperkalemi. Vid utebliven normalisering av s-kalium har betablockerare rapporterats kunna reversera attacker av tyreotoxisk PP (1 mg propranolol i.v. var 10:e minut, maximalt 3 mg), sannolikt genom att dämpa den sympatikotona stimuleringen av Na/K-ATPas. Man bör också utreda och behandla tyreotoxikosen.

22.5 Förebyggande behandling

Då patienten åter är eutyreoid försvinner attackerna av tyreotoxisk PP [535], men återkommer vid recidiv av tyreotoxikosen. Även tillförsel av betablockerare, speciellt icke-kardioselektiva betablockerare som propranolol har visats minska frekvensen och svårighetsgraden av attackerna [553]. Kontinuerlig supplementering med kalium saknar profylaktisk effekt. Utlösande faktorer som ansträngande fysisk aktivitet, kolhydratrika måltider och alkohol bör undvikas. I kontrast till familjär hypokalemisk PP har inte acetazolamid, en hämmare av enzymet karbanhydras, visats ha någon effekt, utan har tvärtom beskrivits öka antalet attacker [537].

Remissversion

23. Specialkapitel: Omvårdnad och patienterfarenheter

23.1 Information och delaktighet

Patientlagen (2014:821) beskriver patientens rätt till delaktighet, medskapande och ger möjlighet att för patienten att vara införstådd i sin egen hälsosituation. Vilket ger förutsättningar och medför en vård som upplevs och levereras med hög kvalité [560, 561].

Rekommendation

388. En vårdplan bör alltid upprättas vid första besöket i vården för att säkertställa patientens delaktighet i sin vård 1, Vårdnivå B.
389. Överväg att upprätta ett patientkontrakt vid komplexa vårdbehov (en överenskommelse mellan patienten och vården) i samband med diagnosbeskedet för att öka samordningen kring patienten. 1, ØØ○○ vårdnivå A.

För patienter med komplexa vårdbehov kan ett patientkontrakt stärka delaktigheten och ge förutsättningar att öka samordningen kring patienten med olika vårdinrättningar. Ett patientkontrakt består av olika delar.

1. Överenskommelse som sker mellan vården och patienten och baseras på patientens egna förutsättningar och villkor om vad som ska ske, när det sker och vem patienten vänder sig till.
2. En fast vårdkontakt utses för att bidra till samordning, kontinuitet och tillgängligheten i vården.
3. Överenskommen tid innebär att det ska finnas bra kontaktvägar för att boka och avboka tid, gärna digitalt.
4. En sammanhållen planering dokumenteras i journalen vilket är en sammanfattning av ovanstående punkter. Detta för att patienten ska veta vad sker framöver, vem som utför insatserna och vad patienten själv ska tänka på eller utföra som skapar trygghet och stärka patientens ställning och medverkan. Detta kan utföras av en sjuksköterska eller annan vårdpersonal [556].

Med personcentrerad vård effektiviserar vi samhällets resurser och patienterna känner sig tryggare och mer delaktiga kring sin hälsa. Grunden i personcentrerad vård är att ta sig tid att lyssna på patientens erfarenheter och mål och ha det som en grund vid upprättande av en vårdplan [557] (personlig kommunikation GPCC Göteborgs Person Centrerat Centrum). Personcentrerad vård handlar om ett partnerskap mellan patient/närstående och professionella inom hälso- och sjukvården.

En vårdplan skapas för att ge en samlad bild av patientens behov, mål och de insatser som planeras relaterat till patientens diagnos. Vårdplanen ska innehålla insatser/åtgärder inom ett eller flera verksamhetsområden utifrån den enskildes behov [478, 558].

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Patientkontraktet utgår från individens behov och förutsättningar och ska stärka delaktighet, tillgänglighet, samverkan och samordning. Här beskrivs tydligt vad patienten kan göra för sin egen hälsa och vård och vad vårdgivare gör. En vårdplan och patientkontakt kan skapas av kontaktsjuksköterska eller annan vårdpersonal.

Ur ett patientperspektiv: Upplevelser och behov som beskrivs är en ökad trygghet hos personen, att vården är effektiv och att det är mer kvalitet.

23.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

390. Patienter som har hypertyreos bör erbjudas en kontaktsjuksköterska med tyroideakunskap i början av vårdprocessen för ökad trygghet samt en stärkt möjlighet till att vara delaktig i den egna vården. 1. ØØOO vårdnivå B.

Enligt Hälso- och sjukvårdsförordningen (2017:80) och Patientlagen (2014:821) ska en fast vårdkontakt utses om patienten har behov för det eller om vården anser att det behövs för att tillgodose patientens trygghet, kontinuitet, samordning och säkerhet.

Lag utan genomslag, Vårdanalys 2017, Rapport 2017:2 [559] visade att patienterna upplevde att de inte hade fått tillräckligt med information eller att deras delaktighet inte har efterfrågans i den utsträckning som patienterna önskat. Att det är svårt att komma i kontakt med vårdpersonal och att de inte får det stödet de behöver för en anpassad egenvård.

En fast vårdkontakt kan vara någon ur hälso-sjukvårdspersonalen och huvuduppgiften består av att samordna vårdens insatser, informera om vårdsituationen, förmedla kontakter och vara patientens kontaktperson [560]. I detta har kontaktsjuksköterska en aktiv roll i planeringen tillsammans med patienten utifrån dennes behov och resurser. Härigenom upprättas en vårdplan och eventuellt ett patientkontrakt.

Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) har goda erfarenheter av att upprätta en fast kontaktpersonen som har som huvuduppgift att förbättra information och kommunikation mellan patient och vården, för ökad tillgänglighet, kontinuitet, trygghet och stärkt delaktighet.

Enstudie kontaksjuksköterskor i cancervården [561] bekräftar vikten av denna roll, dess förutsättningar och tydlighet i teamet.

En kontaktsjuksköterska med inriktning tyroideasjukdom bör ha specifik utbildning som kontaktsjuksköterska och genomgått utbildning inom endokrinologi och födjupad utbildning inom tyroideasjukdomar.

Omvårdnad gällande övriga delar i vårdflödet för patienten kan ses i respektive kapitel. För diagnosbesked se kapitel 7.11, för omvårdnad vid kirurgi se kapitel 11.2.5, för omvårdnad vid hypertyreos och graviditet se kapitel 15.7, för omvårdnad vid Graves Orbitopati se kapitel 17.2.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Ur ett patientenperspektiv: Behovet av stöd underlättar kontakten med vården och inger trygghet.

23.3 Aktiva överlämningar och transition

Rekommendation

391. Unga vuxna bör överlämnas till vuxensjukvården via aktiv överlämning som innebär att överlämningen sker genom både muntlig och skriftlig kontakt av den som har ansvaret för patienten. 1, Vårdnivå B.

Det finns problem och risker i vårdens övergångar generellt, inte minst vad det gäller övergången från barn- till vuxensjukvård. Nationella riktlinjer och strukturerade övergångsrutiner saknas ofta. Ungdomar är som regel vana vid att föräldrar och personal har kontroll på allt som har att göra med deras sjukdom. Många känner sig oförberedda när de förväntas ta ansvar för sin egenvård själva och en allvarlig konsekvens kan vara att de låter bli att gå på sina kontroller.

Ungdomsåren är en tid för snabb tillväxt och fysiologiska individualiserings- och socialiseringsprocesser. Den här tiden innebär en ökad sårbarhet för unga i allmänhet. Ungdomens tillväxt och pubertet, psykosociala och kognitiva utveckling kan få stor betydelse för hantering av sjukdomstillståndet.

Vården behöver bättre kunna möta de ungas behov före, under och efter övergången från barn- till vuxensjukvård. Erfarenheter kan ses inom diabetessjukvården, reumatologi, habilitering exempelvis.

Innan övergång till vuxensjukvård sker kan det vara lämpligt att den unga vuxna och vårdnadshavare får träffa personal från specialiserad endokrinologisk enhet tillsammans i ett besök med personal från barnsjukvården.

Myndigheten för vård- och omsorgsanalys (Vårdanalys) har belyst vad som är viktigt i processen för övergången från barn- till vuxensjukvård ur ungas och andra involverade aktörers perspektiv [562]. Målet är att öka kunskapen om det som inte fungerar och beskriva hur övergången kan utvecklas och förbättras. Deras slutsatser är följande:

- Övergångarna behöver bli mer personcentrerade.
- Kontinuiteten är särskilt viktig vid övergångar.
- Processen måste komma i gång i tid och anpassas till de ungas behov.
- Vetenskapligt stöd för olika övergångsprogram saknas.
- Förutsättningarna för nationell uppföljning och utvärdering är bristfälliga.

Remissversion

23.4 Omvårdnad vid hjärntrötthet

Rekommendationer

392. För att kunna ge bästa möjliga behandling vid hjärntrötthet är en noggrann utredning nödvändig. En medicinsk utredning behövs för att utesluta andra diagnoser och underliggande problem. 1, ØØØØ, vårdnivå A.
393. Skattningsskalan Mental Fatigue Scale (MFS) ger en bra vägledning se bilaga 5.

Om summapoängen på MFS blir över 10,5 poäng (dygnsvariationen ska inte räknas in i totalsumman) finns misstanke om problem med hjärntrötthet. Då behöver man se över livssituation med arbete och fritid. Det är mycket viktigt att förstå hur den mentala energin räcker över tid. Kunskap om besvär och strategier som kan lindra är centralt. Hjärntrötthet och depression ska inte blandas ihop (se webbplatsen www.brainfatigue.se samt kapitel 19.2).

Detta är strategier som kontaktsjuksköterskan kan förmedla till patienten och individ:

- Förmedla information om mental fatigue och om vikten av att finna en balans mellan aktivitet/arbete och god hjärnvila. Emotionella reaktioner kan bidra till ökad oro och kan förvärras om den mentala trötttheten ökar.
- Hushålla med den mentala energin. Mental fatigue kräver alltid perioder under dagen med god hjärnvila och att man är energismart. Även roliga aktiviteter måste finnas med, även om de tar energi, men kan behöva anpassas.
- Ta regelbundna pauser under en aktivitet, även innan den mentala trötttheten gör sig påmind. Längre hjärnvila under dagen och korta regelbundna pauser under en aktivitet är ofta av godo. Hur mycket och hur ofta måste anpassas till var och en.
- Vad som är vilsamt för hjärnan får var och en utforska, till exempel naturpromenader, hantverk, trädgårdsarbete, fotografering, meditationer och yoga är några exempel. Sömn är alltid god hjärnvila, men för en del är det svårt att komma till ro.
- Det fungerar inte att träna upp sin mentala energi genom att anstränga sig.
- Att hushålla med energin kräver planering. Planering ger överblick och framförhållning och skapar lugn.
- För att orka med möten och sociala aktiviteter kan vila innan behövas och även extra vila efteråt.
- Att läsa är ofta ansträngande. Läsa korta stunder, läs om, läs långsamt. Ofta fungerar det bättre med ljudböcker.

23.5 Utbildning av patient och närstående

Rekommendation

394. Patient och närståendeutbildningar bör erbjudas av vården för patienter med hypertyreos 1, ØØOO vårdnivå B.

I en patient- och närståendeutbildning möts patienter som lever med en viss sjukdom, närstående, och vårdpersonal i mindre grupper för ett ömsesidigt kunskaps- och erfarenhetsutbyte. Även personer med expertkunskaper kan bjudas in. Härigenom kan

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

gruppens erfarenheter generera förbättringsförslag för vården och ger en säkrare vård. Dessutom ökar förmågan att bemästra sin livsituation och öka sin livskvalitet genom patient patient- och närstående utbildningar både för patienten och för den närstående.

23.6 Patientföreningar

Patientorganisationer har en betydelsefull roll på flera olika sätt, till exempel genom att ge stöd och förmedla kontakt med andra som har samma diagnos och deras närstående. Som patientföreträdare har organisationerna en värdefull roll när det gäller att ge vården kunskap om vad det innebär att leva med sköldkörtelsjukdom. Dessutom har de en viktig funktion som påverkande kraft, genom att peka på brister i vården och arbeta för förbättringar. Organisationerna är också viktiga som förmedlare av information och kunskap, bland annat om vilka rättigheter till stöd som patienter och närstående har.

Sköldkörtelförbundet är en ideell organisation för personer med sköldkörtelsjukdom, anhöriga, andra närstående och de som vill stödja förbundets verksamhet. Förbundet har cirka 6 000 medlemmar organiserade i rikstäckande länsföreningar.

Kontaktuppgifter:

E-post: info@skoldkortelforbundet.se

Hemsida: www.skoldkortelforbundet.se

Remissversion

24. Specialkapitel: Patientinformation

Patientinformation har tagits fram för delar av vårdprogrammet. Dessa är baserade på identifierade behov tillsammans med patientföreträdare och har formats som frågor och svar. Patientinformationerna har för avsikt att publiceras under 1177.se, vilket ligger utanför nationella arbetsgruppens uppdrag för vårdprogrammet. Syftet är en mer enhetlig kvalitet och en säker tillgänglighetsanpassning av informationen.

Här följer en lista på patientinformationer som är dentifierat i vårdprogramsarbetet.

Sidhänvisningen anger var i vårdprogrammet patientinformationen omnämns.

24.6.1 PRIMÄRVÅRD: Initial information om hypertyreos, se kapitel 5.2.1
PRIMÄRVÅRD+ENDOKRINMEDICIN: Information om att sluta röka, se kapitel 5.3.3
24.6.2 PRIMÄRVÅRD+ENDOKRINMEDICIN: Information om mild GO, se kapitel 5.3.3
24.6.3 ENDOKRINMEDICIN: Allmän information om Graves sjukdom, se 1177.se
24.6.4 ENDOKRINMEDICIN: Allmän information om toxisk knölstruma (MTNG+TA), se 1177.se
24.6.5 ENDOKRINMEDICIN: Livsstil och förväntad effekt av behandlingen, se kapitel 6.1
24.6.6 ENDOKRINMEDICIN: Information om tyreostatika, se kapitel 9.2
24.6.7 ENDOKRINMEDICIN: Information om graviditet, se kapitel 9.4
24.6.8 ENDOKRINMEDICIN+KIRURG: Preoperativ kalcium-D-vitaminbehandling, se kapitel 11.2.1.1
24.6.9 ENDOKRINMEDICIN+KIRURG: Inför operation, se kapitel 11.2.1.3
24.6.10 KIRURGEN: Efter operation, se kapitel 11.2.2 och kapitel 12
KIRURGEN: Efter operation vid nervskada, se kapitel 11.2.3
KIRURGEN: Efter operation vid kalciumrubbning, se kapitel 11.2.3
24.6.11 ENDOKRINMEDICIN+ISOTOP: Radiojod vid Graves sjukdom
24.6.12 ENDOKRINMEDICIN+ISOTOP: Radiojod vid toxisk knölstruma (MTNG+TA)
24.6.13 ENDOKRINMEDICIN+ISOTOP: Strålskyddsinformation, se kapitel 11.3.2
24.6.14 ENDOKRINMEDICIN+ISOTOP: Direkt efter radiojod, se kapitel 11.3.2
24.6.15 ENDOKRINMEDICIN: Info vid utremittering till primärvård efter RAI, se kapitel 11.3.3, eller kirurgi
24.6.16 ENDOKRINMEDICIN: Info vid utremittering till primärvård efter tyreostatika, se kapitel 12.1.1
24.6.17 ENDORKINMEDICIN+ÖGON: Medelsvår endokrin oftalmopati, se kapitel 17.5.4.1
24.6.18 ENDOKRINMEDICIN+ÖGON: Andra linjens behandling, se kapitel 17.5.4.2
24.6.19 ENDOKRINMEDICIN+ÖGON: Svår endokrin oftalmopati, se kapitel 17.5.5
24.6.20 ENDOKRINMEDICIN+PRIMÄRVÅRD: hjärntrötthet, se kapitel 28
24.6.21 ENDOKRINMEDICIN+KARDIOLOGEN: Cordarone, se kapitel 20.2.4.1

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

25. Specialkapitel: Hälsoekonomi

En idag viktig aspekt vid prioriteringar i svensk hälso- och sjukvård är kostnadseffektivitet. Kostnadseffektivitet föreslogs som en av tre principer av den svenska offentliga utredningen ”Vårdens svåra val” som publicerades 1995.

Med kostnadseffektivitet menas relationen mellan den nytta en åtgärd åstadkommer för en patient och kostnaden för åtgärden. Det vanligaste måttet på patientens nytta är ”kvalitetsjusterade vunna levnadsår”, oftast förkortat QALY efter engelskans Quality Adjusted Life Years. QALY kombinerar hälsorelaterad livskvalitet med tid. Tid med full hälsa ges vikten 1, 0 och ett år levt med full hälsa är lika med 1 QALY. Ett år levt med en sjukdom som motsvarar vikten 0,7 ger 0,7 QALY osv.

Till att börja med kan konstateras att svenska studier av kostnadseffektivitet i behandlingarna läkemedel, radiojod och operation saknas inom detta vårdprograms kunskapsinnehåll. En litteraturöversikt är genomförd och fann en del studier av kostnadseffektivitet i behandlingar av Graves från andra höginkomstländer (bland annat England, USA, Australien). Efter en noggrann analys av de mest relevanta studierna restes frågetecken för överförbarhet. Det fanns betydande olikheter i behandlingspraxis, prisnivå och sjukvårdssystem mellan Sverige och de länder där studierna gjordes, och tillsammantaget bedömdes att studierna inte hade tillräcklig god överförbarhet.

Med anledning av detta har NAG initierat en kostnadseffektanalys baserad på en svensk långtidsuppföljning. Dock är analysen av QALY:s inte slutförd men resultaten från en omfattande och noggrann kostnadsanalys kan presenteras.

Remissversion

Behandlingsform	Snittkostnad (inkl Levaxin livslångt) - en behandling FÖRE	Snittkostnad (inkl Levaxin livslångt) - en behandling EFTER	Skillnad
ATD Monoterapi	33 141	41 089	7 948
*ATD B&R**	41 126	49 074	7 948
Radiojod	50 280	57 846	7 565
Kirurgi	136 496	145 088	8 592

Tabell 10. Nytt vårdprogram hyperyreos - kostnad per behandling FÖRE och EFTER införande av nationellt vårdprogram hypertyreos. *B&R (Block and replacement.

Behandlingsform	Snittkostnad - per patient (inkl Levacin livslångt) FÖRE	Snittkostnad - per patient (inkl Levacin livslångt) EFTER	Skillnad
ATD Monoterapi	40 427	49 195	8 768
*ATD B&R**	40 427	49 195	8 768
Radiojod	65 731	79 241	13 509
Kirurgi	164 748	180 372	15 624

Tabell 11. Nytt vårdprogram hyperyreos - kostnad per patient **före** och **efter** införande av nationellt vårdprogram hypertyreos. *B&R (Block and replacement.

Tabell 10 visar kostnad per behandling innan vårdprogrammet respektive när vårdprogrammet genomförs. Tabell 11 är motsvarande för kostnad per patient. Kostnaden per patient är högre än kostnaden per behandling vilket beror på att många får flera behandlingar. En vanlig sekvens är att ATD monoterapi ges under några år men att sedan en operation blir nödvändig. Om gentester och riskvärdering med SCORE för att kartlägga den individuella risken konsekvent genomfördes skulle en grupp kunna erbjudas operation i ett tidigt skede, vilket skulle medföra lägre kostnader. Våra beräkningar visar att då skulle kostnadsökningen för det nya etablerade vårdprogrammet, beräknat för hela patientpopulationen, reduceras till 2,3 % i stället för 15,4 %. En sådan förändring skulle också ge hälsovinster för patienterna.

Den största delen av kostnadsökningen består av kostnader för kontaktsjuksköterska. Konsekvenserna av att patienten har en kontaktsjuksköterska som följer med genom vårdförloppet, kan bli minskade kostnader för annan vård. Det finns också en svensk studie som visar att kontaksjuksköterska för de som skadats i trafiken är en kostnadseffektiv insats (Franzen 2009).

Remissversion

26. Specialkapitel: Sammanfattning kartläggning

26.1 Sammanfattning av enkät till landets endokrinologer

NAG hypertyreos uppdrag är att göra ett nationellt vårdprogram med rekommendationer gällande standardiserad utredning och behandling avseende hypertyreos, med syftet att göra vården jämlik och mera evidensbaserad. Arbetet startade genom en enkät till landets endokrinoliger, där man frågade efter hur de själva skulle göra i olika kliniska situationer för att spegla de aktuella regionala och lokala riktlinjerna för utredning och behandling av hypertyreos.

Enkäten besvarades av 123 endokrinologer eller endokrinintresserade kollegor som representerar alla regioner: 12 tillhörande Norra sjukvårdsregionen, 27 tillhörande sjukvårdsregion Mellansverige, 23 tillhörande region Stockholm-Gotland, 16 tillhörande Sydöstra sjukvårdsregionen, 24 tillhörande Västra sjukvårdsregionen (hela Halland inkluderad) och 21 tilhörandel Södra sjukvårdsregionen. Om antal svarande re ateras till varje regions befolkningsstorlek så stack vissa regioner ut: Västra Götaland utgjorde 17,1% av alla enkäter, Stockholm 18,7 % av alla enkäter och region Skåne 13,8% av alla enkäter. Av de svarande var 52 % på universitetssjukhus, 27,6 % på länssjukhus och 15,4% på länsdelssjukhus.

Enkätens analys visar att det förekommer skillnader och variationer i utredning, val av behandling samt uppföljningsfrekvens mellan regioner men också intraregional.

Man noterar en generell konsensus avseende den initiala utredningen av hypertyreos vid nybesök med kontroll av FT4, TSH, TRAk och även FT3 och leverstatus, men man ser en spridning mellan 0 och ca 50% i beställningen av kompletterande analyser i form av elektrolyter, kalcium eller glukos. Att analysera TSI är snaras ett undantag och görs bara av 2,4% av endokrinologerna.

Det finns uniforma riktlinjer mellan regioner avseende behandlingen av okomplicerad konstaterad Graves sjukdom där man rekommenderar insättning av tyreostatika samt symptomkontroll med betablockad. Skillnader framkommer dock vid ordination av startdos av tiamazol. Denna kan variera mellan 10–40 mg per dag delad på 1 till 2 gånger om dagen, i monoterapi eller block and replacement då vi presenterar ett case med specificerade värden. Man noterar även en intraregionall spridning (17 till 78 %) i vad andelen läkare väljer för enskild dos. Ännu större variation gäller val av startdos vid behandling med PTU.

Samma spridning i rekommendationer gäller uppföljningsfrekvensen och uppföljningsproven efter insatt tyreostatikabehandling samt behandlingslängd, men 65 till 80 % av svaranden använder snarlika provtagningsintervall. Omfattande variation noteras när TRAk används för uppföljning av insatt behandling. I vissa regioner följs TRAk hos 70 % av fall medan i andra regioner följs analysen rutinmässigt endast i 19 % av fall.

Generellt noteras att förstahandsbehandling är med tyreostatika, oberoende av andra faktorer (TRAk, strumas storlek, rökning) och detta gäller för hela landet, medan

Remissversion

rekommendationen att använda radiojodbehandling eller tyroidektomi skiljer sig mellan regioner. Alla enas om uppnådd eutyroid status inför tyroidektomi.

Vad gäller behandlingen med radiojod, ges förbehandling med tyreostatika i 66% av fallen, med variation från 28 till 80 % beroende på region. Kriterierna för när förbehandling ska göras varierar brett.

Anmärkningsvärt framkommer det i analysen att CAS används vid bedömning av orbitopati endast i 55% av fallen, och att majoriteten görs av ögonläkare och i mindre utsträckning också hos endokrinolog.

Däremot kan steroidbehandling ordineras av endokrinolog eller ögonläkare.

Läkarkollegorna som besvarade enkäten träffar ofta patienter med hypertyreos (49 %, mer än 10 nydebuterad Graves per år), är till 79 % specialister och endast till 16 % ST-läkare. Detta tyder på att variationen i handläggning av hypertyreos inte är en utbildningsfråga utan att det finns olika regionala lokala riktlinjer och individuell praxis.

Sammanfattningsvis förekommer det skillnader och variationer mellan regioner avseende handläggning av hypertyreos och ett nationellt vårdprogram kan effektivisera och förbättra vården av hypertyreos.

26.2 Sammanfattning enkät till fysiker som medverkar vid radioaktiv jod behandling

Som en del i arbetet med vårdprogrammet för hypertyreos skickades en enkät ut till alla nuklearmedicinska avdelningar i Sverige, totalt 26. Syftet med enkäten var att se om det var stora skillnader i landet och sedan utifrån resultatet ta fram nationella riktlinjer i vårdprogrammet. Enkäten belyste frågor som: tid för utsättning av mediciner innan behandling, administrerad aktivitet vid tyreoideaskintigrafi, tid för upptagsmätning, strålskyddsrestriktioner med mera.

Alla 26 avdelningar svarade på enkäten där en del varken genomför diagnostik inför behandling eller behandling, enbart diagnostik och andra deltar i hela kedjan. Resultaten visar på stora variationer inom vissa områden, till exempel varierade utsättning av mediciner innan behandling, metod för bestämning av tyreoideas storlek samt restriktionstider mellan 2 och 28 dagar.

Plottar, grafer och figurer som visar på skillnader och olikheter har tagits fram. Resultatet av enkäten har använts för framtagande av riktlinjer i vårdprogrammet, bland annat för strålskyddsrestriktioner, rekommenderade absorberade doser till tyreoidea, dosplanering med mera.

26.3 Sammanfattning av registersökning hos SCB, Socialstyrelsen och Försäkringskassan

Arbetet med kartläggningen kring hypertyreos påbörjades hösten 2019. I ett första läge undersöktes öppna data från patientregistret hos Socialstyrelsen [1]. För att data skulle bli

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

jämförbart mellan regionerna så normaliserades data till per hundratusen invånare. I kartläggningen undersöktes den övergripande diagnoskoden E05 och några resultat stack ut. Det framgick, som förväntat, att det är mer kvinnor än män som får diagnosen E05 men medelvårdtiden är längre för män än för kvinnor. Det framgick också att medelvårdtiden har minskat från 1998 till 2017 för båda könen.

I Socialstyrelsens statistikdatabas för operationer i sluten vård kunde skillnader i antal operationer, kod BAA60, per 100 000 invånare år 2017 mellan regionerna urskiljas. Antalet operationer per 100 000 invånare hade dessutom ökat från 1998 till 2017 för kvinnorna, männen hade inte en lika tydlig ökning. För dagkirurgi var trenden inte lika tydlig, då det inte lika många i antal samt att några regioner inte alls hade dagkirurgi.

Från Socialstyrelsens statistikdatabas för läkemedel så kunde en ökande trend utläsas mellan åren 2006–2018 i antal expedieringar av tyreostatika, kod H03B, per tusen invånare. Även skillnader i antalet expedieringar per tusen invånare år 2018 över regionerna kunde ses.

För att komma djupare i kartläggningen så gjordes en beställning till Socialstyrelsen [2] där avsikten var att dela upp diagnoskoden E05 i undergrupper samt för att kunna spåra vårdflödet. Populationen var patienter över 20 år som besökt den specialiserade öppen vården eller sluten vård enligt patientregistret under åren 2008–2019 med någon av huvuddiagnoserna: E05.0, E05.1, E05.5 eller E05.9. Dessutom inkluderades bara de patienter som inte funnits i registret tidigare (från 1997 för sluten vård och dagkirurgi och från 2001 för specialiserad öppenvård). Data aggregerades över tidsperioderna 2008–2011, 2012–2015 och 2016–2019 samt 2008–2019.

I denna analys klarnade bilden angående vårdtiden. Den 75e percentilen för män sticker ut i åldern 20–49 år för diagnoserna E05.1 och E05.2. Dessa kan vara bidragande orsak till att medelvårdtiden för män är högre för den generella diagnoskoden E05 som gjordes i den första kartläggningen. Dock skiljer sig det genomsnittliga antalet vårdkontakter en patient får över regionerna. När vi undersökte tiden det tog tills en patient fått H06.2 så skiljer sig även här väntetiden mellan regionerna.

Även vilka behandlingar som ges undersöktes på ett djupare plan, data över antal operationer, läkemedel och radioterapi med jod sammanställdes. Operationerna som undersöktes var BAA60. BAA40 och BAA70, där den vanligaste operationen var BAA60. Läkemedlen H02AB06, H03BA02 och H03BB02 där det absolut vanligaste läkemedlet att ge var H03BB02. Koderna för radioterapi med jod var KVÅ-kod DV009 eller ZV036 eller ICD-kod Z51.0. När det undersöktes vilka kombinationer av behandlingar som var vanligast så var att enbart att behandla med läkemedel det var det mest förekommande.

Vidare undersöktes även patienter med någon av huvuddiagnoserna i kombination med hjärtsviktsdiagnos (I50.0, I50.1 eller I50.9) eller hjärtflimmerdiagnos (I48.0, I48.1, I48.2 eller I48.9) samt hur många som avlider efter första vårdkontakten för en av huvuddiagnoserna.

Utöver beställningen från Socialstyrelsen så beställdes även data från Försäkringskassan [3], med hjälp av dessa data sågs en signifikant skillnad över sjukvårdsregionerna på antal

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

sjukfall per hundratusen invånare. Även data från kvalitetsregistret SQRTPA [4] beställdes för att undersöka förekomsten av komplikationer vid operationer.

Parallellt med denna kartläggning så gjordes även en demografisk kartläggning baserat på SCB:s öppna data [5].

1. Hypertyreos [internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. [2019]. Tillgänglig från: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen
2. Hypertyreos [beställning]. Stockholm: Socialstyrelsen. [2020]. Tillgänglig från: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen
3. Statistikdatabasen. [beställning]. Stockholm: Försäkringskassan. [2020] Tillgänglig från: Statistikdatabas (forsakringskassan.se)
4. Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery. [2021] Tillgänglig från: Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery | (sqrtpa.se)
5. Statistikdatabasen: SCB. [internet]. Statistiska centralbyrån [2020]. Tillgänglig från: PxWeb - välj tabell (scb.se)

Remissversion

27. Specialkapitel: Gapanalys

Analys av ett gap är att identifiera befintlig kunskapslucka mellan dagens kunskap och önskad kunskapsnivå.

Vårdprogrammet syftar till att skapa en enhetlig vård som är kunskapsbaserad och som syftar till att tillfredsställa de behov som patienterna har. VI har därför arbetat med att harmonisera processer och rekommendationer men också arbetat för att förbättra vården utgånget från evidensbaserade data. Vid genomgång av detta vårdprogram identifierades gap i förhållande till befintlig sjukvårdstruktur. Gap kan naturligtvis variera mellan regioner. Vissa gap kan ses i alla regioner. För att underlätta identifieringen av dessa i det regionala implementeringsarbetet så har vi listat dem nedan. Se vidare också 32.2 prioritering för det regionala arbetet.

Generellt:

- Introducera och använda nya och gamla ICD-!0, DRG och KVÅ koder.

Primärvård:

- Rehabiliteringsprocess för hypertyreos.
- Vidare rehabilitering inom specialiserad vård.

Laboratoriemedicin:

- TSI – som analysmetod.
- Genetisk analys vid Great+ score.

Endokrinologi:

- Tyreoideasjuksköterska.
- Utbildning till tyreoideasköterska.
- Kontaktsjuksköterska.
- Utbildning till kontaktsjuksköterska.
- Vårdplan för hypertyreos.
- QoL frågeformulär och MFS som ifylls elektroniskt innan besök.
- Utökad information till patient.
- Lokal MDK kring behandling.
- Användande av TSI.
- Preoperativ behandling med Calcium-D vitamin.

Endokrinologi+ögon:

- Regional MDK endokrin oftalmopati.
- Specifika tyreoida ögon enheter på sjukvårdsregional nivå.
- Nationell MDK secondline behandling.
- Tillgång till syncentral.

Endokrinologi+obstretrik:

Remissversion

- Trimesterspecifika referensintervall för tyreoideahormon.
- Nationell MDK kring komplexa graviditeter.
- Etablera användare av TSI.
- Fosterövervakning vid v 24.
- Utbildning av att bedöma fostertyreoidea.

28. Specialkapitel: Diagnos och Åtgärdskoder

Rekommendation

395. Patienterkontakter ska ske enhetligt med användande av fullständiga ICD-10-SE, DRG- och KVÅ-koder i enligthet med bilaga 13. 1, vårdnivå A, B.

Hypertyreosvården har inget nationellt kvalitetsregister förutom det register som finns för kirurgiskt behandlade patienter (specialkapitel 30). Nya kvalitetsregister ska ej inrättas, med avsikt att framtidens kvalitetsdata är tänkt att kunna inhämtas direkt från journal. Idag får man förlita sig på kodning som sker i samband med kontakter i vården. Användningen av ICD-10-SE, DRG- och KVÅ- koder skiljer sig mellan regionerna då vissa använder koderna som del i sina ersättningssystem, andra inte. NAG hypertyreos rekommenderar att alla patienter kodas på ett enhetligt sätt. Adekvata KVÅ koder ska därför användas och tillskapas. Därför har genomgående beskrivits vikten av kodning för varje sjukdomsgrupp samt att det är sökt flera nya ICD-10-SE och KVÅ- koder från Socialstyrelsen för att beskriva sjukdomen hypertyreos och de kvalitetsvariabler som har fastställts för enhetlig kvalitetsuppföljning och framtida forskning. Befintliga och nya koder presenteras i bilaga 13.

29. Specialkapitel: Framtida forskningsområden

Genom arbetet med vårdprogrammet har NAG hypertyreos identifierat följande områden där det behövs forskning för att kunna skapa fler rekommendationer till förbättrad vård. Av dessa bedöms trimesterspecifika referensintervall för tyroideahormon och de labmetoder som används i Sverige vara mest prioriterat. Även flertal av de listade behoven är mycket angelägna.

- Trimesterspecifika referensintervall för tyreoideahormon.
- Långtidseffekter på barnen av subklinisk hypertyreos under graviditet.
- Långtidseffekter på barnen av ATD behandling av HCG medierad tyreotoxicos jämfört med stödjande behandling.
- RCT Tyreostatika vid GO.
- Hur sker aktiva överlämningar bäst (se 23.4).
- Hur QoL instrument appliceras inom vården.
- Hur person-centrerad vård kan introduceras i vården för att förbättra utfallet vid Graves sjukdom.
- Hur rädsla påverkar behovet av hälso-sjukvård, information och trygghet.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

- Hur kan patienterna med Graves sjukdom bäst stödjas under sjukdomsförloppet.
- Hur ska man ta hand om/ behandla patienter som inte återhämtar sig då de blivit eutyreoidea.
- Vilken effekt har man av stödjande omhändertagande vid hjärntrötthet.
- Varför hämtar sig inte alla patienter mentalt.
- Hur sjuksköterskor, dietister, psykologer, arbetsterapeuter, sjukgymnasters kan bidra för att förbättra psykologiskt och somatiskt utfall.
- Hur olika typer av coping-stratergier påverkar behoven hos GD och GO patienter.
- Om förbättrad coping kan generera ett bättre utfall.
- Hur kan icke-medicinsk rehabilitering för GD patienter med GO förbättra utfallet.
- Hur man kan använda QoL instrument som en kvalitetsindikator.
- Vad för hjälpmedel är till hjälp för patienter med funktionsnedsättning till följd av endokrin oftalmopati.
- Hur man bäst undviker postoperativ hypokalcemi?
- Hur ger man radioaktiv jod på mest effektiva/ bästa sätt?

30. Specialkapitel: Kvalitetsregister

Skandinavien Quality Register for Thyroid Parathyroid and Adrenal (SQRTPA) är det rikstäckande svenska kvalitetsregistret för endokrinkirurgiska åtgärder. I SQRTPA registreras diagnos, operation, vårdtid, PAD, operativa komplikationer men ej långsiktig uppföljning.

Tyreoidea och paratyreoidea är de vanligaste endokrinaa organen som opereras. I SQRTPA registreras operationen, uppföljning vid 6 v samt att vid bestående sjukdom eller komplikation görs en registrering efter 9–12 månader.

Operationsindikation för tyreoidea är hormonell överfunktion, benigna och maligna tumörer och knölstruma med lokala symptom.

År 2018 registrerades 2422 tyreoideaoperationer. Numera är olika typer av tumörkirurgi den vanligaste indikationen för tyreoideakirurgi (39 %). Trycksymtom vid godartad struma görs vid en tredjedel av operationerna och 22 % opererades pga giftstruma. Huvudsakligen opereras alla patienter med Graves' sjukdom med total tyreoidektomi. Toxisk knölstruma kan opereras både med hemityreoidektomi och total tyreoidektomi beroende på tyreoideas utbredning.

SQRTPA är knutet till Registercentrum Syd och styrs av en registerstyrelse som sammanträder cirka 6 gånger per år. Huvudansvarig för driften är registerhållaren. Registerplattformen driftas av företaget AddPro och delas med det europeiska endokrinkirurgiska registret EUROCRINE. SQRTPA:s registerkoordinator heter Penny Lindegren, med ansvar bl.a. för behörigheter, praktisk planering av användarmöten, styrelsemöten samt audit. Kansliet har sina lokaler på Medicon Village i Lund.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Sedan starten av SQRTPA 2004 har registerhållaren via en särskild auditör kunnat validera registerdata. Varje år görs audit på 4–6 enheter.

Kvalitetsindikatorer vid tyeroideakirurgi:

- Andel primärt registrerade >95%
- Andel uppföljda efter 6 månader >95%
- Preop laryngoskopi vid preop känd tyreoideacancer >95%
- Andel preop korrekt cytologi papillär tyr ca (> 1 cm) >80%
- Blödning <1%
- Hypocalcemi vid bilateral operation <3%

31. Specialkapitel: Kvalitetsindikatorer

Kvalitetsindikatorer används för att stödja vården i arbetet att förbättra verksamheterna, för att nå en god vård och omsorg. För att en indikator ska vara användbar bör den besitta ett antal kriterier [563]:

- Den bör ange riktning. Detta innebär att höga eller låga värden avspeglar bra eller dålig kvalitet och/eller effektivitet
- Den bör vara relevant och belysa ett förbättringsområde och spegla kvalitet och/eller effektivitet i utfallet
- Den bör vara valid. Det innebär att den mäter det som avsetts på ett tillförlitligt sätt år från år
- Den bör vara vedertagen och bygga på kunskap, till exempel nationella vårdprogram, vetenskap, beprövad erfarenhet eller kunskap inhämtad från den det berör (patienten)
- Den bör vara påverkbar dvs man ska kunna jobba för ett bättre utfall
- Den bör vara mätbar med nationellt tillgänglig och kontinuerligt insamlade data.

Vi har valt att ange ett antal indikatorer som både speglar kvalitet och implementeringen av vårdprogrammet.

31.1 Tid till nybesök

Se kapitel 5.5 Ledtider.

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med overt Graves sjukdom (E05.0 samt tilläggsdiagnos för overt sjukdom) på nybesök som får träffa en läkare på endokrin enhet inom 2 veckor från det att remissen skrivs.
Nämnare: Antal patienter med diagnos av overt Graves sjukdom (E05.0) på nybesök

Målnivå: >90%

Var: Medicinska enheter

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: Rätt diagnos vid diagnostillfället på endokrinologen. Skapande av tilläggsdiagnos för overt resp subklinisk sjukdom. Hinder för en snabb remissprocess måste undanröjas och tider bör reserveras just för dessa nybesök.

Skäl: Overt Graves sjukdom medför multipla somatiska och psykiska symptom med konsekvensen nedsatt fysisk och psykisk förmåga och därmed sjukskrivning. Hypertyreosen i sig medför risk för kardiella komplikationer och det finns både patientsäkerhetsaspekter, samhällsekonomiska aspekter och patientens eget lidande och oro som gör att väntetiden ska vara kort. Tiden på 2 veckor är vad vi idag strävar efter för dessa patienter.

31.2 Användning av GREAT+ score

Se kapitel 10.1 Val av behandling.

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med förstagångs diagnos med overt GD (E05.0 +ICD-kod för overt sjukdom+ ICD-kod för förstagångssjukdom) inom de första 6 månaderna från nybesöket på endokrinologisk enhet som fått göra ett GREAT+ score (KVÅ-kod för genetisk precisionsmedicin).
Nämnare: Antal patienter med nybesök senaste 6 månaderna på endokrinologisk enhet och förstagångsdiagnos av overt GD (E05.0+ICD-kod för overt sjukdom samt förstagångsinsjuknande)

Målnivå: 50 %

Var: Medicinsk enhet

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: Skapa KVÅ kod för förstagångsinsjuknande och recidiv insjuknande. Skapa KVÅ kod för klinisk precisionsmedicin (GREAT score) och genetisk precisionsmedicin (GREAT+ score). Se till att de används.

Skäl: Ur ett samhällsekonomiskt och patientrelaterat perspektiv bör vi undvika upprepade recidiv vid GD och patienterna bör presenteras så bra individrelaterad information som möjligt vid diskussion om behandlingsinriktning. Detta är en utveckling till precisionsmedicin. I enlighet med Vos *et al* så ligger 55 % av patienterna på en GREAT klass 2–3 där det bör kompletteras med GREAT+ score [159]. I 38 % av de fallen så leder genotypning till möjlighet till ett ändrat behandlingsval, hos majoriteten mot tyreostatika men hos 13,5 % mot ablativ terapi.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

31.3 Användning av aktivt D-vitamin postoperativt

Se kapitel 11.2.3-4.

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med E05.0, E05.1, E05.2 (eller E05.9) som opererats i tyreoidea (KVÅ-kod: BAA0060) och som i läkemedelsregistret står på aktivt D-vitamin 1 år efter operation (Alfakalcidol A11CC03).
Nämnare: Antal patienter med E05.0, E05.1, E05.2 (eller E05.9) som opererats i tyreoidea (kod: BA0060)

Målnivå: <2 %

Var: Endokrinkirurgisk enhet

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: Se till att kirurger kodar typ av bakomliggande sjukdom till kirurgi – dvs inte använder E05.9.

Skäl: Frekvensen av permanent hypokalcemi varierar mellan opererande center till skillnad från nervskada som ligger runt 1%. Med tanke på variationen måste processer runt kirurgin optimeras. Hypocalcemi registreras i SQRPTA, men siffrorna är inte kompletta.

31.4 Kontaktsjuksköterska inom tyreoideavården

Se kapitel 23.3.

Definition av variabel: Täljare: antal patienter med E05.0 som har en vårdkontakt med en kontaktsköterska (särskild KVÅ-kod).
Nämnare: Antal patienter med E05.0.

Målnivå: >95 %

Var: Medicinsk enhet.

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår.

Åtgärd: Skapa en kontaksjuksköterskeutbildning för somatisk vård. Inrätta en KVÅ kod för kontaktsjuksköterska. Implementera ett annat arbetssätt parallellt med ökad sjuksköterskekunskap inom tyreoideasjukdomar sk tyreoideasköterska.

Skäl: Genom cancervårdens gedigna arbete vet vi att kontaktsköterska förbättrar tryggheten och patientupplevelsen genom vården [561]. Tyreoideapatienter och då särskilt hypertyreospatienter är mer orosbenägna än många patientgrupper i allmänhet, då mental påverkan är en del av symptompanoramat vid insjuknandet. Därtill är informationsbehovet vid den individanpassade behandlingen stort då det inte finns någon etablerad behandlingstrappa utan patientens egen värdering kring balansen mellan återfall och permanent sköldkörtelbehandling spelar en avgörande roll.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

31.5 Strukturerarat multidisciplinär verksamhet tyroidea – ögon

Se kapitel 17.4.6.

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med H06.2 med nytillkommen måttlig eller svår sjukdom (ny ICD-kod) som genomgår regional (ny KVÅ kod) MDK (kod XS008 (konf utan pat) eller XS007 (konf med patient).
Nämnare: Täljare: Antal patienter med H06.2 med nytillkommen måttlig eller svår sjukdom (ny ICD-kod).

Målnivå: Regionalt >90 %

Var: Medicinklinik och ögonklinik.

Åtgärd: Lokalt, regionalt och nationella MDK bör upprättas. Ansvaret för regional MDK ligger på regionsjukhuset. Nationell MDK är fortfarande ett gap. Går det att få KVÅ kod för lokal, regional och nationell verksamhet?

Skäl: Under 30 år har man sett internationellt att frekvensen och svårighetsgraden av ögonpåverkan vid GD har minskat [15]. Skälet till detta anses vara multifaktoriellt, men minskning av rökning, tidigare diagnos och bättre kontroll över tyreoideafunktionen bidrar. Ökad interaktion mellan endokrinologer och ögonläkare leder till tidigare diagnos och behandling som förbättrar prognos och QoL. Därutöver leder gemensamma tyreoidea-ögonenheter till större patientnöjdhet [432]. Att strukturerade multidisciplinära behandlingskonferenser (MDK) mellan endokrin och ögon ska finnas för patienter med medelsvår synhotande endokrin oftalmopati är en viktig kvalitetsvariabel. Detta gäller endokrinologi och ögonenhet på vårdnivå B, C och D. Detta gäller inte tillfälliga telefonkonsultationer utan det ska finnas en struktur i vården med regelbundna gemensamma MDK.

31.6 Användning av CAS – Clinical Activity Score för att värdera aktiviteten vid endokrin oftalmopati

Se kapitel 17.4.1.

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med E05.0 eller H06.2 som det görs CAS på. (nyKVÅ-kod)
Nämnare: Antal patienter med E05.0 och eller H06.2.

Målnivå: >90 %

Var: Medicinklinik och ögonklinik.

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår.

Åtgärd: Det måste skapas en ny KVÅ kod för heter värdering av aktivitet i sjukdom och som kan kopplas till E05.0 och H06.2. Den måste sedan implementeras att användas regionalt.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Skäl: Värdering av ögonen vid Graves sjukdom inkludera många fler facetter än bara CAS. Vi bedömer dock CAS som en indikator kring att man har bättre kunskap om Graves sjukdom och endokrin oftalmopati som helhet och därför ser vi den som en lämplig kvalitetsindikator.

31.7 Strukturerat arbete med Mental Fatigue Scale (se 17.12)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med E05.0 som det görs MFS (KVÅ-kodas AA085 Psykologiskt psykometriskt instrument) på.
Nämnare: Antal patienter med E05.0.

Målnivå: >90%

Var: Medicinklinik

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: Etablera KVÅ koden parallellt med användandet av MFS.

Skäl: Att fånga hjärntrötthet är ett viktigt mått på att synliggöra kvarvarande symptom vid Graves sjukdom. Detta är idag ingen etablerad diagnos och införandet av MFS och livskvalitetsmått är ett steg framåt att förbättra utfallet i patientgruppen.

31.8 Rehabiliteringsplan för hypertyreos inom primärvården (se 19.1)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med diagnos E05.0 (Graves sjukdom) i kombination med diagnos för hjärntrötthet (F48.0) eller endokrin oftalmopati (H06.2) som det upprättas en rehabiliteringsplan (KVÅ kod AW020) på.
Nämnare: Antal patienter med diagnos Graves sjukdom (E05.0) i kombination med antingen hjärntrötthet (F48.0) eller endokrin oftalmopati (H06.2)

Målnivå: >90 %

Var: Inom Primärvården (Graves diagnosen kan tas från specialistöppenvården liksom H06.2 och ev hjärntrötthet.

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår.

Åtgärd: Se till att koden för hjärntrötthet används F48.0 (neurasteni) används inom specialistvården. Se till att rätt diagnoskod och KVÅ kod används i primärvården.

Skäl: Om vi synliggör kvarvarande symptom så bör det också leda till åtgärder inom primärvården.

Remissversion

31.9 Långsiktig outcome av patienter utan behov av tyreoideamedicinering efter Graves sjukdom

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med Graves sjukdom (E05.0) som varken har genomgått definitiv behandling av sköldkörteln (opererats (BAA0060 eller BAA0040), radioaktiv jod (VD009 behandling med radioaktiva isotoper eller ZV036 radioaktiv jod isotop I131), E89.0), står på tyreostatika (ACD-koder H03BB eller H03BA) eller står på sköldkörtelhormon-substitution (ACD-kod H03AA) – det vill säga är i remission (ny ICD-kod att söka för) utan kvarvarande påverkan på sköldkörteln.
Nämnare: Antal patienter som haft Graves sjukdom (E05.0).

Målnivå: >50 % på regionnivå.

Var: Via Socialstyrelsens register och på regional basis (Slutenvårdsregistret, öppenvårdsregistret, läkemedelsregister).

Åtgärd: Vi tror inte remission som beteckning är ett gångbart uttryck att söka på eftersom dessa patienter inte går på kontroller alls.

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår.

Skäl: Det ultimata utfallet är att patienter som kommer att recidivera i sin sjukdom får definitiv behandling från början och de som inte kommer att göra det har kvar sin sköldkörtel. I så fall skulle andelen utan framtida behandling motsvara 50 %. Emellertid ser vi att 25 % av dessa som inte recidiverar ändå får sköldkörtelhormonbehandling (H03AA) efter hand – dvs vi tror att det faktiskt bara är 25 % som lever med en fullt fungerande sköldkörtel efter Graves sjukdom [1]. Även om målet med radioaktiv jod behandling är hypothyreos så visar data att detta uppnås i bara 80% av fallen [1]. Andelen utan fortsatt behandling kan då vara större än 25 %. Vid kirurgi av idag räknar vi med att 100% behöver stå på sköldkörtelhormon. Om vi från början kan välja rätt bättre (se GREAT+ score se 10.1) så borde andelen fullt fungerande sköldkörtel öka. Vi anser därför att denna variabel borde kunna ligga över 50 %.

Remissversion

31.10 PROM/PREM outcome – livskvalitet/mående jämfört med innan sjukdomsdebuten

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter med hypertyreos E05 som scorar bättre än 3 på frågan hur är din livskvalitet i förhållande till innan sjukdomsdebuten

Värde 3 betyder att du har lika bra livskvalitet som innan du fick hypertyreos medan värden mindre än 3 innebär att du har sämre livskvalitet/ mående och värden över 3 innebär att du har bättre livskvalitet/ mående jämfört med innan sjukdomsdebuten av hypertyreos.

Skala: 1 2 3 4 5

Nämnare: Antal patienter med hypertyreos E05

Målnivå: Så högt värde som möjligt

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Var: Nationella patientenkäten – pågående utveckling och tester sker nationellt

Åtgärd: Arbete med denna kvalitetsvariabel pågår.

Skäl: Vi vill att så många som möjligt ska må så bra som möjligt och vara fri från sjukdomskonsekvenser. Att lägga en kvalitetsvariabel som speglar utfallet genom hela vårdkedjan, speglar den totala effekten av vårdprogrammet.

32. Specialkapitel: Den regionala processen för införande och prioritering

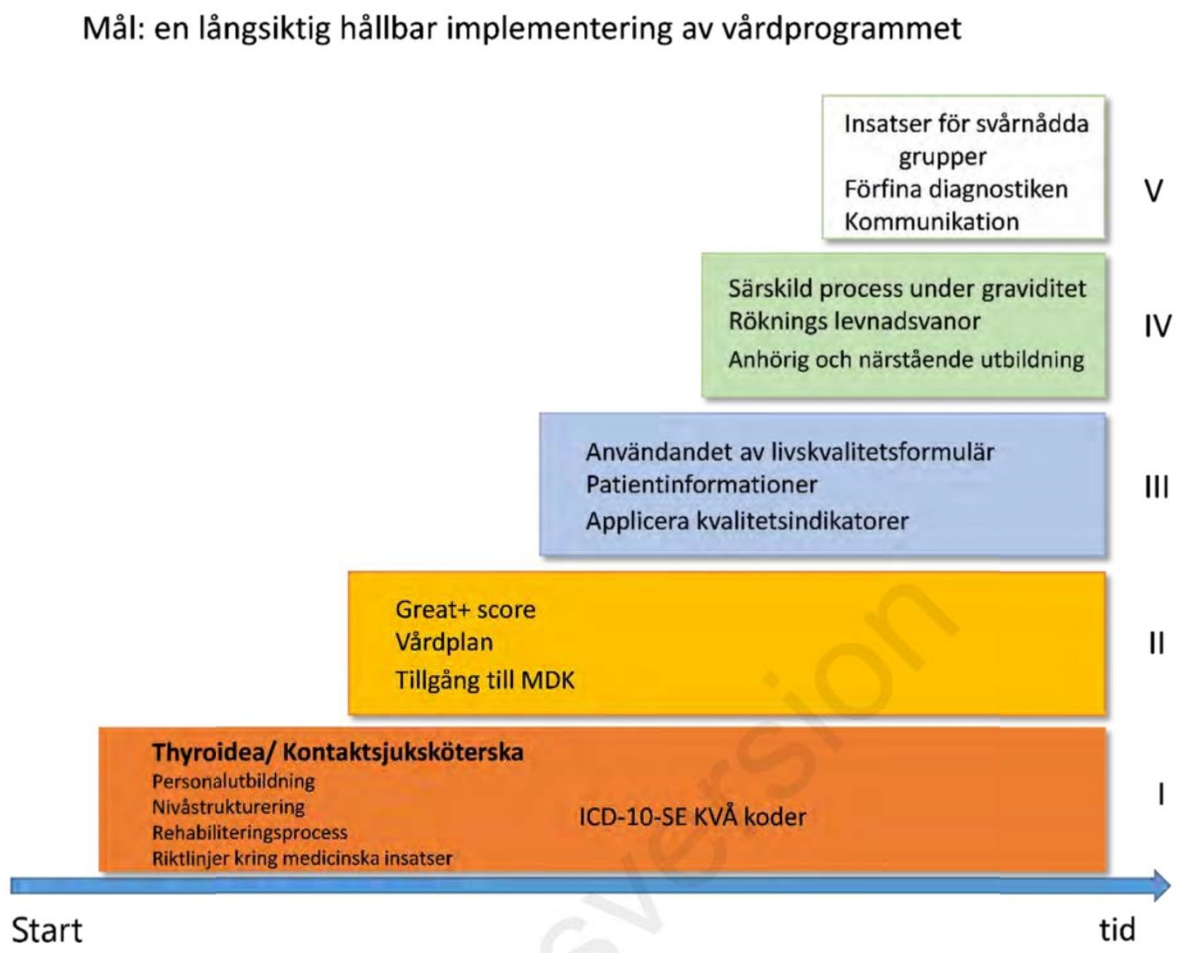
32.1 Det regionala uppdraget gällande införande

Varje region har ett ansvar att ta emot och anpassa nationella kunskapsstöd till den lokala regionala strukturen. I detta är en framgångsfaktor att utse en funktion av processstöd för genomförande i arbetet. I införandefasen är gapanalysen av vikt, att utifrån denna prioritera identifierade förbättringar. Utifrån regionernas styrning- och ledning kan ett beslut om införande behövas i skedet innan en så kallad införandeplan tas fram. Därefter sker ett genomförande av förbättringarna och arbetet går in i en fas av lärande, uppföljning, justering och fortsatt utveckling. Ett långsiktigt arbete.

32.2 Prioriteringslistan

I vårdprogrammet finns såväl medicinska nyheter samt rekommendationer med grund i identifierade gap (se gapanalys, specialkapitel 27). Det regionala införandet av arbetet bedöms ske i olika takt och vid olika tidpunkter. Det har framkommit en farhåga om att de olika regionernas införande kan bidra till en mer ojämlik vård om man implenterarar vissa saker men låter andra saker vara. Den nationella arbetsgruppen har därför tagit fram en implementeringstrappa som visar på i vilken ordning som de nyheter som vårdprogrammet för med sig bör prioriteras. Denna beskrivs i Figur 8. Start bör ske med kategori I, det vill säga på första trappsteget. Det mest grundläggande är en ökad sjuksköterskeinvolvering eftersom det ligger till grund för många av de andra momenten och för att ha ett fungerande teamarbete. Vårdprogramsgruppen vill också lyfta fram en tidig implementering av ICD-10-SE, DRG- och KVÅ koder (se specialkapitel 28) eftersom de ligger till grund för de kvalitetsindikatorer som är fastställda i specialkapitel 31, samt arbete med regionala lokala anpassningar av riktlinjer.

Remissversion



Figur 8. Figuren läses med start i nedre vänstra hörnet med kategori 1 som har högsta prio för implemtering. Trappan betas sedan av i den ordning som finns angivet upp till kategori 5. Sjuksköterskeförutsättningen är grundläggande och har därför markerats i fetstil.

Remissversion

33. Nationell arbetsgrupp för hypertyreos

33.1 Nationell arbetsgrupp hypertyreos sammansättning

Sammansättningen av den nationella arbetsgruppen (NAG) för hypertyreos gjordes genom att företrädare från inblandade specialiteter i regioner och specialistföreningar, liksom omvårdnad och patienter nominerades. Nationella programområdet (NPO) endokrina sjukdomar gjorde en slutlig bedömning av sammansättningen för att få en bra representativitet avseende kompetens, könsfördelning och geografisk spridning. Värdregion i det endokrina sjukdomsområdet är Norra sjukvårdsregionen som bistår med processledare Helen Abrahamsson.

Till ordförande i gruppen valdes docent Helena Filipsson Nyström, endokrinolog från Västra Götaland regionen (VGR). Ytterligare deltagare har varit endokrinologerna docent Mikael Lantz region Södra (nov 2019-jan 2020 och aug 2020-jan 2021), docent Pär Wanby, region Sydöstra (fram till sept 2021), endokrinkirurgerna Jakob Dahlberg region Västra, Maria Annebo region Mellansverige, onkolog Viveka Bergman region Sydöstra, fysiker Helena Litzana region Norra, ögonläkare Peter Åsman region Södra, sjuksköterska Anne Breikert region Mellansverige, samt patientföreträdare Peter Lakwijk, ordförande Svenska Sköldkörtelföreningen.

33.2 Personer adjungerade till NAG hypertyreos

Endokrinkirurg Göran Wallin adjungerades som företrädare för NPO endokrina sjukdomar. För primärvården adjungerades distriktsläkare Klas Fellbrant, VC Stenstorp, region Västra, för nuklearmedicin Rebecca Edén och Sofia Hellman (fram till Sept 2021) båda Östersunds sjukhus region Norra, samt endokrinologerna Ola Lindgren Skånes Universitetssjukhus, region Södra, Katarina Shahedi Razavi, Örnsköldsviks sjukhus region Norra, Ileana Botusan, Karolinska Universitetssjukhuset region Stockhol-Gotland, sjuksköterska Agneta Lindo, Sahlgrenska Universitetssjukhuset region Västra och patientrepresentanter Christin Lundberg, Svenska Sköldkörtelföreningen och Katarina Lunner, Svenska sköldkörtelförbundet.

33.3 Personer som bidragit till olika specialkapitel

Därtill har engagerades för specifika specialkapitel barnläkare Johan Svensson Astrid Lindgrens barnsjukhus, region Stockholm-Gotland, obstretriker Christel Åkerman Malmö region Södra), ögonläkare Frank Träisk Stockholm region Stockholm-Gotland, ögonläkare Blanka Buks, Mölndal region Västra, ögonkirurgen Elin Boman Stockholm region Stockholm-Gotland, och ögonkirurg Annika Rosensvärd Stockholm, region Stockholm-Gotland.

33.4 Jäv och bindningar

De medicinska uppfattningarna som uttrycks här är författarnas. NAG hypertyreos är fullständigt oberoende från NPO vad gäller skrivningen av guidelines, men metod och struktur har följts utifrån rutiner framtagna inom nationell kunskapsstyrning, Sveriges

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

regioner i samverkan, hälso- och sjukvård. Ingen ersättning har utgått till enskilda medlemmar i NAG hypertyreos utan regionerna säkertställer att utrymme kan ges för arbetet. Intressekonflikter och jäv kartlades bland medlemmarna före arbetet påbörjades, samt då arbetet med dokumentet färdigställdes.

33.5 Vårdprogrammets förankring

Som led i den interna förankringen skickades riktlinjerna och kvalitetsindikatorerna ut till NPO endokrina sjukdomar, NPO rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin, NPO gynekologi, NPO ögonsjukdomar, NPO barn och ungdomars hälsa, Svensk sjuksköterskeförening, Svensk förening för endokrinkirurger, Svenska Endokrinolog föreningen och Sköldkörtelförbundet. Vårdprogrammet presenterades även vid två webinarier för information och möjlighet att ge synpunkter, i januari 2022. Vårdprogrammets remissperiod är mellan 15 april – 15 juni 2022. Inkommande feedback och förslag kommer att diskuteras inom NAG hypertyreos innan slutlig version presenteras.

Remissversion

34. Referenser

1 Sjolin G, Holmberg M, Torring O*, et al.* The Long-Term Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *Thyroid* 2019; **29:** 1545-57.

2 Patientlagen. In: Socialdepartementet, ed: Sveriges Riksdag. 2014.

3 Strålskyddslagen. In: Riksdag S, ed. 2018.

4 Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter om grundläggande bestämmelser för tillståndspliktig verksamhet med joniserande strålning;. In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. Strålsäkerhetsmyndighetens författningssamling Ulf Yngvesson. 2018.

5 Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter om medicinska exponeringar och allmänna råd. In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. Strålsäkerhetsmyndighetens författningssamling: Ulf Yngvesson. 2018.

6 Vägledning med bakgrund och motiv till Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter (SSMFS 2018:5) och allmänna råd om medicinska exponeringar. In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. Strålsäkerhetsmyndighetens vägledingssamling: Ulf Yngvesson. 2018.

7 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP*, et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; **182:** E839-42.

8 Ross DS, Burch HB, Cooper DS*, et al.* 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; **26:** 1343-421.

9 Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European thyroid journal* 2018; **7:** 167-86.

10 Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *European thyroid journal* 2018; **7:** 55-66.

11 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K*, et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European thyroid journal* 2016; **5:** 9-26.

12 Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J. 2012 European thyroid association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *European thyroid journal* 2012; **1:** 142-7.

13 Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedus L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *European thyroid journal* 2015; **4:** 149-63.

14 Alexander EK, Pearce EN, Brent GA*, et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; **27:** 315-89.

15 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L*, et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021; **185:** G43-G67.

16 Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, Eckstein A, Pearce SH, Leger J, van Trotsenburg ASP. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European thyroid journal* 2022; **11**.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

17 Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010; **37:** 2218-28.
18 Atkins D, Best D, Briss PA*, et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328:** 1490.
19 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R*, et al.* Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; **336:** 1049-51.
20 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE*, et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; **336:** 924-6.
21 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH*, et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; **129:** 174-81.
22 Ogink H RA-K, Bergqvist L, Nordin T, Nordenson ,, Mårdb, A-C. A strategic tool to improve long-term health outcomes in clinical practice: SHOR driver and association diagram. *International Journal for Quality in Health Care* 2020; **32:** 20-7.
23 Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engstrom BE, Wahlberg J, Nystrom HF. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 626-35.
24 Ragnarsson Oea. Nationellt vårdprogram hypofystumörer (National guideline for pituitary tumors). https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/hypofystumorer/: Regionala cancer centrum i samverkan (Regional Cancer Centres in collaboration). 2021.
25 Andersson M, Berg G, Eggertsen R*, et al.* Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *Eur J Clin Nutr* 2009; **63:** 828-34.
26 Filipsson Nystrom H, Andersson M, Berg G*, et al.* Thyroid volume in Swedish school children: a national, stratified, population-based survey. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64:** 1289-95.
27 Nystrom HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; **78:** 768-76.
28 Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O*, et al.* Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; **165:** 899-905.
29 Mohlin E, Filipsson Nystrom H, Eliasson M. Long-term prognosis after medical treatment of Graves' disease in a northern Swedish population 2000-2010. *Eur J Endocrinol* 2014; **170:** 419-27.
30 Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; **24:** 694-717.
31 Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86:** 930-4.
32 Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med* 2000; **160:** 661-6.
33 Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; **229:** 415-20.
34 Winsa B, Adami HO, Bergstrom R*, et al.* Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; **338:** 1475-9.
35 Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005; **15:** 1287-90.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

36 Lantz M, Abraham-Nordling M, Svensson J, Wallin G, Hallengren B. Immigration and the incidence of Graves' thyrotoxicosis, thyrotoxic multinodular goiter and solitary toxic adenoma. *Eur J Endocrinol* 2009; **160:** 201-6.
37 Gillespie EF, Smith TJ, Douglas RS. Thyroid eye disease: towards an evidence base for treatment in the 21st century. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; **12:** 318-24.
38 Salvi M, Vannucchi G, Curro N*, et al.* Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100:** 422-31.
39 Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; **360:** 994-1001.
40 Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; **130:** 494-7.
41 Starkey K, Heufelder A, Baker G, Joba W, Evans M, Davies S, Ludgate M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 55-9.
42 Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M*, et al.* Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94:** 3700-7.
43 Holmberg M. The Outcome of Graves' disease. *Inst of Medicine, Department of Internal Medicine*. Göteborg, Sweden: University of Gothenburg. 2020.
44 Torring O, Watt T, Sjolin G*, et al.* Impaired Quality of Life After Radioiodine Therapy Compared to Antithyroid Drugs or Surgical Treatment for Graves' Hyperthyroidism: A Long-Term Follow-Up with the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome Questionnaire and 36-Item Short Form Health Status Survey. *Thyroid* 2019; **29:** 322-31.
45 Jonsdottir B, Jonsson I, Lantz M. Prevalence of diabetes and presence of autoantibodies against zinc transporter 8 and glutamic decarboxylase at diagnosis and at follow up of Graves' disease. *Endocrine* 2019; **64:** 48-54.
46 Brandt F, Green A, Hegedus L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol* 2011; **165:** 491-7.
47 Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC*, et al.* Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; **172:** 799-809.
48 Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; **164:** 1675-8.
49 Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; **49:** 71-81.
50 Siu CW, Pong V, Zhang X*, et al.* Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Heart Rhythm* 2009; **6:** 169-73.
51 Traube E, Coplan NL. Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature. *Tex Heart Inst J* 2011; **38:** 225-8.
52 Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 2007; **93:** 483-7.
53 Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, Lin HC. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2010; **41:** 961-6.
54 Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: a 5-year follow-up study. *J Thromb Haemost* 2010; **8:** 2176-81.
55 Leso V, Vetrani I, De Cicco L, Cardelia A, Fontana L, Buonocore G, Iavicoli I. The Impact of Thyroid Diseases on the Working Life of Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; **17**.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

56 Nexo MA, Watt T, Pedersen J*, et al.* Increased risk of long-term sickness absence, lower rate of return to work, and higher risk of unemployment and disability pensioning for thyroid patients: a Danish register-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99:** 3184-92.
57 Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N, Hommel G, Weber MM, Kahaly GJ. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106:** 283-9.
58 Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedus L, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; **154:** 501-10.
59 Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Hording M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2004; **151:** 549-55.
60 Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95:** 2715-26.
61 Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig - Handbok för vårdgivare, chefer och personal. In: Socialstyrelsen, ed. 2012.
62 J-H L. *Patientsamtalet – handbok i mötet mellan patient och läkare*. Lund: Studentlitteratur. 2015.
63 Trzepacz PT MM, Klein I, Levey GS, Greenhouse J A psychiatric and neuropsychological study of patients with untreated Graves' disease.
Gen Hosp Psychiatry 1988; **Jan;10:** 49-55.
64 Hallengren B KA. Sköldkörteln-tyroidea. In: Werner S, ed, *Endokrinologi 2:a uppl*. Stockholm: Liber AB 2007.
65 Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; **116:** 1725-35.
66 Hedberg C. *Lakartidningen* 2020; **117**.
67 Spencer CA, LoPresti JS, Patel A*, et al.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70:** 453-60.
68 de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1989; **149:** 526-32.
69 Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res* 2012; **2012:** 525936.
70 Diana T, Krause J, Olivo PD, Konig J, Kanitz M, Decallonne B, Kahaly GJ. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 2017; **189:** 304-9.
71 Tagami T, Yambe Y, Tanaka T*, et al.* Short-term effects of beta-adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012; **51:** 2285-90.
72 Riemann D, Baglioni C, Bassetti C*, et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; **26:** 675-700.
73 SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. In: (SBU); Sbfmu, ed. Stockholm. 2005.
74 SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. . In: (SBU); Sbfmu, ed. SBU rapport. 2005.
75 Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2010.
76 Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. . 2017.
77 Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; **45:** 477-81.
78 Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; **79:** 145-51.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

79 Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; **379:** 1155-66.
80 Sharif K, Watad A, Coplan L*, et al.* The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmun Rev* 2018; **17:** 967-83.
81 Vita R, Lapa D, Trimarchi F, Benvenga S. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Endocrine* 2015; **48:** 254-63.
82 Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y*, et al.* The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **58:** 550-5.
83 Autilio C, Morelli R, Locantore P, Pontecorvi A, Zuppi C, Carrozza C. Stimulating TSH receptor autoantibodies immunoassay: analytical evaluation and clinical performance in Graves' disease. *Ann Clin Biochem* 2018; **55:** 172-7.
84 Allelein S, Ehlers M, Goretzki S*, et al.* Clinical Evaluation of the First Automated Assay for the Detection of Stimulating TSH Receptor Autoantibodies. *Horm Metab Res* 2016; **48:** 795-801.
85 David J. Kemble DJ JT, Morrison M, Cervinski MA, Nerenz RD. . Analytical and Clinical Validation of Two Commercially Available Immunoassays Used in the Detection of TSHR Antibodies. *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 2017; **02:** 345-55.
86 Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2012; **12:** 107-13.
87 McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care* 2012; **18:** e1-14.
88 Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M*, et al.* Fetal/Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102:** 6-9.
89 Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Frontiers in endocrinology* 2017; **8:** 137.
90 Kampmann E, Diana T, Kanitz M, Hoppe D, Kahaly GJ. Thyroid Stimulating but Not Blocking Autoantibodies Are Highly Prevalent in Severe and Active Thyroid-Associated Orbitopathy: A Prospective Study. *International journal of endocrinology* 2015; **2015:** 678194.
91 Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95:** 2123-31.
92 Ponto KA, Diana T, Binder H, Matheis N, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Thyroid-stimulating immunoglobulins indicate the onset of dysthyroid optic neuropathy. *J Endocrinol Invest* 2015; **38:** 769-77.
93 Selmer C, Olesen JB, Hansen ML*, et al.* The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; **345:** e7895.
94 Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J* 2017; **69:** 545-50.
95 Chan PH, Hai J, Yeung CY, Lip GY, Lam KS, Tse HF, Siu CW. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol* 2015; **38:** 476-82.
96 European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V*, et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48:** 854-906.
97 Singer DE, Albers GW, Dalen JE*, et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; **133:** 546S-92S.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

98 Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, Ishikawa N, Sugino K, Ito K, Hardman SM. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; **21:** 327-33.
99 Khan R, Sikanderkhel S, Gui J*, et al.* Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. *Cardiol Res* 2020; **11:** 68-75.
100 Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Current problems in cardiology* 2016; **41:** 65-92.
101 Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; **94:** 355-82.
102 Lonn L, Stenlof K, Ottosson M, Lindroos AK, Nystrom E, Sjostrom L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83:** 4269-73.
103 Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; **148:** 626-31.
104 Jacobsen R, Lundsgaard C, Lorenzen J, Toubro S, Perrild H, Krog-Mikkelsen I, Astrup A. Subnormal energy expenditure: a putative causal factor in the weight gain induced by treatment of hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab* 2006; **8:** 220-7.
105 Perez C, Scrimshaw NS, Munoz JA. Technique of endemic goitre surveys. *Monogr Ser World Health Organ* 1960; **44:** 369-83.
106 Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *AJR Am J Roentgenol* 1988; **150:** 781-4.
107 Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; **17:** 223-8.
108 Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003; **28:** 205-12.
109 Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016; **27:** 118-25.
110 Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007; **53:** 157-60.
111 Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018; **44:** 307-15.
112 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European thyroid journal* 2017; **6:** 225-37.
113 Gharib H, Papini E, Paschke R*, et al.* American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010; **16:** 468-75.
114 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; **27:** 1341-6.
115 Giovanella L, Avram AM, Iakovou I*, et al.* EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019; **46:** 2514-25.
116 al NEe. *Thyroid disease in adults*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. 2011.
117 Strand CV, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on quality of life. *J Rheumatol* 1997; **24:** 1630-3.
118 Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; **334:** 835-40.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

119 Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. XII. How to use articles about health-related quality of life. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1997; **277:** 1232-7.
120 Watt T, Hegedus L, Rasmussen AK, Groenvold M, Bonnema SJ, Bjorner JB, Feldt-Rasmussen U. Which domains of thyroid-related quality of life are most relevant? Patients and clinicians provide complementary perspectives. *Thyroid* 2007; **17:** 647-54.
121 Watt T, Cramon P, Hegedus L*, et al.* The thyroid-related quality of life measure ThyPRO has good responsiveness and ability to detect relevant treatment effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99:** 3708-17.
122 Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol* 1998; **82:** 773-9.
123 Watt T, Bjorner JB, Groenvold M*, et al.* Development of a Short Version of the Thyroid-Related Patient-Reported Outcome ThyPRO. *Thyroid* 2015; **25:** 1069-79.
124 Boesen VB, Feldt-Rasmussen U, Bjorner JB*, et al.* How Should Thyroid-Related Quality of Life Be Assessed? Recalled Patient-Reported Outcomes Compared to Here-and-Now Measures. *Thyroid* 2018; **28:** 1561-70.
125 Cramon P, Winther KH, Watt T*, et al.* Quality-of-Life Impairments Persist Six Months After Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Toxic Nodular Goiter: A Prospective Cohort Study. *Thyroid* 2016; **26:** 1010-8.
126 Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, van der Pol JP, Wiersinga WM. Test-retest reliability of the GO-QOL: a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Epidemiol* 1999; **52:** 875-84.
127 Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; **12:** 855-60.
128 Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP*, et al.* Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **54:** 391-8.
129 Johansson B, Starmark A, Berglund P, Rödholm M, Rönnbäck L. A self-assessment questionnaire for mental fatigue and related symptoms after neurological disorders and injuries. *Brain Injury* 2010; **24:** 2-12.
130 Bulow Pedersen I, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 4462-9.
131 Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; **27:** 37-49.
132 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; **160:** 526-34.
133 Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 489-99.
134 Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E*, et al.* The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 561-6.
135 Blum MR, Bauer DC, Collet TH*, et al.* Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; **313:** 2055-65.
136 Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; **145:** 573-81.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

137 Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; **19:** 763-70.
138 de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM*, et al.* Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; **165:** 545-54.
139 Cooper DS. Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance. *Ann Intern Med* 1985; **102:** 328-31.
140 Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006; **155:** 783-6.
141 Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010**:** CD003420.
142 Mazzaferri EL, Reynolds JC, Young RL, Thomas CN, Parisi AF. Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1976; **136:** 50-6.
143 Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 3474-81.
144 Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 3671-7.
145 Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; **153:** 489-98.
146 Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; **352:** 905-17.
147 Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; **9:** 724-34.
148 Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, Cui D. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; **42:** 662-75 e4.
149 Chen JJ, Ladenson PW. Discordant hypothyroxinemia and hypertriiodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **63**: 102-6.
150 Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; **61:** 589-94.
151 Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 4776-83.
152 Hallberg P, Eriksson N, Ibanez L*, et al.* Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2016; **4:** 507-16.
153 Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE*, et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 2011; **364:** 1920-31.
154 Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014; **24:** 1533-40.
155 Karlsson FA, Axelsson O, Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 947-9.
156 Sundaresh V, Brito JP, Thapa P, Bahn RS, Stan MN. Comparative Effectiveness of Treatment Choices for Graves' Hyperthyroidism: A Historical Cohort Study. *Thyroid* 2017; **27:** 497-505.
157 Kim YA, Cho SW, Choi HS*, et al.* The Second Antithyroid Drug Treatment Is Effective in Relapsed Graves' Disease Patients: A Median 11-Year Follow-Up Study. *Thyroid* 2017; **27:** 491-6.
158 Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, Schuetz P. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; **176:** 87-97.

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

159 Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; **101:** 1381-9.
160 Struja T, Kaeslin M, Boesiger F*, et al.* External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter, retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol* 2017; **176:** 413-9.
161 Effraimidis G. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Predictive scores in autoimmune thyroid disease: are they useful? *Eur J Endocrinol* 2019; **181:** R119-R31.
162 Lindgren O, Asp P, Sundlov A*, et al.* The Effect of Radioiodine Treatment on TRAb, Anti-TPO, and Anti-TG in Graves' Disease. *European thyroid journal* 2019; **8:** 64-9.
163 Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; **158:** 69-75.
164 Torring O, Watt T, Sjolin G*, et al.* Impaired quality of life after radioiodine therapy compared with antithyroid drugs or surgical treatment for Graves' hyperthyroidism. A long-term follow-up with ThyPRO and SF-36. *Thyroid* 2019.
165 Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; **292:** 691-5.
166 Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *European thyroid journal* 2014; **3**: 164-72.
167 Andersen SL, Laurberg P. Antithyroid drugs and congenital heart defects: ventricular septal defect is part of the methimazole/carbimazole embryopathy. *Eur J Endocrinol* 2014; **171:** C1-3.
168 Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T*, et al.* Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97:** 2396-403.
169 Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 4373-81.
170 Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? *Eur J Endocrinol* 2014; **171:** R13-20.
171 Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S*, et al.* Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; **147:** 583-9.
172 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; **107:** 337-41.
173 Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N*, et al.* Substituting Potassium Iodide for Methimazole as the Treatment for Graves' Disease During the First Trimester May Reduce the Incidence of Congenital Anomalies: A Retrospective Study at a Single Medical Institution in Japan. *Thyroid* 2015; **25:** 1155-61.
174 Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; **21:** 415-21.
175 Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7:** 396-406.
176 Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003; **133:** 180-5.
177 Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; **393:** 667-73.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

178 Edafe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl* 2014; **96:** 219-23.
179 Chadwick DR. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg* 2017; **6:** S69-S74.
180 Anneback M, Hedberg J, Almquist M, Stalberg P, Norlen O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Ann Surg* 2020.
181 Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G*, et al.* Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; **29:** 594-8.
182 Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; **50:** 197-202.
183 Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; **62:** 331-5.
184 Ahn D, Lee GJ, Sohn JH. Levothyroxine Supplementation Following Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Characteristics. *Ann Surg Oncol* 2019; **26:** 4405-13.
185 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC*, et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; **26:** 1-133.
186 Dekkers OM, Horvath-Puho E, Cannegieter SC, Vandenbroucke JP, Sorensen HT, Jorgensen JO. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2017; **176:** 1-9.
187 Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Excess Mortality in Treated and Untreated Hyperthyroidism Is Related to Cumulative Periods of Low Serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102:** 2301-9.
188 Okosieme OE, Taylor PN, Evans C*, et al.* Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2019; **7:** 278-87.
189 Azizi F, Abdi H, Cheraghi L, Amouzegar A. Treatment of subclinical hyperthyroidism in the elderly: Comparison of radioiodine and long-term methimazole treatment. *Thyroid* 2020.
190 Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012; **33:** 920-80.
191 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluated by a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2003; **149:** 485-92.
192 Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring. *Arch Intern Med* 1990; **150:** 621-4.
193 Nakamura H, Ide A, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Miyauchi A. Periodic Granulocyte Count Measuring Is Useful for Detecting Asymptomatic Agranulocytosis in Antithyroid Drug-Treated Patients with Graves' Disease. *European thyroid journal* 2016; **5:** 253-60.
194 Andres E, Weitten T, Mourot-Cottet R*, et al.* [Antithyroid agents related agranulocytosis: Literature review]. *Rev Med Interne* 2016; **37:** 544-50.
195 Noh JY, Yasuda S, Sato S*, et al.* Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94:** 2806-11.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

196 Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J*, et al.* Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70:** 675-9.
197 Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005**:** CD003420.
198 Hallengren B. *Tyroideasjukdomar*. Elanders Sverige AB. 2014.
199 Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F*, et al.* Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid* 2006; **16:** 295-302.
200 Giuliani C, Cerrone D, Harii N*, et al.* A TSHR-LH/CGR chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97:** E1080-7.
201 Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2015; **22:** 952-8.
202 Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98:** e14455.
203 Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy - literature review. *Pol Przegl Chir* 2018; **90:** 46-50.
204 Erbil Y, Ozluk Y, Giris M*, et al.* Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92:** 2182-9.
205 Rodier JF, Janser JC, Petit H*, et al.* [Effect of preoperative administration of Lugol's solution on thyroid blood flow in hyperthyroidism]. *Ann Chir* 1998; **52:** 229-33.
206 Marigold JH, Morgan AK, Earle DJ, Young AE, Croft DN. Lugol's iodine: its effect on thyroid blood flow in patients with thyrotoxicosis. *The British journal of surgery* 1985; **72:** 45-7.
207 Yabuta T, Ito Y, Hirokawa M*, et al.* Preoperative administration of excess iodide increases thyroid volume of patients with Graves' disease. *Endocr J* 2009; **56:** 371-5.
208 Hope N, Kelly A. Pre-Operative Lugol's Iodine Treatment in the Management of Patients Undergoing Thyroidectomy for Graves' Disease: A Review of the Literature. *European thyroid journal* 2017; **6:** 20-5.
209 Wolff J, Chaikoff IL, et al. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949; **45:** 504-13, illust.
210 Calissendorff J, Falhammar H. Rescue pre-operative treatment with Lugol's solution in uncontrolled Graves' disease. *Endocr Connect* 2017; **6:** 200-5.
211 Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease. *Endocrine* 2017; **58:** 467-73.
212 Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 2142-4.
213 Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *J Endocrinol Invest* 2016; **39:** 1105-14.
214 Di Donna V, Santoro MG, de Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM. A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid* 2014; **24:** 1759-64.
215 Nystrom E BG, Jansson S, Torring O, Valdemarsson S. *Thyroid Disease in Adults*. 2011.
216 Sabri O, Zimny M, Schulz G, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 1229-33.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

217 Walter MA, Christ-Crain M, Muller B, Muller-Brand J. Radioiodine uptake and thyroid hormone levels on or off simultaneous carbimazole medication: a prospective paired comparison. *Nuklearmedizin* 2005; **44:** 33-6.
218 Eschmann SM, Thelen MH, Dittmann H, Bares R. Influence of short-term interruption of antithyroid drugs on the outcome of radioiodine therapy of Graves' disease: results of a prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; **114:** 222-6.
219 Wilson R, McKillop JH, Buchanan LM, Bradley H, Smith WE, Thomson JA. The effect of carbimazole therapy on interleukin 2, interleukin 2 receptors and free radicals. *Autoimmunity* 1990; **8:** 3-7.
220 Imamura M, Aoki N, Saito T, Ohno Y, Maruyama Y, Yamaguchi J, Yamamoto T. Inhibitory effects of antithyroid drugs on oxygen radical formation in human neutrophils. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; **112:** 210-6.
221 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 2946-51.
222 Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, *et al.* Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; **334:** 514.
223 Mijnhout GS, Franken AA. Antithyroid drug regimens before and after 131I-therapy for hyperthyroidism: evidence-based? *Neth J Med* 2008; **66:** 238-41.
224 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthicuracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 4439-44.
225 Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; **14:** 525-30.
226 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, *et al.* Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; **338**: 73-8.
227 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; **321:** 1349-52.
228 Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; **364:** 542-50.
229 Berg GE, Nystrom EH, Jacobsson L, *et al.* Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 1998; **39:** 357-61.
230 Sawka AM, Lakra DC, Lea J, *et al.* A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; **69:** 479-90.
231 Read CH, Jr., Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 4229-33.
232 Strålsäkerhetsmyndogheten S. Medicinska exponeringar_vägledning 2018.
233 Euratom. Artikel 59. In: Råd EU, ed. 2013.
234 SSMFS. Varje nuklearmedicinsk behandling ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till målvolymen med hänsyn tagen till annan exponerad vävnad
In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. 2018.
235 Euroatom. In: Euroatom, ed. 2013.
236 de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2009; **161:** 771-7.
237 Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997; **7:** 247-51.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

238 Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab* 2014; **12:** e14424.
239 Mattsson S, Johansson L, Jonsson H, Nosslin B. Radioactive iodine in thyroid medicine--how it started in Sweden and some of today's challenges. *Acta Oncol* 2006; **45:** 1031-6.
240 Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M*, et al.* [Characterization of therapy failures in radioiodine therapy of Graves' disease without simultaneous antithyroid agents]. *Nuklearmedizin* 2001; **40:** 1-6.
241 Sabri O, Schulz G, Zimny M*, et al.* [Determination of factors affecting the therapeutic outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease]. *Nuklearmedizin* 1998; **37:** 83-9.
242 Jonsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry* 2004; **108:** 107-14.
243 H J. Radioiodine therapy of hyperthyroidism. Simplified patient specific absorbed dose planning. *Departments of Radiaton Physics*. Malmö University Hospital: Lund's University, Lund, Sweden. 2003.
244 Jonsson H, Mattsson S. Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; **18:** 473-9.
245 Stensvold AD, Jorde R, Sundsfjord J. Late and transient increases in free T4 after radioiodine treatment for Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1997; **20:** 580-4.
246 Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism: implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment. *Thyroid* 2013; **23:** 620-5.
247 Nygaard B, Hegedus L, Gervil M, Hjalgrim H, Hansen BM, Soe-Jensen P, Hansen JM. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med* 1995; **238:** 491-7.
248 Evron JM, Esfandiari NH, Papaleontiou M. Cancer incidence and mortality following treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; **27:** 323-8.
249 Ron E, Doody MM, Becker DV*, et al.* Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998; **280:** 347-55.
250 Holm LE, Hall P, Wiklund K*, et al.* Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; **83:** 1072-7.
251 Hall P, Berg G, Bjelkengren G*, et al.* Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992; **50:** 886-90.
252 Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab 1974*; **38:** 976-98.
253 Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007; **109:** 1972-9.
254 Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; **338:** 712-8.
255 Ryodi E, Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Saaristo R, Valimaki M, Auvinen A. Cancer Incidence and Mortality in Patients Treated Either With RAI or Thyroidectomy for Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100:** 3710-7.
256 Hieu TT, Russell AW, Cuneo R, Clark J, Kron T, Hall P, Doi SA. Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2012; **19:** 645-55.
257 Gronich N, Lavi I, Rennert G, Saliba W. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Cohort Study. *Thyroid* 2020; **30:** 243-50.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

258 Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999; **159:** 1364-8.
259 Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998; **8:** 277-82.
260 Holm LE, Lundell G, Israelsson A, Dahlqvist I. Incidence of hypothyroidism occurring long after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1982; **23:** 103-7.
261 Yano Y, Sugino K, Akaishi J*, et al.* Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med* 2011; **25:** 749-54.
262 Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope (1)(3)(1)I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2012; **15:** 7-13.
263 Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2017; **27:** 1223-31.
264 Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2019; **42:** 1273-83.
265 Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M*, et al.* Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* 2019; **29:** 1192-200.
266 Vitti P, Rago T, Chiovato L*, et al.* Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; **7:** 369-75.
267 Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979; **64:** 1429-36.
268 Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ*, et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; **24:** 1670-751.
269 Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *European thyroid journal* 2012; **1:** 55-71.
270 Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine* 2019; **66:** 70-8.
271 Panicker V, Evans J, Bjoro T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **71:** 574-80.
272 Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **57:** 577-85.
273 Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; **153:** 747-53.
274 Taylor PN, Iqbal A, Minassian C*, et al.* Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014; **174:** 32-9.
275 Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L*, et al.* Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2019.
276 Ito M, Miyauchi A, Morita S*, et al.* TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2012; **167:** 373-8.
277 Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB*, et al.* Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest* 2015; **125:** 769-81.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

278 McAninch EA, Rajan KB, Miller CH, Bianco AC. Systemic Thyroid Hormone Status During Levothyroxine Therapy In Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018.
279 Ito M, Miyauchi A, Hisakado M*, et al.* Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy. *Thyroid* 2017; **27:** 484-90.
280 Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 1982-90.
281 Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; **106:** e4400-e13.
282 Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; **85:** 918-25.
283 Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Over- and Under-Treatment of Hypothyroidism Is Associated with Excess Mortality: A Register-Based Cohort Study. *Thyroid* 2018; **28:** 566-74.
284 Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C*, et al.* Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ* 2019; **366:** l4892.
285 Perros P, Nirantharakumar K, Hegedus L. Recent evidence sets therapeutic targets for levothyroxine-treated patients with primary hypothyroidism based on risk of death. *Eur J Endocrinol* 2021; **184:** C1-C3.
286 Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR*, et al.* Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid* 2021; **31:** 156-82.
287 Behandling med en kombination av syntetiska sköldkörtelhormoner (T4 + T3) alternativt sköldkörtelextrakt vid hypotyreos. In: SBU, ed. https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/behandling-hypotyreos-t4-t3-skoldkortelextrakt/. 2013.
288 Behandling med en kombination av syntetiska sköldkörtelhormoner (T4 + T3) alternativt sköldkörtelextrakt vid hypotyreos. In: SBU, ed. https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/behandling-med-en-kombination-av-syntetiska-skoldkortelhormoner-t4--t3-alternativt-skoldkortelextrakt-vid-hypotyreos/: SBU. 2018.
289 Satoh T, Isozaki O, Suzuki A*, et al.* 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J* 2016; **63:** 1025-64.
290 https://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-complications/. 2021.
291 Akamizu T, Satoh T, Isozaki O*, et al.* Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 2012; **22:** 661-79.
292 Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; **4:** 129-36.
293 Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; **22:** 263-77.
294 Das G, Krieger M. Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med* 1969; **70:** 985-8.
295 Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54:** 101-7.
296 Isozaki O, Satoh T, Wakino S*, et al.* Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; **84:** 912-8.
297 Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; **142:** 231-5.
298 Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; **35:** 663-86, vii.
299 Mazzaferri EL, Skillman TG. Thyroid storm. A review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. *Arch Intern Med* 1969; **124:** 684-90.
300 Takata K, Amino N, Kubota S*, et al.* Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72:** 845-50.
301 Sato S, Noh JY, Sato S*, et al.* Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg+inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. *Thyroid* 2015; **25:** 43-50.
302 Berg G JS, Nyström E, Törring O, Valdermarsson S, Warin B Ch. *Tyreoideasjukdomar hos vuxna*. Nycomed AB, Sweden. 2007.
303 Roti E, Robuschi G, Gardini E*, et al.* Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; **28:** 305-14.
304 Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR. Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine* 2008; **34:** 52-5.
305 Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial* 2011; **15:** 522-31.
306 Vyas AA, Vyas P, Fillipon NL, Vijayakrishnan R, Trivedi N. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 2010; **16:** 673-6.
307 Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013; **1:** 238-49.
308 Bolz M, Korber S, Schober HC. [TSH secreting adenoma of pituitary gland (TSHom) - rare cause of hyperthyroidism in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; **138:** 362-6.
309 Glinoer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007; **10:** 1542-6.
310 Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; **138:** 536-42.
311 Andersson M, Berg G, Eggertsen R*, et al.* Adequate iodine nutrition in Sweden: A cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009; **63:** 828-34.
312 Filipsson Nyström H, Andersson M, Berg G*, et al.* Thyroid volume in Swedish school children: A national, stratified, population-based survey. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010; **64:** 1289-95.
313 Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthen L, Nystrom HF. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2020; **59:** 2535-45.
314 Manousou S, Eggertsen R, Hulthen L, Filipsson Nystrom H. A randomized, double-blind study of iodine supplementation during pregnancy in Sweden: pilot evaluation of maternal iodine status and thyroid function. *Eur J Nutr* 2021.
315 Manousou S, Johansson B, Chmielewska A*, et al.* Role of iodine-containing multivitamins during pregnancy for children's brain function: protocol of an ongoing randomised controlled trial: the SWIDDICH study. *BMJ Open* 2018; **8:** e019945.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

316 Dineva M, Fishpool H, Rayman MP, Mendis J, Bath SC. Systematic review and meta-analysis of the effects of iodine supplementation on thyroid function and child neurodevelopment in mildly-to-moderately iodine-deficient pregnant women. *Am J Clin Nutr* 2020; **112:** 389-412.
317 Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012; **32:** 897-911.
318 Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA*, et al.* Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **143:** 922-6.
319 Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981; **305:** 1323-6.
320 Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46:** 719-25.
321 Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; **9:** 653-7.
322 Andersen SL, Olsen J, Carle A, Laurberg P. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100:** 1164-71.
323 Amino N, Tanizawa O, Mori H*, et al.* Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **55:** 108-12.
324 Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; **84:** 946-9.
325 Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; **83:** 751-8.
326 Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; **160:** 1-8.
327 Glinoer D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6:** 526-9.
328 Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L*, et al.* Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; **24:** 13-27.
329 Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82:** 3633-6.
330 Yang Y, Guo T, Fu J*, et al.* Preconception Thyrotropin Levels and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Chinese Women Aged 20 to 49 Years. *JAMA Netw Open* 2021; **4:** e215723.
331 Andersen SL, Andersen S. Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development. *Endocr Connect* 2021; **10:** R77-R86.
332 Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB*, et al.* Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol* 2015; **30:** 1057-66.
333 Skalidou A, Lindén Hirsberg A, Ellis J, Lillencreutz C, Calissendorff J, Filipsson Nyström H, Jansson R, Karlsson A, Trouva A. Tyreoideasjukdom i samband med graviditet - SFOG riktlinje (Thyroid disease in connection to pregnancy - SFOG guideline). https://www.sfog.se/media/336931/tyreoideasjukdom-i-samband-med-graviditet-revultra-arg-200408.pdf: SFOG. 2017.
334 Okosieme OE, Agrawal M, Usman D, Evans C. Method-dependent variation in TSH and FT4 reference intervals in pregnancy: A systematic review. *Ann Clin Biochem* 2021**:** 45632211026955.
335 Derakhshan A, Shu H, Broeren MAC*, et al.* Reference Ranges and Determinants of Thyroid Function During Early Pregnancy: The SELMA Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103:** 3548-56.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

336 Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthen L, Nystrom HF. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2019.
337 Downing S, Halpern L, Carswell J, Brown RS. Severe maternal hypothyroidism corrected prior to the third trimester is associated with normal cognitive outcome in the offspring. *Thyroid* 2012; **22:** 625-30.
338 van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop PH. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review. *Thyroid* 2018; **28:** 257-64.
339 Leger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. *Horm Res Paediatr* 2017; **87:** 1-6.
340 Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; **4:** 4.
341 De Groot L, Abalovich M, Alexander EK*, et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97:** 2543-65.
342 Granfors Michaela LP. Ultraljudsövervakning av hypertyreos och/eller förhöjda TRAk-nivåer i samband med graviditet. In: Ultra-ARG, ed, *SFOG råd*. https://www.sfog.se/media/336807/raad-hypertyreos-fosteroevervakning-med-ultraljud-20200124.pdf: Svensk förening för Obstretrik och Gynekologi (SFOG). 2020.
343 Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, Ouahba J, Piketty M, Oury JF, Luton D. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33:** 412-20.
344 Khamisi S, Lindgren P, Karlsson FA. A rare case of dyshormonogenetic fetal goiter responding to intra-amniotic thyroxine injections. *European thyroid journal* 2014; **3:** 51-6.
345 Menut-Ruel A, Barthod M, Gauchez AS*, et al.* Fetal hypothyroidism induced by maternal anti-TSH receptor blocking antibodies and complicated by polyhydramnios despite the absence of goiter. Treatment by intra-amniotic injections of levothyroxine. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; **78:** 61-4.
346 van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics* 2016; **137**.
347 Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; **87:** F165-71.
348 Leger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; **32:** 373-86.
349 Zakarija M, McKenzie JM, Munro DS. Immunoglobulin G inhibitor of thyroid-stimulating antibody is a cause of delay in the onset of neonatal Graves' disease. *J Clin Invest* 1983; **72:** 1352-6.
350 Leger J, Delcour C, Carel JC. APPROACH TO THE PATIENT Fetal and neonatal thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
351 Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol* 2018; **45:** 31-40.
352 Benlarbi H, Simon D, Rosenblatt J*, et al.* Prevalence and course of thyroid dysfunction in neonates at high risk of Graves' disease or with non-autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2021; **184:** 427-36.
353 Rotondi M, Cappelli C, Pirali B*, et al.* The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93:** 3985-8.
354 Rotondi M, Capelli V, Coperchini F, Pinto S, Croce L, Tonacchera M, Chiovato L. Post-partum and non-post-partum relapsing Graves' hyperthyroidism display different response to anti-thyroid drugs. *Eur J Endocrinol* 2018; **178:** 589-94.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

355 Ide A, Amino N, Kang S*, et al.* Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid* 2014; **24:** 1027-31.
356 Gokosmanoglu F, Varim C, Aksoy E. Doppler ultrasonographical findings in the differential diagnosis of post-partum thyroiditis. *J Pak Med Assoc* 2020; **70:** 999-1001.
357 Suzuki N, Noh JY, Hiruma M*, et al.* Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan. *Thyroid* 2019; **29:** 1390-8.
358 Momotani N, Yamashita R, Yoshimoto M, Noh J, Ishikawa N, Ito K. Recovery from foetal hypothyroidism: evidence for the safety of breast-feeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; **31:** 591-5.
359 Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; **53:** 177-81.
360 Tornhage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; **19:** 787-94.
361 Forssberg M, Arvidsson CG, Engvall J, Lindblad C, Snellman K, Aman J. Increasing incidence of childhood thyrotoxicosis in a population-based area of central Sweden. *Acta Paediatr* 2004; **93:** 25-9.
362 Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ*, et al.* Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010; **123:** 183 e1-9.
363 Sinha A, Abinun M, Gennery AR, Barge D, Slatter M, Cheetham T. Graves' immune reconstitution inflammatory syndrome in childhood. *Thyroid* 2013; **23:** 1010-4.
364 De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; **388:** 906-18.
365 Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **72:** 358-63.
366 Havgaard Kjaer R, Smedegard Andersen M, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr* 2015; **84:** 102-7.
367 Simon M, Rigou A, Le Moal J*, et al.* Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103:** 2980-7.
368 Sato H, Minamitani K, Minagawa M*, et al.* Clinical features at diagnosis and responses to antithyroid drugs in younger children with Graves' disease compared with adolescent patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; **27:** 677-83.
369 Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; **28:** 233-43.
370 Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; **106:** 1338-40.
371 Svensson J, Nilsson PE, Olsson C, Nilsson JA, Lindberg B, Ivarsson SA. Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescents: is there a need for a multivariate model? *Thyroid* 2004; **14:** 536-43.
372 FDA. Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm.
373 Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; **360:** 1574-5.
374 Wood CL, Cole M, Donaldson M*, et al.* Randomised trial of block and replace vs dose titration thionamide in young people with thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2020; **183:** 637-45.
375 Cheetham T. How to use thionamide anti-thyroid drug in the young- what's new? *Thyroid Res* 2021; **14:** 18.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

376 Harper L, Chin L, Daykin J*, et al.* Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; **60:** 671-5.
377 Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest* 2016; **39:** 1247-57.
378 Ohye H, Minagawa A, Noh JY*, et al.* Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. *Thyroid* 2014; **24:** 200-7.
379 Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; **85:** 632-5.
380 Toderian AB, Lawson ML. Use of antihistamines after serious allergic reaction to methimazole in pediatric Graves' disease. *Pediatrics* 2014; **133:** e1401-4.
381 Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; **2010:** 176970.
382 Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; **2009:** 132041.
383 Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95:** 3260-7.
384 Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C, French Childhood Graves' Disease Study G. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97:** 110-9.
385 Radakrishnan A, Reddy AT, Dalal P*, et al.* Hypocalcemia prevention and management after thyroidectomy in children: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2021; **56:** 526-33.
386 Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; **2013:** 1.
387 Zaat AS, Derikx JPM, Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Mooij CF. Thyroidectomy in Pediatric Patients with Graves' Disease: A Systematic Review of Postoperative Morbidity. *European thyroid journal* 2021; **10:** 39-51.
388 Lehtihet M, Zedenius J, Hellden A, Axelsson R, Calissendorff J. [Antithyroid drug-induced agranulocytosis. A rare but dreaded condition]. *Lakartidningen* 2009; **106:** 2607-8, 10-1.
389 Goldstein SM, Katowitz WR, Moshang T, Katowitz JA. Pediatric thyroid-associated orbitopathy: the Children's Hospital of Philadelphia experience and literature review. *Thyroid* 2008; **18:** 997-9.
390 Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; **7 Suppl 2:** 234-44.
391 Gruters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; **107 Suppl 5:** S172-4.
392 Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O*, et al.* Incidence of Hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011.
393 Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; **329:** 1468-75.
394 Perros P, Hegedüs L, Bartalena L*, et al.* Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; **12:** 72.
395 Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carle A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; **97:** 2325-32.
396 Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; **34:** S28-S33.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

397 Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; **96:** 320-32.
398 van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European journal of endocrinology* 2008; **158:** 229-37.
399 Campi I, Vannucchi G, Salvi M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology* 2016; **175:** R117-33.
400 Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; **37:** 691-700.
401 Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Public health relevance of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98:** 145-52.
402 Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2010; **20:** 777.
403 Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2008; **18:** 1297-301.
404 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F*, et al.* Relation between Therapy for Hyperthyroidism and the Course of Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 1998; **338:** 73-8.
405 Bartalena L, Marcocci C, Tanda M, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998; **129:** 632-5.
406 Bartalena L, Martino E, Marcocci C*, et al.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 1989; **12:** 733-7.
407 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of graves' disease. *JAMA* 1993; **269:** 479-82.
408 Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M*, et al.* Thyroid-Associated Ophthalmopathy after Treatment for Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs or Iodine-131. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; **94:** 3700-7.
409 Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; **326:** 1733-8.
410 Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994; **79:** 542-6.
411 Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine and aggravation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet (London, England)* 1989; **2:** 47.
412 Karlsson F, Westermark K, Dahlberg PA, Jansson R, Enoksson P. Ophthalmopathy and thyroid stimulation. *Lancet* 1989; **2:** 691.
413 Barth A, Probst P, Bürgi H. Identification of a subgroup of Graves' disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991; **14:** 209-12.
414 Almqvist S, Algvere P. Hypothyroidism in progressive ophthalmopathy of Graves' disease. *Acta ophthalmologica* 1972; **50:** 761-70.
415 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; **269:** 479-82.
416 Bartalena L, Martino E, Marcocci C*, et al.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; **12:** 733-7.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

417 Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2009; **360:** 994-1001.
418 Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clinical endocrinology* 2000; **52:** 267-71.
419 Eckstein AK, Plicht M, Lax H*, et al.* Thyrotropin Receptor Autoantibodies Are Independent Risk Factors for Graves' Ophthalmopathy and Help to Predict Severity and Outcome of the Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **91:** 3464-70.
420 Nilsson A, Tsoumani K, Planck T. Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; **106:** 1325-32.
421 Lanzolla G, Sabini E, Leo M*, et al.* Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2021; **9:** 733-42.
422 Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; **73:** 639-44.
423 Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55:** 283-303.
424 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A*, et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008; **158:** 273-85.
425 Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; **107:** 311-24.
426 Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 2017; **12:** 111-21.
427 Choi CJ, Oropesa S, Callahan AB*, et al.* Patterns of visual field changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2017; **36:** 201-7.
428 McKeag D, Lane C, Lazarus JH*, et al.* Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; **91:** 455-8.
429 Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001; **145:** 107-18.
430 Muller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; **26:** 259-71.
431 Jain AP, Gellada N, Ugradar S, Kumar A, Kahaly G, Douglas R. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 2020.
432 Estcourt S, Hickey J, Perros P, Dayan C, Vaidya B. The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *Eur J Endocrinol* 2009; **161:** 483-7.
433 HUR AUTOLOGA SERUMDROPPAR KAN HJäLPA TORRA öGONSYNDROM - MEDICIN - 2021. https://sv.cc-inc.org/autologous-serum-eye-drops-3422030-5280. 2021.
434 Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, Wrobel-Dudzinska D, Abdelghany AA. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmol Ther* 2017; **6:** 285-93.
435 Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A*, et al.* Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; **82:** 291-7.
436 Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90:** 5234-40.
437 Khong JJ, McNab A. Medical treatment in thyroid eye disease in 2020. *Br J Ophthalmol* 2021; **105:** 299-305.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

438 Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ*, et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2020; **16:** 104-16.
439 Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* 2019; **79:** 109-24.
440 Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; **26:** 250-5.
441 Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR*, et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2018; **195:** 181-90.
442 Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; **30:** 162-7.
443 Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Marti MA, Todoli J, Espana-Gregori E. Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. *Orbit* 2018; **37:** 450-3.
444 Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100:** 432-41.
445 Salvi M, Vannucchi G, Campi I*, et al.* Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; **154:** 511-7.
446 Salvi M, Vannucchi G, Campi I*, et al.* Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; **156:** 33-40.
447 El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, Hasselbalch HC, Hegedus L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92:** 1769-72.
448 Mitchell AL, Gan EH, Morris M*, et al.* The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; **79:** 437-42.
449 Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF*, et al.* Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; **117:** 133-9 e2.
450 Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; **86:** 247-55.
451 Kahaly GJ, Riedl M, Konig J*, et al.* Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2018; **6:** 287-98.
452 Strianese D, Iuliano A, Ferrara M*, et al.* Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol* 2014; **2014:** 128903.
453 Rubinov A, Zommer H, Aghazadeh H, Weis E. Role of methotrexate in thyroid-related orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 2018; **53:** 34-8.
454 Sipkova Z, Insull EA, David J, Turner HE, Keren S, Norris JH. Early use of steroid-sparing agents in the inactivation of moderate-to-severe active thyroid eye disease: a step-down approach. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; **89:** 834-9.
455 Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U*, et al.* Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; **16:** 415-22.
456 Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85:** 102-8.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

457 von Noorden GK, Campos Emililio C,. *Binocular Vision and Ocular Motility, Theory and Management of Strabismus*.
458 Nicoli F, Lanzolla G, Mantuano M*, et al.* Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2021; **44:** 581-5.
459 Ferrari SM, Fallahi P, Elia G*, et al.* Novel therapies for thyroid autoimmune diseases: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; **34:** 101366.
460 Meyer Zu Horste M, Pateronis K, Walz MK*, et al.* The Effect of Early Thyroidectomy on the Course of Active Graves' Orbitopathy (GO): A Retrospective Case Study. *Horm Metab Res* 2016; **48:** 433-9.
461 Brammen L, Riss P, Lukas J*, et al.* Total thyroidectomy (Tx) versus thionamides (antithyroid drugs) in patients with moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy - a 1-year follow-up: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; **19:** 495.
462 Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmology* 1996; **103:** 958-62.
463 Wickwar S, McBain HB, Ezra DG, Hirani SP, Rose GE, Newman SP. Which factors are associated with quality of life in patients with Graves' orbitopathy presenting for orbital decompression surgery? *Eye (Lond)* 2015; **29:** 951-7.
464 Wickwar S, McBain H, Edmunds MR, Ezra DG, Rose GE, Newman SP. Patients' expectations for the functional and psychosocial outcomes of orbital decompression surgery for thyroid eye disease: a qualitative study. *Psychol Health Med* 2018; **23:** 475-84.
465 Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P. Psychological implications of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2007; **157:** 127-31.
466 Kriss JP. Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; **16:** 409-15.
467 Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 438-46.
468 Fatourechi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourechi GZ, Powell CC, Ahmed DD, Garrity JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; **13:** 1141-4.
469 Fatourechi V, Garrity JA, Bartley GB, Bergstralh EJ, Gorman CA. Orbital decompression in Graves' ophthalmopathy associated with pretibial myxedema. *J Endocrinol Invest* 1993; **16:** 433-7.
470 Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; **120:** 511-7.
471 Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005; **6:** 295-309.
472 Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 1939-46.
473 Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85:** 776-80.
474 Wright AL, Buxton PK, Menzies D. Pretibial myxedema localized to scar tissue. *Int J Dermatol* 1990; **29:** 54-5.
475 Kind R, Hornstein OP. [Clinical picture of pretibial myxedema and new aspects of diagnosis and pathogenesis]. *Hautarzt* 1976; **27:** 375-81.
476 Kriss JP, Pleshakov V, Rosenblum A, Sharp G. Therapy with occlusive dressings of pretibial myxedema with fluocinolone acetonide. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; **27:** 595-604.

Remissversion

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

477 Stjernstrom Eea. Generisk modell för rehabilitering. https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/rehabilitieringhabiliteringochforsakringsmedicin.56337.html. 2021.
478 Socialstyrelsen. Socialstyrelsens termbank. https://termbank.socialstyrelsen.se/?TermId=655&SrcLang=sv: Socialstyrelsen. 2007.
479 författningssamling S. Föreskrifterna och allmänna råden om samordning av insatser för habilitering och rehabilitering. In: Socialstyrelsen, ed. 2007.
480 författningssamling S. Ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2007:10) om samordning av insatser för habilitering och rehabilitering. In: Socialstyrelsen, ed. Stockholm. 2008.
481 Socialstyrelsen. Tyreotoxikos (giftstruma). *Socialstyrelsens beslutsstöd*. https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/tyreotoxikos-giftstruma/50. 2010.
482 Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, Koornneef L, Prummel MF, Wiersinga WM. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997; **7:** 885-9.
483 Egle UT, Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Batke J, Best J, Rothenbacher M. The relevance of physical and psychosocial factors for the quality of life in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; **107 Suppl 5:** S168-71.
484 Terwee CB, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Graves' ophthalmopathy through the eyes of the patient: A state of the art on health-related quality of life assessment. *Orbit* 2001; **20:** 281-90.
485 Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F, Egle UT. Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; **12:** 237-9.
486 Terwee C, Wakelkamp I, Tan S, Dekker F, Prummel MF, Wiersinga W. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002; **146:** 751-7.
487 Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH, Wagenaar M, Perry-Keene DA. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2004; **88:** 75-8.
488 Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; **63:** 395-402.
489 Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; **103:** 368-411.
490 Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; **26:** 359-70.
491 Martin CR NR. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with facial disfigurement. *Psychol Health Med* 2004; **9:** 327-36.
492 Ferlov-Schwensen C, Brix TH, Hegedus L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. *Thyroid* 2017; **27:** 1475-80.
493 ICCIDD WU. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition*. Geneva: World Health Organization. 2007.
494 Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; **1:** 19-25.
495 Suwansaksri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism: From Present to Future. *International journal of endocrinology* 2018; **2018:** 5794054.
496 Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Kobberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; **140:** 264-7.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

497 Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Frontiers in endocrinology* 2017; **8:** 364.
498 Kourime M, McGowan S, Al Towati M*, et al.* Long-term outcome of thyrotoxicosis in childhood and adolescence in the west of Scotland: the case for long-term antithyroid treatment and the importance of initial counselling. *Arch Dis Child* 2018; **103:** 637-42.
499 Nolte, Muller R, Siggelkow H, Emrich D, Hufner M. Prophylactic application of thyrostatic drugs during excessive iodine exposure in euthyroid patients with thyroid autonomy: a randomized study. *Eur J Endocrinol* 1996; **134:** 337-41.
500 Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; **118:** 706-14.
501 Ross D. Amidarone and thyroid dysfunction. http://www.uptodate.com.
502 Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; **22:** 240-54.
503 Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983; **62:** 1-20.
504 Lambert M, Unger J, De Nayer P, Brohet C, Gangji D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest* 1990; **13:** 527-30.
505 Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **78:** 423-7.
506 Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95:** 2529-35.
507 Yiu KH, Jim MH, Siu CW*, et al.* Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94:** 109-14.
508 O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 2006; **154:** 533-6.
509 Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, Martino E, Bogazzi F. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Eur J Endocrinol* 2014; **171:** 363-8.
510 Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **56:** 33-8.
511 Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E*, et al.* Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2003; **26:** 635-40.
512 Balzano S, Sau F, Bartalena L, Ruscazio M, Balestrieri A, Cherchi A, Martino E. Diagnosis of amiodarone-iodine-induced thyrotoxicosis(AIIT) associated with severe nonthyroidal illness. *J Endocrinol Invest* 1987; **10:** 589-91.
513 Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Baschieri L, Braverman LE, Pinchera A. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; **9:** 201-7.
514 Cappellani D, Papini P, Pingitore A*, et al.* Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**.
515 Hermida JS, Jarry G, Tcheng E*, et al.* Radioiodine ablation of the thyroid to allow the reintroduction of amiodarone treatment in patients with a prior history of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 2004; **116:** 345-8.
516 Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **70:** 2-13.
517 Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, Khor LY, Chng CL. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; **2016:** 160039.
518 Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **40:** 759-64.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

519 Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55:** 501-8.
520 Horn CL, Short PA. Thyrotoxicosis and Choledocholithiasis Masquerading as Thyroid Storm. *Case Rep Med* 2017; **2017:** 9454698.
521 Chalan P, Di Dalmazi G, Pani F, De Remigis A, Corsello A, Caturegli P. Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy. *J Endocrinol Invest* 2018; **41:** 625-38.
522 Arima H, Iwama S, Inaba H*, et al.* Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 2019; **66:** 581-6.
523 Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; **164:** 303-7.
524 Ullenhag Gea. Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare http://www.regimbiblioteket.se/dokument/IO%20biverkningshanter. 2021.
525 Alamo A, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Autoimmune thyroid disease following treatment with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019; **33:** 2058738419843690.
526 Pariani N, Willis M, Muller I*, et al.* Alemtuzumab-Induced Thyroid Dysfunction Exhibits Distinctive Clinical and Immunological Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; **103:** 3010-8.
527 Daniels GH, Vladic A, Brinar V*, et al.* Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99:** 80-9.
528 Tjornstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosen T, Filipsson Nystrom H. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014; **171:** 519-26.
529 Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 2017; **177:** R183-R97.
530 Tjornstrand A, Casar-Borota O, Heurling K, Scholl M, Gjertsson P, Ragnarsson O, Filipsson Nystrom H. Pre- and postoperative (68) Ga-DOTATOC positron emission tomography for hormone-secreting pituitary neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021.
531 Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Clin Lab Med* 1993; **13:** 563-81.
532 Pappa T, Anselmo J, Mamanasiri S, Dumitrescu AM, Weiss RE, Refetoff S. Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; **102:** 3775-82.
533 Jonas C, Daumerie C. Conservative management of pregnancy in patients with resistance to thyroid hormone associated with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2014; **24:** 1656-61.
534 Theurer S, Siebolts U, Lorenz K, Dralle H, Schmid KW. [Ectopic tissue of the thyroid gland and the parathyroid glands]. *Pathologe* 2018; **39:** 379-89.
535 Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; **71:** 109-20.
536 Gutmann L CR. Thyrotoxic periodic paralysis http://www.uptodate.com.
537 Chen YC, Fang JT, Chang CT, Chou HH. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient abusing thyroxine for weight reduction. *Ren Fail* 2001; **23:** 139-42.
538 Hannon MJ, Behan LA, Agha A. Thyrotoxic periodic paralysis due to excessive L-thyroxine replacement in a Caucasian man. *Ann Clin Biochem* 2009; **46:** 423-5.
539 Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 1996; **89:** 463-8.
540 McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967; **1:** 451-5.
541 Elston MS, Orr-Walker BJ, Dissanayake AM, Conaglen JV. Thyrotoxic, hypokalaemic periodic paralysis: Polynesians, an ethnic group at risk. *Intern Med J* 2007; **37:** 303-7.

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

542 Pompeo A, Nepa A, Maddestra M, Feliziani V, Genovesi N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: An overlooked pathology in western countries. *Eur J Intern Med* 2007; **18:** 380-90.
543 Schalin-Jantti C, Laine T, Valli-Jaakola K, Lonnqvist T, Kontula K, Valimaki MJ. Manifestation, management and molecular analysis of candidate genes in two rare cases of thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Horm Res* 2005; **63:** 139-44.
544 Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A. Insulin resistance in subjects with a history of thyrotoxic periodic paralysis (TPP). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **70:** 794-7.
545 Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 2490-5.
546 Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999; **159:** 601-6.
547 Liu YC, Tsai WS, Chau T, Lin SH. Acute hypercapnic respiratory failure due to thyrotoxic periodic paralysis. *Am J Med Sci* 2004; **327:** 264-7.
548 Wu CZ, Wu YK, Lin JD, Kuo SW. Thyrotoxic periodic paralysis complicated by acute hypercapnic respiratory failure and ventricular tachycardia. *Thyroid* 2008; **18:** 1321-4.
549 Wong P. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: a case series. *CJEM* 2003; **5:** 353-5.
550 Shiang JC, Cheng CJ, Tsai MK, *et al.* Therapeutic analysis in Chinese patients with thyrotoxic periodic paralysis over 6 years. *Eur J Endocrinol* 2009; **161:** 911-6.
551 Wang HF, Tsai SC, Pan MS, Shiao CC. Complete heart block during potassium therapy in thyrotoxic periodic paralysis. *J Emerg Med* 2013; **44:** 61-4.
552 Yeo PPB L, KO, Cheah JS. Thyrotoxic periodic paralysis: a study of 51 patients. *Second Congress of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Federation of Endocrine Societies, Nov 30 - Dec 3*. Bankok, Thailand. 1983.
553 Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2004; **26:** 157-61.
554 Patientlagen. In: Riksdag S, ed. 2014.
555 Hälso- och sjukvårdslagen. 2015.
556 Patientkontrakt, slutrapport Sveriges Komuner och Regioner. Sveriges Komuner och Regioner. 2017.
557 Britten N, Ekman I, Naldemirci O, Javinger M, Hedman H, Wolf A. Learning from Gothenburg model of person centred healthcare. *BMJ* 2020; **370:** m2738.
558 Socialstyrelsen. Vårdhandboken. www.vardhandboken.se.
559 Vårdanalys. Lag utan genomslag. 2017.
560 Fast vårdkontakt, Socialstyrelsen, artikel 2017-10-26. In: Socialstyrelsen, ed, *artikel 2017-10-26*. 2017.
561 Larsson M. Kontaktsköterskor i cancervård - en studie av befintliga verksamheter i Uppsala- Örebro regionen. https://docplayer.se/111547671-Kontaktsjukskoterskor-i-cancervard-en-studie-av-befintliga-verksamheter-i-uppsala-orebroregionen.html 2016.
562 Vårdanalys. Rapport 2019:6 Förberedd och sedd – förutsättningar vid övergången från barn till vuxensjukvård. In: Vårdanalys, ed.
563 Socialstyrelsen. Handbok för utveckling av indikatorer - för god vård och omsorg. https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/handbocker/2020-8-6877.pdf.
564 Craig T January et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):e1-76.
565 Gerhard Hindricks et al 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

566 Leif Friberg et al. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

35. Bilagor

Bilaga 1 Intyg om att inte träna

Bilaga 2 CAS score

Bilaga 3 GO-QoL

Bilaga 4 ThyPro

Bilaga 5 MFS

Bilaga 6 GREAT score och GREAT+ score

Bilaga 7 Information till primärvården om fortsatt uppföljning efter behandling kirurgi och radioaktiv jod

Bilaga 8 Förenklat protokoll för behandling radioaktiv jod

Bilaga 9 Modifierat CAS score

Bilaga 10 EQ-5D

Bilaga 11 ICD-10-SE, DRG och KVÅ koder kopplade till hypertyreos

Remissversion

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Namn:

Personnummer:

Information

Du har drabbats av en sjukdom i sköldkörteln som innebär att du inte skall träna så länge ämnesomsättningsnivån ligger högt. När dina värden normaliserats med behandling går det bra att återuppta träningen igen. Detta bru.karlta 1-2 månader.

För sköldkörtelmottagningen

Helena Filipsson Nyström
Överläkare, Docent
Endokrinsektionen
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Remissversion

Datum: .....

Pat-ID:

CLINICAL ACTIVITY SCORE - CAS

	EUGOGO CAS	AKT PAT CAS	
Ögonvärk	1		Molvärk någon gång under senaste månaden
Rörelsesmärta	1		Rörelsesmärta eller obehag någon gång under senaste mån
Perioculär svullnad	1		Svullnad av övre eller nedre ögonlocket
Ögonlockserythem	1		Rodnad pretarsalt (ej blefarit !) eller preseptalt
Chemos	1		Conj. svullnad ≥ 1/3 av RIMA i primär position
Bulbär injektion	1		Conj. rodnad ≥ 50 % av synlig bulb
Inflammation karunkel	1		Inflammation av karunkel eller plica
Ökad proptos	1		Ökning ≥ 2 mm från föregående besök endera ögat
Ökad synnedsättnig	1		Visusförsämring (TAO-relaterad) ≥ 0,1 logMAR sen föregående besök endera ögat
Ökad motilitetsinskränkning	1		Minskad duction någon ögonmuskel ≥ 8 ° sen föregående besök
Summa CAS (EUGOGO)			

Remissversion

GO-QoL Svensk version

De följande 15 frågorna handlar specifikt om din sköldkörtelassocierade ögonsjukdom.
Fokusera på senaste veckan när du besvarar frågorna.
Kryssa i rutan som passar din uppfattning bäst, svarsalternativen ser du i kolumnen ovanför.
Kryssa bara i en ruta för varje fråga.

Fråga 1–6. Under senaste veckan, i vilken grad var du begränsad att utföra följande aktiviteter till följd av din sköldkörtelassocierade ögonsjukdom?

Aktivitet			Ja, mycket begränsad	Ja, lite begränsad	Nej inte begränsad alls
1.	Köra bil	(Inget körkort ☐)	☐	☐	☐
2.	Gå runt i hemmet		☐	☐	☐
3.	Promenera utomhus		☐	☐	☐
4.	Läsa		☐	☐	☐
5.	Se på TV		☐	☐	☐
6.	Utöva hobby eller fritidssysselsättning t.ex……		☐	☐	☐

Fråga 7. Under senaste veckan, har du känt dig förhindrad att göra något du velat göra till följd av din ögonsjukdom?

Ja, mycket förhindrad ☐

Ja, lite förhindrad ☐

Nej, inte förhindrad alls ☐

Remissversion

Fråga 8–15 handlar om din sköldkörtelassocierade ögonsjukdom i allmänhet.

Fråga		Ja, i högsta grad	Ja, lite	Nej, inte alls
8.	Känner du att ditt utseende har förändrats till följd av din ögonsjukdom?	☐	☐	☐
9.	Känner du att människor stirrar på dig på gatan till följd av din ögonsjukdom?	☐	☐	☐
10.	Känner du att människor reagerar med obehag på din ögonsjukdom?	☐	☐	☐
11.	Känner du att din ögonsjukdom har påverkat ditt självförtroende?	☐	☐	☐
12.	Känner du dig socialt isolerad till följd av din ögonsjukdom?	☐	☐	☐
13.	Känner du att din ögonsjukdom påverkar din möjlighet att hitta nya vänner?	☐	☐	☐
14.	Känner du att du hamnar mindre ofta på fotografier nu än innan du hade sköldkörtel associerad ögonsjukdom?	☐	☐	☐
15.	Försöker du dölja förändringar i ditt utseende som orsakats av din ögonsjukdom?	☐	☐	☐

Remissversion

Frågeformulär om livskvalitet vid sköldkörtelsjukdomar

-ThyPRO39se-

Remissversion

Detta frågeformulär handlar om hur det har påverkat dig att ha en sköldkörtelsjukdom.

Besvara varje fråga genom att sätta kryss ☒ vid det svarsalternativ som passar bäst in på dig. Om du är osäker på hur du ska svara, svara då vänligen så gott du kan.

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

Den första delen av frågeformuläret handlar om symtom, trötthet, minne, humör och allmän hälsa.

Vi ber dig **besvara frågorna utifrån hur du <u>totalt sett</u> har haft det** de senaste fyra veckorna.

1. *De första frågorna handlar om symtom*

	Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
1a	- haft svullnadskänsla på framsidan av halsen?	☐	☐	☐	☐	☐
1c	- haft tryckkänsla i halsen?	☐	☐	☐	☐	☐
1h	- känt obehag när du sväljer?	☐	☐	☐	☐	☐
1l	- darrat på händerna?	☐	☐	☐	☐	☐
1m	- haft tendens till att svettas mycket?	☐	☐	☐	☐	☐
1n	- haft hjärtklappning?	☐	☐	☐	☐	☐
1q	- varit känslig för kyla?	☐	☐	☐	☐	☐
1t	- haft orolig mage?	☐	☐	☐	☐	☐
1w	- haft torrhetskänsla eller "grus"-känsla i ögonen?	☐	☐	☐	☐	☐
1x	- haft nedsatt syn?	☐	☐	☐	☐	☐
1bb	- varit mycket känslig för ljus?	☐	☐	☐	☐	☐
1cc	- haft svullna händer eller fötter?	☐	☐	☐	☐	☐
1dd	- haft torr hud?	☐	☐	☐	☐	☐
1ee	- haft hudklåda?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

2. *De följande frågorna handlar om trötthet*

Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
2a - varit trött?	☐	☐	☐	☐	☐
2c - haft svårt att ta dig för något som helst?	☐	☐	☐	☐	☐

3. *Den följande frågan handlar om energi*

Har du under de senaste fyra veckorna	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
3b - känt dig energisk?	☐	☐	☐	☐	☐

4. *De följande frågorna handlar om minne och koncentration*

Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
4a - haft problem med minnet?	☐	☐	☐	☐	☐
4b - tänkt långsamt eller oklart?	☐	☐	☐	☐	☐
4f - haft svårt att koncentrera dig?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

5. *De följande frågorna handlar om nervositet och spändhet*

Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
5b - varit rädd eller haft ångest?	☐	☐	☐	☐	☐
5c - känt dig spänd?	☐	☐	☐	☐	☐
5e - känt dig orolig?	☐	☐	☐	☐	☐

6. *De följande frågorna handlar om psykiskt välbefinnande*

Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
6a - varit nedstämd?	☐	☐	☐	☐	☐
6e - varit ledsen?	☐	☐	☐	☐	☐

Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
6g - haft självförtroende?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark

7. ***De följande frågorna handlar om svårigheter med att hantera sitt liv i allmänhet eller att ha humörsvängningar***

	Under de senaste fyra veckorna, har du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
7c	- upplevt att du varit lättstressad?	☐	☐	☐	☐	☐
7d	- haft humörsvängningar?	☐	☐	☐	☐	☐

		Inte alls	Lite	Måttligt	I hög grad	Full-ständigt
7h	- känt att du haft kontroll över ditt liv?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

Resten av frågeformuläret handlar om **hur din sköldkörtelsjukdom kan ha påverkat olika omständigheter i din tillvaro**

8. *De följande frågorna handlar om din samvaro med andra människor.*

Under de senaste fyra veckorna, <u>har din sköldkörtelsjukdom gjort</u> att du	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
8a - haft svårt att umgås med andra människor (till exempel make/maka/sambo, barn, pojk/flickvän, vänner eller andra)?	☐	☐	☐	☐	☐
8b - har känt dig som en belastning för andra människor?	☐	☐	☐	☐	☐
8c - har hamnat i konflikt med andra människor?	☐	☐	☐	☐	☐

9. *De följande frågorna handlar om dina dagliga aktiviteter*

Under de senaste 4 veckorna, <u>har din sköldkörtelsjukdom gjort</u>, att du har	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
9a - haft svårt att klara av din vardag?	☐	☐	☐	☐	☐
9c - varit förhindrad i att delta i livet omkring dig?	☐	☐	☐	☐	☐
9e - haft en känsla av att allting går långsammare för dig?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

11. ***Sköldkörtelsjukdomar (eller behandlingen av dem) kan påverka <u>utseendet</u>, till exempel genom att orsaka svullnad på halsen, vätskeansamling i ansiktet, på händer eller fötter, förändrade ögon eller viktförändring.***

Under de senaste fyra veckorna	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
11a - har din sköldkörtelsjukdom <u>påverkat</u> <u>ditt utseende</u> (till exempel svullnad på halsen, förändrade ögon, ändrad vikt?)	☐	☐	☐	☐	☐
11d - har du varit besvärad av att andra tittat på dig?	☐	☐	☐	☐	☐
11e - har din sköldkörtelsjukdom påverkat hur du klär dig?	☐	☐	☐	☐	☐

12. ***Den sista frågan handlar om, hur mycket din sköldkörtelsjukdom har påverkat dig totalt sett de senaste fyra veckorna***

Under de senaste fyra veckorna	Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
12 - har din sköldkörtelsjukdom haft negativ inverkan på din livskvalitet?	☐	☐	☐	☐	☐

Remissversion

Var vänlig kontrollera att du svarat på alla frågor.

Stort tack för din medverkan!

Copyright © Torquil Watt, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
Swedish (Sweden) version

Självskattning av mental trötthet (Mental Fatigue Scale, MFS)

Namn:_____ Datum: _____

Vi är intresserade av ditt nuvarande tillstånd, d.v.s. ungefär hur du har mått den senaste månaden.
När du ska jämföra med hur det var tidigare ska du göra det med hur det var innan du blev sjuk/skadades.
I tabellen för varje fråga finns fyra påståenden som beskriver *Inga* (0), *Lätta* (1), *Medelsvåra* (2) och *Svåra* besvär (3).
Vi vill att du markerar den siffra som står bredvid det påstående som bäst beskriver dina besvär.
Om du tycker att du hamnar mellan två påståenden finns det även siffror som motsvarar detta.

1. TRÖTTHET

Har du känt dig trött den senaste månaden? Det spelar ingen roll om det är fysisk (muskulär trötthet) eller trött i huvudet. Om det nyligen hänt något ovanligt (t.ex. en olycka eller tillfällig sjukdom) skall du försöka bortse från det.

0	Jag har inte alls känt mig trött (aldrig onormalt trött, inte behövt vila mer än vanligt).
0.5	
1	Jag har varit trött flera gånger per dag, men jag blir klart piggare av att vila.
1.5	
2	Jag har känt mig trött större delen av dagen, och vila har ingen eller liten effekt.
2.5	
3	Jag har känt mig trött all vaken tid, och vila har ingen effekt.

2. OFÖRETAGSAMHET

Har du svårt att sätta igång med saker? Känner du dig oföretagsam och tar det emot när du skall sätta igång med något, oavsett om det är en ny uppgift eller om det gäller saker du gör varje dag.

0	Jag har inga svårigheter med att ta itu med saker.
0.5	
1	Jag har svårare än tidigare för att sätta igång med aktiviteter. Jag skjuter gärna på det.
1.5	
2	Det krävs en stor ansträngning för att jag skall ta itu med saker. Detta gäller även vardagliga ting som att stiga ur sängen, tvätta mig, äta.
2.5	
3	Jag kan inte få de enklaste vardagliga saker (äta, klä på mig) gjorda. Jag måste ha hjälp med allt.

3. MENTAL UTTRÖTTBARHET

Blir du snabbt trött ”i huvudet” när hjärnan måste arbeta? Blir du mentalt trött av saker som att läsa, titta på TV eller delta i samtal med flera personer. Måste du ta pauser eller byta aktivitet?

0	Jag kan hålla på lika länge som vanligt. Min uthållighet för ”hjärnarbete” har inte minskat.
0.5	
1	Jag blir lättare trött men kan utföra lika mycket ”hjärnarbete” som är normalt för mig.
1.5	
2	Jag blir lätt trött och måste ta pauser eller göra något annat oftare än vanligt.
2.5	
3	Jag har så lätt för att bli trött att jag inte kan göra någonting, eller måste avbryta alla aktiviteter efter en kort stund (ca 5 minuter).

För mer information om MFS, se www.mf.gu.se

Remissversion

4. MENTAL ÅTERHÄMTNING

Om du måste ta pauser, hur lång tid tar det för dig att återhämta dig efter att du har arbetat ”tills du stupar” eller tills du tappat förmågan att kunna koncentrera dig på det du gör.

0	Jag behöver mindre än en timmes vila för att kunna fortsätta arbeta.
0.5	
1	Jag måste vila mer än en timme, men behöver inte en natts sömn.
1.5	
2	Jag behöver en natts sömn för att kunna fortsätta arbeta.
2.5	
3	Jag behöver flera dagars vila för att återhämta mig.

5. KONCENTRATIONSSVÅRIGHETER

Har du svårt att samla tankarna och koncentrera dig?

0	Jag har lika lätt som vanligt för att samla tankarna.
0.5	
1	Jag kan ibland tappa bort mig, t.ex. när jag läser eller tittar på TV.
1.5	
2	Jag har så svårt att koncentrera mig så att det besvärar mig när jag t.ex. läser en dagstidning eller deltar i samtal med flera personer.
2.5	
3	Jag har alltid så svårt att koncentrera mig att det är nästan omöjligt att göra någonting.

6. MINNESSTÖRNINGAR

Glömmer du oftare än tidigare och behöver du minneslappar, eller måste leta mer hemma eller på arbetet?

0	Jag har inga problem med minnet.
0.5	
1	Jag glömmer saker lite oftare än vad jag tycker att jag borde, men kan klara mig om jag använder minneslappar.
1.5	
2	Mitt dåliga minne orsakar regelbundet besvär (t.ex. genom att jag glömmer viktiga möten eller spisen).
2.5	
3	Jag kan nästan inte komma ihåg någonting.

7. TANKETRÖGHET

Känner du dig trög eller långsam i tankearbetet? Detta gäller känslan av att det tar ovanligt lång tid för att avsluta en tankegång eller för att lösa en uppgift som kräver tankearbete.

0	Jag känner mig inte trög eller långsam i mina tankar vid ”hjärnarbete”.
0.5	
1	Jag kan känna en viss tröghet någon eller några gånger om dagen vid krävande tankearbete.
1.5	
2	Jag känner mig ofta trög och långsam i tanken även vid vardagliga sysslor t.ex. i samtal med en person eller vid läsning av dagstidningen.
2.5	
3	Jag känner mig alltid väldigt trög och långsam i tanken.

Remissversion

8. STRESSKÄNSLIGHET

Har du haft svårt att hantera stress, alltså att göra många saker samtidigt och under tidspress?

0	Jag klarar stress lika bra som vanligt**.**
0.5	
1	Jag är mer lättstressad, men bara i krävande situationer som jag tidigare klarade av.
1.5	
2	Jag blir stressad lättare än vanligt. Det krävs mindre stressade situationer än tidigare för att jag skall känna av det.
2.5	
3	Jag har väldigt lätt för att bli stressad. Så fort som situationen är ovan eller påfrestande känner jag mig stressad.

9. ÖKAD KÄNSLOSAMHET

Har du ovanligt lätt för att gråta? Faller du lätt i gråt när du t.ex. ser en sorglig film eller när du pratar med dina anhöriga. Om det nyligen hänt något ovanligt (t.ex. en olycka eller sjukdom) skall du försöka bortse från det.

0	Jag är inte mera känslig än tidigare.
0.5	
1	Jag har en ökad känslighet som fortfarande är naturlig för mig. Jag har lätt att börja gråta eller får tårar i ögonen, men det händer bara för ting som engagerar mig starkt
1.5	
2	Min känslighet är besvärande eller generande. Det händer att jag börjar gråta även för saker jag egentligen inte bryr mig om. Jag försöker undvika vissa situationer på grund av detta.
2.5	
3	Min känslighet orsakar stora problem för mig. Den stör min dagliga relation även i den nära familjen och gör att jag har svårt att klara mig utanför hemmet.

10. IRRITABILITET ELLER "KORT STUBIN"

Är du ovanligt lättretad eller lättirriterad för saker som du tidigare tyckte var bagateller.

0	Jag är inte mer lättretad eller irritabel än tidigare.
0.5	
1	Jag blir lätt irriterad men det går fort över.
1.5	
2	Jag blir väldigt fort irriterad för bagateller eller för saker som andra inte bryr sig om.
2.5	
3	Jag reagerar med en intensiv ilska, eller känsla av raseri. Jag har svårt att behärska den.

11. ÖVERKÄNSLIGHET FÖR LJUS

Är du känslig för starkt ljus?

0	Jag har ingen ökad känslighet för ljus.
0.5	
1	Ibland kan jag ha svårt för starkt ljus som t.ex. solljus, reflexer från snö eller vatten eller glasrutor, starka lampor inomhus, men det kan lätt avhjälpas, t.ex. med solglasögon.
1.5	
2	Jag är så känslig för ljus att jag föredrar att uträtta mina dagliga aktiviteter i dämpad belysning. Jag har svårt att gå ut utan solglasögon.
2.5	
3	Min ljuskänslighet är så svår att jag inte kan gå ut utan solglasögon. Jag har ständigt neddragna gardiner (eller motsvarande).

För mer information om MFS, se www.mf.gu.se

Remissversion

12. ÖVERKÄNSLIGHET FÖR LJUD

Är du känslig för ljud?

0	Jag besväras inte av någon ökad känslighet för ljud.
0.5	
1	Ibland kan jag ha svårt för starka ljud (t.ex. musik, ljud från TV eller radion, eller plötsliga oväntade ljud), men det kan lätt åtgärdas genom att jag sänker ljudnivån. Min ljudkänslighet stör mig inte i mitt dagliga liv.
1.5	
2	Jag är klart ljudöverkänslig. Jag måste undvika starka ljud eller dämpa (t ex med öronproppar) dem för att klara mitt dagliga liv.
2.5	
3	Min ljudkänslighet är så svår att jag har svårt att klara mig hemma trots ljuddämpning.

13. MINSKAD NATTSÖMN

Sover du dåligt om nätterna? Om din nattsömn har ökat, skattas detta som ”0”. Om du tar sömntabletter och sover normalt, skattas detta som 0.

0	Jag sover inte sämre än vanligt.
0.5	
1	Jag har lite svårt att somna eller min sömn är kortare, ytligare eller oroligare än normalt.
1.5	
2	Jag sover minst två timmar mindre än vanligt, och vaknar ofta på natten även utan yttre störningar.
2.5	
3	Jag sover mindre än två till tre timmar per natt.

14. ÖKAD SÖMN

Sover du mer och/eller djupare än vanligt? Om din sömn har minskat markeras detta som ”0”.
Obs! Räkna in även sömn dagtid.

0	Jag sover inte mer än vanligt
0.5	
1	Jag sover längre eller tyngre, men inte så mycket som två timmar mer än vanligt, inklusive tupplurar.
1.5	
2	Jag sover längre eller tyngre. Minst två timmar längre än vanligt, inklusive tupplurar.
2.5	
3	Jag sover längre eller tyngre. Minst 4 timmar längre än vanligt och behöver dessutom sova dagtid.

Remissversion

15. DYGNSVARIATIONER

Finns det tider på dygnet då de besvär vi frågat om (t ex trötthet, koncentration) är bättre eller sämre? Med regelbundet menar vi här åtminstone 3-4 dagar i veckan.

0	Jag har inte märkt att mina besvär är regelbundet bättre eller sämre vid vissa tider Eller jag har inga särskilda besvär.
1	Det finns en klar skillnad mellan olika tider på dygnet. Jag kan säga att jag kommer att må bättre vid en viss tid, och sämre vid andra tider.
2	Jag mår dåligt under all tid under hela dygnet.

Om det finns en dygnsvariation:

När mår du som *bäst?* Förmiddagen | Eftermiddagen | Kvällen | Natten

När mår du som *sämst*? Förmiddagen | Eftermiddagen | Kvällen | Natten

För mer information om MFS, se www.mf.gu.se

GREAT score och GREAT+ score vid Graves sjukdom

GREAT score

Variabel	Grad (poäng)	Poäng
Struma	Grad 0–1 = 0p Grad 2–3 = 2p	
FT4 (pmol/L)	≥40 = 1p <40 = 0p	
TRAK IU/L	<6 = 0p 6–19,9 = 1p ≥20 = 2p	
Ålder	≥40 år = 0p <40 år = 1p	
Total score		

Struma gradering
Grad 0 = tyreoidea ej palpabel, ej synlig om halsen böjs bak
Grad 1 = tydligt palpabel och synlig med/ utan bakåtböjd hals
Grad 2 = tydligt synlig struma i upprätt position
Grad 3 = struma synlig på håll

Total GREAT score

- 0–1 p = 16% risk för recidiv = klass 1
- 2–3 p = 44% risk för recidiv = klass 2
- 4–6 p = 68% risk för recidiv = klass 3

Remissversion

GREAT+ score

Variabel	Grad (poäng)	Poäng
GREAT score	Antal poäng	
HLA subklass	0 = 0p 1–2 = 2p 3 = 3p	
PTPN22	Wild typ = 0p C/T = 1p	
Total score		

Vid total GREAT score 2–3 genomför GREAT+ score

= provtagning av HLA subklasser

- DQB1-02
- DQA1-05
- DRB1-03

= provtagning av PTPN22 polymorfismen.

Total GREAT + score

- 0-2p = 4% risk för recidiv = klass 1
- 3-4p = 21% risk för recidiv = klass 2
- 5-6p = 49% risk för recidiv = klass 3
- 7-10p = 84% risk för recidiv = klass 4

Patientens klassificering:

Remissversion

171116 Helena Filipsson Nyström, Tyreoideamottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Referens: *Vos XG et al JCEM 2016 101(4) 1381–1389*

Information till primärvård efter behandling kirurgi respektive radiojod mot Graves sjukdom

Information till Primärvården efter tyreoideakirurgi mot Graves sjukdom

Denna patient har genomgått kirurgisk behandlingn av tyroidea mot tyreotoxikos orsakad av Graves sjukdom. Eftersom sköldkörteln har avlägsnats behöver en substituering av sköldkörtelhormon ske, en läkemedelsorsakad hypotyreos har uppstått. Första året efter behandling behöver prover följas tätare och dosen av tyreoideahormon kan behöva justeras, sedan kan provtagning glesas ut om mående och provsvar är stabila. För att säkerställa att bisköldkörtlarna inte har skadats under operationen behöver PTH och kalkvärden kontrolleras efter 9 – 12 månader. Man bör då också förhöra sig om patientens förmåga att svälja, tala och ev sjunga då innerveringen av stämband och svalg kan påverkas. Om följdtillstånd efter det operativa ingreppet upptäcks skickas remiss eller information till opererande enhet.

Patienten kan drabbas av ögonsymptom trots att den tyreotoxiska situationen har behandlats. 5 – 10% av alla som drabbas av Graves sjukdom får även endokrin oftalmopati, ofta med symptom som gruskänsla, tryckkänsla, ökat tårflöde och varierande synskärpa. Viktproblematik kan också vara en del av sköldkörtelsjukdom, både under- och övervikt, och patienter kan behöva hjälp med detta.

Det kan föreligga ett långvarigt behov av rehabilitering och arbetsförmågan kan vara påverkad. I dessa fall är ofta hjärntrötthet eller psykiska symptom som ångest och depressivitet ett stort problem som bör hanteras på samma sätt som för andra patientkategorier med dessa tillstånd. Samarbete med fysioterapeuter, arbetsterapeuter, personal inom psykisk ohälsa och dietister kan behöva upprättas beroende på patientens behov.

Graves sjukdom är ett autoimmunt tillstånd vilket ökar risken för patienten att drabbas av annan autoimmun sjukdom framöver.

Tillståndet bör i primärvården kodas E89.0, E05.0 kirurgisk behandlad Graves sjukdom.

Mer detaljerad beskrivning finns i nationellt vårdprogram Hypertyreos.

Remissversion

Information till Primärvården efter radiojodbehandling mot Graves sjukdom

Denna patient har genomgått radiojodbehandling mot tyreotoxikos orsakad av Graves sjukdom. Hos ungefär 20 % av patienterna kan sjukdomen ändå återkomma och det är befogat att ta sköldkörtelprover om patienten åter får symptom. Eftersom radiojodbehandlingen har förstört sköldkörtelns produktion av hormon behöver substitution ske, en läkemedelsorsakad hypotyreos har uppstått. Första året efter behandling behöver prover följas tätare och dosen av tyreoideahormon kan behöva justeras, sedan kan provtagning glesas ut om mående och provsvar är stabila.

Patienten kan drabbas av ögonsymptom trots att den tyreotoxiska situationen har behandlats. 5 – 10% av alla som drabbas av Graves sjukdom får även endokrin oftalmopati, ofta med symptom som gruskänsla, tryckkänsla, ökat tårflöde och varierande synskärpa. Viktproblematik kan också vara en del av sköldkörtelsjukdom, både under- och övervikt, och patienter kan behöva hjälp med detta.

Det kan föreligga ett långvarigt behov av rehabilitering och arbetsförmågan kan vara påverkad. I dessa fall är ofta hjärntrötthet eller psykiska symptom som ångest och depressivitet ett stort problem som bör hanteras på samma sätt som för andra patientkategorier med dessa tillstånd. Samarbete med fysioterapeuter, arbetsterapeuter, personal inom psykisk ohälsa och dietister kan behöva upprättas beroende på patientens behov.

Graves sjukdom är ett autoimmunt tillstånd vilket ökar risken för patienten att drabbas av annan autoimmun sjukdom framöver.

Tillståndet bör framledes kodas E89.0 och E05.0 vid radiojodbehandlad Graves sjukdom.

Mer detaljerad beskrivning finns i nationellt vårdprogram Hypertyreos.

Remissversion

Individanpassad aktivitetsbestämning

1948 upptäckte Marinelli, L D (1948) ett samband mellan absorberad dos och administrerad aktivitet till tyreoidea. Sedan dess har detta samband använts för att bestämma aktiviteten av radioaktivt jod (I-131) som krävs för en önskad absorberad dos i tyreoidea vid behandling av hypertyreos. Enligt detta samband behövs information om det extrapolerade initiala upptaget i tyreoidea samt den effektiva halveringstiden. Denna metod kräver dock att patienten måste besöka sjukhuset vid två separata tillfällen så att den effektiva halveringstiden ska kunna beräknas.

Jönsson, H (2003) visade att det var möjligt att enbart använda en upptagsmätning av I-131 för att beräkna aktivitetsmängden. Ett signifikant linjärt samband visades mellan upptaget efter 4 dagar eller senare efter intag av I-131 och produkten av det extrapolerade initiala upptaget och effektiv halveringstid.

Remissversion

Aktivitetsbestämning enligt Marinelli, L D (1948)

$$\frac{D}{A} = 0{,}043\ U_0\ T_{eff}/V$$

$$A = \frac{D \cdot V}{0{,}043\ U_0\ T_{eff}} = \frac{D \cdot m}{0{,}043\ U_0\ T_{eff}}$$

A = Administrerad aktivitet (MBq)

D = Absorberad dos (Gy)

U_0 = Extrapolerat initialt upptag vid tiden 0 (%)

T_{eff} = Effektiv halveringstid (d)

V = Tyreoideas volym (cm^3) ≈ tyreoideas massa, m, (g)

Aktivitetsbestämning enligt Jönsson, H (2003)

$$U_0 T_{eff} = k_t U_t$$

U_t = upptag vid tiden t (%)

k_t = linjär koefficient vid tiden t

Då kan formeln från Marinelli, L D (1948) skrivas om till:

$$\frac{D}{A} = 0{,}043\ k_t U_t / V$$

$$A = \frac{D \cdot m}{0{,}043\ k_t U_t}$$

Enligt Jönsson, H (2003) är den bästa linjära anpassningen om upptaget mäts fem dagar efter intag av I-131.

Referenser till bilaga 8

1. L D MARINELLI, E. H. (1948, Feb). Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 59(2):260-81.
2. Helene Jönsson, S. M. (2003 Jun). Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm*, 18(3):473-9. doi: 10.1089/108497803322285233.

Remissversion

Datum: .....
Pat-ID:

CLINICAL ACTIVITY SCORE - CAS

	Modifierat CAS	AKT PAT CAS		EUGOGO CAS	AKT PAT CAS
Ögonvärk	1		Molvärk någon gång under senaste mån	1	
	2		Molvärk någon gång dagligen		
	3		Konstant molvärk		
Rörelsesmärta	1		Rörelsesmärta eller obehag någon gång senaste mån	1	
	2		Rörelsesmärta någon gång varje dag		
	3		Rörelsesmärta varje gång pat rör ögonen		
Perioculär svullnad	1		Nytillkommen svullnad av övre eller nedre ögonlocket	1	
	2		Nytillkommen svullnad av både övre och nedre ö-lock		
	3		Påsar övre och/eller nedre ögonlock		
Ögonlockserythem	1		Nytillkommen rodnad pretarsalt (ej blefarit !)	1	
	2		Nytillkommen rodnad preseptalt		
Chemos	1		Signifikant conj. svullnad, men < 1/3 av rima i pp		
	2		Conj. svullnad ≥ 1/3 av rima i pp	1	
Bulbär injektion	1		Signifikant conj.rodnad som täcker < *50% av synlig bulb*		
	2		Conj. rodnad ≥ 50 % av synlig bulb	1	
Inflammation karunkel	1		Injektion över muskelfästen	1	
	2		Inflammatorisk rodnad av plica och/eller karunkel		
Ökad proptos	1		Ökning ≥ 2 mm från föregående besök endera ögat	1	
Ökad synnedsättnig	1		Visusförsämring (TAO-relaterad) ≥ 0,1 logMAR sen föregående besök endera ögat	1	
Ökad motilitetsinskränkning	1		Minskad duction någon ögonmuskel ≥ 8 ° sen föregående besök	1	
Summa CAS (SU/M)				**Summa CAS (EUGOGO)**	

Remissversion

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN
SÖDRA ÄLVSBORGS SJUKHUS

BLANKETT

Livskvalitetsformulär EQ-5D

Markera, genom att kryssa i en ruta i varje nedanstående grupp (så här ☑), vilket påstående som bäst beskriver Ditt hälsotillstånd i dag.

Rörlighet

Jag går utan svårigheter ❑
Jag kan gå men med viss svårighet ❑
Jag är sängliggande ❑

Hygien

Jag behöver ingen hjälp med min dagliga hygien, mat eller påklädning ❑
Jag har vissa problem att tvätta eller klä mig själv ❑
Jag kan inte tvätta eller klä mig själv ❑

Huvudsakliga aktiviteter *(t ex arbete, studier, hushållssysslor, familje- och fritidsaktiviteter)*

Jag klarar av mina huvudsakliga aktiviteter ❑
Jag har vissa problem med att klara av mina huvudsakliga aktiviteter ❑
Jag klarar inte av mina huvudsakliga aktiviteter ❑

Smärtor/besvär

Jag har varken smärtor eller besvär ❑
Jag har måttliga smärtor eller besvär ❑
Jag har svåra smärtor eller besvär ❑

Oro/nedstämdhet

Jag är inte orolig eller nedstämd ❑
Jag är orolig eller nedstämd i viss utsträckning ❑
Jag är i högsta grad orolig eller nedstämd ❑

Remissversion

Central fysioterapi. Utgåva 3, Fastställandedatum 2020-05-08. Barium-id 28691

© EuroQoL Group 1990

POSTADRESS
Södra Älvsborgs Sjukhus
501 82 Borås

BESÖKSADRESS
SÄS Borås, Brämhultsvägen 53
SÄS Skene, Varbergsvägen 50

TELEFON
SÄS Borås, vx 033-616 10 00
SÄS Skene, vx 0320-77 80 00

E-POST
sas@vgregion.se

INTERNETADRESS
www.vgregion.se/sas

VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN
SÖDRA ÄLVSBORGS SJUKHUS

BLANKETT

Till hjälp för att avgöra hur bra eller dåligt ett hälsotillstånd är, finns den termometer-liknande skalan till höger. På denna har Ditt bästa tänkbara hälsotillstånd markerats med 100 och Ditt sämsta tänkbara hälsotillstånd med 0.

Vi vill att Du på denna skala markerar hur bra eller dåligt Ditt hälsotillstånd är, som Du själv bedömer det. Gör detta genom att dra en linje från nedanstående ruta till den punkt på skalan som markerar hur bra eller dåligt Ditt nuvarande hälsotillstånd är.

Ditt nuvarande hälsotillstånd

Remissversion

Bästa tänkbara tillstånd
100



0
Sämsta tänkbara tillstånd

© EuroQoL Group 1990

Central fysioterapi. Utgåva 3, Fastställandedatum 2020-05-08. Barium-id 28691

POSTADRESS
Södra Älvsborgs Sjukhus
501 82 Borås

BESÖKSADRESS
SÄS Borås, Brämhultsvägen 53
SÄS Skene, Varbergsvägen 50

TELEFON
SÄS Borås, vx 033-616 10 00
SÄS Skene, vx 0320-77 80 00

E-POST
sas@vgregion.se

INTERNETADRESS
www.vgregion.se/sas

ICD-10-SE, DRG och KVÅ koder för hypertyreos

	Kod ICD-10	Definition	Förklaring
Graves sjukdom	E05.0		
Toxiskt adenom	E05.1		
Multinodös knölstruma	E05.2		
Graves orbitopati	H06.2	När användas	Tilläggsdiagnos till E05.0
Förhöjd antikroppstiter	R76.0		
Hjärntrötthet	Just nu finns bara neurasteni F48.0		Tilläggsdiagnos till E05.0
Rökning	Z72.0A		
Remission			E05.0
Recidiv			Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05.2
Förstagångsinsjuknande			Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05.2
Borttagen sköldkörtel via RAI eller kirurgi	E89.0		Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05.2
Subklinisk sjukdom			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2
Overt sjukdom			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2
Svår sjukdom			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2 och H06.2
Moderat sjukdom			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2 och H06.2
Mild sjukdom			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2 och H06.2
Inaktiv sjukdom			Tilläggskod till H06.2
Aktiv sjukdom			Tilläggskod till H06.2

Remissversion

Patologiska levervärden	R94.5		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Neutropeni	D70.9C		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Etnisk neutropeni	D70.9E		
Agranolocytos	D70.9A		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Ospecificerade hudutslag	R21.9		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Urticaria	L50.9		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Rubbningar i lukt och smak	R43.8		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Läkemedelsutlöst akut pankreatit	K85.3		
Vaskulit	?		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Postoperativ hypocalcemi	E89.2		Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2
D-vitaminbrist	E55.9		
Endokrinsjukdom som komplicerar graviditet	O99.2		Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05,2 H06.2
Tvillinggraviditet	O30.0		Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05,2 H06.2
Gestationell hypertyreos	E05.8 (öppenvård) O99.2 (slutenvård)		Tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd) (öppenvård) Tilläggsdiagnos E05.8 (slutenvård)
Övergående tyreotoxicos hos nyfödd	P72.1		
Fetal struma			

Remissversion

Åtgärdskoder (KVÅ) koder

	Kod	Definition	Förklaring
Radiojod	AB047 (scint) AB055 radiojod-upptagsmätning DV009 behandling med radioaktiva isotoper ZV036 radiojod isotop I131		Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2
Hemityreoidektomi	BAA0040		
Total Tyreoidektomi	BAA0060		
Antityreoideasubstanser	T38.2		
Tyreoideahormoner	T38.1		
Retrobulbär strålning	DV071		
Värdering av aktivitet i sjukdom		CAS score	Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2 och H06.2
Hertelmätning	ACO10		
Läkemedelstillförsel intravenös	DT016		
Sjuksköterska	XS919		
Ultraljudsundersökning av sköldkörteln	AB051		
Skintigrafi av tyreoidea	AB047		
Genetisk precisionsmedicin		GREAT score+	Tilläggsdiagnos till E05.0
Klinisk precisionsmedicin		GREAT score	Tilläggsdiagnos till E05.0
Tyreoideasköterska/ kontaktssjuksköterska			
Livskvalitetsskattning	AV117		
Psykologiskt psykometriskt instrument	AA085	Mental fatigue scale	
Multidisciplinär konferens nationell			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2, H06.2 och O26.9

Remissversion

Multidisciplinär konferens regional	XS008 (utan pat) XS007 (med pat)		Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2, H06.2 och O26.9
Multidisciplinär konferens lokalt			Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2, H06.2 och O26.9
Preoperativ åtgärd	ZV402	Calcium-D vitamin	
Prenatal undersökning avseende fetal tillväxthämning med användning av ultraljud och andra fysikaliska metoder	Z36.4		
Upprättande rehabiliteringsplan	AW020		
Uppföljning av rehabiliteringsplan	AW024		
Uppföljning av sjukskrivnings eller rehabiliteringsplan för återgång i arbete eller annan sysselsättning	AW026		
Genomförd rehabilitering i öppenvård	AW031		
Teamrehabilitering	DV076	Minst två yrkeskategorier ur rehabiliteringsprofessionerna	
Rehabiliteringskoordinering	GC001	Samordning av rehabiliterande insatser	
Utprovning och underhåll av datorhjälpmedel för synskadade	GA013		
Rådgivning om hjälpmedel	QT007		

Remissversion