

Nationellt vårdprogram för hypertyreos

Nationellt programområde endokrina sjukdomar

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

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Datum	Version/beskrivning av förändring
2022-10-25	Version 1

Förord

Den nationella arbetsgruppen (NAG) har skrivit detta första nationella vårdprogram för hypertyreos. Arbetsgruppen har tagit hänsyn till nationella och internationella behandlingsprinciper och tagit intryck av patientrepresentanternas behov och synpunkter. Kompetens och kunskap har inhämtats från ett stort antal discipliner. Sjuksköterskans betydelse har poängterats. Vårdprogrammet är starkt inriktat på att vården ska vara strukturerad, nationellt jämlik och framåtblickande. Föreslagen utredning och behandling kan införas stegvis, nytta och möjligheter kommer att bedömas vid kommande uppgradering om 2 år.

Remissversionen av vårdprogrammet har reviderats efter de mycket goda synpunkter som lämnats på denna. Vetenskaplig evidens och patienternas behov har varit i fokus, hälsoekonomi presenteras i ett eget kapitel liksom omvårdnad. Det nya läkemedlet Teprotumumab, för behandling av endokrin oftalmopati är ej rekommenderat, då det inte är godkänt i Europa och är extremt kostnadsdrivande. I kommande uppgradering bör laboratoriemedicinsk kompetens adderas för bedömning av nya laboratorieanalyser. Några av delarna som har ändrats är indikationen för att använda TSI (tyreoidea stimulerande immunoglobulin), de genetiska analyserna vid GREAT+ score, och selen vid mild endokrin oftalmopati som fortfarande inte generellt kan rekommenderas, utan enbart när provtagning finns tillgängligt. Deras plats kommer att visas i kommande upplagor. Förslag på provtagningar har reducerats.

Detta nationella vårdprogram publiceras som PDF med länkar och klickbar innehållsförteckning. Det har också varit vår ambition att förse mottagande region med adekvat material och att dessa ligger som bilagor. Ett annat viktigt regionalt arbete är att använda rekommenderade DRG- och KVÅ-koder eftersom de utgör grunden för arbetet med kvalitetsindikatorer. Dessutom har ett viktigt arbete pågått med att skapa nationella patientinformationer för en uniform information vid specificerade tillfällen. Var dessa ska ligga är inte helt klart, bland annat kommer revidering av patientinformationer på 1177 att ske, samt annat för en spridning till regionerna och egen anpassning.

Målgruppen för det nationella vårdprogrammet är alla personer som handlägger patienter med hypertyreos inklusive ledningsansvariga samt att det är tillgängligt för patienter, närstående och andra intressenter att ta del av. Tyreoideasjuksköterskans betydelse poängteras, livskvalitetsvärdering, rehabiliteringsprocess, införandet av precisionsmedicin, strukturerat användande av multidisciplinära konferenser och framtagande av kvalitetsindikatorer för att följa utfall och implementering betonas. Med detta vårdprogram bedömer vi att vården generellt förbättras och blir mer jämlik över landet. Vi inser att vissa förslag kan vara kostnadsdrivande och detta måste ställas i relation till ett förbättrat medicinskt resultat och ökad livskvalité.

Vi tackar för förtroendet att få skriva detta vårdprogram. Det har varit en härligt lärorik och strapatsrik resa!

2022-10-25

Nationell arbetsgrupp hypertyreos
Helena Filipsson Nyström, Ordförande

Innehållsförteckning

Förord.....	3
Förkortningar.....	9
1. Sammanfattning.....	11
1.1 Sammanställning av rekommendationer i enlighet med huvudkapitel	11
1.2 Underlag för nivåstrukturering	11
2. Inledning	14
2.1 Uppdrag.....	14
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	14
2.3 Personcentrerade och sammanhållna vårdförlopp	14
2.4 Lagstöd	15
2.5 Metod.....	15
2.6 Evidensgradering.....	16
2.7 Vårdnivåer	17
3. Mål med vårdprogrammet	17
4. Bakgrund	18
4.1 Bakgrund	18
4.2 Epidemiologi.....	18
4.3 Risker.....	18
5. Inom primärvård - tidig utredning, behandling och remiss	20
5.1 Målet med behandlingen	20
5.2 Tidig värdering och utredning	20
5.3 Tidig allmän behandling	22
5.4 Sammanfattning Vad ska allmänläkaren göra vid ett lågt TSH?	25
5.5 Ledtider	26
6. Levnadsvanor	27
6.1 Rökning	27
6.2 Stress	27
6.3 Fysisk aktivitet.....	27
6.4 Övriga levnadsvanor.....	28
7. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - diagnostik.....	29
7.1 Laboratorieundersökningar	29
7.2 EKG och hjärtpåverkan	30
7.3 Viktpåverkan	30

7.4	Värdering av hypertyreosens svårighetsgrad.....	31
7.5	Ögonvärdering	31
7.6	Strumavärdering	33
7.7	Radiologi.....	33
7.8	Finnålspunktion.....	34
7.9	Skintigrafi	35
7.10	Diagnossättning.....	37
7.11	Diagnosbesked	37
7.12	Livskvalitet och hjärntrötthet.....	38
7.13	Teambaserat arbetssätt - en sammanfattning.....	40
7.14	Sjukskrivning	41
8.	Inom specialiserad endokrinologisk enhet – behandlingsindikation	42
8.1	Overt hypertyreos	42
8.2	Subklinisk hypertyreos	42
9.	Inom specialiserad endokrinologisk enhet - initial tyreostatikabehandling	47
9.1	Initial tyreostatikabehandling	47
9.2	Biverkningar	49
9.3	Ögonaspekter	50
9.4	Graviditetsaspekter	51
9.5	Patientinformation.....	52
10.	Inom specialiserad endokrinologisk enhet - val av behandling på längre sikt	53
10.1	Val av behandling vid Graves sjukdom.....	53
10.2	Val av behandling vid knölstruma/toxiskt adenom.....	59
10.3	Val av behandling hos äldre och/eller multipelt sjuka patienter	60
10.4	Multidisciplinär konferens (MDK)	61
11.	Inom specialiserad vård – genomförande av behandlingen	63
11.1	Tyreostatika under 12–18 månader.....	63
11.2	Kirurgi.....	66
11.3	Radioaktivt jod	70
11.4	Långtidstyreostatika.....	79
11.5	Stödjande aspekter	80
11.6	Diagnossättning.....	80
12.	Uppföljning efter behandling.....	81
12.1	Inom specialiserad vård	81
12.2	Substitutionsbehandling	85

12.3	Handläggning vid kvarvarande symtom	88
13.	Återfall hypertyreos	88
14.	Tyreotoxisk kris	89
14.1	Bakgrund och symtom	89
14.2	Värdering.....	90
14.3	Behandling	90
15.	Graviditet och postpartum – särskilda aspekter	94
15.1	Bakgrund	94
15.2	Hantering av endogen hypertyreos	96
15.3	Behandling av endogen hypertyreos	98
15.4	Maternella och fetala hormonnivåer och fetal transmission.....	100
15.5	Utökad fosterövervakning.....	103
15.6	Specialfall	107
15.7	Omvårdnad vid graviditet	112
15.8	Postpartum perioden hos mamma	113
16.	Hypertyreos hos barn	116
16.1	Bakgrund	116
16.2	Etiologi	116
16.3	Förekomst	117
16.4	Klinisk bild	117
16.5	Utredning	117
16.6	Behandling	119
17.	Endokrin oftalmopati.....	128
17.1	Bakgrund	128
17.2	Omvårdnad - kontaktsjuksköterska	128
17.3	Riskfaktorer	129
17.4	Diagnostik och monitorering.....	130
17.5	Behandling	135
17.6	Utremittering från specialiserad vård	149
17.7	Vårdorganisation.....	149
18.	Pretibialt myxödem	151
19.	Långtidskonsekvenser av hypertyreos	153
19.1	Kvarstående mentala symtom	153
19.2	Endokrin oftalmopati	153
19.3	Rehabilitering	155

20. Läkemedelsorsakad hypertyreos	159
20.1 Jodinhållande läkemedel.....	159
20.2 Amiodaroninducerad tyreotoxikos	160
20.3 Litium	166
20.4 Immunologisk terapi	167
21. Sekundär hypertyreos och andra ovanliga orsaker till hypertyreos	169
21.1 Sekundär hypertyreos – TSH producerande hypofystumör (TSHom)	169
21.2 Tyreoidea hormonresistens och graviditet	169
21.3 Hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion mola hydadtosa, chorioncarinom	170
21.4 Extratyreoideal hypertyreos	170
21.5 Icke autoimmun hypertyreos	171
22. Toxisk Periodisk Paralysis.....	172
22.1 Bakgrund	172
22.2 Patogenes.....	172
22.3 Klinisk bild	173
22.4 Akutbehandling.....	173
22.5 Förebyggande behandling.....	174
23. Omvårdnad och patienterfarenheter	175
23.1 Information och delaktighet	175
23.2 Kontaktsjuksköterska	176
23.3 Aktiva överlämningar och transition.....	177
23.4 Omvårdnad vid hjärntrötthet.....	178
23.5 Utbildning av patient och närstående.....	179
23.6 Patientförening	179
24. Patientinformation	180
25. Hälsoekonomi.....	181
26. Sammanfattning kartläggning.....	183
26.1 Enkät till landets endokrinologer	183
26.2 Enkät till fysiker som medverkar vid behandling radioaktivt jod	184
26.3 Registersökning hos SCB, Socialstyrelsen och Försäkringskassan.....	185
27. Gapanalys.....	187
28. Diagnos och Åtgärds-koder	188
29. Framtida forskningsområden.....	189
30. Kvalitetsregister	190
31. Kvalitetsindikatorer och nödvändiga ICD & KVÅ koder	191

31.1	Tid till nybesök	191
31.2	Användning av GREAT+ score	192
31.3	Användning av aktivt D-vitamin postoperativt	192
31.4	Kontaktsjuksköterska	193
31.5	Strukturerat multidisciplinär verksamhet tyreoida – ögon.....	193
31.6	Användning av CAS – Clinical Activity Score för att värdera aktiviteten vid endokrin oftalmopati	194
31.7	Strukturerat arbete med Mental Fatigue Scale.....	194
31.8	Rehabiliteringsplan för hypertyreos inom primärvården	195
31.9	Långsiktig outcome av patienter utan behov av tyreoidamedicinering efter Graves sjukdom .	195
31.10	PROM/PREM outcome – livskvalitet/mående jämfört med innan sjukdomsdebuten	196
32.	Den regionala processen för införande och prioritering.....	197
32.1	Det regionala uppdraget gällande införande	197
32.2	Prioriteringslistan	197
33.	Vårdprogramsgruppen	199
33.1	Sammansättning av ledamöter	199
33.2	Adjungerade ledamöter	199
33.3	Personer som bidragit till olika specialkapitel.....	199
33.4	Jäv och bindningar	199
33.5	Vårdprogrammets förankring	200
33.6	Vårdprogrammets giltighetstid och revision.....	200
34.	Referenser	201
BILAGOR		231
Bilaga 1	Intyg om att inte träna	
Bilaga 2	CAS	
Bilaga 3	GO-QoL svensk version	
Bilaga 4	Frågeformulär om livskvalitet vid sköldkörtelsjukdomar, ThyPRO	
Bilaga 5	MFS (Mental Fatigue Scale)	
Bilaga 6	GREAT score och GREAT+ score vid Graves sjukdom	
Bilaga 7	Information till primärvården om fortsatt uppföljning efter kirurgi respektive radioaktivt jod	
Bilaga 8	Förenklat protokoll för radioaktivt jod-behandling	
Bilaga 9	Strålskydd – beräkning av restriktionstider	
Bilaga 10	Modifierat CAS score	
Bilaga 11	EQ-5D	
Bilaga 12	ICD-10-SE, DRG och KVÅ koder för hypertyreos	
Bilaga 13	Förslag på patientinformationer	
Bilaga 14	Sammanfattning av rekommendationer	

Förkortningar

Förkortning	Beskrivning
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=opticuspåverkan
DRG	Diagnosrelaterade grupper
DT	Datortomografi
DXA	Bentäthetsmätning
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ETA	European Thyroid Association
EUGOGO	European Group of Graves' Orbitopathy
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 - tyreoida
HRQoL	Hälsa-relaterad livskvalitet
I-131	Jod 131 – dvs radioaktivt jod
ICD-10-SE	International klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem 10 revisionen
ICF	Klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa
KVÅ	Klassifikation av vårdåtgärder
MDK	Multidisciplinär konferens
MFS	Mental fatigue scale
MMI	Methimazol
MRI	Magnetkameraundersökning
MTNG	Multinodös toxisk nodulär struma
NAG	Nationella arbetsgruppen
NIS	Natrium jodsympoten
NPO	Nationellt programområde
PP	Periodisk paralis
PPT	Postpartum tyreoidit
PTU	Propyltiouracil

PTH	Parathormon
QoL	Livskvalitet
RAI	Radioaktivt jod
RCC	Regional cancercentrum
RCT	Randomiserad klinisk prövning
RR	Relativ risk
RTH	Thyroideahormon resistens
SCB	Statistiska Centralbyrån
SKR	Sveriges kommuner och regioner
SPECT	Single-photon emission computerized tomography
SPECT/CT	SPECT kombinerat med datortomografi
SQRPTA	Skandinaviskt register för parathyroidea, tyreoidea och binjurekirurgi
SSM	Strålsäkerhetsmyndigheten
ST	Specialisttjänstgöring
TA	Toxiskt adenom
TNG	Toxisk nodulär struma
TPO	Tyreoperoxidas
TRAk	TSH-receptor antikroppar
TRH	Tyreotropin releasing hormone
TSH	Tyreoida stimulerande hormon
TSI	Tyreoida stimulerande immunoglobulin
UCG	Ultrakardiografi

1. Sammanfattning

1.1 Sammanställning av rekommendationer i enlighet med huvudkapitel

Alla rekommendationer är sammanställda i [bilaga 14](#) i enlighet med vårdprogrammets huvudkapitel.

1.2 Underlag för nivåstrukturering

Tabell 1 är en beskrivning av vårdprogrammets huvudsakliga innehåll utgåendet från vårdnivå, rekommendationernas kapitel, samt där aktuell framtida kvalitetsindikatorer finns beskriven (se kapitel 31).

Tabell 1. Vårdprogrammets huvudsakliga innehåll utgåendet från vårdnivå.

VÅRDNIVÅ A	KVALITETINDIKATOR
Initial utredning, diagnostik och symtomatisk 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 symtom efter hypertyreos (kapitel 19)	Användning av mental fatigue scale (MFS) (31.7) Fastställande av rehabiliteringsplan (31.8)
Uppföljning efter definitiv behandling med levotyroxin i kombination med liotyronin (kapitel 12)	Likvärdig livskvalitet som innan sjukdomsdebuten (31.10)
VÅRDNIVÅ B	KVALITETINDIKATOR
ENDOKRINOLOGI	
Utredning och specifik diagnos (kapitel 7)	Användning av clinical activity score (CAS) (31.6)
Kontaktsjuksköterska (kapitel 7, 23)	Kontaktsköterska inom tyreoidavården (31.4)
Vårdplan (kapitel 23)	
Livskvalitetmätningar (kapitel 7, 19)	Användning av MFS (31.7)
Initial behandling (kapitel 8, 9)	
Val av behandling med GREAT (+) score (kapitel 10)	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, 17)	Användningen av CAS (31.6)
Behandling med tyreostatika (kapitel 110)	

Värdering av rehabiliteringsbehov (kapitel 19)	Användning av MFS (31.7)
Uppföljning efter tyreostatika enligt initialt GREAT score (kapitel 12)	
Preoperativ kalcium – D-vitamin (kapitel 11)	
Uppföljning efter radioaktiv jod för Graves sjukdom (kapitel 12)	
Recidiv av hypertyreos (kapitel 13)	
HCG-medierad hypertyreos (kapitel 150)	
TRAk positivitet under graviditet (kapitel 15)	
Translation från barnvården (kapitel 230)	
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)	Användning av aktivt D-vitamin postop efter 1 år (31.3)
Kirurgi under graviditet (kapitel 15)	
ISOTOPENHET	
Genomförande av radioaktiv jod enligt individuell dosimetri (kapitel 11)	
Alla som handlägger Graves patienter ska kunna värdera ögonen (kapitel 9, 17)	Användningen av CAS (31.6)
Ställningstagande till steroidprofylax (kapitel 11, 17)	
Aktivitetsnivåer som kräver strålskyddat rum (kapitel 11).	
ÖGONKLINIK	
Initial bedömning och uppföljning av patient med endokrin oftalmopati (kapitel 17)	Användningen av CAS (31.6)
Värdering och behandling av dubbelseende (kapitel 17)	
Synrehabilitering (kapitel 190)	
Skelningskirurgi (kapitel 17)	
Ögonlocksplastik (kapitel 17)	
OBSTETRIK	
Värdera fostertyreoidea och andra tecken till fetal tyreoidadysfunktion (kapitel 150)	
Fosterkontroller på tyreostatikabehandlade graviditeter (kapitel 15)	
BARN	
Värdering av neonatal tyreotoxikos (kapitel 15)	
Utredning och behandling av barn med hypertyreos (kapitel 16)	
Translation mot vuxen endokrinologi (kapitel 23)	

VÅRDNIVÅ C	KVALITETINDIKATOR
ENDOKRINOLOGI	
Behandling av medelsvår och svår endokrin oftalmopati, första linjens behandling (kapitel 17)	Användningen av CAS (31.6)
Behandling av medelsvår – svår endokrin oftalmopati, andra linjens behandling (kapitel 17)	Användningen av CAS (31.6)
Kontaktsköterska för ögonpatienterna med stöd och vårdplan (kapitel 17, 230)	Kontaktsköterska inom tyreoidavården (31.4)
Kontaktsköterska för komplexa graviditeter med vårdplan (kapitel 15, 23)	Kontaktsköterska inom tyreoidavården (31.4)
Behandlingskrävande pretibialt myxödem (kapitel 18)	
Regionala MDK avseende ögon och graviditet (kapitel 7, 150, 17)	Regional MDK ögon (31.5)
Tyreostatikabehandling under graviditet (kapitel 150)	
Svårbehandlade amiodarone tyreotoxikoser (kapitel 20)	
Sekundär hypertyreos och ovanliga tillstånd (kapitel 21)	
KIRURGI	
Tyreoidaekirurgi på mindre barn (kapitel 16)	
Akut kirurgi av hypertyreoid amiodarone tyreotoxikos (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	
Övervakning och behandling av fetal tyreotoxikos (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 tyreotoxikos (kapitel 16)	
Regional MDK tillsammans med endokrin och obstetrik (kapitel 16)	
VÅRDNIVÅ D	KVALITETINDIKATOR
ENDOKRINOLOGI, ÖGON, OBSTETRIK	
Nationell MDK vid särskilt komplex ögonsituation (kapitel 17)	
Nationell MDK vid särskilt komplicerad graviditet (kapitel 15)	
Nationell MDK kring sekundär hypertyreos och ovanliga tillstånd (kapitel 21)	
ÖGON	
Orbital dekompression (kapitel 17)	

I HEMMET	KVALITETINDIKATOR
I full remission	Ej i behov av behandling eller uppföljning (31.9) Likvärdig livskvalitet som innan sjukdomsdebuten (31.10)

2. Inledning

2.1 Uppdrag

Det nationella programområdet (NPO) endokrinologi har gett i uppdrag till den nationella arbetsgruppen (NAG) hypertyreos att göra ett nationellt vårdprogram för hypertyreos (ökad produktion av hormon från tyreoidea), 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 specialiserad 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 radioaktivt jod (RAI), liksom recidiv och kvarvarande hypertyreos-sjukdom. Det täcker också ersättningsbehandling för otillräcklig tyreoideafunktion, vilket är en konsekvens av både kirurgi och behandling med radioaktivt jod. Detta ses också hos 23% av de som fått tyreostatika och gått i remission [1]. Inom ramen för dessa sjukdomar ingår avsnitt om levnadsvanor, sjukskrivning och mående. Specialkapitel finns om endokrin oftalmopati, pretibialt myxödem, graviditet och amning, tyreotoxisk 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, diagnosrelaterade grupper (DRG), internationell klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem 10 revisionen (ICD-10-SE), klassifikation av vårdåtgärder (KVÅ) samt kvalitetsindikatorer. Patienternas perspektiv och behov är inkluderat genom hela vårdprogrammet. Tyreoiditer 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 för 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 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, 5] har följts gällande behandling med radioaktivt jod.

2.5 Metod

Den nationella arbetsgruppen har arbetat metodiskt enligt inom nationell kunskapsstyrning framtagen process som beskriver hur man tar fram ett nationellt kunskapsstöd. [Generiskt ramverk - en vägledning för att utarbeta kunskapsstöd \(kunskapsstyrningvard.se\)](#). 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 relevanta register och databaser hos Socialstyrelsen, Statistiska Centralbyrån (SCB), och skandinaviskt kvalitetsregister för paratyreoidea, tyreoidea och binjurekirurgi (SQRPTA) samt via en enkät till landets endokrinologer och specialisttjänstgörande (ST)-läkare inom området. Detta genomfördes via Svenska Endokrinologföreningen och gällde handläggningen av en så kallad indexpatient. Det gjordes även en kartläggning bland fysiker i landet gällande dosberäkningar vid behandlingen med radioaktivt jod och strålskyddsrekommendationer. Deltagarna i NAG hypertyreos definierade också egna frågor där man uppfattade att handläggningen inom landet skiljer sig. Se kapitel 26.

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 [6]. Sju internationella vårdprogram utvaldes att ligga till grund för fortsatt arbete. Dessa var American Thyroid Association (ATA) Hypertyreos 2016 [7], European Thyroid Association (ETA) Hypertyreos 2018 [8], ETA Cordarone 2018 [9], ETA Graves orbitopati (GO) 2016 [10], ETA non-autoimmune hyperthyroidism 2012 [11], ETA subklinisk hypertyreoidism 2015 [12] och ATA graviditet/ amning 2017 [13]. Under arbetets gång tillkom nya uppdaterade internationella vårdprogram inom GO från European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO) [14], ETA barn och ungdomar [15] och ETA/ ATA guideline på Graves' orbitopathy [561], samt European Association of Nuclear Medicine (EANM) guidelines 2010 [16] har också legat till grund.

Relevant litteratursökning kring data publicerad efter det att de valda vårdprogrammen ovan gjordes, 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 [17-20].

2.5.3 Sammanvägning inför rekommendation

Kartläggningen, de valda vårdprogrammen och identifierade frågeställningar har legat till grund för de skrivna rekommendationerna. Varje rekommendation har haft en ansvarig författare. Rekommendationerna har sedan gått igenom med hela gruppen. Specialkapitlen utformades också gruppvis innan förslag till rekommendationer presenterades för hela NAG. Dessutom vägdes hälsoekonomi, expertuppfattning, patient- och utfallsperspektivet in via sambandskartor (påverkansdiagram) [21]. Feedback mellan gruppens deltagare gavs via email, verkliga och virtuella möten tills ett slutligt manuskript arbetats fram. I situationer med olika uppfattningar diskuterades tills informell konsensus uppnåts. Om det inte var möjligt företogs en omröstning. Intryck togs också av de kommentarer som inkommit vid remissutskicket.

Vårdprogrammet har gjorts med tanken att det kan komma att behövas lokala och regionala tillägg och att rekommendationerna ska vara väl motiverade som ett 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 nytta 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 [17-20]. 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 vårdprogrammen [7-13], 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.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** ØØØØ
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** ØØØØ
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** ØØØØ
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs om systemet på sbu.se/metodbok.

2.7 Vårdnivåer

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

- Primärvård inklusive kommunal hälso-och sjukvård
- Länssjukvård – specialiserad vårdenhet med god erfarenhet av hypertyreos och möjlighet till multidisciplinär konferens (MDK)
- Regionvård - inom sjukvårdsregionen i regel vid universitetssjukhus
- Nationell högspecialiserad vård

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 utgåendet 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 kvalitetsindikatorer.

4. Bakgrund

4.1 Bakgrund

Hypertyreos beror på en förhöjd endogen produktion av tyreoidhormoner. I de flesta fall är produktionen av hormon från tyreoida primärt ökad, men sällsynta former förekommer som tyreoida stimulerande hormon (TSH) producerande hypofystumör, mola hydatidosa och ektopiskt tyreoidavävnad. TSH-producerande hypofystumörer har en incidens på 0,15/ miljon invånare [22]. Detta motsvarar i genomsnitt 1–2 fall per år i Sverige. Dessa ovanliga tillstånd är differentialdiagnoser till den primära hypertyreosen och beskrivs översiktligt i kapitel 21. TSH producerande hypofystumörer beskrivs detaljerat i [Vårdprogrammet för hypofystumörer](#) [23]. I övrigt fokuserar vårdprogrammet på primär hypertyreos.

4.2 Epidemiologi

Primär hypertyreos utgörs av Graves sjukdom, multinodös toxisk struma (toxisk knölstruma) eller toxiskt adenom. Sverige är ett jodsufficiënt land [24, 25], och har därför flest patienter med Graves sjukdom (årlig incidens på 21/100 000 invånare) följt av knölstruma (4.3/100 000 invånare) och toxiskt adenom (1.8/ 100 000 invånare) [26, 27]. Således insjuknar ca 2800 individer varje år i Sverige med overt hypertyreos då FT4 och/ eller FT3 är förhöjt kombinerat med lågt TSH. Utöver detta insjuknar 450 individer med subklinisk hypertyreos, där FT4/FT3 ännu inte har stigit över referensgränsen, men TSH är sänkt [26]. Subklinisk hypertyreos är framförallt vanligt vid toxisk knölstruma och toxiskt adenom och motsvarar 40-50%, medan subklinisk sjukdom ses hos 6% av Graves patienterna [26]. Detta innebär sammantaget cirka 3200 individer som nyinsjuknar varje år och handläggs inom svensk sjukvård. Dessutom påverkas vårdtyngden av att 50% av de tyreostatikabehandlade patienterna reciderar [1, 28], att 5-10% av patienterna med Graves sjukdom utvecklar en signifikant endokrin oftalmopati, att 2/3 av patienterna kommer att landa i ablativ behandling, [1], att 20% av de som får behandling med radioaktivt jod behöver om behandlas [1] och att 2/3 av patienterna kommer att behöva uppföljning med livslång tyreoidhormonersättning [1].

Livstidsrisken för att insjukna i Graves sjukdom estimeras till 3% för kvinnor och 0,5% för män [26]. Högst risk att insjukna i Graves sjukdom har man vid en ålder på 30–60 år, medan frekvensen av toxisk knölstruma och toxiskt adenom ökar med stigande ålder [26, 27]. Hypertyreos är en folksjukdom och drabbar många i arbetsför ålder. Majoriteten av dem som drabbas är kvinnor [26, 27].

4.3 Risker

Tvillingstudier visar att genetiken står för 80% bland de som insjuknar med Graves sjukdom [29], medan omgivningsfaktorer som rökning, högt jodintag, stress, graviditet också predisponerar för Graves sjukdom [30-33]. Etnicitet är också en faktor av betydelse [34], men om det beror på genetik,

ändrad jodmiljö eller den stress som ofta är förknippat med att byta land är oklart. Knölstruma är starkt kopplat till jodbrist [31].

Graves sjukdom är en autoimmun sjukdom där autoantikroppar riktade mot TSH receptorn (TRAk) stimulerar tyreoiden till överproduktion av hormon. Den autoimmuna reaktionen kan i 60% av fallen ge en påverkan på ögonen sk endokrin oftalmopati [35], vilken är klinisk relevant i 25-40% [36] och medför synhot hos 3-5% av fallen [37]. Risken för endokrin oftalmopati ökar vid rökning och vid iatrogen hypotyreos [38, 39]. Hjärntrötthet, ångest och depression förekommer hos patienter med Graves sjukdom lång tid efter det att hormonnivån normaliserats och kan inte förklaras av ögonpåverkan [40]. Andra komplikationer vid Graves sjukdom är försämrad livskvalitet (QoL) [41], kraftig viktuppgång, utveckling av diabetes [42] och risk för permanent hypotyreos [1].

De flesta patienter med hypertyreos kommer må bra efter behandling. När komplikationer väl inträffar så behövs strukturerad vård och omhändertagande, då livskvalitet kan påverkas under en mycket lång tid hos vissa patienter [43, 44]. Därför lyfts särskilt rehabilitering och ögonkomplikationen i 19.3. Hypertyreoida patienter har en högre risk för långtidssjukskrivning än kontroller [45, 46], särskilt om de drabbas av dubbelseende [45-47]. Det föreligger en ökad frekvens av förtidspension [46] och 21% bland patienter med endokrin oftalmopati behandlas med psykoterapi [47]. Hos en mindre andel av patienterna medför hypertyreos ett långvarigt lidande.

Vid hypertyreoidism rapporteras en ökad dödlighet [48, 49], framförallt hos de med toxisk knölstruma [26]. Det föreligger dock kunskapsluckor om etiologin påverkar dödligheten, vad orsaken är till den ökade dödligheten, om behandlingssättet påverkar och om återkommande återfall eller andra associerade sjukdomar, som till exempel diabetes typ 1 påverkar utfallet [48].

Vid obehandlad hypertyreoidism är förmaksflimmer och fladder vanligare än hos eutyroida individer (normal ämnesomsättning) [50, 51]. Det finns också en ökad frekvens av hjärtsvikt [52] och stroke [53, 54] som kan vara sekundärt till förmaksarytmierna vid hypertyreoidism. Efter behandlingen när patienterna återfår eutyroidism, med eller utan levotyroxin, är fortfarande förmaksflimmer, och möjligen ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och stroke vanligare och det finns en ökad risk för lungembolism [55, 56]. Hypertyreos är således en sjukdom som drabbar många och kan medföra påtagliga konsekvenser för den enskilde och för vården, även om de flesta mår bra efter insatt behandling.

Ur ett patientperspektiv: Patienterna uttrycker en stark vilja och ett behov av att ta del av informationen om vad vården kan erbjuda. 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 beskrivs bidra till förståelse för vad patienten kan förvänta sig av kvaliteten i vården. Patienterna beskriver ett behov av digitala e-tjänster för information och delaktighet samt att kunskap om forskning och nya läkemedel sprids då det inger hopp.

5. Inom primärvård - tidig utredning, behandling och remiss

5.1 Målet med behandlingen

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 långtidsutfallet modifieras. Hur väl patienten påverkar sin livsstil, valet av behandling, hur behandlingen genomförs och hur sjukvårdsorganisation ser ut med tex kombinerade ögon- och tyreoidkliniker påverkar direkt sjukdomsutfall, andelen patienter som kommer få kronisk levotyroxin behandling, biverkningar, uppnådd eutyreoidism och behandling av komplikationer. Dessutom påverkar vårdens tillgänglighet, informationsutbud och personcentrering direkt trygghet, patientupplevelse och patientens förmåga att hantera sin sjukdom. Resultaten av insatser och åtgärder ger sammantaget avtryck i en bättre livskvalitet och förhoppningsvis en minskad sjukvårdskonsumtion.

5.2 Tidig värdering och utredning

5.2.1 Värdering av svårighetsgrad

Rekommendationer

- Vid bekräftad hypertyreos bör patienter skyndsamt remitteras till endokrinologisk mottagning, särskilt om hypertyreosen är uttalad, ögonpåverkan förekommer eller om samtidig graviditet föreligger 1, 0000, vårdnivå A
- Patient med hjärtpåverkan, såsom 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. 1, 0000, vårdnivå A
- Skriftlig patientinformation om hypertyreos (se kapitel 24) bör ges redan på primärvårdsnivå 1, 0000, vårdnivå A
- Diagnoskod ICD-10-SE E05.9 (eller E05.0 om positiv TRAk) 1, vårdnivå A

Bedömning av svårighetsgraden baseras främst på patientens anamnes och på den kliniska undersökningen [57]. Förutom vid extremvärden av tyreoidhormon är parallelliteten dålig mellan uppmätta nivåer och hypertyreosens svårighetsgrad [58]. Även struma, obstruktiva symtom, pretibiala ödem och endokrin oftalmopati förekommer också utan tydlig koppling till hypertyreosens svårighetsgrad.

Graden av symtom varierar mellan patienter. Yngre individer med overt hypertyreos uppvisar ofta klassiska symtom: värmeintolerans, svettningar, hjärklappning, viktnedgång, tremor, nervositet, oro och ångest, medan patienter med subklinisk sjukdom och äldre patienter oftare har en mer monosymtomatisk sjukdomsbild med tex förmaksflimmer [59]. Patienten behöver få gehör för sin upplevelse och konsultationen bör vara tydligt personcentrerad [60, 61].

Anamnesen bör belysa förekomst av symtomen ovan, men även ögonsymtom, mens-rubbning, frekventa tarmtömningar, dysuri, gynekomasti, erektil dysfunktion och livskvalitet. Misstanken stärks om det föreligger: takykardi, tremor (och hyperreflexi), exoftalmus (angående ögonundersökning se avsnitt 5.2.2), pretibiala ödem, tyreoidaeförstoring och viktnedgång.

Långtids-EKG och ultrakardiografi (UCG) bör vid behov genomföras, speciellt hos äldre patienter, liksom specifik terapi för samtidig koronarsjukdom, hjärtsvikt och förmaksarytmier, utöver sedvanlig behandling med betablockerare, se avsnitt 5.3.1. Vid förmaksflimmer behöver även antikoagulantibehandling övervägas [62]. Kompletterande utredning får dock inte fördröja behandlingen av hypertyreosen.

Ur ett patientperspektiv: Patienter beskriver ett behov av att få tid att fritt berätta om sin upplevelse, sina tankar och oro, liksom behov av läkarens återkoppling med en övergripande sammanfattning. Ur patientens perspektiv lyfts tre-stegsmodellen för patientcentrerad konsultation [63] fram som referens.

5.2.2 Värdering av ögonsjukdomen

Rekommendationer

- Vid känd eller misstänkt hypertyreos bör anamnestiska uppgifter om synfunktion, dubbelseende, gruskänsla, tårflöde, ljuskänslighet samt retrobulbär smärta spontant eller vid blickändring dokumenteras. 1 0000, vårdnivå A
- 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 0000, vårdnivå A

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

Endokrin oftalmopati bör följas upp inom specialiserad vård intill dess att tillståndet stabiliserats och är inaktivt. För primärvårdens roll vid utläkt endokrin oftalmopati, se kapitel 17.6. Ögonsjukdomen kan uppträda långt efter Graves sjukdom och man bör vara uppmärksam på eventuell tidigare Graves sjukdom när någon söker för ögonbesvär. Ögonbesvären kan också recidivera även om det är ovanligt. Då oftalmopati har en låg incidens och symtom samt fynd kan vara svåra att värdera, särskilt i fall då oftalmopatin debuterar före en klinisk hypertyreos, syftar dessa rekommendationer till att minska risken att måttlig till svår oftalmopati missbedöms i ett tidigt skede.

5.2.3 Laboratorieundersökningar

Rekommendationer

- TSH är förstahandsanalys vid misstänkt hypertyreos. Vid stark misstanke eller sänkt TSH bör komplettering ske med analys av FT4. 1, 0000, vårdnivå A
- 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 FT3) tas redan i primärvården, men väntan på svar får inte fördröja remissen. 1, 0000, vårdnivå A
- Subklinisk hypertyreos med TSH 0,1–0,4 bör kontrolleras om efter en månad tillsammans med TRAk (subklinisk hypertyreos se 8.2). 1, 0000, vårdnivå A

Diagnosen hypertyreos baseras på laboratorieundersökningar. Vid overt hypertyreos är S-TSH suppresserat (<0.1 mIU/L) eller lågt, och serumkoncentrationen av FT4 och/eller FT3 är förhöjda. Vid avsaknad av ett TSH-producerande hypofysadenom, tyreoidahormonresistens 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 tyreoidahormonanalyserna har TSH den högsta sensitiviteten och specificiteten [64] och bör användas som screeningtest [65].

Graves sjukdom beror på en autoimmun stimulering av TSH-receptorn som resulterar i hypertyreos. Diagnosen baserar sig på förekomsten av TRAk [66], 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 antikropps nivåerna, vilket kan ge ett missvisande resultat vid samtidig förekomst av neutrala/ blockerande antikroppar [67]. Prevalensen av blockerande antikroppar i prov från patienter med Graves sjukdom är 4,2% [67]. De stimulerande formerna mäts med tyreoida stimulerande immunoglobulin (TSI). I de fall vi inte kan påvisa TRAk behöver vi gå vidare med en skintigrafi. Detta ordineras från specialistvården liksom TSI som kan användas i komplicerade fall om det finns tillgängligt.

5.3 Tidig allmän behandling

Se också kapitel 6 om rökning, stress, fysisk träning och övriga levnadsvanor

5.3.1 Betablockad

Rekommendationer

- Betablockerare bör förskrivas till alla patienter med symtomgivande tyreotoxikos, speciellt till äldre och vid en hjärtfrekvens överstigande 90 slag/min, förutsatt att det inte föreligger kontraindikationer 1, 0000, vårdnivå A

- I första hand väljs en kortverkande betablockare: propranolol (10–40 mg x 3–4). I andra hand rekommenderas en långverkande betablockare: atenolol (25–100 mg x 1–2) eller metoprolol (25–50 mg x 2–3). Målet är en hjärtfrekvens <80 slag/min. 1, 000, vårdnivå A
- Dosen av betablockad är individuell och baseras på det kliniska svaret. Patienter kan instrueras att självmonitorera sin puls och i takt med klinisk förbättring, successivt trappa ned betablockaden. 1, 000, vårdnivå A

Betablockerare har effekt på alla symtom orsakade av en ökad betaadrenerg aktivitet så som hjärtklappning, tremor, ångest och värmeintolerans och förbättrar dessutom livskvaliteten [68]. 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 [7]. 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) [7, 8].

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 kalciumflödeshämmare (verapamil eller diltiazem) övervägas [7].

5.3.2 Sömn, ångest, oro

Rekommendationer

- Vid omfattande sömn-, ångest-, oro-symtom bör allmänläkare följa upp patienten och överväga specifik behandling om betablockaden inte har tillräcklig effekt 1, 000 Vårdnivå A
- Vid behov av psykologiskt stöd bör detta initieras 1, 000 Vårdnivå A

Symtomatologin vid hypertyreos påverkar ofta livssituationen. En rad kognitiva symtom 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 symtomen föreslås behandling enligt samma princip som för sömnstörning respektive ångestsyndrom utan konstaterad somatisk sjukdom [69–73], 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.

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

- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp och erbjudas ”kvalificerat rådgivande samtal” (se kapitel 24).
1, 0000, vårdnivå A
- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 0000, vårdnivå A
- Vid ljuskänslighet rekommenderas egenvård med solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 0000, vårdnivå A
- Patienten bör erbjudas skriftlig patientinformation om endokrin oftalmopati (se kapitel 7).
1, vårdnivå A
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnos sättas med 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 kan vara omfattande, även om sjukdomens aktivitet och svårighetsgrad är mild. Särskild observans måste finnas för allvarliga symtom som opticus påverkan, dubbelseende eller kornela 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 symtom som grus, skav och värk (till exempel Oftagel®). Patienterna bör droppa sig frekvent och ibland kan en mer högviskös form av droppar (till exempel Viscotears®) eller salva (till exempel Occulentum Simplex®) var 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 ögonsymtom [74], rökning ökar också risk för att ögonen försämras [39], och rökare svarar sämre på behandling för den endokrina oftalmopatin än icke-rökare [75].

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 till endokrinolog och ögonläkare, särskilt vid misstanke om synpåverkan.

Specifik behandling utöver ovanstående är inte aktuell på primärvårdsnivå. Se kapitel 9.3 Ögonaspekter och kapitel 17 Endokrin oftalmopati.

5.3.4 Sjukskrivning

Rekommendationer

- Försäkringsmedicinskt behov, inklusive sjukskrivning, bör värderas redan inom primärvården 1, 0000 Vårdsnivå A
- Vid sjukskrivning längre än tre månader efter insatt behandling för hypertyreos bör behov av behandlingsparallell rehabilitering bedömas via primärvården som då återtar sjukskrivningsansvaret. 1, 0000 Vårdsnivå A

Det är viktigt att vid första besök ta upp och diskutera hur sjukdomen påverkar arbetet. Ställningstagande till försäkringsmedicinskt behov såsom sjukskrivning. Utgå från rekommendation i Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd (E05) med en successiv arbetsåtergång. 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.

Fortsatt ställningstagande till försäkringsmedicinskt behov såsom sjukskrivning sker inom specialiserad vård utifrån patientens individuella behov. Men om det behövs under längre tid bör, efter senast 3 månader, bör rehabilitering initieras via specialiserad vård till primärvården – se långtidskonsekvenser av hypertyreos, se 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.

5.4 Sammanfattning Vad ska allmänläkaren göra vid ett lågt TSH?

- Status: puls (hög?), blodtryck (högt?), bedömning av hjärta/ lungor, sköldkörtel (öm? förstorad?), ögon (se 5.2.2)
- Värdera sjukdomsduration och hur påverkad patienten är
- Ställningstagande till EKG
- Ställningstagande till betablockad (mål för vilopuls <80)

- Ställningstagande till omkontroll av FT4, TSH se 5.2.3 samt kontroll av TRAk (ska göras på alla)
- Differentialdiagnostik – är det sannolikt subakut tyreoidit (öm tyreoida, sjukdomskänsla), Graves sjukdom (pos TRAk) eller toxisk nodulär struma (knöl/ar i tyreoida)?
- Ställningstagande till sjukskrivning
- Kartlägga, bedöma, ge råd och stöd samt följa upp eventuella ohälsosamma levnadsvanor speciellt rökstopp, stress, fysisk träning (se kapitel 6).
- Ge patienten information om hypertyreos, se [1177](#).
- Remiss till endokrinolog (ej nödvändigt för tydlig subakut tyreoidit). Remissen bör innehålla information om nivå av tyreoidaprover, TRAk, sjukdomsduration, svårighetsgrad av sjukdomen, hjärtpåverkan, ögon, betablockad, övriga sjukdomar samt sjukskrivning.

5.5 Ledtider

Rekommendationer

- Vid högaktiv hypertyreos, hjärtpåverkan och/eller påtaglig ögonpåverkan bör patienten ses på endokrin specialistmottagning inom 1 vecka. Övriga patienter med overt Graves hypertyreos bör ses inom 2 veckor. Overt toxisk knölstruma och toxiskt adenom bör ses inom 2–4 v och persisterande subklinisk hypertyreos inom 6–8 veckor. Uppföljande besök bör ske efter 5–12 veckor. 1, vårdnivå B
- Optimal ledtid till operation bör vara efter 3 månaders eutyreoidism. Om påtagliga ögonsymtom föreligger bör den ledtiden förkortas till 1–2 månader förutsatt att eutyreoidism uppnåtts. Vid hypertyreos där behandling inte går att hantera medicinskt bör kirurgisk konsultation ske subakut. 1, vårdnivå B
- Optimal ledtid till radioaktivt jod bör vara 6 veckor beräknad från tidpunkt beslut fattas/remiss skrivs. 1, Vårdnivå B
- Patienter med medelsvår endokrin oftalmopati med förmodat steroidbehov bör ses av ögonläkare inom 2 veckor och vid påtagligt synhot inom 1 vecka. Övriga bedömningar bör ske inom 6 veckor. 1, vårdnivå B

6. Levnadsvanor

6.1 Rökning

Rekommendation

Vid Graves sjukdom med/utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se kapitel 24) och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" 1, 0000, vårdnivå A

Alla nya Graves patienter uppmanas till rökstopp då det ökar chansen till snabbare utläkning av Graves sjukdom samt minskar risk för oftalmopati [39, 75]. Om aktiv måttlig till svår oftalmopati föreligger, så innebär rökning att dessa patienter svarar sämre på immunosuppressiv behandling och retrobulbär strålbehandling [75]. Rökning ökar dessutom risken att utveckla oftalmopati efter radiojodbehandling [39].

Det räcker inte bara med att uppmana till rökstopp, utan kvalificerat rådgivande samtal hos diplomerad rökavvänjare rekommenderas både för att minska risken för oftalmopati och hjärtsjukdom (se vidare Socialstyrelsen nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor).

6.2 Stress

Stress definieras som den psyko-fysiologiska reaktionen som uppkommer när omgivningens påfrestning överskrider individens adaptiva förmåga. En svensk studie visade att traumatiska händelser var vanligare året innan insjuknandet i hypertyreos jämfört med tyreoidafriska kontroller [32]. Det finns även observationella studier som visar att vissa patienter insjuknar i efterförloppet av stressfyllda händelser [76]. Det verkar också som om stressfyllda händelser korrelerar med TRAK, liksom för att recidivrisken ökar om psykologiska stressorer kvarstår [77]. Denna koppling lyfter fram behovet av stöd i sjukdomsprocessen och att man beaktar tillfället när man sätter ut tyreostatika, att så bra förutsättningar som möjligt finns för ett stabilt liv.

6.3 Fysisk aktivitet

Rekommendationer

- Patienter bör rekommenderas att undvika hårdare fysisk träning tills tyreoidahormonnivåerna normaliserats (ca 4 veckor) 1, 0000, Vårdnivå A
- Om uttalad tyreotoxikos föreligger ($T_3 > 20$, eller $FT_4 > 40-50$ pmol/L) bör patienten rekommenderas att undvika hårdare fysisk träning under 6–8 veckor 1, 0000, Vårdnivå A
- Om uttalad muskelsvaghet kvarstår sedan patienten blivit eutyreoid kan fysioterapeutbedömning aktualiseras 2, 0000, Vårdnivå A

Avseende återgång till fysisk aktivitet är det viktigt med individuellt anpassad information. Informationen behöver anpassas till patientens grundförutsättningar, dvs vilken konditionsnivå som förelåg innan insjuknandet. Försämrade fysisk kapacitet beror inte bara på hjärtpåverkan/takykardi utan också abnormal funktion av respiratoriska muskler, samt minskad muskelmassa och försämrade muskelstyrka [78].

Det är viktigt att gå igenom och förklara för patienten att så länge som tyreoidahormonnivån 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. Intyg bör skrivas för att exempelvis "frysa" träningskort en period på 4–8 veckor (se kapitel 24). Det finns också en koppling mellan hård fysisk aktivitet i initiala skedet och tyreotoxisk periodisk paralyt (se kapitel 22). De flesta patienter känner av symtom på förlorad muskelmassa, framför allt i benen. Vid uttalad muskelpåverkan kan sjukgymnast behöva kopplas in.

6.4 Övriga levnadsvanor

Med tanke på (eventuell) ökad risk för patient med Graves sjukdom för levnadsvanorelaterade tillstånd som ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, förmaksflimmer, stroke, osteoporos, diabetes och demens är det viktigt att uppmärksamma betydelsen av alla levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholvanor, matvanor, fysisk aktivitet), det vill säga inte enbart rökning.

7. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - diagnostik

7.1 Laboratorieundersökningar

Rekommendationer

- Prover med TSH, FT4 och FT3 bör kontrolleras om inför nybesök. 1, 0000, vårdnivå B
- Inför nybesök bör dessutom Hb, LPK, neutrofiler, TPK, natrium, kalium, kalcium, kreatinin, leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, bilirubin) samt HbA1c (och TRAk om det inte är taget i primärvården) tas. 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreoidea stimulerande immunoglobulin (TSI) kan, om det finns tillgängligt, komplettera diagnostiken av Graves sjukdom i komplexa situationer av TRAk negativ hypertyreos eller hypertyreos under graviditet 2, 0000, vårdnivå B
- Utvärdering av TRAk-nivå bör användas vid uppföljning av Graves sjukdom, 1, 0000, vårdnivå B

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 bärarproteinrubbingar. Vid stark klinisk misstanke om hypertyreos ökar den diagnostiska träffsäkerheten om S-TSH, FT4 [7, 8], och FT3 analyseras redan vid den initiala evalueringen. Allmänt rekommenderas samarbete med laboratoriemedicin.

För att utesluta eventuella samtidig autoimmun sjukdom bör 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 immunanalys TSI, är designad för att påvisa enbart de stimulerande antikropparna och har högre sensitivitet än TRAk vid diagnostik av hypertyreos [79, 80]. I en studie med 81 patienter var frekvensen av diskordanta TSI och TRAK 15% [81]. Även om TSI är validerad biokemiskt med hög sensitivitet 97% och specificitet 98% [82], så saknas studier som värderar i vilka kliniska situationer man har nytta av TSI. 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 i en studie [83]. I föreliggande internationella riktlinjer [7, 8] rekommenderas både TRAK och TSI vid graviditet och endokrin oftalmopati. Detta beror på att TSI kan prediktera fetal och neonatal hypertyreoidism [84, 85] och kan användas för att följa extratyreoideala manifestationer av Graves sjukdom [86-88]. Det finns dock inte tillgängligt i Sverige och därför har NAG hypertyreos valt att tona ned användningen av TSI till mer komplexa situationer och det vore bra om ett laboratorium i varje sjukvårdsregion kunde sätta upp metoden.

7.2 EKG och hjärtpåverkan

Rekommendationer

- EKG-undersökning bör övervägas på alla patienter, men särskilt på patienter äldre än 65 år och patienter som auskulteras med oregelbunden hjärtrytm 1, 0000 Vårdsnivå A
- Hos patienter med tyreotoxikos och samtidigt nyupptäckt förmaksflimmer bör indikation för antikoagulantia stratifieras i enlighet med CHA2DS2-VASC score 2, 0000, vårdnivå A

Vid obehandlad hypertyreos föreligger ofta sinustakykardi. Det är ökad risk för förmaksflimmer vid hypertyreos, särskilt hos patienter äldre än 65 år [89]. Vid nydiagnostiserat förmaksflimmer och samtidig tyreotoxikos bedöms stroke risk och indikation för antikoagulation i enlighet med samma principer som för övriga patienter med förmaksflimmer; med stratifiering baserad på CHA2DS2-VASC score [90-92].

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 eutyroida. Om förmaksflimmer kvarstår 6–8 veckor efter återgång till eutyroid status kan elkonvertering övervägas med 3 veckors antikoagulation inför elkonvertering [90, 91, 93, 94].

The American College of Cardiology och The American Heart Association rekommenderar kontroll av tyreoidhormonnivåer hos patienter med nydiagnostiserad hjärtsvikt, eftersom hypertyreos kan vara en primär orsak till hjärtsvikt [89, 95]. 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 [89, 96].

7.3 Viktpåverkan

Rekommendationer

- Vikt bör kontrolleras hos alla patienter som diagnosticeras med hypertyreos 1 0000 Vårdsnivå A
- Information om risk för viktuppgång bör ges, konsultation hos dietist kan övervägas efter patienten blivit eutyroid om uttalad viktuppgång 1, 0000 Vårdsnivå A

Vid uttalad hypertyreos försätts kroppen i ett katabolt tillstånd. Studier av kroppssammansättning vid hypertyreoidism har påvisat att vikt nedgången både beror på förlust av fett och muskelmassa [97, 98]. Hypertyreoidism orsakar viktminskning i majoriteten av fallen, men effekten varierar mellan patienter och 10% utvecklar en viktuppgång. Jämfört med yngre har äldre patienter mer sällan takykardi och tremor, men istället oftare vikt nedgång och/eller depression (apatisk hypertyreoidism) [99]. Vid kraftig vikt nedgång kan dietistkompetens behövas.

Vid behandling av hypertyreos sker ofta en initial viktuppgång när patienterna blir eutyreoida 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 eutyreoida, vilket patienter bör förvarnas om [97-100].

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. Tidigare fetma, tidigare viktnedgång och otillräcklig substitutionsbehandling ökar risken för att gå upp mer i vikt [101, 102] Viktigt att följa prover för att undvika obehandlad hypotyreos och att sätta in levotyroxin i tid. Se också 7.3. Patienten bör erhålla patientinformation om livsstilsfaktorer och förväntade effekter av behandlingen se kapitel 24.

Ur ett patientperspektiv: Patienter upplever viktuppgång och ökad hungerkänsla, även då tyreoidaefunktionen normaliserats.

7.4 Värdering av hypertyreosens svårighetsgrad

Rekommendationer

- Somatisk undersökning bör innefatta bedömning av tyreoida, hudkostymen, hjärta-lungor inklusive hjärtfrekvens, förekomst av tremor, pretibiala ödem och vikt. Ögonstatus bör alltid bedömas (se kapitel 7.5). 1, 0000, vårdnivå A
- EKG-undersökning bör övervägas på alla patienter, men särskilt på patienter äldre än 65 år och patienter som auskulteras med oregelbunden hjärtrytm 1, 0000 Vårdnivå A

För bakgrund se 5.2.1.

7.5 Ögonvärdering

Rekommendationer

- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, 0000, vårdnivå B
- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/ svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog 1, 0000, vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati se kapitel 17, vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnoskod H06.2 användas i tillägg till E05.0 och svårighetsgraden bör registreras med medelsvår/ svår U97.2 eller synhotande U97.3

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.

7.5.1 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 [10]. 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 [39]. I CAS ingår också ökning av proptos, motilitetsförändring, visusförändring som vardera kan ge 1 poäng. Noggrann beskrivning av CAS finns på www.eugogo.org där det också finns en atlas att tillgå med specifik beskrivning kring vad som krävs för att 1 poäng ska ges.

7.5.2 Svårighetsparametrar

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

I en värdering av svårighetsgrad bör värdering av exoftalmus med Hertel exoftalmometer ingå (se kapitel 17.4.3.). Ett annat sätt att bedöma svårighetsgraden är enligt NOSPECS [10], men den utgör en blandning av både svårighetsparametrar och aktivitetsparametrar och är därför ett sämre alternativ. För bedömning av livskvalitet kan ett formulär (översatt till svenska) från EUGOGO användas (se [bilaga 3](#)) GO-QoL. Livskvalitet vägs tillsammans med CAS och svårighetsgrad ihop till om iv steroidbehandling är indicerad. Ett sådant beslut tas av ögonläkare (se kapitel ögon 17.4-17.5). Regionalt bör dessa patienter lyftas till ett gemensamt tyreoida-ögon team på regionssjukhusnivå där specialkompetens kring endokrin oftalmopati finns både på ögon och endokrin sidan. Här behöver också kontaktsjuksköterskan vara aktiv. En sådan multidisciplinär konferens kodas MDK kod XS008 (utan patient närvarande och XS007 (med patient närvarande).

Remiss till ögonläkare bör ske åtminstone om något av följande sker som minimum vid:

- CAS ≥ 3
- Dubbelseende
- Motilitetspåverkan
- Exoftalmus
- Synpåverkan
- Misstanke om korneala sår.
- Progressiva symtom
- Påtaglig livskvalitetsnedsättning
- När det av andra skäl finns anledning

Inom specialistvården ska diagnosen H06.2 anges när CAS är ≥ 2 poäng eller svårighetsgrad är påverkad.

7.6 Strumavärdering

Rekommendationer

- Vid förekomst av struma bör alltid kompressionssymtom efterfrågas. 1, 0000 vårdnivå A
- Graden av tyreoidaeförstoring bör standardiseras för att kunna appliceras till GREAT score (se 10.1). 1, 0000, vårdnivå B

Vid hypertyreos är struma vanligt. Konsekvensen av struma bör värderas i relation till kompressionssymtom (lokala trycksymtom, sväljnings och/eller andningssvårigheter) eftersom det kan påverka val av behandling. Palpation kan identifiera knölar som ska utredas vidare (se 7.6). Stora symmetriska strumor kan också behöva genomgå ultraljud (se 7.7). Struma vid Graves sjukdom påverkar också risken för recidiv vid tyreostatika (ATD) och ingår i GREAT score (se 10.1). Följande gradering är enligt WHO 1960 kriterier [103]:

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

7.7 Radiologi

Rekommendationer

- Ultraljudsundersökning av tyreidea kan övervägas vid nyupptäckt TRAk-positiv hypertyreos. 2, 0000, vårdnivå B
- TRAk-positiva patienter med palpabel resistens i tyreidea bör utredas enligt riktlinjer för Nationellt vårdprogram för tyreoidacancer. 1, 0000, vårdnivå A
- Vid stor symmetrisk struma kan ultraljudsundersökning övervägas. 1, 0000, vårdnivå B

- TRAK-negativa patienter med "kallt" nodulus på skintigrafi utreds i enlighet med riktlinjer för Nationellt vårdprogram för tyreoidacancer. "Varm nodulus" behöver inte utredas med cytologi. 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Ultraljudsundersökning registreras med KVÅ kod AB051

Användning av ultraljud bland kliniker/endokrinologer hos nydiagnostiserade patienter med hypertyreos sker i varierande utsträckning i 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 kan ultraljud bidra till att skilja mellan Graves sjukdom och övrig hypertyreos. Ultraljud kan även fungera som stöd i utvärdering av behandling för patienter med Graves sjukdom (studier pågår i Sverige). Såväl det intratyreoidea arteriella flödet som flödet i a. thyroidea superior är förhöjt vid obehandlad Graves sjukdom till skillnad från till exempel subakut tyreoidit eller amiodaroninducerad tyreotoxikos [104, 105].

Enligt ATAs guidelines för hypertyreos förekommer tyreoidacancer hos ca 2% av alla patienter med Graves sjukdom [7, 106]. Enligt en metaanalys från 2016 påträffades tyreoidacancer hos ca 7% av patienter opererade för Graves sjukdom, vilket motsvarar malignitetsrisken för multinodös atoxisk struma [107, 108]. Patienter med palpabel resistens i thyroidea bör därför undersökas enligt samma kriterier som patienter med atoxisk struma. Symmetrisk måttligt förstörd struma hos TRAK-positiva patienter kan bära cancer, men dessa utgörs ofta av papilläer mikrocancer vilka sällan progredierar till symtomgivande cancer eller för tidig död [109]. Hos dessa patienter kan man därför avstå ultraljudsundersökning. Däremot kan man vid stor symmetrisk struma överväga ultraljud av thyroidea då även större maligna tumörer (>1cm) kan förekomma. All bedömning av fokala förändringar i thyroidea bör ske enligt EU-TIRADS [110]. 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 [111].

7.8 Finnålspunktion

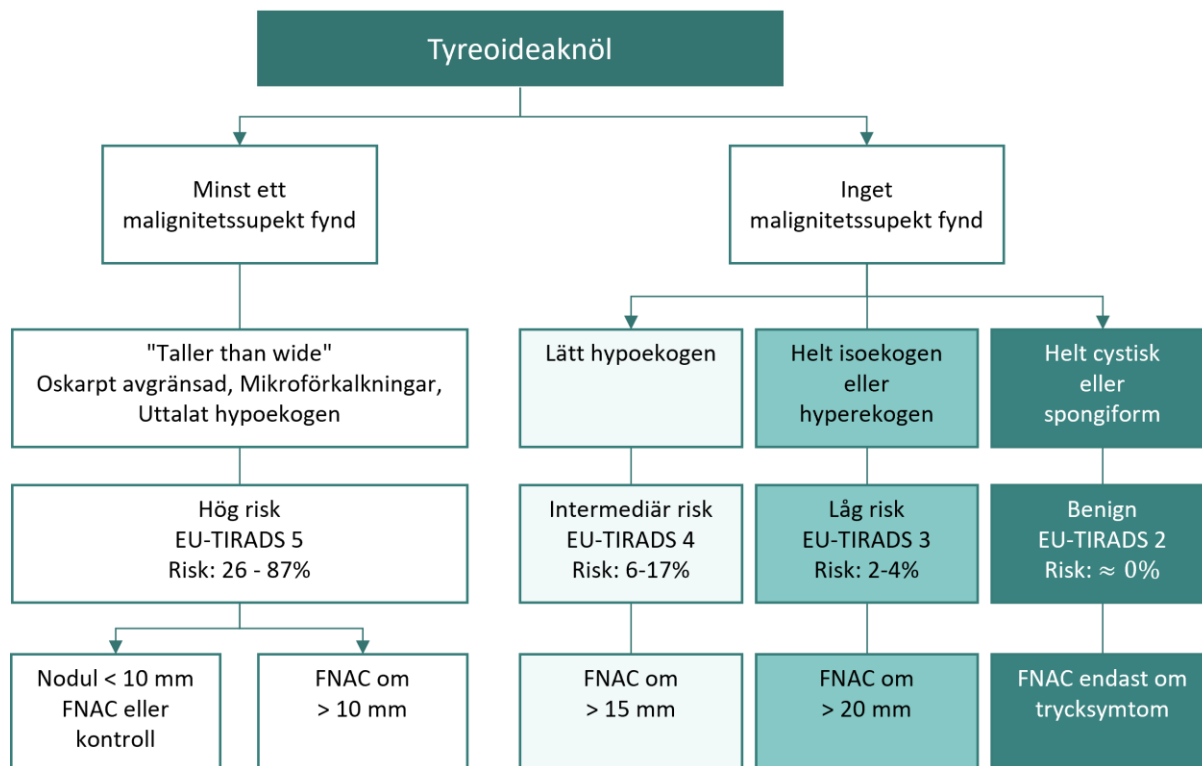
Rekommendationer

- Fokala förändringar i thyroidea bör selekteras till cytologi enligt kriterier för EU-TIRADS. 2, ØØØØ, vårdnivå B
- Finnålspunktion av fokala förändringar bör ske med vägledning av ultraljud. 1, ØØØØ, vårdnivå B

Finnålsaspiration (FNAC) är grunden för tumördiagnostik i thyroidea. 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) [110].

Det cytologiska utlåtandet bör avslutas med cytologisk diagnos i klartext samt klassificering enligt Bethesda systemet [112] se [vårdprogram för tyreoidacancer](#).

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 [110] se vårdprogram för tyreoidacancer.



7.9 Skintigrafi

Rekommendationer

- Skintigrafi bör genomföras vid TRAk negativ hypertyreos. 1, 0000 vårdnivå B
- Skintigrafi bör göras som underlag för volymsbestämning vid aktivitetsberäkning inför radioaktivt jod behandling. 2, 0000, vårdnivå B
- Skintigrafi registreras med KVÅ kod AB047

Tyreoidaskintigrafi görs med gammakamera och ger planara eller 3D bilder (SPECT/CT) av tyreoidan. Bilderna ger information om tyreoidans funktion (isotopupptag) och morfologi (isotopens fördelning) [113]. Normalt administreras aktiviteter inom 70–120 MBq. Aktivitetsmängden bör ej överskrida 120 MBq enligt SSMFS 2018:5, se [bilaga 8](#).

Tyreoidaskintigrafi vid benign tyreoidasjukdom 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 tyreoida [113].

Fördelar med att göra tyreoidaskintigrafi 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 tyreoida och övriga kroppen. Nackdel kan vara lågt tyreoidaupptag (2–5% 20 min efter injektion) och högre bakgrundsaktivitet i spottkörtlar och kärl som kan försvåra bedömningen av skintigrafien. Patient bör dricka vatten före undersökningen för att minska kontaminationen [113].

Skintigrafiskt kan tyreoidas storlek bestämmas genom planar eller tomografisk bildtagning. SPECT där tyreoida ses i tre dimensioner har ett tilläggsvärde vid storleksbestämning [114].

Tyreostatika bör enligt klinisk erfarenhet sättas ut enligt samma rutiner som inför radiojodbehandling för att inte väsentligt hämma det sammantagna isotopupptaget i tyreoida (ca 7 dagar innan undersökning se 11.3) [8, 113].

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

Jodblockering kan kvarstå upp till cirka 3 månader efter exempelvis röntgenundersökning med jodinhållande intravenös kontrast, intag av hälsokostpreparat och läkemedel med högt jodinhåll (exempelvis algaplsar, amiodaron, jodlösning för sårvård). Under denna tid kan nukleärmedicinska undersökningar av tyreoida såsom tyreoidaskintigrafi ge missvisande resultat [7, 8, 113, 115].

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 [7, 8, 113, 115].

Ammande patienter bör inte undersökas eller behandlas med radioaktiva jodisotoper. Vid stark medicinsk indikation då ingen annan undersökningsmetod kan väljas kan tyreoidaskintigrafi med Tc-99m pertechnetat utföras med uppehåll i amningen 12 timmar efter undersökningen då mjölken kasseras under denna tid [7, 8, 113, 115].

Tyreoidaskintigrafi som underlag för dosberäkning vid radioaktivt jodbehandling 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

- Diagnos bör sättas beroende på etiologi, E05.0 Graves sjukdom, E05.1 toxiskt adenom eller E05.2 multinodös toxisk struma. Diagnoskoden E05.9 (tyreotoxikos UNS) bör undvikas. 1, vårdnivå B
- Detta gäller också specifikt vid de olika diagnostiska procedurerna och behandlingarna – se vidare respektive del 7, 9, 10, 11 samt DRG-och åtgärdslista i kapitel 28, 1, vårdnivå B

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

7.11 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Ge individuellt anpassad, saklig information om sjukdomen, dess behandlingar och förväntat resultat, så att patienten kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. 1, 0000 vårdnivå B
- Patienten bör förse med specifik patientinformation om diagnos och den närmaste tidens behandling (se kapitel 24) 1, vårdnivå B

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 för tyreoideteamet:

- 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) och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning vid allvarlig sjukdom.
- Ge information om patientföreningen.

- Ge vid behov information om försäkringsmedicinsk bedömning och rekommendation såsom tex behov av sjukskrivning (se Socialstyrelsens försäkringsmedicinska beslutsstöd tyreotoxikos) samt om olika högstkostnadsskydd.
- 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 av en kontaktsjuksköterska som gör en fortsatt planering med patienten utifrån patientens behov och resurser (se kap 23.3).

Ur ett patientperspektiv: Patienter beskriver upplevelsen av sjukdom 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 beskrivs för sådant som har varit samt för framtiden. Som patient hanterar man oftast detta själv eller med stöd från omgivningen. Det finns behov av ett initierat stöd och en hjälp till enskilda patienter från vårdens sida

7.12 Livskvalitet och hjärntrötthet

Rekommendationer

- Mätinstrumenten ThyPRO och mental fatigue scale (MFS) bör användas initialt och under fortsatta sjukdomsförloppet av Graves sjukdom. 1, 0000, vårdnivå B
- GO-QoL bör göras vid debut av Graves sjukdom, vid debut av endokrin oftalmopati, var 6 månad första året och därefter årligen så länge patienten behandlas för ögonen 1, 0000, vårdnivå B
- Hjärntrötthet bör kodas med F48.0 (neurasteni). MFS registreras med diagnoskod AA085. Livskvalitetsundersökning registreras med kod AV117 1, vårdnivå B

Enligt WHO definieras hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) som de fysiska, psykologiska och sociala domänerna av hälsa, så som de upplevs av patienten. HRQoL påverkas av patientens erfarenheter, övertygelser och förväntningar på sjukdomen och dess behandling [116, 117], relaterar till patients upplevelser av funktion i det dagliga livet. När behandlingsmålet är att öka funktionen och välbefinnande snarare än att förlänga livet är livskvalitetsmätningar viktiga. [118].

Det finns två välkända sjukdomsspecifika HRQoL inom sjukdomsgruppen- ThyPro [119, 120] (se [bilaga 4](#)) och Graves' Orbitopathy (GO)-QoL (se [bilaga 3](#)) [121]. Dessutom har mental fatigue scale (MFS) (se [bilaga 5](#)) visat sig vara ett sensitivt instrument för att påvisa hjärntrötthet vid Graves sjukdom [40]. QoL mätt med ThyPro är påverkad både vid diagnos [40, 120, 122], efter 6 [120, 122] och 15 månader [40] och efter lång tids uppföljning – de senare mätt med ett icke-sjukdomsspecifikt formulär (SF-36) [41]. I denna studie var radioaktivt jodbehandling kopplat till sämre QoL utfall jämfört med kirurgi och ATD [41].

Varför är det viktigt att följa livskvalitet för den enskilde patienten med Graves sjukdom? Även om de flesta patienter återfår sitt välmående, så är frågeformulär ett sätt att objektivt fånga, bekräfta och följa patientens behov över tid. Det är ett sätt att ta patienternas symtom på allvar, synliggöra behovet och värdera behandlingseffekter både i form av rehabilitering och särskilt stöd av sjuksköterska. Om livskvaliteten är nedsatt efter den initiala sjukdomsfasen så ger det ett underlag till att diskutera vidare åtgärder och strategier i delaktighet med patienten och är ett underlag för eventuell sjukskrivning, se kapitel 19.

Många sjukdomsgrupper följer regelmässigt livskvalitet och det ingår också i många kvalitetsregister som en viktig utfallsvariabel.

Nedan följer lite om de olika formulären.

- ThyPro har övertid utvecklats till en kortform av formuläret, med bevarad validitet [123], och har jämförts med det ursprungliga formuläret ThyPro via en smartphoneapp 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.
- GO-QoL är ett kort och enkelt frågeformulär med två sjukdomsspecifika variabler, se [bilaga 3](#), den ena åsyftar den visuella konsekvenserna, och den andra kopplas till upplevelsen av utseendeförändringarna [121]. Båda skalorna har god reliabilitet och validitet [121, 125]. 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 [126, 127].
- MFS är en väl validerad skala för att fånga hjärntrötthet till följd av hjärnskada oavsett orsak [128], se [bilaga 5](#). Den består av 15 frågor som täcker symtom så som snabb dränering av mental energi efter mental aktivitet, försämrad koncentration, lång återhämtningstid, dygnsvariation och associerade symtom 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 10.0 (se kapitel 23.4). Associerad ångest och depression bör parallellt uteslutas.
- 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 radioaktivt jod och därefter så länge patienten behandlas för Graves sjukdom med aktiv sjukdom.

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

7.13 Teambaserat arbetssätt - en sammanfattning

Rekommendation

Vid nybesöket för en patient med Graves sjukdom rekommenderas att tid avsätts både till läkare och sjuksköterska 2, 0000, 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. Förslagsvis ansvarar sjuksköterskan för att:

- Informera, kartlägga, bedöma, ge råd om och följa upp riskfaktorer som rökning, ohälsosamma matvanor, fysisk aktivitet och riskbruk av alkohol.
- Informera om effekter av sjukdomen så som vikt, diet, sömn, ångest och oro.
- Informera om konsekvenser för träning.
- Kontrollera vikt, längd, puls, blodtryck och eventuellt EKG.
- Sammanställa och följa livskvalitetsformulären.
- Hålla i vårdplanen i det teamarbete som bör ske tillsammans med patienten.
- Berätta var patienten kan hitta adekvat patientinformation

Specialistläkaren ansvarar för att:

- Informera om sjukdomen och dess behandling,
- Bedöma aktivitet i hypertyreosen och ev. ögonsjukdom,
- Bedöma risk för recidiv med hjälp av GREAT/ GREAT+ score,
- Ansvara för läkemedelsförskrivning
- Informera om av betablockad
- Informera om QoL.
- Gå igenom förväntat förlopp, försäkringsmedicinsk bedömning och rekommendation såsom tex behov av sjukskrivning samt bidrar till vårdplanen.
- Adekvat patientinformation i den form som patienten behöver.

Patientens behov styr samarbetet i teamet och ytterligare behov av kompetenser.

7.14 Sjukskrivning

Rekommendationer

- Fortsatt ställningstagande till försäkringsmedicinskt behov såsom sjukskrivning bör ske inom specialiserad vård utifrån patientens individuella behov. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Vid svår tyreotoxikos kan patientens arbetsförmåga vara påverkad under längre tid och temporärt byte till andra arbetsuppgifter bör då övervägas. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Vid sjukskrivning längre än tre månader efter insatt behandling för hypertyreos bör behov av behandlingsparallell rehabilitering bedömas via primärvården som då återtar sjukskrivningsansvaret. 1, 0000 Vårdsnivå A

Se kapitel 5.3.4 Sjukskrivning och kapitel 19.

Långtidskonsekvenser av hypertyreos.

8. Inom specialiserad endokrinologisk enhet – behandlingsindikation

8.1 Overt hypertyreos

Rekommendationer

- Overt hypertyreos ska alltid behandlas 1, 0000 vårdnivå B
- Overt hypertyreos har ingen specifik kod, men subklinisk sjukdom kodas U97.1 i tillägg till etiologisk diagnos 1, vårdnivå B

8.2 Subklinisk hypertyreos

Subklinisk hypertyreos (SH) 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, dels mindre uttalad då TSH ligger 0,1–0,4 (upp till nedre referensgräns) [7, 8, 12].

ATA definierar mer uttalad subklinisk hypertyreos med TSH <0.1 (grad 2) och mindre uttalad subklinisk hypertyreos 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 visas i Tabell 2.

Tabell 2. Orsaker till Subklinisk hypertyreos

Endogena orsaker	Exogena orsaker	Övergående subklinisk hypertyreos
• Graves sjukdom • Toxisk knölstruma • Toxiskt adenom	• Excessiv behandling med tyreoidhormon • Planerad överbehandling med tyreoidhormon (t.ex efter operation av tyreoidcancer)	• Behandling av overt hypertyreos med radioaktiv jod eller tyreostatika • Subakut tyreoidit, tyst tyreoidit

Incidens av subklinisk hypertyreos varierar mellan 0,6 – 16% [129-131]. Hollowell *et al* angav incidensen för USA till 0,7% med TSH <0,1 och 1,8 % <0.4 [132]. Incidensen av subklinisk hypertyreos anges upp till 15% i jodfattiga regioner hos personer >70 år [133]. Incidensen av TSH <0.1 ökar med åldern.

Rekommendationer

- Subklinisk hypertyreos med TSH 0,1–0,4 bör kontrolleras om efter en månad tillsammans med TRAk 1, 0000, vårdnivå A
- Gradera svårighetsgraden av subklinisk hypertyreos efter nivå av TSH; <0.1 mIU/L, eller 0.1-0.39 1 0000, vårdnivå A
- Uteslut andra orsaker till lågt TSH än hypertyreos, Se tabell 2. 1, 0000, vårdnivå B
- Kontroll av prover inom (2)-3 månader för att fastslå att subklinisk hypertyreos är bestående 1, 0000, vårdnivå A
- Skintigrafi bör genomföras vid TRAk negativ hypertyreos. 1, 0000 vårdnivå B
- Om det föreligger en stor struma med misstänkt intrathorakal utbredning föreslås datortomografi hals/thorax (utan kontrast) 1, 0000 vårdnivå B
- Overt hypertyreos har ingen specifik kod, men subklinisk sjukdom kodas U97.1 i tillägg till etiologisk diagnos 1, vårdnivå B

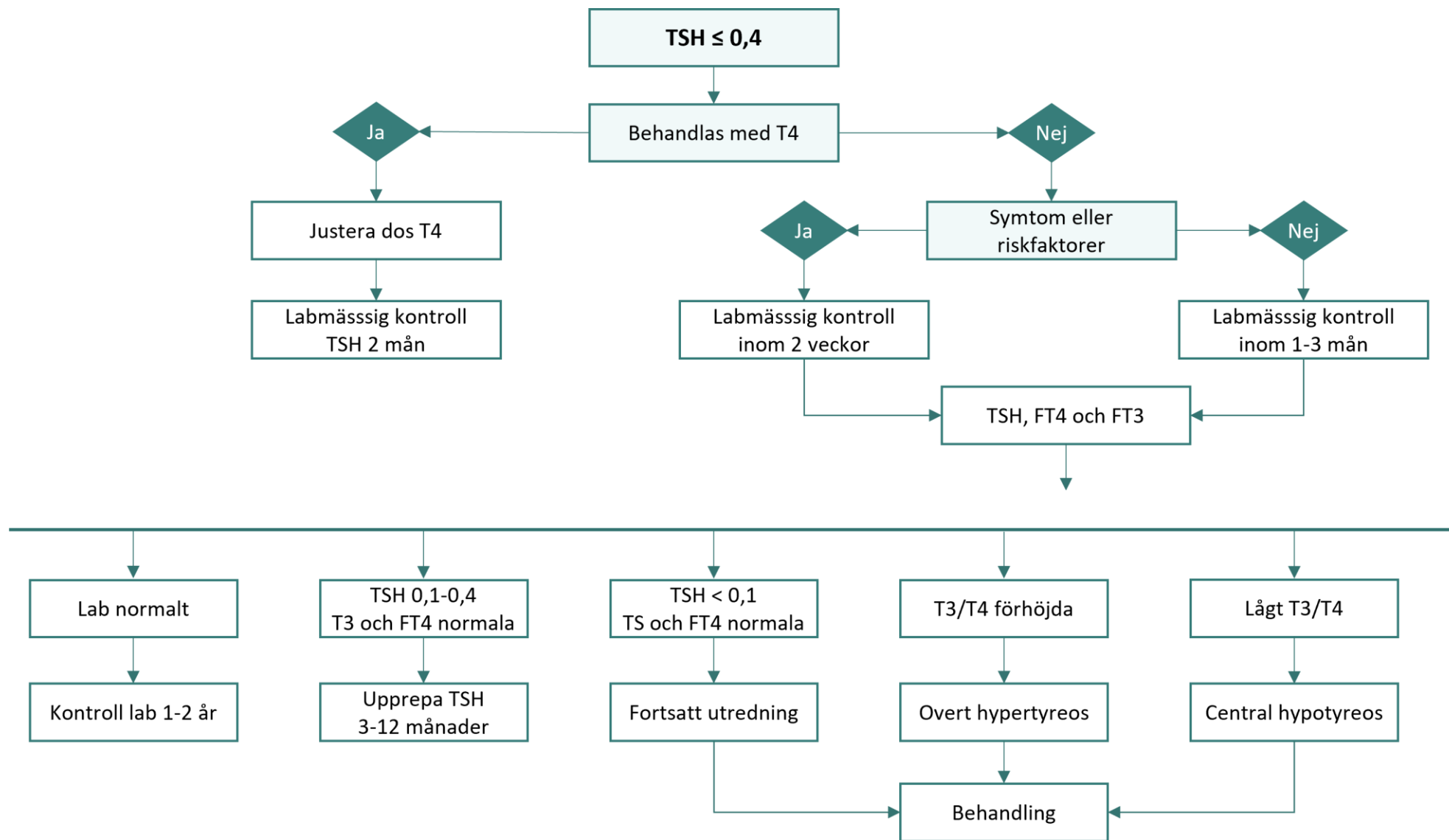
Utredningen av subklinisk hypertyreos innebär först att genesen måste fastställas enligt Tabell 2. Andra orsaker till subklinisk hypertyreos måste uteslutas, såsom excessiv behandling med tyreoidhormon, nyligen genomförd ablativ behandling av hypertyreos eller övergående tyreoidit innan utredningen landar i de endogena orsakerna: Graves sjukdom, toxiskt adenom, 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 tyreoidesjukdom och tidig graviditet kan ge nedpressning av TSH via human chorion gonadotropin (HCG).

Detta är inte subklinisk hypertyreos

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

Subklinisk hypertyreos har rapporterats ge 24% överdödlighet [49], 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 patienter med subklinisk hypertyreos har 41,5% risk att under 8,8 år drabbas av förmaksflimmer [49].

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 $<0,1$ [134]. Denna ökade frakturnrisk som också ses vid overt hypertyreos är sannolikt multifaktoriell och kan orsakas av tyreoidhormonets effekt på osteoclaster och osteoblaster. Ökad risk för fall vid förekomst av nedsatt muskelstyrka och sämre balans.

Vid subklinisk hypertyreos kan nedsatt livskvalitet förekomma avseende både mentala och fysiska komponenter. Äldre patienter med subklinisk hypertyreos drabbas i första hand av hjärtsymtom, men det finns inga klara bevis för att subklinisk hypertyreos orsakar demens [135-137].

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 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 Graves sjukdom [134].

Rekommendationer

- Alla patienter med TSH som persisterar $<0,1$ mIU/L bör behandlas för att minska risken för hjärtsjukdomar och frakturer och för att minska risken att subklinisk hypertyreos ska övergå i overt hypertyreos. Samtidigt bör kartläggning, bedömning, råd och uppföljning ske med avseende på ohälsosamma levnadsvanor (tobaksbruk, ohälsosamma matvanor, fysisk inaktivitet, riskbruk av alkohol) 1, 000, vårdnivå B
- Hos alla patienter med TSH $0,1-0,4$ och toxiska symtom, riskfaktorer eller komorbiditet (hjärtsjukdom, osteoporos) bör behandling övervägas, 2, 000, vårdnivå B
- Symtomfria patienter >65 år med TSH $0,1-0,4$ utan riskfaktorer/ komorbiditet kan observeras eller alternativt övervägas för behandling 2, 000 vårdnivå A
- Symtomfria patienter <65 år, utan riskfaktorer/ komorbiditet med TSH $0,1-0,4$ kan observeras 2, 000. Vårdnivå A.

I samband med behandlingsbeslut bör patienterna kartläggas avseende komorbiditet, benskörhet, hjärtsjukdomar samt bakomliggande tyreoidsjukdom. Symtom på tyreostoxikos vägs också in i behandlingsbeslutet. I utredningen ingår därför EKG; FRAX, TRAk och om negativt TRAk skintigrafi utöver anamnestiska uppgifter. I särskilda fall kan bentäthetsmätning (DXA) göras. Vid behandling används sedvanliga behandlingsmetoder med betablockad, tyreostatika, radioaktivt jod eller kirurgi. Tyreostatika är en temporär behandling förutom vid aktivt val med livslång behandling för sköra patienter (se Val av behandling hos äldre och/eller multipelt sjuka patienter 10.3 och 11.4.2) och kan användas för att utvärdera om symtomatologin härrör från tyreoidhormondysfunktionen. Syftet med behandling är att öka livskvalitet 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 Tabell 2.

Tabell 3. Rekommendation behandling för subklinisk hypertyreos med jämförelse ETA, ATA och de nya rekommendationerna i Sverige från NAG hypertyreos.

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 symtomfri	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 symtom	Behandla 2/++0	Behandla stark rek	JA 2/+++0 följer ETA	Betablockad 2/+00	Överväg Beh	Betablockad/ Tyreostatika 2/+000
<65 år symtomfri	Observation 2/+00	Överväg Beh svag	Ja ^a 1/++00	Observation 1/+00	Observation	Observation ^c 2/+000

^a Bentäthet behöver ingå

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

^c Överväg utredning kring osteoporos utgången från riskfaktorer FRAX-mätning, etiologitredning 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

9. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - initial tyreostatikabehandling

För betablockadbehandling se kapitel 5.3.1, för sömn, ångest och oro se kapitel 5.3.2.

9.1 Initial tyreostatikabehandling

Rekommendationer

- Patienter med nydiagnostiserad Graves sjukdom ska behandlas med tyreostatika. Radioaktivt jod och tyreoidektomi utgör sekundär behandling efter adekvat förbehandling. 1, 0000 vårdnivå B
- Tiamazol bör användas till varje icke-gravid patient med indikation för tyreostatika (gäller ej vid graviditet, toxisk kris, och vid milda biverkningar mot tiamazol då propyltiouracil (PTU) föredras). 1, 0000 vårdnivå B
- Tiamazol rekommenderas 2 gånger om dagen, men kan vid bristande compliance ges som engångsdos 2, 0000 vårdnivå B
- Individuell värdering avgör om tyreostatikabehandling ska ges som monoterapi eller som sk block and replacement. 2 0000 vårdnivå B
- Monitorering av tyreoidestatus (FT4, FT3 och TSH) bör ske var 2–3 vecka vid monoterapi tills patienten normaliserat tyreoidahormoner och därefter var 4–6 vecka de första 3 månaderna av behandlingen. Vid block and replacement räcker det med provtagning var 4–6 vecka tills patienten är stabilt eutyreoid och därefter var 3 månad, 1, 0000 vårdnivå B

Graves sjukdom (GD) 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. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - val av behandling på längre sikt. Vid andra former av hypertyreos syftar behandlingen till att reducera kvarvarande tyreoidavvävnad genom radioaktiv jod eller kirurgi – men patienten kan initialt behöva förbehandlas med tyreostatika för att optimeras innan fortsatt behandling.

Målet med den initiala behandlingen är att snabbt få patienten eutyreoid, men behandlingen botar inte GD utan kontrollerar hypertyreosen. När eutyreoidism inte uppnås beror det oftast på bristande compliance [138]. Tyreostatika har immunosupprimerande effekt, antingen genom att minska den specifika tyreoida autoimmuniteten, eller sekundärt genom att en förbättrad tyreoidahormonnivå återställer den avvikande immunreaktionen [139]. Remissionsgraden vid GD under tyreostatikabehandling är mycket högre [140] än den som ses historiskt till följd av spontan remission [141].

Tyreostatika är thionaminer och hindrar kopplingen av jodotyroniner till tyreoglobulin via tyreoperoxidas (TPO) enzymet [142]. I Sverige har vi två tyreostatika – tiamazol 5 mg (Thacapzol®, Tiamazol®) och propyltiouracil 50 mg (Tiotil tillverkas inte längre, PTU kan förskrivas via licens ex Propycil 50 mg). På en okomplicerad patient används tiamazol som förstahandsbehandling (undantag: graviditet, toxisk kris, och milda biverkningar då PTU föredras). PTU har kopplats till högre frekvens av leverbiverkningar – framförallt levercellsnekros [143]. Dessutom har PTU kortare halveringstid än tiamazol och behöver ges mer frekvent.

Sannolikt räcker en dos per dygn av tiamazol för att uppnå effekt hela dygnet [8], 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 eutyroidism.

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 eutyroidism och så kallad block and replacement (B&R) då hög dos tyreostatika ges och levotyroxin ersätts upp till eutyroidism. Internationellt har trenden de senaste 10 åren gått mot monoterapi eftersom det ger färre biverkningar [144, 145] 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 [140, 146]. En metaanalys under 2020 visade dock på motsatsen [147]. 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 hypertyreoidism. PTU ges som en dos på 100 mg var 8:e timme vid block and replacement. Vid monoterapi bör startdosen av tyreostatika gradvis reduceras efter att tyreoidfunktionen förbättras vid provtagning 2–3 veckor senare. Dosen kan då i regel sänkas 30–50%. Fortsatt provtagning var 4–6 vecka. Många uppnår eutyroidism inom 3–4 veckor och en vanlig underhållsdos är 2,5–10 mg tiamazol eller 50–100 mg PTU [7, 8]

ATA har föreslagit följande guide för tiamazoldosering [7]: 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 levotyroxin som efter ytterligare 2 veckor höjs till 100 µg under fortsatt oförändrad dos tyreostatika.

Monitorering av FT3 är viktigt initialt eftersom vissa patienter normaliserar FT4 nivåer med tiamazol, men har kvarstående förhöjda FT3 och därmed har kvarstående hypertyreos [148].

9.2 Biverkningar

Rekommendationer

- Inför nybesök bör dessutom Hb, LPK, neutrofiler, TPK, natrium, kalium, kalcium, kreatinin, leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, bilirubin) samt HbA1c (och TRAk om det inte är taget i primärvården) tas. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter bör informeras både muntligt och skriftligt om potentiella biverkningar och instrueras att göra omedelbart uppehåll med medicinen och höra av sig vid tecken på feber, sjukdomskänsla, halsont, sår i munnen liksom vid tecken på leverpåverkan, pankreatit eller allergiska reaktioner (se kapitel 24) 1, 0000 vårdnivå B
- Monitorering av LPK, neutrofila, leverstatus rekommenderas samtidigt som tyreoidestatus tas under de första 6 veckorna efter start av tyreostatika och därefter vid behov 2, 0000 vårdnivå B
- Vid symtom på biverkan ska adekvata prover tas omgående. Vid infektionstecken ska både LPK och neutrofila kontrolleras och vid misstanke om leverpåverkan, ett fullt leverstatus 1, 0000, vårdnivå B
- Ett alternativ till att byta tyreostatikapreparat vid milda hudbiverkningar av icke-typ 1 karaktär är att parallellt behandla med antihistamin. Vid milda biverkningar kan det andra tyreostatikat prövas, alternativt kirurgi eller radioaktivt jod. Detta gäller också vid smakförlust. Vid allvarliga biverkningar som påtaglig neutropeni, agranulocytos, vaskulit, pankreatit, hepatit eller allvarlig allergisk reaktion är samtliga tyreostatika kontraindicerade 1, 0000 vårdnivå B
- ICD-10-SE kodning med tilläggskod läkemedelsutlöst T88.7:
 - agranulocytos D70.9A, neutropeni D70.9C (etnisk neutropeni D70.9E)
 - leverpåverkan R94.5,
 - utslag – ospecifikt R21.9,
 - urticaria L50.9
 - rubbningar i smaken R43.8
 - 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 annan tyreostatika. Vid allvarliga allergiska reaktioner ska inte ytterligare tyreostatika förskrivas utan kirurgi eller radioaktivt jod rekommenderas i stället. Sällsynta, men allvarliga biverkningar [149], inkluderar hepatit, pankreatit, vaskulit och agranulocytos som förekommer bland 0,1-1% av de som behandlas med tyreostatika [8, 150]. Agranulocytos kan inträffa när som helst under behandlingen men vanligen under de första 3 månaderna [150] och det verkar finnas en genetisk predisposition [8].

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 agranulocytos [151]. 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 ca 720 kr.

Tiamazol och PTU kan båda ge leverbiverkningar, men det finns en ökad risk vid PTU. Vid en diskret stegring av transaminaserna ($<3 \times$ övre referensintervallet för ASAT och ALAT) kan behandlingen fortgå med så låg dosering av tyreostatika som möjligt. Vid högre transaminas stegring bör byte ske till det alternativa preparatet. Vid kraftig reaktion ska ytterligare tyreostatika inte ges. Vid leverpåverkan kontrollera också PK. Vid påverkat PK ska annan behandling än tyreostatika ges.

Patienten bör ges noggranna instruktioner både muntligt och skriftligt kring biverkningar som agranulocytos och leverbiverkningar. Patienten bör hålla upp med behandlingen och omkontrollera prover. Kontaktsjuksköterskan ge snabb återkoppling till läkare och patient. Se kapitel 24 Patientinformation, om biverkningar vid tyreostatika.

ETA är tveksam till kontroll av lab-parametrar, eftersom allvarliga biverkningar kommer snabbt [8], emedan ATA hävdar att man har otillräckligt evidens för att ta ställning till rutinmässig provtagning [7]. NAG hypertyreos rekommenderar inte rutinmässig provtagning utom de 6 första veckorna då risken är som störst.

9.3 Ögonaspekter

Rekommendationer

- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" (se kapitel 24). 1, 0000, vårdnivå A
- Om hypotyreos föreligger vid diagnos av oftalmopati är det viktigt med direkt start av levotyroxin med sikte på att åstadkomma eutyroidism så snart som möjligt: målvärde TSH 0,4–1,0 0000, vårdnivå A
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyroid och undvika hypotyreos. 1, 0000, vårdnivå B
- Radioaktivt jod bör undvikas vid oftalmopati. Vid behandling med radioaktivt jod kan steroidschema (11.3.1.3) minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Det är särskilt viktigt att undvika hypotyreos och levotyroxin bör sättas in redan när TSH är nedpressat i kombination med normalhögt FT4 (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreos fas får vägas in i bedömningen. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter med oftalmopati som vid diagnos av Graves sjukdom uppvisar stor struma, höga tyreoidhormonnivåer eller höga TRAk bör planeras för operation, eftersom recidivrisken är hög och recidiv kan orsaka försämrad oftalmopati. 1, 0000, vårdnivå B

- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 000, vårdnivå A
- Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 000, vårdnivå A
- Patienten bör erbjudas patientinformation om endokrin oftalmopati (se kapitel 24, 1 vårdnivå A)

För mer information om rökning, och egenbehandling se 6.1. Vid Graves hypertyreos förekommer oftalmopati hos upp till 1/3 av patienterna någon gång under sjukdomsförloppet. Patienter med Hashimototyroidit kan också utveckla oftalmopati och har då oftast TRAk, förutom anti-TPO.

För endokrin oftalmopati se kapitel 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 7.5 och [bilaga 2](#) [39].

Sverige anses vara ett lågselen land [152]. Selenbehandling har prövats vid mild endokrin oftalmopati med positivt resultat på ögonen [153]. Patient kan överväga egenvård med ett tillskott av selen under ca 6 månader (100 µg x 2 (finns på hälsokostaffärer)).

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

För bedömning av livskvalité bör EUGOGOs formulär GO-QoL användas på alla Graves –patienter- (se [bilaga 3](#))

Ur ett patientperspektiv: Patienter med endokrin oftalmopati upplever stor påverkan på egen livskvalitet bland annat på grund av ögonvärk, något som upplevs påverka sömn, energi och de vardagliga aktiviteterna.

9.4 Graviditetsaspekter

Rekommendationer

- Kvinnor i fertil ålder bör informeras om risker vid graviditet under hypertyreos eller tyreostatika behandling. 1, 000 vårdnivå B se kapitel 24 Patientinformation.
- Kvinnor i fertil ålder bör rekommenderas använda adekvat preventivmedel vid behandling med tiamazol även om det föreligger graviditetsönskan 1, 000 vårdnivå B
- I andra hand används PTU i fall där man inte är förvissad om adekvat antikonception 1, 000 vårdnivå B

- I särskilda fall kan PTU användas i syfte att uppnå graviditet när hypertyreosen är stabil där risker nog vägts in och patienten är välinformerad 2, 000 vårdnivå B
- Kvinnliga patienter i fertil ålder bör få skriftlig information om graviditet, se kapitel 24.

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. Vid konstaterad graviditet finns i regel inget skäl att rekommendera abort, men patienten ska kontakta vården snarast.

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 ggr vanligare (enkel cysta i njuren och hydronephros) [154].

Patientens graviditetsönskemål kommer i övrigt också att påverka behandlingsvalet se kapitel 10.1.

9.5 Patientinformation

Se kapitel 24.

Rekommendation

Patientinformation vid hypertyreos och endokrin oftalmopati bör ske ofta, och vara tillgänglig 1, vårdnivå B

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

10. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - val av behandling på längre sikt

10.1 Val av behandling vid Graves sjukdom

Rekommendationer

- GREAT score bör värderas vid nydebuterad patient med Graves sjukdom (se [bilaga 6](#)) 1, 000 vårdnivå B
- För de som har ca 50% recidivrisk enligt GREAT kan kompletterande provtagning för GREAT plus (+) score göras till det uppföljande besöket efter 5–12 veckor 2, 000 vårdnivå B
- Ge individuellt anpassad, saklig information om sjukdomen, dess behandlingar och förväntat resultat, så att patienten kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. 1, 000 vårdnivå B
- Beslutet bör mynna ut i en vårdplan se kapitel 23, 1, vårdnivå B

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

- risken för recidiv och dess medicinska konsekvenser. Väg också in betydelsen av ohälsosamma levnadsvanor och förhöjd risk för komplikationer som hjärtkärlsjukdom.
- risken för att behandlingen leder till kronisk hypotyreos
- risken för komplikationer kopplat till behandlingen
- 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 tyreostatika, kirurgi och radioaktiv jod används i olika länder. I USA där radioaktivt jod är förstahandsbehandling får 78% hypotyreos efter första behandlingsomgången, och recidivfrekvensen är efter tyreostatika 27,4% [143]. I Korea, där den absoluta majoriteten behandlas med tyreostatika, har man en hög recidivfrekvens 60,5% men frekvensen av hypotyreos var bara 0,5% [156]. Svenska data föreligger från en långtidsuppföljning som inkluderat över 1600 patienter följda i 8 år [1]. I Sverige får 2/3 av patienterna tyreostatika (ATD), 25% radioaktiv jod och ca 5% kirurgi som förstagångsbehandling. Av de som får ATD så

kommer 23% byta till radioaktiv jod 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 (radioaktivt jod eller kirurgi) och ser man utifrån hela studiepopulationen så kommer 64,5% landa i ablativ behandling. En stor andel står på substitutionsbehandling. Levotyroxin 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 radioaktivt jod 81,5% och vid kirurgi 96,3%. Vid radioaktiv jod får vi räkna med ett behov av levotyroxin hos ca 80% och vid kirurgi är siffran 96,3% - sannolikt är siffran för kirurgi högre numera då vi inte använder subtotal tyreoidektomi som i den refererande studien [1].

Patientens egen värdering av att undvika 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 endokrin oftalmopati [157]. Prognossiffrorna kan enligt ETA [8] bli mer noggranna om GREAT score [158] används. I GREAT score förs patientens ålder, nivån av tyreoideahormon, 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 framtaget i en europisk befolkning och GREAT score är validerat i en schweizisk population [159] och bedöms överförbart till svensk befolkning. Det anses vara det enda score för GD som har tillräcklig prognostisk validitet [160]. GREAT+ score utförs om genetisk provtagning finns tillgänglig.

Behandlingsinriktningen baseras också på en diskussion kring för och nackdelar av ATD, radioaktivt jod och kirurgi (Tabell 4). Den skiljer sig från ATA:s riktlinjer [7] då vi värderar graviditet efter radioaktivt jod annorlunda. Vi vill undvika den TRAk-stegring som blir ett resultat efter radioaktiv jod i 2/3 av fallen [161, 162] och vi har tillgång till kirurgisk kompetens med hög volym för tyreoideakirurgi över hela landet.

Tabell 4. Aspekter att väga in vid val av behandling

Aspekt	Radioaktivt jod	Tyreostatika 12–18 månader	Kirurgi	Långtids tyreostatika
Graviditetsönskemål inom 6 månader	X		++	
Under graviditet	X	++!	+!	
Aktiv endokrin oftalmopati	X	++	++	+
Inaktiv endokrin oftalmopati	+!	+	+	+
Leversjukdom	++	!	+	!
Allvarliga biverkningar	++	X	++	X
Tidigare halsoperation/ strålning mot halsen	++	+	!	+
Ej tillgång till en högvolum kirurg	++	+	!	+
Patienter med hög chans till remission (lågt GREAT score)	+	++	+	+
Patienter med toxisk periodisk paralis	+	+!	++	
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			++	

++= terapi att föredra.

+ acceptabel terapi,

! = försiktig användning

x= kontraindicerat

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

- a. **Radioaktiv jodbehandling:** 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 tyreostatika, eller oförmåga att uppnå eutyreoidism på tyreostatika. Patienter med periodisk toxisk hypokalemisk paralys, pulmonell hypertension med hjärtsvikt lämpar sig väl för radioaktiv jod.
- b. **Tyreostatika:** Patienter med hög sannolikhet för remission (patienter med mild sjukdom, liten tyreoida, 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, lokalsymtom av struma eller vid stora strumor (över 80 g); relativt lågt upptag vid radioaktiv jod där definitiva behandling är att föredra, misstänkt eller dokumenterad tyreoidacancer (suspekt eller obestämbar cytologi, stora knölar i tyreoida >4 cm), samtidigt hyperparatyreoidism som kräver kirurgi, patienter med medelsvår och synhotande endokrin oftalmopati.

Kontraindikationer till viss behandling vid Graves hypertyreos:

- a. **Radioaktivt jodbehandling:** graviditet, graviditetsplaner inom 6 månader, amning, samtidig tyreoidacancer, eller misstanke om cancer, och individer som inte kan inrätta sig efter strålskyddsrekommendationer.
- b. **Tyreostatika:** 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. **Radioaktivt jodbehandling:** Patienter som väljer radioaktivt jod sätter ett högre värde på en definitiv kontroll av hypertyreosen, vill undvika kirurgi liksom de potentiella biverkningar som kan uppkomma på tyreostatika. De väljer behandling som kräver livslång levotyroxinbehandling, möjlig potentiell försämring av ögonsymtom [39], och möjlig påverkan av livskvaliteten [41].
- b. **Tyreostatika:** Dessa patienter värderar en högre möjlighet att gå i remission i sin sjukdom jämfört med livslång levotyroxinbehandling efter kirurgi eller radioaktivt jodbehandling. Patienten accepterar då risken för biverkningar (se 9.3), återfall i sjukdomen och på lång sikt risken för underfunktion av tyreoidan.
- 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.

10.1.1 Graviditetsaspekter

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 9.4 , 10.1.3 och kapitel 16. Det finns i regel inget skäl att rekommendera abort.

Vid uttalad graviditetsönskan bör definitiv behandling övervägas. Vi rekommenderar i första hand kirurgi, då radioaktivt jod medför en påtaglig TRAk stegring hos 2/3 av patienterna [161].

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 eutyroidism, PTU-dos och TRAk nivå.

10.1.2 Ögonaspekter

Rekommendationer

- Vid inaktiv oftalmopati kan tyreostatika, radioaktiv jod eller tyreoidektomi väljas 1, 0000 vårdnivå B
- Vid aktiv oftalmopati bör hypertyreosen snarast behandlas med tyreostatika för att åstadkomma eutyroidism 1, 0000 vårdnivå B
- Radioaktivt jod bör undvikas vid oftalmopati. Vid behandling med radioaktivt jod kan steroidschema (se kapitel 11.3.1.3) minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Det är särskilt viktigt att undvika hypotyreos och levotyroxin bör sättas in redan när TSH är nedpressat i kombination med normalhögt FT4 (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreos fas får vägas in i bedömningen. 1, 0000, vårdnivå B
- Radiojodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 0000 vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati (se kapitel 170) 1, vårdnivå B

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. Andra behandlingsalternativ bör dock övervägas först.

Vid moderat till svår inaktiv oftalmopati kan alla tre behandlingsmetoderna övervägas men om radioaktiv jod väljs, så ska steroidprofylax ges om riskfaktorer föreligger (se kapitel 11.3.1.3). Vanligen föredras tyreostatika eller kirurgi. Om aktiv moderat till svår eller synhotande oftalmopati behandla hypertyreosen så snart som möjligt med tyreostatika [10]. Specifik ögonbehandling beskrivs ytterligare i kapitel 17.

10.1.3 Konstaterad graviditet

Rekommendationer

- Vid misstanke om graviditet ska denna omedelbart bekräftas 1, 0000, vårdnivå A
- Kvinnor med tyreostatikabehandling och konstaterad graviditet ska omedelbart hålla upp med sin behandling och kontakta sin behandlande enhet. Sjuksköterska ordinerar prover: FT4 TSH TRAk 1, 0000, vårdnivå B
- Samma dag görs ett ställningstagande av läkare om patienten ska avsluta tyreostatika 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 tyreostatika med tanke på de teratogena riskerna. Uppehåll med medicinering kan ske då läkaren vägt in sjukhistoria, behandlingens duration, struma, tyreoidaprover och TRAk liksom andra kliniska faktorer. 1, 0000, vårdnivå B
- 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, 0000, vårdnivå B
- Tyreostatika-behandling av gravida bör involvera vårdnivå C

Den ökade risk som hypertyreosen medför är väl beskriven [163, 164]. Den största risken med användning av tyreostatika under graviditet är dess potentiella teratogena effekt [165]. Redan 1972 uppmärksammades att methimazol (MMI) (samma grupp av läkemedel som tiamazol) var kopplat till aplasia cutis. Detta mynnade ut i methimazol/ carbimazol embyopati med esofagus-atresi, bukväggsdefekter, ögon-, urinvägs-, och ventrikel septum defekter [165-167]. 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 [166-168]. 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 [167]. 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.

Symtom och immunologi förbättras successivt vid behandling. En norsk studie med 218 patienter som behandlats med tyreostatika under 12 månader visar att bara 5% av de TRAk negativa patienterna blev hypertyreoida inom 8 veckor vid behandlingsuppehåll [169]. Det är möjligt att hålla upp med tyreostatika-behandlingen om patienten på basen av kliniska och biokemiska fynd troligen befinner sig i remission. Tyreoidahormonprover bör kontrolleras tätt under första trimestern. Om tyreostatika behövs under första trimestern föredras PTU, som har lägre frekvens av allvarliga missbildningar. Om möjligt bör behandlingen upphöra före v 6–10 då sannolikt tyreostatika har störst påverkan på fostret [154, 168, 169].

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 suppresserat TSH var kopplat till försämrat

graviditetsutfall och något sådant kunde inte konstateras [170]. 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 [171].

Det är optimalt om en kvinna som står på ATD testar sig för graviditet så snart misstanke föreligger tex 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 suppresserat eller lågt och som behöver >5–10 mg MMI/dag för att vara eutyreoida. Aktiv endokrin oftalmopati, stor struma och höga TRAk-nivåer är ytterligare faktorer som bör peka på att tyreostatika inte kan tas bort [172]. Om tyreostatika-behov föreligger bör PTU användas i stället för tiamazol [13]. Vid pågående tyreostatika-behandling under graviditet ska maternellt FT4 ligga vid den övre gränsen av det trimester-specifika referensintervallet för att undvika hypotyreos hos fostret [173] (se kapitel 15).

10.2 Val av behandling vid knölstruma/toxiskt adenom

Rekommendation

För patienter med hypertyreos orsakad av knölstruma eller toxiskt adenom rekommenderas behandling med radioaktivt jod eller tyreoidektomi, i vissa fall kan lågdos tyreostatika vara lämpligt. 2 0000, 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 [174-178].

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

Radioaktivt jod bedöms ha en mycket god effekt vid toxiskt adenom med 93,7% bot [179]. Substitutions-behovet med levotyroxin ökar med år efter given radioaktivt jod, cirka 30% efter 5 år, 46% efter 10 år [180, 181]. Detta kan ställas mot behov av substitution efter hemityreoidektomi cirka 25% [182]. Radioaktivt jod bedöms även ha effekt på trycksymtom till viss grad, 46% lindras [7]. Har patienten en palpabel knöl kan den dock behöva följas efter given radioaktiv jodbehandling [183]. Malignitet bör på sedvanligt sätt uteslutas före radioaktiv jod.

Tabell 5. Indikation för behandling

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

10.2.1 Andra behandlingar

Rekommendation

Kirurgi och/eller behandling med radioaktivt jod rekommenderas 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.

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

Rekommendationer

- Patienter med hypertyreos och hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet bör genomgå definitiv behandling, i första hand behandling med radioaktivt jod. 1, ØØØo, vårdnivå B
- Patienter med Graves sjukdom med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där behandling med radioaktivt jod anses olämplig kan behandlas med lågdos tyreostatika, vid behov livslångt. 1, ØØØo, vårdnivå A
- Patienter med toxiska adenom/toxisk struma med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där behandling med radioaktivt jod bedöms olämpligt bör behandlas livslångt med lågdos tyreostatika. Vårdnivå A, ØØØo

Incidensen av overt hypertyreos stiger med ökande ålder [26, 27]. Det samma gäller prevalensen av hjärtsjukdom och annan komorbiditet. Obehandlad hypertyreos ökar risken för hjärtsjukdomar, förmaksflimmer och död [184], vilket är kopplat till exponeringen för förhöjda tyreoidhormonvärden [185]. Hög ålder aggraverar detta. Snabb och framgångsrik behandling oavsett behandlingsmodalitet minskar mortaliteten [186]. I första hand rekommenderas radioaktivt jodbehandling, men om detta inte anses lämpligt är lågdosbehandling med tyreostatika ett alternativ [187]. Tyreoidektomi är inte ett förstahandsalternativ i denna patientgrupp, se Tabell 4.

Rekommendationer

- Före radiojodbehandling bör behandling av eventuella komorbiditeter optimeras. 1, 000, vårdnivå A
- Då tyreoidhormonnivåer ofta stiger efter behandling med radioaktivt jod kan betablockad övervägas även hos symptomfria riskpatienter ffa vid hög biologisk ålder och hjärtsjukdom. 2, 000, vårdnivå B
- Inför behandling med radioaktivt jod bör förbehandling med tyreostatika övervägas hos äldre patienter och de med ökad risk för komplikationer. 2, 000, vårdnivå B
- Hos patienter med ökad risk för komplikationer av förvärrad hypertyreos kan övervägas att återstarta tyreostatika 3–7 dagar efter behandling med radioaktivt jod under noggrann övervakning av tyreoidhormonnivåer. 2, 000, vårdnivå B

Efter radioaktivt jodbehandling ses ökad mortalitet sannolikt kopplat till utsvämning av tyreoidhormon [188]. 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 radioaktivt jodbehandling.

Utsvämningen av tyreoidhormon kan minskas med tyreostatika inför behandlingen så att eutyroidism uppnås och sedan återupptas 3-7 dagar efter behandlingen [189].

För att minska effekten av den ökade utsvämningen av tyreoidhormon kan betablockad övervägas till riskindivider även hos asymtomatiska patienter utan kontraindikation.

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

10.4 Multidisciplinär konferens (MDK)

Rekommendationer

- Lokala multidisciplinära konferenser (MDK) bör ordnas mellan specialiteterna kirurgi, onkologi och endokrinologi för utvalda fall där behandlingsinriktningen behöver samordnas 1, 000, vårdnivå B
- Regionala och/eller sjukvårdsregionala MDK bör inordnas för patienter med medelsvår/svår endokrin oftalmopati mellan ögon och endokrinmedicin, för komplexa gravida patienter mellan endokrinmedicin obstetrik och barn, för patienter med endokrin oftalmopati där första linjens behandling inte haft effekt och för vissa amiodaron-tyreotoxikoser 1, 000, vårdnivå C
- En nationell MDK bör inrättas för mycket komplexa fall där de regionala/sjukvårdsregionala MDK behöver stöd.
- Kodning för MDK är XS008 (utan patient) och XS007 (med patient), 1 vårdnivå B

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

En nMDK bör utformas enligt den [checklista som fastställts av regionala cancercentrum](#) i samverkan (RCC) och följa det ramverket som upprättats tillsammans med Sveriges Kommuner och regioner (SKR).

11. Inom specialiserad vård – genomförande av behandlingen

11.1 Tyreostatika under 12–18 månader

11.1.1 Monitorering av tyreoida funktionen

Rekommendation

Vid stabil eutyroidism räcker monitorering var 8–12 vecka vid 12–18 månaders tyreostatika 1, 000, vårdnivå B

Se också kapitel 9.1 Initial tyreostatikabehandling. Efter påbörjad behandling med tyreostatika bör provtagning av tyreoidestatus upprepas efter 2–4 veckor. När eutyroida tyreoidahormonvärden uppnåtts är oftast provtagning var 8–12:e vecka tillräckligt. Under de första månaderna av behandling förblir ofta serum-TSH nivån suppresserad och i stället 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

- Patienter bör informeras både muntligt och skriftligt om potentiella biverkningar och instrueras att göra omedelbart uppehåll med medicinen och höra av sig vid tecken på feber, sjukdomskänsla, halsont, sår i munnen liksom vid tecken på leverpåverkan, pankreatit eller allergiska reaktioner (se kapitel 24), 1, 000 vårdnivå B
- Monitorering av LPK, neutrofila, leverstatus rekommenderas samtidigt som tyreoidestatus tas under de första 6 veckorna efter start av tyreostatika och därefter vid behov 2, 000 vårdnivå B
- Vid symtom på biverkan ska adekvata prover tas omgående. Vid infektionstecken ska både LPK och neutrofila kontrolleras och vid misstanke om leverpåverkan, ett fullt leverstatus 1, 000, vårdnivå B
- Ett alternativ till att byta tyreostatikapreparat vid milda hudbiverkningar av icke-typ 1 karaktär är att parallellt behandla med antihistamin. Vid milda biverkningar kan det andra tyreostatikat provas, alternativt kirurgi eller radioaktiv jod. Detta gäller också vid smakförlust. Vid allvarliga biverkningar som påtaglig neutropeni, agranulocytos, vaskulit, pankreatit, hepatit eller allvarlig allergisk reaktion är samtliga tyreostatika kontraindicerade 1, 000 vårdnivå B
- ICD-10-SE kodning med tilläggs-kod läkemedelsutlöst T88.7:
 - agranulocytos D70.9A, neutropeni D70.9C (etnisk neutropeni D70.9E)
 - leverpåverkan R94.5,

- utslag – ospecifikt R21.9,
- urticaria L50.9
- rubbningar i smaken R43.8
- pankreatit K85.3

Se också kapitel 9.2 Biverkningar.

En allvarlig, men sällsynt biverkan, är agranulocytos, 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 $<0.5 \times 10^9/L$) tenderar att utvecklas abrupt har det vanligen inte rekommenderats att under tyreostatikabehandling regelbundet kontrollera leukocyter [7, 8]. Tajiri och Noguchi [190] 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% [191, 192]. 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, 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 (thyroidmanager.org/). Vid sänkt värde bör behandlingen stoppas om det inte gäller en patient med habituellt lägre neutrofila. Vid neutrofila $<1,2 \times 10^9/L$ bör behandlingen med tyreostatika utsättas och bedömning göras om patienten bör läggas in på sjukhus för ställningstagande till antibiotika- respektive benmärgsstimulerande-behandling. Agranulocytosen är vanligen reversibel och utgången god. Har en patient fått agranulocytos 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 [145]. 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 [145].

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 [7]. All provtagningen för leverpåverkan vid tyreostatika bör inkludera PK då påverkan på levercellsfunktionen indikerar allvarligare påverkan och fortsatt tyreostatika är kontraindicerat.

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 symtom är feber, artralgi, viktnedgång, uveit och sklerit, hematuri samt smärtsamma nekrotiska sår kring näsa och öron [193]. 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 av tiamazol.

11.1.3 Utsättningsindikation

Rekommendationer

- Behandlingstiden för tyreostatika är vanligen 12–18 månader. Om TRAk-nivåerna är normala kan tyreostatika häfter seponeras eftersom det indikerar en högre chans till remission. 1, 0000 vårdnivå B
- Patienter som vid 12–18 månader uppvisar en bestående hög nivå av TRAk kan fortsätta med tyreostatika eller planeras för behandling med radioaktivt jod alternativt tyreoidektomi. Hos de patienter som fortsätter med tyreostatika bör bestämning av TRAk-nivå upprepas efter ytterligare 6–12 månader. 1. 0000 vårdnivå B

Behandling med tyreostatika pågår oftast i 12–18 månader. Behandlingstidens längd är omdiskuterad. En studie av Allanik visade att behandlingstid på 18 månader gav färre recidiv än behandlingstid på 6 månader [194], medan senare studier inte kunde påvisa någon skillnad vid behandling i kortare eller längre tid än 18 månader [195]. Vanligen seponeras tyreostatikan tvärt, medan tyroxinbehandlingen får pågå under ytterligare 3-4 veckor [196]. Efter tyreostatikabehandling i 12–18 månader förblir drygt 50 % av hela patientgruppen i remission efter 5–6 år [7]. 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. Tillfället när tyreostatika sätts bör väljas så att så bra förutsättningar som möjligt för ett stabilt liv föreligger. 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 recidiverade, dock först efter en mediantid av 56 veckor [197]. 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 i stället planeras för radioaktivt jodterapi alternativt tyreoidektomi. De patienter som fortsätter med tyreostatika bör kontrollera TRAk-nivån efter ytterligare 6–12 månader med förnyad utvärdering om behandlingsavslut. Bestämning av TSI kan bidra till prediktion av remission vid tyreostatikabehandling [198].

11.2 Kirurgi

11.2.1 Preoperativt omhändertagande

11.2.1.1 Kalcium-D-vitamin för att minska postoperativ hypokalcemi

Rekommendationer

- Vitamin D brist och ev. hypokalcemi ska korrigeras preoperativt då låga nivåer ökar risken för postoperativ hypokalcemi. 1 000 000 vårdnivå B
- Om låg nivå av D-vitamin och/ eller kalcium påvisas bör vidare utredning göras innan substitution för att påvisa orsaken. I utredningen ingår PTH. 1 000 000 vårdnivå A vid sekundära former av hypokalcemi och vid primär hypokalcemi inom vårdnivå B.
- Hypoparathyreoidism 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 på 25-OH-vitamin D3 <15nmol/ L rekommenderas högdos vitamin D (kolekalciferol). Patientinformation finns i kapitel 24.

Risken för permanent hypokalcemi vid en total tyreoidektomi 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 [176]. Preoperativ behandling med kalcium ger en lägre frekvens av postoperativ hypokalcemi [199]. De studier som finns talar för att ge vitamin D och kalcium samtidigt [176, 200, 201].

11.2.1.2 Jodblockering

Rekommendationer

- Lugols lösning preoperativt till eutyroida patienter med Graves sjukdom rekommenderas inte. 2, 0000, vårdnivå B
- Lugols lösning kan användas för att minska hormonvärden preoperativt till patienter med Graves sjukdom när hypertyreoidism inte kan kontrolleras med tyreostatika. 1, 0000, vårdnivå B
- 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 [8] och i Sverige sker det sällan eller aldrig. Syftet med att förbehandla eutyroida patienter med Graves sjukdom preoperativt är att minska postoperativa komplikationer. Effekt av Lugols lösning är bland annat minskad genomblödning av tyreoidan och preoperativt administrering kan minska intraoperativ blödning [202–204]. Man har dock inte kunnat påvisa någon klinisk signifikant effekt gällande postoperativa komplikationer och inte heller operationstid [205]. I

denna retrospektiva studie från Japan jämförde man 348 patienter Graves sjukdom. Man noterade en ökad volym av tyreoidean 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 [205]. En reviewartikel från 2014 konkluderar att det vetenskapliga stödet för att ge Lugols lösning till eutyroida patienter med Graves sjukdom saknas eller är svagt [206].

Vid okontrollerad Graves sjukdom till exempel på grund av kontraindikationer mot tyreostatika, bör Lugols lösning övervägas inför kirurgisk behandling. Lugols lösning sänker på kort sikt hormonsyntesen i tyreoidean, så kallad Wolff-Chaikoff-effekten [207]. Denna effekt är åtminstone delvis övergående varför behandling med start 10 dagar innan operation rekommenderas. Biverkningar är få och milda [208]. Dosering varierar i litteraturen och stöder sig mer på erfarenhet än prospektiva randomiserade studier [209]. 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.

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 [210].

11.2.1.3 Tyreoideahormoninställning

Rekommendation

Patienter med Graves sjukdom som ska genomgå operation ska vara eutyreoida 3 månader preoperativt. Detta för att undvika peri och/eller postoperativ aggravering av sjukdomen med risk för tyreotoxisk kris [211] 2, 0000, vårdnivå B

Preoperativ utredning, diagnos och remiss skickas till kirurgen från endokrinolog. Patienten bör få skriftlig information om kirurgi, se kapitel 24. 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. Information och stöd avseende tobaksstopp och alkoholstopp bör ges innan operation.

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

Tyreostatikabehandlingen pågår fram till operationsdagen.

11.2.2 Perioperativt omhändertagande

Rekommendationer

- Kontroll av livskvalitet rekommenderas 1–2 veckor före operation enligt kapitel 7.12.
- Vid bilateralt ingrepp bör stämbandsfunktionen kontrolleras under operation via intraoperativ nervstimulering 1 ØØØØ vårdnivå B
- Kontroll av PTH rekommenderas 2–4 timmar postoperativt, 1 ØØØØ vårdnivå B
- Substitution med levotyroxin startas dagen efter operation baserat på ålder och BMI 2, ØØØØ vårdnivå B
- Eventuell preoperativ kalcium-D-vitamin fortsätter om ej aktiv D-vitamin behöver ges 1, 1 ØØØØ vårdnivå A
- Operationen ska ha adekvat kod både för åtgärd total tyreoidektomi BAA60, hemityreoidektomi BAA40, bakomliggande sjukdom (E05.0, E05.1, E05.2) och ev 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 korregerat s-kalcium kontrolleras. Vid tyreoidaoperation bör ingreppet helst 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. Tyreoida kan vid denna diagnos vara multiloberat förstörad 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. Patienten kan då vara eutyreoid på egen produktion av tyroxin alternativt att substitution måste ges efter klinisk och laboratoriemässig 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 en 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 levotyroxin. Det är viktigt att patienten inte blir hypotyreatisk (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 levotyroxin då även en block-and-replacement kan variera i grad av blockad. Därför bör alltid en ny värdering av sannolikt levotyroxinbehov göras efter operation. Flera olika metoder finns som har olika grad av träffsäkerhet. Vid hänsyn enbart till vikt t ex genom att använda en faktor på 1,6 µg/kg har man visat att 40% av patienter uppnår eutyreoidism vid uppföljning efter 4–8 v. Med nedanstående formel kan uppskattningen förbättras till 68% [212] (se Tabell 6). För vidare behandling postoperativt med levotyroxin se avsnitt 0. Patienten får patientinformation om tiden efter operation se 7.

Tabell 6. Föreslagen tabell att räkna ut levotyroxindosen postoperativt.

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

BMI i kg/m²; ålder i år; levotyroxin-dos i µg/kg/dag

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

Hemityreoidektomerade patienter sätts inte rutinmässigt på levotyroxin. Uppföljande FT4, TSH tas efter 4 och eventuellt 8 veckor för att se om patienten har stabil eutyreoidism eller har utvecklat tidig hypotyreos. Detta förfarande gäller inte Graves sjukdom där behandlingen fått avbrytas pga. nervskada och resulterat i en hemityreoidektomi. Dessa patienter ska fortsätta med tyreostatika och ev. levotyroxin och ny behandlingsdiskussion tas.

11.2.3 Kirurgiska komplikationer

Rekommendationer

Opererande kirurg följer upp eventuella komplikationer 1, Vårdnivå B

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 på grund av blödning och efterföljande infektion bör vara 2% eller därunder. När dessa komplikationer uppstår bör patienten ha patientinformation se kapitel 24.

Vid kvarstående (>6v) subjektiva röstbesvär rekommenderas laryngoskopi. Remiss till logoped/ÖNH.

Vid flera enheter i världen behandlar man alla patienter som genomgår bilateral tyreoidaoperation 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 hypokalcemi de första veckorna. Postoperativ hypokalcemi 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. Postoperativ hypokalcemi handläggs initialt av opererande kirurg. Om patienten sex månader postoperativt bedöms ha permanent hypokalcemi, bör i första hand ansvaret för hypocalcemibehandling föras över till endokrinologen.

11.2.4 Postoperativt omhändertagande

För omvårdnadsaspekter i samband med kirurgi, se kapitel 23.

11.2.4.1 Sårskötsel

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

11.2.4.2 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.

11.2.4.3 Smärta

Smärtlindring sker enligt gängse postoperativa rutiner.

11.3 Radioaktivt jod

Behandling med radioaktivt jod 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 tyreoidan och 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 tyreoidans funktion.

Indikationer: Hypertyreos vid Graves sjukdom och toxisk multinodös struma samt toxiskt adenom. Patienten ska ges information inför behandling se kapitel 24.

Kontraindikationer: Endokrin oftalmopati av måttlig till allvarlig grad se 11.3.1.3, graviditet och amning se kapitel 11.3.1.4 och kapitel 15, och oförmåga att följa strålskyddsrekommendationer se 11.3.1.5.

Jodblockering hindrar också genomförandet av radioaktivt jodbehandling:

- Jodinhållande kontrast givet inom 1–3 månader innan radioaktivt jodundersökning och behandling kan ge missvisande resultat och försämrade behandlingseffekt. En upptagsmätning inför radioaktivt jod bör genomföras först 3–4 månader efter en röntgenkontrastundersökning.
- Läkemedel (amiodarone, sårkompresser med jod, hälsokostpreparat med alger, tång eller andra jodinhållande 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 radioaktivt jodbehandling. Undersökning och behandling inför radioaktivt jod kan därför göras även hos patienter med överkänslighet [213].

11.3.1 Inför behandling

11.3.1.1 Utredning med ultraljud och finnålspunktion

Rekommendation

Malignitet bör uteslutas i en knöl/ kallt område innan radioaktivt jod-behandlingen genomförs 1, ØØØ vårdnivå B

Palpabla knölar bör vara utredda innan patienten behandlas med radioaktivt jod (se kapitel 7.6 och 7.8). Radioaktivt jod ska inte genomföras vid misstänkt eller bekräftad malignitet. Om skintigrafin visar ett kallt område ska det utredas före ev. radioaktivt jodbehandling. Om skintigrafin görs i samband med radioaktivt jodutredningen så får radioaktivt jodbehandling anstå tills utredning är genomförd.

11.3.1.2 Utsättning av tyreostatika

Rekommendationer

- Inför behandling med radioaktivt jod bör förbehandling med tyreostatika övervägas hos äldre patienter och de med ökad risk för komplikationer. 2, ØØØ, vårdnivå B
- Hos patienter med ökad risk för komplikationer av förvärrad hypertyreos kan övervägas att återstarta tyreostatika 3–7 dagar efter behandling med radioaktivt jod under noggrann övervakning av tyreoidhormonnivåer. 2, ØØØ, vårdnivå B
- Tyreostatika från imidazolderivatgruppen (såsom tiamazol) är att föredra. 1, ØØØ, vårdnivå B

- Tyreostatika bör utsättas 7 dagar före radioaktivt jod-undersökning och behandling. Vid så kallad block-and-replacement terapi är det av praktiska skäl lämpligt att utsätta behandlingen med levotyroxin samtidigt som tyreostatika seponeras. 1, 000, vårdnivå B

Radioaktivt jodbehandling kan inducera en övergående exacerbation av hypertyreosen.

För patienter där man vill uppnå en snabb kontroll av de hypertyreotiska symtomen eller för de som löper en ökad risk av att försämrats av en aggraverad hypertyreos i samband med radioaktivt jodbehandling, bör förbehandling med tyreostatika övervägas, särskilt hos äldre och vid kardiovaskulär sjukdom. Till dessa patienter räknas de med förmaksflimmer, hjärtsvikt, dåligt kontrollerad diabetes mellitus, neurologiska och pulmonella sjukdomstillstånd. Förbehandling med tyreostatika medför dock större risk för behandlingssvikt (men mindre risk hypotyreos). Även vid längre väntetid till radioaktivt jodbehandling bör insättande av tyreostatika övervägas.

Tyreostatika påverkar upptag och ackumulering av jod i tyreoidea genom att blockera den TPO-katalyserade bindningen av jod till tyreoglobulin [214-216]. TPO katalyserar också bildningen av fria radikaler som utövar stor del av den joniserande strålningens effekt på follikelcellerna. Tyreostatikans blockering av TPO kan också via denna mekanism bidra till en försämrad effekt av radioaktivt jodbehandling vid samtidig behandling med tyreostatika [189, 215, 217, 218].

Tyreostatika-medicinering som ges veckan innan och veckan efter radioaktivt jodbehandlingen ökar risken för utebliven effekt (terapisvikt+recidiv) av behandlingen och minskar risken för hypotyreos [219]. Kunskapsläget är osäkert om hur lång tid som tyreostatika bör sättas ut för att undvika denna effekt [220]. Internationella riktlinjers rekommendationer varierar också. ETA:s riktlinjer anger utsättande av tyreostatika cirka en vecka innan radioaktivt jod och eventuellt återinsättande cirka en vecka efter behandlingen [8]. ATA rekommenderar utsättande 2–3 dagar innan radioaktivt jod och eventuellt återinsättande 3–7 dagar efter behandlingen [7]. Nuvarande klinisk praxis i Sverige är utsättande 7 dagar före radioaktivt jod-dosimetri och eventuellt återinsättande cirka 7 dagar efter radioaktiv jodbehandling, 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 tyreostatika kan utsättning 3 dagar innan undersökning inför radioaktivt jod och återinsättande 3–7 dagar efter behandlingen övervägas.

Studier av hur levotyroxinbehandling samtidigt som radioaktivt jodbehandling påverkar utfallet av radioaktivt jodbehandlingen saknas. Evidensen är få och av låg kvalitet för när levotyroxin, som ges som del block and replacement-behandling, ska utsättas innan radioaktivt jod-behandling [221]. Internationella riktlinjer (ATA och ETA [7, 8]) ger inga rekommendationer om när levotyroxin bör utsättas inför radiojodbehandling. Klinisk praxis i Sverige är vanligtvis att sätta ut av levotyroxin som del av block and replacement samtidigt som tyreostatika utsätts (7 dagar) innan radiojod-dosimetri. Att sätta ut både tyreostatika och levotyroxin samtidigt i de fall förbehandling ges med block and replacement behövs, förenklar också för patienterna att följa rekommendationerna och ökar därmed sannolikheterna för en optimal effekt av radioaktivt jodbehandlingen.

Vilket tyreostatika som används har i metaanalys inte visat någon skillnad av radioaktivt jods behandlingseffekt [220]. Enskilda studier [222, 223] 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 radioaktivt jodbehandling vid förbehandling med PTU jämfört med förbehandling med tiamazol.

Med stöd av dessa studier är imidazolpreparat att föredra framför PTU vid behandling inför radioaktivt jodbehandling. Om PTU ges innan radioaktivt jodbehandling föreslås utsättande minst 14 dagar innan behandlingen [221].

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 och resulterar i ett normalt eller förhöjt TSH-värde, riskerar radiojodbehandlingen att slå även mot normal tyreodeavväpnad och därmed öka risken för hypotyreos.

11.3.1.3 Steroidbehandling för skydd av ögonen

Rekommendationer

- Patienter med mild, aktiv endokrin oftalmopati bör i samband med radioaktivt jodbehandling erhålla steroidprofylax. 1, 0000 vårdnivå B
- Steroidprofylax kan övervägas till patienter med riskfaktorer för att utveckla endokrin oftalmopati, även om aktiv endokrin oftalmopati inte föreligger. 1, 0000 vårdnivå B.
- Radioaktivt jodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 0000 vårdnivå B

Det är välkänt att risken för endokrin oftalmopati ökar efter radioaktivt jodbehandling jämfört med annan behandling [39, 224]. Detta tros vara kopplat till den ökning av TRAk, med en topp efter ca 3 månader, som ofta ses behandlingen [162]. 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 [224, 225]. Steroidbehandling startas i samband med behandling med radioaktivt jod 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 behövs doser över 40 mg och något lägre doser än 30 mg kan övervägas på äldre sköra patienter.

Patienter med mild, aktiv endokrin oftalmopati bör erbjudas steroidprofylax om det ska ha radioaktivt jodbehandling. Patienter med måttlig-svår/ synhotande aktiv endokrin oftalmopati bör inte genomgå radioaktivt jodbehandling. 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

Rekommendationer

- Vid graviditet och amning är undersökning och behandling vid radioaktivt jod absolut kontraindicerat. 1, 0000, vårdnivå B
- Personer i fertil ålder bör undvika graviditet minst 6 månader efter radioaktivt jodbehandling. 1, 0000, Vårdnivå B

Alla personer som kan bli gravida bör genomgå graviditetstest inom 72 timmar innan intag av spårjodkapsel inför radiojodundersökning samt innan radioaktivt jodbehandling för att utesluta graviditet [16]. I de fall skintigrafin görs några dagar innan spårjodsundersökningen kan graviditetstest göras i anslutning till skintigrafin.

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 [226, 227].

Amningen ska vara avslutad minst 6 veckor, helst 3 månader innan radioaktivt jodbehandling för att säkerställa att radioaktiv jod inte tas upp i via jodidpumpen (NIS), som uttrycks i bröstkörtelvävnad, vid laktation. Amningen bör inte återupptas efter behandling med radioaktiv jod [7].

Personer i fertil ålder bör undvika graviditet i minst 6 månader efter behandlingen med radioaktiv jod, så stabil eutyroidism uppnås. Vid graviditet då stabil eutyroidism uppnåtts finns ingen evidens för nedsatt fertilitet eller ökad risk för missfall eller missbildning hos fostret efter behandling med radioaktiv jod jämfört med populationen i stort [7, 8, 228, 229].

11.3.1.5 Strålskydd

Rekommendation

Vid radioaktivt jodbehandling ska patienten informeras om strålskyddsrekommendationer, behandlingseffekter och biverkningar 1, 0000 vårdnivå B

Strålskyddsrekommendationer ska ges muntligen och skriftligen till patienten i syfte att reducera stråldosen till anhöriga och allmänheten (se kapitel 24). Dessa strålskyddsrekommendationer bör vara utformade i samråd med sjukhusfysiker. 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 medicinsk exponering med joniserande strålning (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 strålskyddsrekommendationer antingen på grund av livssituation eller kognitiv förmåga ska annan behandling väljas.

Urinfunktioner ska värderas då radioaktivt 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 Behandling

Rekommendation

Vid radioaktivt jodbehandling ska patienten informeras om strålskyddsrekommendationer behandlingseffekter och biverkningar 1, 000 vårdnivå B

Utsättning av tyreostatika/levotyroxin, se tidigare kapitel 11.3.1.2.

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

För patientinformation se kapitel 24.

11.3.2.1 Aktivitetsbestämning

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

Radioaktivt jodbehandlingen ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till tyreoidean. 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 [230].

ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principen ska beaktas vid radioaktivt jodbehandling på samma sätt som vid all medicinsk användning av joniserande strålning [231]. ALARA principen ska tillämpas avseende patienten, närstående och allmänhet så dessa inte utsätts för onödig stråldos. Vid val av aktivitet vid radioaktivt jodbehandling av hypertyreos innebär detta en avvägning mellan att ge en tillräckligt hög stråldos för effekt av behandlingen och att inte exponera patienten för onödig stråldos.

Trots att radioaktivt jodbehandling getts sedan 1940-talet är den optimala metoden för att bestämma vilken aktivitet som ger en optimal dos till tyreoidan omdiskuterad [7, 8, 16].

Internationellt används olika metoder för aktivitetsbestämning av radioaktivt jod. För att följa Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter om individuell dosanpassning bör individuellt beräknad aktivitet, med absorberad måldos i Gray (dosimetri) baserat på upptag av radioaktivt jod, tyreoidastorlek (estimerad aktivitet) och värdering av effektiv halveringstid användas [232, 233].

I en systematisk översikt och metaanalys med både Graves sjukdom och multinodös toxisk struma/toxiskt adenom sågs lika stor andel framgångsrika behandlingar vid individuellt beräknad aktivitet med eller utan dosimetri [234]. Den enda studien som gjort riktiga dosimetriska beräkningar rekommenderar dock att hänsyn ska tas till önskad absorberad dos, tyreoidas storlek, upptag av I-131 samt effektiv halveringstid [235]. I en systematisk översikt och metaanalys av olika radioaktivt jodbehandlingsprotokoll av multinodös toxisk struma sågs 9,6% högre effekt hos de som behandlats med beräkning med dosimetri jämfört med behandling med fast aktivitet [236].

Radioaktivt jodbehandlingens effekt är beroende av hur hög absorberad dos som ges till tyreoidan, på samma sätt som vid extern strålbehandling [237-239].

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 [240]. Dosimetri ger också möjlighet att korrelera behandlingseffekten med absorberad dos och ger en jämförbarhet vid utvärdering av behandlingssvar.

Enligt ett förenklat protokoll [241, 242] (se [bilaga 8](#) och [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.

Vid enpunktsmätning bör jodupptaget mätas som tidigast 4 dagar efter administrering av spårjod [242]. Förslagsvis mäts upptaget efter 4–7 dagar för tillräcklig statistik i mätvärdet. Den effektiva halveringstiden kan uppskattas genom att mäta jodupptaget vid två tillfällen 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 mättdag kan användas i stället för det maximala upptagsvärdet och den patientspecifika effektiva halveringstiden.

För storleksbestämning se kapitel 7.9 Skintigrafi.

11.3.2.1.1 Aktivitetsbestämning vid Graves sjukdom

Rekommendationer

- Stråldosen från radioaktivt jod (I-131) bör vara tillräcklig för att reglera patientens hypertyreos med målsättning hypothyroidism med efterföljande levotyroxinsubstitution.

Behandling med radioaktiv jod ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till tyreoida. 1, 0000, vårdnivå B

- Om hypertyreoidism kvarstår mer än 6 månader efter behandling med radioaktivt jod kan förnyad radioaktivt jodbehandling övervägas. 2, 0000, vårdnivå B
- Förnyad behandling med radioaktivt jod kan i vissa fall övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåts. 2, 0000, vårdnivå B

Evidens av hög och medelhög kvalitet för optimal dos vid radioaktivt jodbehandling av Graves sjukdom saknas [7, 8, 16, 243]. Effekten av radioaktiv jod är dosberoende, där en högre effekt med större andel eutyreoida/hypothyreota patienter ses vid högre doser radioaktivt jod [7, 16, 237-239]. Baserat på europeiska rekommendationer och klinisk erfarenhet i Sverige föreslås att en måldos i intervallet 120-200 Gy används med målsättning hypothyreoidism [16]. Vid om-behandling kan en högre måldos upp till 300 Gy administreras.

11.3.2.1.2 Förväntad tid till effekt/grad av hypothyreos Graves sjukdom

De flesta patienter upplever lindring av hypothyreota symtom efter 1–2 månader. Hypothyreos kan uppstå efter cirka 4 veckor och efter 6–8 veckor är prevalensen av hypothyreos 40% [244]. Efter 12 månader är 5-50% hypothyreota där andelen stiger ju högre dos som getts [245]. Därefter följer en årlig hypothyreos frekvens på 3-5% som till största delen är oberoende av aktiviteten radioaktivt jod som getts [245]. Svenska data med uppföljning efter 8 år visade att 77,3% av Graves patienterna hade utvecklat hypothyreos efter radioaktivt jodbehandling [1].

11.3.2.1.3 Aktivitetsbestämning vid knölstruma och toxiskt adenom

Rekommendationer

- Stråldosen bör vara tillräcklig för att reglera patientens hypertyreos. Behandling med radioaktiv jod (I-131) ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till tyreoida. 1, 0000, vårdnivå B
- Om hypertyreoidism kvarstår mer än 6 månader efter radioaktivt jodbehandling kan förnyad behandling med radioaktiv jod övervägas. 2, 0000, vårdnivå B
- Förnyad radioaktivt jodbehandling kan också övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåts. 2, 0000, vårdnivå B

Målet med radioaktivt jodbehandling av multinodös toxisk struma och toxiskt adenom är att reglera patientens hypertyreos. Studier av hög och medelhög kvalitet för optimal dos vid radioaktivt jodbehandling av multinodös toxisk struma/ toxiskt adenom saknas [7, 16]. Baserat på europeiska rekommendationer och klinisk erfarenhet i Sverige föreslås en måldos i intervallet 150-200 Gy vid behandling av multinodös toxisk struma och 300 Gy vid behandling av toxiskt adenom [16].

11.3.2.1.4 Förväntad tid till effekt/grad av hypothyreos vid knölstruma och toxiskt adenom

För toxiskt adenom 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 [7]. Radioaktivt jodbehandling för multinodös toxisk struma resulterade i utläkning av hypertyreosen efter 3 månader i ungefär 55% av fallen och i 80% av fallen efter 6 månader [7].

11.3.2.2 Biverkningar

11.3.2.2.1 Akuta biverkningar

Övergående svullnad av tyreoiden ses ibland vid behandling med höga aktivitetsmängder av radioaktiv jod. 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 radioaktivt jod efter tyreoidcanceroperation [16].

Strålningssinducerad tyreoidit 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 tyreoiden och utsvämning av tyreoidhormon som kan ge övergående ökade hypertyreotiska symtom. Symtomatisk behandling med NSAID vanligtvis tillräckligt men kortison kan behövas vid uttalade symtom [7].

TRAk titerstegring (Graves sjukdom, i sällsynta fall även multinodös toxisk struma/ toxiskt adenom) veckor till månader efter radioaktivt jodbehandlingen kan ge övergående ökning av hypertyreos och i vissa fall behöva behandlas med tyreostatika, som successivt kan trappas ut vanligtvis efter 1–2 månader [161, 162, 243]. 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.

Oftalmopati Graves sjukdom; se tidigare kapitel 9.3 Ögonaspekter.

11.3.2.2.2 Malignitet

Att fastställa eventuellt samband med radioaktivt jodbehandling 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 [246]. Flera stora populationsbaserade studier har gjorts för att kartlägga ett möjligt samband med radioaktiv jodbehandling av hypertyreos och ökad cancerincidens och associerad cancermortalitet, där jämförelsen gjorts med matchade kontrollgrupper i normalbefolkningen [7, 247–253].

Överlag indikerar dessa studier och även en metaanalys från 2012 [254] en möjlig liten riskökning för efterföljande malignitet i ventrikeln, njure, bröst och tyreoida hos hypertyreospatienter som behandlats med radioaktivt jod jämfört med matchade kontrollgrupper ur normalbefolkningen.

Dessa studier påvisar ingen absolut riskökning av total cancermortalitet hos radioaktivt jodbehandlade hypertyreospatienter jämfört med matchade kontrollgrupper ur normalbefolkningen [247, 249, 252, 253].

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 tyreoidcancer-specifik mortalitet (SMR, 3.94; 95% CI, 2.52–5.86). Den absoluta överrisken var låg (29 av totalt 2950 döda i cancer) och var mest uttalad för patienter med multinodös toxisk struma. Då det är känt att risken för tyreoidcancer är något ökad hos patienter med multinodös struma, finns möjlighet att åtminstone en del av riskökningen beror på den underliggande sjukdomen multinodös struma [247].

I en kohortstudie publicerad 2020 följdes 16,637 patienter i medel 7,3 år som behandlats antingen med radioaktiv jod eller tyreostatika. I studien sågs ingen ökad incidens för någon form av cancer i gruppen som radiojodbehandlats [255].

11.3.2.2.3 Fertilitet

Graviditet är en absolut kontraindikation för radioaktivt jodbehandling vg.se kap.11.3.1.4.

Det finns inga bevis för att radiojodbehandling påverkar framtida graviditeter eller fertilitet [8, 229].

11.4 Långtidstyreostatika

11.4.1 Behandling under minst 5 år med tyreostatika

Rekommendation

Ett alternativ till kirurgi eller radioaktiv jod om risken för recidiv behöver minimeras är att fortsätta tyreostatika längre tid (5 år) än konventionella 12–18 månader trots att TRAk blivit normal för att minska återfallsfrekvensen under närmaste 4 åren därefter 1, 000 vårdnivå B

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

I ATA:s rekommendationer från 2016 [7] 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 [256, 257]. I en randomiserad studie mellan konventionell behandlingslängd och en behandling med lågdos tyreostatika 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 tyreostatika [258]. Behandlingen sker med lägsta möjliga tyreostatikados som håller patienten eutyroid.

11.4.2 Livslång tyreostatika-behandling

Se kapitel 10.3 Val av behandling hos äldre och/eller multipelt sjuka patienter.

11.5 Stödjande aspekter

Se kapitel 23.

11.6 Diagnossättning

Rekommendation

En adekvat diagnossättning är en förutsättning för uppföljning av verksamheten via kvalitetsindikatorer 1, vårdnivå B

En patient med hypertyreos bör få adekvat diagnossättning med DRG, ICD och KVÅ koder, se kapitel 28. Det innebär att både karaktärisering avseende etilologi bör göras. Även att parallellt ange om patienten har en subklinisk sjukdom är viktigt för några av de kvalitetsindikatorer som vi valt i syfte att spegla vårdprogrammets implementering. Av samma anledning är det av stor vikt att ange åtgärds-koder för CAS scoring, aktivitetsbestämning 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, finnnål, EKG, livskvalitetsmätning, MFS (se kapitel 7.12) osv för att få en adekvat uppfattning om verksamheten genom sökning i sjukvårdsregionala register. Kirurgi och radioaktivt jodbehandling är också viktigt att diagnossätta. (se kapitel 28).

Vi har därför fått några nya ICD och KVÅ koder från Socialstyrelsen, se kapitel 31.

12. Uppföljning efter behandling

12.1 Inom specialiserad vård

12.1.1 Efter behandling tyreostatika

Rekommendationer

- Vid avslut av tyreostatika bör endokrinolog bedöma om det föreligger låg, måttlig eller hög risk för recidiv för patienten (se resultatet av GREAT (+) score 10.1) av hypertyreos 1, ØØØØ Vårdnivå B
- Vid låg recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 6 månader med initial labkontroll 6–8 veckor efter avslutad tyreostatika 1, ØØØØ Vårdnivå B
- 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, ØØØØ Vårdnivå B
- Vid hög recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 1 år med initial labkontroll 4–6 veckor efter avslut under 6 månader därefter var 2–3 månader 1, ØØØØ Vårdnivå B
- Om fortsatt remission föreligger efter uppföljning kan kontroller avslutas. I samband med avslut bör patienten informeras om att vara uppmärksam på hypertyreossymtom/recidiverande tyreotoxikos. Information avgår till primärvården för kännedom (se kapitel 24).1, ØØØØ Vårdnivå B
- Patienten bör informeras om att det föreligger ökad framtida risk för hypotyreos och vilka symtom som är typiska vid hypotyreos 1, ØØØØ Vårdnivå B

Efter tyreostatikabehandling vid Graves sjukdom finns en betydande risk för recidiv av tyreotoxikos där ung ålder, höga tyreoidhormonnivåer, hög TRAk, stor struma, rökning, och endokrin oftalmopati vid insjuknandet ökar risk för recidiv och det bör vägas in redan vid behandlingsbeslut. Manligt kön ökar också recidivrisken [1, 143, 259]. Risken för recidiv är störst första året efter avslutad tyreostatika, framför allt 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 [169, 197, 259]. Likaså har studier visat att det finns en ökad framtida risk för hypotyreos efter tyreostatikabehandling av Graves sjukdom, vilket patienterna bör informeras om vid avslut av regelbunden uppföljning [1, 260]. Både ATA och ETA rekommenderar fortsatta regelbundna kontroller av patienter med tidigare Graves sjukdom [7, 8], men här väljer vi i våra nationella riktlinjer att frånga deras rekommendation; utifrån att recidiv av Graves sjukdom och likaså hypotyreos inte med säkerhet kan upptäckas i god tid genom fortsatta årliga kontroller av tyreoidaprov. Emellertid bör patienterna informeras nogsamt om framtida återfallsrisk, samt risk för hypotyreos och instrueras att vid symtom på tyreoidasjukdom 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 provtagning var 6–8 vecka. Vid medel recidivrisk (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. Uppföljning kan med fördel skötas av tyreoideasjuksköterska vid normala prover.

12.1.2 Efter behandling kirurgi

Rekommendationer

- Efter operation kontrolleras FT4, TSH efter 4–6 veckor och var 4–8 vecka tills stabilt. Därefter årliga kontroller av FT4, TSH om levotyroxin insatts. Albuminkorrigerat kalcium kontrolleras postop, efter 6 v och efter 6 månader om bilateralt ingrepp
1, ØØØO vårdnivå B.
- Patientinformation bör ges skriftlig och muntligt om fortsatt vård postoperativt
- Efter 4–6 veckor postoperativt kan patienten remitteras till primärvården förutsatt att ögonsymtom inte föreligger. Föreligger hypoparatyreoidism följer kirurgen patienten vidare och successivt återremitteras patienten till endokrinmedicin (se kapitel 24),
1, ØØOO vårdnivå B
- Livskvalitetsvärdering sker med ThyPro, MFS, GO-QoL, EQ-5D efter 6 månader
2, ØØOO, vårdnivå B
- Diagnoskod sätts E89.0 + etiologi (E05.0, E05.1, E05.2) + eventuell komplikation (från ögon eller kirurgisk komplikation, se 11.2.2) efter kirurgi eller radioaktivt jod
1, ØØØO vårdnivå B

Lab mässig kontroll av tyreoidea- och kalkvärden utföres ca 4–6 veckor postoperativt. Vid återbesök/telefonkontakt/brev får patienten svar på PAD och laboratorieanalyser. Patienten remitteras till fortsatt uppföljning i primärvården om patientens hypertyreos är färdigbehandlad och patienten inte har några ögonsymtom. Primärvården tar hand om den hormonella substitutionsbehandlingen. Patienten bör vid detta tillfälle få skriftlig information om möjliga symtom på lång sikt och hur patienten i så fall ska söka för dessa besvär (se kapitel 24) Oavsett om patienten följs upp hos endokrinolog eller primärvård bör laboratiemässig kontroll av TSH, FT4, ske efter 3 och 9–12 månader efter operation. Kontroll av kalcium bör ske 6 månader postoperativt eftersom man då kan bedöma huruvida permanent hypoparatyreoidism föreligger eller ej.

12.1.3 Efter behandling radioaktiv jod

12.1.3.1 För Graves sjukdom

Rekommendationer

- Efter radioaktiv jod 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

- Hypotyreos bör undvikas. Substitution redan vid normala värden för att undvika hypotyreos, speciellt vid snabbt sjunkande tyreoidhormonnivåer. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienten följs första året efter radioaktiv jodbehandling 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 (se kapitel 24). 2, 0000, vårdnivå A
- Vid dynamisk TRAk-stegring som föranleder snabb förändring av substitutionsbehovet eller utveckling av endokrin oftalmopati fortsätter endokrinolog att ha patientansvaret. 1, 0000, vårdnivå B

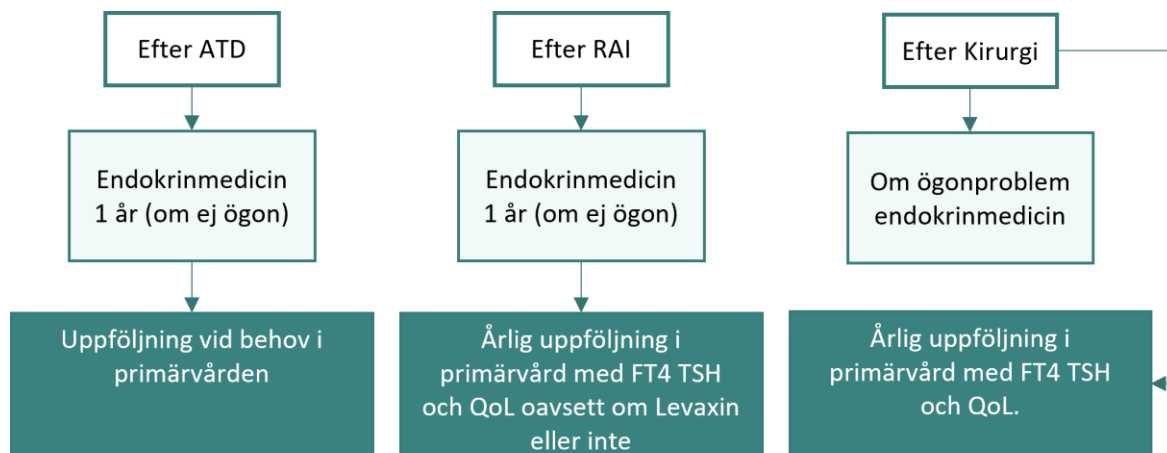
Radioaktivt jodbehandlingen av Graves sjukdom har målet hypotyreos och den givna aktiviteten är en balans mellan strålrisk och andel som utvecklar hypotyreos. Risken för otillräcklig behandling efter radioaktiv jod är 18,5% enligt svenska data [1]. För effekt av radiojodbehandling i övrigt se kapitel 11.3.2.1.

Levotyroxinbehandling bör insättas vid en tidpunkt och i sådan dosering att hypotyreos undviks. Graden av substitutionsbehov kan variera beroende på TRAk stegringen som kan aktivera en kvarvarande körtel [162]. Påtaglig TRAk-stegring sker i 2/3 av patienterna med Graves sjukdom som får radioaktivt jod [161].

Risken att drabbas av endokrin oftalmopati kvarstår trots behandling, vilket motiverar initial uppföljning hos endokrinolog eftersom hypotyreos absolut måste undvikas [38]. Levotyroxindosen kan också behöva justeras under första året pga. TRAk dynamiken [162].

Vid utremittering bör patienter vara informerade om riskerna för recidiv, ögon eller utveckling av hypotyreos (se kapitel 24) och rekommenderas att söka vid symtom och att detta gäller livslångt. Ett år efter behandling tar primärvården över patientansvaret med åtminstone årlig provtagning utgåendet från patientens behov och ev. symtom. Under resterande del av livet bör egenansvaret betonas och patienterna bör uppmärksammas kring symtom på recidiv, ögon eller hypotyreos. En patient som färdigbehandlats och inte står på levotyroxin efter behandling med radioaktiv jod bör följas årligen med tyreoidaprover då risk finns för utveckling av hypotyreos (Figur 3). Primärvården bör få specifik information se [bilaga 7](#).

Figur 3. Uppföljning efter Graves sjukdom.



Hypotyreos behöver undvikas framför allt vid Graves sjukdom. På alla patienter är det viktigt att följa livskvalitet med frågeformulär (ThyPro, MFS, GO-QoL och EQ-5D) – initialt med årliga intervall – och därefter vid behov se kapitel 7.12. Patienter som genomgått radioaktivt jod har rapporterats med sämre livskvalitet [41]. Då dessa patienter skiljer sig från den grupp som har en primär hypotyreos, främst genom risken att utveckla ögonsymtom, är det viktigt att rätt diagnoskod (och därmed sjukdomsbakgrund) följer patienten dvs E89.0 och E05.0.

12.1.3.2 För toxisk knölstruma och toxiskt adenom

Rekommendation

Efter radioaktiv jod vid multinodös toxisk struma och toxiskt adenom följs TSH och FT4 efter 4–6 veckor. 6 månader efter radioaktiv jod följs prover upp i primärvården. Patienten informeras om att söka vid symtom på hyper- eller hypotyreos. 1, 0000, vårdnivå A

Om radioaktiv jod väljs för att behandla patienter med multinodös toxisk struma regleras hypertyreosen hos 8–9 patienter av 10 efter 6 månader [179, 261, 262]. För de som behandlas med radioaktivt jod 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 [263]. I en studie från 2011 konstaterade man 4% hypotyreos efter 1 år och 16% efter 5 år [264]. Denna risk motiverar ett visst mått av uppföljning. Patienten bör förses med information (se kapitel 24) och primärvården bör ha ett informationsbrev (se [bilaga 7](#))

Patienter som behandlas för toxiskt adenom har liknande effekter som radioaktivt jodbehandlade patienter med multinodös toxisk struma. Efter 3 månader har hypertyreosen reglerats hos 75% av patienterna och vid uppföljning efter 1 år hos 89% [180, 183, 265] medan risken för hypotyreos ökar med tiden. Exempelvis påvisar en studie hypotyreoidism uppstod hos 8% efter 1 år, 28% efter 5 år, 46% efter 10 år och 60% efter 20 år [181].

12.2 Substitutionsbehandling

Rekommendationer

OBSERVERA rekommendationen gäller enbart patienter som genomgått total tyreoidektomi eller genomgått radioaktivt jod som slagit ut en stor del av tyreoidan

- Substitution med levotyroxin startas dagen efter operation baserat på ålder och BMI (se kapitel 11.2.2) 2, 000 vårdnivå B
- Målvärde för TSH vid stabil levotyroxin substitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) - 2,0 mIU/L, För ögonpatienter med endokrin oftalmopati gäller 0,4–1,0 mIU/L (när sjukdomen inte är aktiv längre kan samma målvärde som för icke ögonpatienter användas). 1, 000, vårdnivå A
- Livskvalitet med ThyPro, MFS, EQ-5D, bör mätas efter 6 månader 1, 000 vårdnivå A
- Diagnoskod sätts E89.0 + etiologi (E05.0, E05.1, E05.2) efter kirurgi och radioaktivt jod 1, 000 vårdnivå B

Majoriteten av patienterna som har substitutionsbehandling mår bra och använder levotyroxin. Levotyroxin-dosen vid substitution beror främst på tre faktorer: graden av kvarvarande funktionell tyreoidavävnad, kroppsvikten eller muskelmassa 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 [266].

Hos patienter med mycket liten kvarvarande tyreoidafunktion, så är det vanligt med doser om 88–175 µg av levotyroxin. Postoperativt och efter radioaktivt jod kan TSH ligga lågt till följd av tidigare hypertyreos och doseringen får då avgöras främst från FT4 nivån om man inte har ett TSH från tiden man var frisk att jämföra med. Se Levotyroxin direkt efter kirurgi i kapitel 11.2.2 och efter radioaktivt jod, se kapitel 11.3.2.

Levotyroxinbehandling har tre mål: uppnå målvärde för TSH, uppnå förbättring/ symtomfrihet av hypothyreota symtom och undvika överbehandling (speciellt hos äldre patienter) [266].

I enstaka fall kan T3 tillägg användas som en försöksbehandling vid borttagen tyreoida

Rekommendationer

- Tillägg av liotyronin (T3) kan prövas om symtom som kan kopplas till hypothyreos kvarstår efter ca 8–12 månader med optimal levotyroxin-dosering och andra orsaker utesluts. 2 000 vårdnivå A
- Om T3 behandling väljs är det en försöksbehandling och bör utvärderas efter 3–6 månader. Vid liotyronin-tillägg bör TSH hållas normalt. 1 000 vårdnivå A
- Livskvalitet med ThyPro, MFS och EQ-5D bör mätas före och vid utvärdering av T3 behandlingen. 1, vårdnivå B

En minoritet av substituerade patienter upplever kvarvarande symtom på hypotyreos efter kirurgi respektive radioaktivt jodbehandling. I ETAs guideline från 2012 [267] rapporteras att 5-10% har kvarstående symtom (försämrat mående, kognitiv påverkan och psykisk ohälsa) som relaterades till tyreoidesjukdomen och medicineringen. Detta ställningstagande baserades på tre befolkningsstudier från Norge, Storbritannien och Nederländerna [268-270]. Någon ytterligare befolkningsstudie har inte tillkommit, men trenden fortsätter med att sätta in levotyroxin vid allt mindre förhöjda TSH nivåer [271].

ETA definierade 5 möjliga orsaker till kvarvarande symtom [267]: kronisk sjukdom, associerad autoimmunitet, tyreoida autoimmunitet *per se*, otillräcklig levotyroxin-dosering, och otillräcklig form av tyreoidesjukdom-ersättning. Dessa orsaker är väl genomgångna i ETA guideline och den uppdatering som Wilmar Wiersinga gjorde 2019 [267, 272]. I vårt perspektiv med ablation är några studier värda att nämnas. Goldvog *et al* noterade att måendet blev bättre hos patienter med Hashimototyreoidit och levotyroxinbehov när tyreoidan togs bort och TPO-antikropparna gick ner jämfört med de som kvarstod på ersättningsbehandling utan att opereras [273]. Studien var dock inte blindad och frisk kontrollgrupp saknades. Normalisering av TSH vid levotyroxin-behandling leder till högre FT4, lägre FT3 och högre FT4/FT3 ratio jämfört med obehandlade friska individer. Detta har sin bakgrund i att dejoderingen i hypotalamus inte är lika känslig för inaktivering via ubiquitinering som övriga perifera vävnader [274]. Det behövs lägre dos levotyroxin för att normalisera TSH än för att normalisera T3 [275]. Därför vi lägger målvärdet för TSH i det nedre intervallet av referensområdet (0,4–2,0 mIU/L). Behandlingsstudier saknas kring om symtomen minskar genom att normalisera T3 nivån. Levotyroxindoser som ger ett normalt TSH medför inte att alla perifera tyreoidesjukdomsmarkörer normaliseras [276] och det är först vid levotyroxindoser som ger TSH på 0,03-0,3 mIU/L som perifera effektmarkörer blir normala postoperativt [277]. Det kan bara en kombination av levotyroxin- och liotyronin-behandling göra [267].

Dock finns det ingen enighet bland studier att en kombination av levotyroxin och liotyronin hjälper mot kvarvarande symtom [267, 272]. I ETA guideline [267] beskrivs att kombinationen levotyroxin och liotyronin kan prövas vid symtom om man har uttrötta effekter av kronisk natur av sjukdomen och annan autoimmunitet. Behandlingen ska då ses som en försöksbehandling. Här kan med fördel ett patientkontrakt upprättas. Kvarvarande symtom och utvärdering med MFS, ThyPro och EQ-5D dokumenteras innan start av kombinationsbehandling. Dosjusteringar med uppföljning av symtom och kliniska tecken och vägledning av labprover (FT3, FT4 och ev TSH) dokumenteras. Uppföljning med MFS, ThyPro och EQ-5D efter 6 månader på stabil dosering och utvärdering av symtom dokumenteras. Utvärdering ska se efter 3–6 månader och behandlingen ska sättas ut om ingen förbättring kan konstateras. En del europeiska guidelines har följt dessa rekommendationer, medan ATA ställer sig tveksam. Samtidigt finns det i samhället en kraftig trend att förskriva alltmer kombinationer med liotyronin.

I vårt fall med abladerade patienter rekommenderar vi tillägg av liotyronin om symtom som kopplas till tyreoidesjukdomen inte går tillbaka, men att vi också ser det som en försöksvis behandling som måste utvärderas. Detta görs enklast genom att dosen levotyroxin som ger ett normalt TSH reduceras och en lämplig dos liotyronin läggs till – se Tabell 7 enligt Wiersinga 2019 [272].

Tabell 7. Omvandlingstabell då försöksvis behandling med liotyronin prövas. I kolumnerna anges levotyroxin dos före bytet och de doser av Liotyronin och ny levotyroxin dos som rekommenderas efter bytet enligt Wiersinga 2019 [272]

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

Förhållandet mellan T4 och T3 ska spegla kroppens fysiologiska produktion som ligger på ca 13:1. ETA rekommenderar att den ska ligga på mellan 1:13 och 1:20 [267, 272]. 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 som gör det enklare att administrera en noggrann T3 dosering. Behandlingen ska ges som enskilda tabletter av levotyroxin 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 symtomen än T3-tillägg. Det finns en studie som jämför levotyroxin med kombinationstabletter och då föredrog fler kombinationstabletterna men det fanns inga skillnader i de neuropsykologiska testerna [278]. Under 2021 kom dock en randomiserad studie som jämför levotyroxin med levotyroxin och liotyronin kombination och svintyreoida-tabletter och visade bättre livskvalitet av endera T3 innehållande kombination inom den subgrupp som mådde sämst. Det var ingen skillnad mellan levotyroxin och liotyronin-kombination och kombinationstabletter av svintyreoida för hela behandlingsgruppen [279].

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 [280], men det var en ökad förskrivning av antipsykotiska läkemedel bland de T3 behandlade. De sista 2 åren har dock två studier publicerats, en från Danmark [281] och en från Storbritannien [282]. De framhölls i ett starkt debattinlägg från 2021 [283]. Den danska studien visar att det finns en överdödlighet på 5% hos hypotyreospatienter om de ligger förhöjt i TSH. Vid lågt eller suppresserat 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 ökad mortaliteten vid avvikande TSH. Detta är kontroversiellt eftersom the National Institute of Health så sent som 2019 konstaterade att målet med behandlingen är att minska symtomen och få TSH inom det normala, eller nästan normala [281] utan att referera till de danska och engelska studierna [282]. Dessa studier relaterar dock inte till de patienter som är på T3 behandling utan påpekar vikten av normalt TSH hos levotyroxin behandlade patienter. Under 2021 publicerades också en svensk registerstudie som jämförde utfallet avseende cancer och mortalitet för patienter som stod på någon form av T3 jämfört med de som bara stod på levotyroxin [284]. Man kunde konstatera att inte T3 och dess kombinationer ledde till någon ökad risk. Det har dessutom

kommit ett konsensus-statement under 2021 från ATA/ ETA och det brittiska tyreoida-sällskapet kring vilka framtida studier som behövs för att svara på frågan kring levotyroxin-liotyronin behandling [285]. I Sverige har SBU gjort litteraturgenomgångar avseende levotyroxin och liotyronin-kombinationer både 2013 [286] och 2018 [287] utan att ta ställning till liotyronins plats i behandlingen.

Ur ett patientperspektiv: Patienterna önskar att behandlingen ska vara individuell, samt att mer forskning som beskriver effekten av olika behandlingsalternativ behöver prioriteras.

12.3 Handläggning vid kvarvarande symtom

Se kapitel 19.

13. Återfall hypertyreos

Svenska data visar att recidivfrekvensen efter första behandlingsomgången av Graves sjukdom är 54,7% efter tyreostatika, 18,5% efter radioaktiv jod och 3,7% efter kirurgi [1]. I detta vårdprogram appliceras GREAT score för att ge ett bättre underlag för att från början ge rätt behandling. Se kapitel 10.1. Vid snabbt återfall efter avslutad tyreostatika bör kombinationssjukdom med toxisk knölstruma övervägas så kallad Marine –Lenhart syndrom som har en prevalens på 2,7–4,1%. Skintigrafi bör alltså göras, särskilt om patienterna uppvisar negativt TRAk och stigande tyreoidavärden. En annan betydligt mer sällsynt diagnos är så kallad icke-autoimmun hypertyreoidism se kapitel Icke autoimmun hypertyreos 21.5.

Särskild ICD kodning bör göras för om sjukdomen är subklinisk.

14. Tyreotoxisk kris

Rekommendationer

- 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 tyreoidhormoner och begränsa deras verkningar. Patienterna är fall för intensivvård och bör behandlas med betablockerare, tyreostatika och kortison. 1, 0000, vårdnivå B
- 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, 0000, vårdnivå B
- Multidisciplinära konferenser är ofta aktuellt liksom att engagera både vårdnivå C och D. 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreotoxisk kris ICE-10-SE kodas E05.5

14.1 Bakgrund och symtom

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, ketoacidosis vid diabetes, amiodaronbehandling, cerebrovaskulär sjukdom, strålningssjukdom, eller förlossning. Oftast utlöser dock en infektion tillståndet. Med tidig diagnos och behandling av tyreotoxikos 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 [288]. 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 symtom och fynd är svettningar, hög feber, takykardi, och CNS-påverkan med tremor, motorisk oro, desorientering, psykotiska symtom samt i uttalade fall koma. Andra vanligt förekommande symtom 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 [289]. 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% [288]. De vanligaste dödsorsakerna vid tyreotoxisk kris är multiorgansvikt, följt av hjärt- och respiratorisk svikt, arytmier, disseminerad intravaskulär koagulation, tarmperforation och sepsis [290]. Det är oklart varför vissa faktorer resulterar i en utveckling av tyreotoxisk kris, men hastigheten med vilket tyreoidhormoner stiger och en ökad känslighet för katekolaminer eller ett ökat cellulärt svar på tyreoidhormoner har nämnts som tänkbara förklaringar [291]. Nivån av tyreoidhormon är vanligen inte högre än vid okomplicerad

tyreotoxikos och någon direkt korrelation mellan tyreoideahormonnivåer och kliniska symtomen föreligger således inte.

14.2 Värdering

1993 introducerade Burch och Wartofsky ett poängsystem, där kliniska kriterier används för att identifiera hotande respektive förekomst av tyreotoxisk kris [292]. Poängsystemet har hög sensitivitet men låg specificitet [7]. Diagnosen baseras på allvarliga och livshotande symtom såsom hyperpyrexia ($>106^{\circ}\text{F} = 41,1^{\circ}\text{C}$), hjärtsvikt och/eller cerebral påverkan hos en patient med laboratoriemässiga tecken på tyreotoxikos, d.v.s. ett suppresserat S-TSH i kombination med ett förhöjt FT4 (och/eller FT3). 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 [7]. 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

Förutom att vara understödjande och behandla bakomliggande orsaker till den tyreotoxiska krisen, syftar behandlingen till att hämma syntesen av tyreoideahormon, begränsa frisättningen av tyreoideahormon från tyreoidean, förhindra konversionen av T4 till T3, samt kontrollera de adrenerga symtom 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 symtom 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 hypertyreosen

14.3.2.1 Betablockad

För att lindra de sympatiktona symtomen 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 ($>160\text{ mg/dag}$) kan även ha en hämmande effekt på den perifera omvandlingen av T4

till T3. Propranolol finns dessutom för intravenöst bruk (licenspreparat, Propranolol hydrochloride, App Pharmaceuticals) och ges långsamt i dosen 1–3 mg x 4–6 [292, 293].

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 i stället kalciumflödeshämmare (verapamil eller diltiazem) övervägas [7].

14.3.2.2 Tyreostatika

Tyreostatika ges i form av **propyltiouracil (PTU; licenspreparatet)** 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 [294]. 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 [295].

PTU-preparatet Tiotil® är avregistrerat i Sverige och finns inte att tillgå. Propycil® fordrar licensansökan 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.

14.3.2.3 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 [296] vilket kan uppträda vid tyreotoxikos [297]. Tillförsel av steroider förbättrade i en äldre amerikansk studie överlevnaden vid tyreotoxisk kris [298]. Intravenös tillförsel av hydrocortison (Solu-Cortef®) som infusion med 300 mg/dygn, alternativt 100 mg x 3 iv (eller dexametason 2 mg x 4), rekommenderas, med nedtrappning under behandlingens första vecka.

14.3.2.4 Jodblockering

Jodinnehållande lösningar har traditionellt tillförts för att blockera frisättningen av tyreoidahormon från tyreoidan. 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 [299, 300]. Vid jodbehandling ges inledningsvis 5 droppar Lugols lösning (5% jod-jodkaliumlösning, motsvarande $\approx 2,4$ mg jod per droppe; Apoteksproducerat läkemedel med artikelnummer: 33 076) 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 [301]. Efter denna tid medför jodbehandling risk för exacerbation av tyreotoxikosen (genom s.k. escape från Wolff-Chaikoff effekten). Risken för sådan exacerbation elimineras inte helt genom samtidig behandling med tyreostatika [297]. Även jodinnehållande röntgenkontrastmedel har utnyttjats vid behandling av tyreotoxisk kris, men publicerade data är sparsam. Dessa medel blockerar både frisättning av tyreoidahormon och T4 till T3 konversionen [302].

14.3.2.5 Gallsyrebindande läkemedel

Gallsyrebindande läkemedel har visats reducera tyreoidahormonnivåerna vid tyreotoxikos genom att förhindra åter upptag via den enterohepatisk cirkulationen [303]. Som tilläggsterapi kan därför kolestyramin 4 g x 4 övervägas i vissa fall.

14.3.2.6 Plasmaferes

Plasmaferes kan övervägas vid kraftig cirkulationspåverkan. Plasmaferesen syftar till att avlägsna cytokiner och antikroppar och tyreoidahormoner från plasma. I litteraturen finns fallbeskrivningar av framgångsrik plasmaferesbehandling vid tyreotoxisk kris [304, 305].

14.3.2.7 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 eventuellt utlösande faktor såsom tex infektion, ketoacidosis.

14.3.4 Behandling efter den tyreotoxiska krisen

Efter framgångsrik behandling av den tyreotoxiska krisen bör definitiv terapi med radioaktivt jodbehandling eller tyreoidektomi övervägas.

Tabell 8. Behandlingsschema för tyreotoxisk kris.

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. Tiamazol®) 15–25 mg x 4
Kortison	Hydrokortison (Solu-Cortef®) infusion 300 mg/dygn, 100 mg x 3 iv 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)

15. Graviditet och postpartum – särskilda aspekter

15.1 Bakgrund

15.1.1 Före graviditet

Rekommendationer

- Efter avslutad behandling (ej radioaktiv jod) bör eutyreoidism eftersträvas under minst 2 månader innan patienten ges klartecken att bli gravid. 1, 0000 Vårnivå A
- Personer i fertil ålder bör undvika graviditet minst 6 månader efter radioaktivt jodbehandling. 1, 0000, Vårnivå B

Graviditetsplaner bör diskuteras med alla kvinnor i fertil ålder som diagnostiserats med hypertyreos (se kapitel 9.4 Graviditetsaspekter). Utifrån patientens graviditets-önskemål diskuteras val av behandling (se 10.1 (Tabell 4) och 10.1.1). Efter avslutad behandling (tyreostatika eller kirurgi) eftersträvas stabil eutyroidism i minst 2 månader innan patienten försöker bli gravid [8].

15.1.2 Etiologi till hypertyreos hos den gravida kvinnan

Rekommendationer

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

Hypertyreos kan uppkomma under graviditet. Vid milda fall kan symtom som värmeintolerans, hjärklappning och trötthet vara svåra att skilja från besvär som beror på graviditeten i sig. Gestationell hypertyreos (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) [306]. 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) [307] funktionella metastaser av tyreoidcancer (se kapitel 21.4) eller germline TSH receptor-mutationer (se kapitel 21.5) [11]. Subakut tyreoidit kan förekomma under graviditet. Den innebär en inflammation av tyreoida med en utsvämning av tyreoida hormoner och omfattas inte av detta vårdprogram.

15.1.3 Jodintag och jodblockering

Rekommendationer

- Gravida och ammande kvinnor bör använda joderat salt. 1, 0000, vårdnivå A
- Veganer bör ta ett kosttillskott innehållande 150 µg jod per dag. 1, 0000, vårdnivå A.
- Extra jodtillskott rekommenderas inte under graviditet vid behandling av tyreostatika eller levotyroxin. 2, 0000, vårdnivå A

Jodbehovet ökar under graviditet. Mer jod behövs till ökad syntes av tyreoidea hormoner, ökad jodutsöndring *via* njurarna samt till fostrets tyreoideametabolism [308]. 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 hypotyreos-utveckling under graviditeten och struma hos både mamma och foster [309]. 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 [24, 25]. Undersökningen av jodnivån under graviditeten har dock visat på mild jodbrist [310, 311] och det pågår nu en randomiserad klinisk prövning som ska svara på frågan om mild jodbrist behöver åtgärdas (swiddich.se) [312]. I en meta-analys som inkluderade 37 tidigare studier, 10 av dem randomiserade kliniska prövningar, drar man slutsatsen att det i nuläget inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera jodtillskott under graviditet vid mild insufficiens [313]. 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 [13, 311]. Även ett för högt intag av jod kan påverka tyreoidean. 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 tyreoidea blockeras och ge fetal tyreoideadysfunktion. Därför ska skiktröntgen av gravida ske på **strikt indikation** [314]. Vid känd sjukdom i tyreoidean bör man avråda från extra intag av jod under graviditeten (algprenat, och produkter med högt jod innehåll).

15.2 Hantering av endogen hypertyreos

15.2.1 Gestationell hypertyreos

Rekommendationer

- Gestationell hypertyreos kräver oftast inte tyreostatikabehandling 1, 0000, vårdnivå A
- HCG-medierad hypertyreos kodas E05.8 med tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd), såvida patienten inte läggs in då koden är O99.2 med tillägg E05.8 1, vårdnivå B

Den vanligaste formen av hypertyreos under graviditet är den gestationella hypertyreos. Detta beror på hCG stegring under graviditet med aktivering av TSH-receptorn. Beta-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 hjärklappningar, ångest, darrningar och värmeintolerans är liknande. Klinisk bild och laboratoriedata som stödjer en HCG-medierad hypertyreos är milda symtom, ingen tidigare tyreoidesjukdom, avsaknad av struma och ögonsymtom, och TRAk negativitet. HCG-medierad hypertyreos associeras också till kräkningar i 30–60% av fallen (hyperemesis gravidarum).

I de flesta fall tillämpas expektans avseende tyreoidesjukdom-nivåerna. Tyreoidesjukdomen normaliseras vanligtvis i vecka 14–18 av graviditeten, och om möjligt undviks tyreostatika. I de fall man använt tyreostatika, så har inte något förbättrat obstetriskt utfall noterats vid HCG-medierad hypertyreos [315], men det finns inga studier som jämför tyreostatika med endast stödjande terapi. Vid måttliga och uttalade tyreotoxikos-symtom kan betablockare övervägas. Betablockare 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 [316]. 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 inläggande vård för att undvika dehydrering eller elektrolytrubbningar.

Andra sällsynta tillstånd som förknippas med hCG-medierad hypertyreos är flerbördsgraviditet, mola hydatidosa och chorioncarinom (se kapitel 21.3) [317, 318].

15.2.2 Graves sjukdom

Rekommendationer

- Vid misstanke om Graves sjukdom bör utredningen kompletteras med TRAk och FT3 utöver TSH och FT4 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreoidea stimulerande immunoglobulin (TSI) kan, om det finns tillgängligt, komplettera diagnostiken av Graves sjukdom i komplexa situationer av TRAk negativ hypertyreos eller hypertyreos under graviditet 2, 0000, vårdnivå B

Graves sjukdom förekommer vid 0,2% av alla graviditeter. Incidensen är något ökad i början av graviditeten [319], och vissa patienter med känd Graves sjukdom kan uppleva förvärrande symtom [320]. Tidigare anamnes på Graves sjukdom, struma eller ögonsymtom talar för Graves sjukdom och utredningen bör kompletteras med FT3 och TRAk förutom TSH och FT4 analyser. Avseende ultraljud se kapitel 7.7.

I internationella riktlinjer [7, 8] rekommenderas både TRAk och TSI provtagning vid graviditet. Även om TSI inte finns tillgängligt i Sverige ännu, så bör man beakta möjligheten att ta TSI om man har behov att värdera antikropparnas funktionalitet vid komplicerad graviditet [84, 85]. TRAk/TSI kan användas för att följa extra-tyreoideala manifestationer av Graves sjukdom [86-88]. Vid positiv TRAk bör uppföljningen göras enligt detaljerat program se kapitel 15.3.2 samt fosterövervakning enligt 0.

Okontrollerad hypertyreos under graviditet associeras oftare med missfall, hypertoni under graviditet, prematuritet, låg födelsevikt, intrauterin tillväxthämning, intrauterin död, tyreotoxisk kris och maternell hjärtsvikt [321]. Några studier har även föreslagit att exponering för höga nivåer av tyreoidea-hormoner under fostertiden kan öka risken att senare i livet utveckla epilepsi och andra neuropsykologiska sjukdomar [322]. Ju längre hypertyreos-perioder som förekommer under graviditeten, desto större är risken för utveckling av komplikationer [323, 324].

15.2.3 Toxisk knölstruma och toxiskt adenom

Rekommendationer

- Vid känd toxisk knölstruma/ toxiskt adenom rekommenderas ablativ behandling innan graviditet, 2 0000 vårdnivå B
- Alla gravida kvinnor med nyligen upptäckt knöl i tyreoidea bör utredas med TSH. 1, 0000, vårdnivå A
- Fokala förändringar i tyreoidea kan selekteras till cytologi enligt kriterier för EU-TIRADS. 2, 0000, vårdnivå B
- Finnålspunktion av fokala förändringar bör ske med vägledning av ultraljud 1, 0000, vårdnivå B
- Skintigrafi och radioaktivt jod är kontraindicerat under graviditet 1, 0000, vårdnivå B

- Vid subklinisk hypertyreos pga. knölstruma/ toxiskt adenom under graviditet, rekommenderas i första hand expektans, med monitorering av tyreoidhormonnivå var 4–6 vecka 1, 0000, vårdnivå B

Nodulär autonomi i tyreoida förekommer med högre incidens hos befolkningar från områden med mild till måttlig jodinsufficiens [325]. 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 det normala intervallet för sin trimester rekommenderas ingen tyreostatika 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 tyreoida att stimuleras som vid Graves sjukdom. Det finns en risk för hypotyreos vid tyreostatikabehandling under graviditet och det medför risker för fostret. Därför rekommenderas behandling av hypertyreosen innan graviditet vid multi/ uninodös struma så att inte fostret riskerar hypotyreos i onödan. Det finns en risk att den ökade hCG-nivån i början av graviditeten kan aktivera den icke-autonomt aktiva delen av tyreoida med ökad risk för tyreotoxikos som följd.

15.3 Behandling av endogen hypertyreos

15.3.1 Tyreostatika

Rekommendationer

- Behandling med tyreostatika genomförs på vårdnivå B, men om det föreligger ringa erfarenhet av tyreostatika under graviditet bör behandlingen genomföras på vårdnivå C alt i samråd med vårdnivå C förslagsvis med upprepade MDK
- PTU bör användas om behandling är indicerad under första trimestern 1, 0000, vårdnivå B.
- Lägsta möjliga dos av PTU i monoterapi bör eftersträvas. Vanligtvis bör inte doser på 150 mg/ dag överskridas. 1, 0000, vårdnivå B.
- Under pågående tyreostatikabehandling (alternativt förekomst av blockerande TRAK) är målnivå för FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen 1, 0000, vårdnivå B.
- Om fortsatt indikation för tyreostatikabehandling finns efter 16:e graviditetsveckan, rekommenderas PTU, men byte till tiamazol är ett alternativ. 2, 0000, vårdnivå B

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

Vid nyligen diagnosticerat Graves sjukdom hos en gravid patient bör bedömning göras om patienten är i behov av behandling. Hypertyreosen har väl beskrivna negativa effekter på graviditetens utfall [163, 164] 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.

Tyreostatika kan passera placenta och hämma barnets egen tyreoidhormonproduktion. ATD har också kraftigare effekt hos fostret än hos mamma. Det innebär att när mamma är eutyreoid kan fostret vara överbehandlat [326]. Syftet med behandlingen är att kontrollera hypertyreosen, utan att orsaka hypotyreos hos fostret. FT4 bör därför ligga inom det högre normalområdet för gravida eller precis över det [173]. Således ska lägsta möjliga tyreostatikados 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). Det finns inget medicinskt skäl att rekommendera abort pga tyreostatika.

Det finns ingen konsensus kring fortsatt behandling med tyreostatika efter första trimestern. Enligt ETA bör man byta från PTU till tiamazol från andra trimestern, eftersom PTU förknippas med mer allvarliga leverbiverkningar [8]. ATA väljer i stället att rekommendera båda preparaten från andra trimestern [13]. 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 kring detta. Vi rekommenderar därför i första hand PTU, men begränsar maxdosen till 150 µg/ dag, och noterar att tiamazol är ett möjligt alternativ efter första trimestern.

15.3.2 Monitorering av tyreostatika

Rekommendationer

- Monitorering av tyreoidstatus (FT4, T3 och TSH) bör ske var annan vecka till mål-FT4 värde uppnåtts och var 4 vecka därefter. 1, 0000 vårdnivå B.
- När eutyroidism uppnåtts bör tyreostatika trappas ned och när dosen är låg bör behandlingen sättas ut för att undvika risken för hypotyreos hos fostret. Negativ TRAk stödjer tyreostatikautsättning 1, 0000, vårdnivå B
- Monitorering av tyreoidstatus efter utsatt tyreostatika bör ske efter 1–2 veckor initialt, och därefter var 2–4 vecka om patienten fortsätter vara eutyreoid 1, 0000, vårdnivå B

Se också kapitel 10.1.3.

Under tredje trimestern är autoimmuniteten lägre och Graves incidensen minskar parallellt med lägre TRAk [319]. Detta möjliggör utsättningen av tyreostatika hos 20–30% av patienterna under sista graviditetstrimestern. Om det maternella FT4 värde ligger inom det normala trimesterspecifika referensintervallet ska ställningstagande tas till dosreducering/utsättning av tyreostatikabehandlingen för att undvika utveckling av struma och/eller hypotyreos hos fostret. Detta bör ske redan innan FT4 hamnar i mitten av referensintervallet.

15.3.3 Kirurgisk behandling

Rekommendationer

- 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, 0000 Vårdnivå B-vid behov vårdnivå C

- Om det föreligger stark indikation för kirurgi bör operation övervägas även utanför andra trimestern. Detta gäller både för hypertyreos och för annat icke tyreoida-associerat tillstånd. 1, 0000 Vårnivå B-vid behov vårdnivå C
- 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 compliance 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 [323].

15.3.4 Behandling radioaktiv jod

Rekommendation

Skintigrafi och radioaktiv jod är kontraindicerade under graviditet 1, 0000 vårdnivå B

Undersökning och behandling med radioaktiva isotoper är kontraindicerade under graviditet (se kapitel 7.9 Skintigrafi, kapitel 11.3.1.4 Graviditet och amningsinstruktioner och kapitel 11.3.2.2 Radiojodbehandling) och därför bör alla fertila kvinnor göra ett graviditetstest inför radioaktivt jodbehandling [7, 8, 113, 115].

15.4 Maternella och fetala hormonnivåer och fetal transmission

15.4.1 Maternell tyreoidemetabolism

Rekommendation

Tyreoidahormon och TSH bör värderas under graviditet utgåendet från trimesterspecifika referensintervall gjorda på en tyreoidafrisk jodsufficient svensk befolkning som är negativa för TPO antikroppar 1, 0000 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 [13]. I tidig graviditet är orsaken 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 kan TSH vara omätbart under hela graviditeten och fortfarande representera en normal graviditet. Sådan subklinisk hypertyreoidism har inte associerats med försämrat graviditetsutfall och enbart ett lågt TSH är sannolikt inte kliniskt signifikant [170], men bör följas och utredas på sedvanligt sätt postpartum. En stor kinesisk studie visar att lågt TSH 6 månader innan

graviditeten var associerat med försämrat graviditetsutfall [327]. Mycket kring långtidsutfallet för barnen är oklart och mer forskning behövs [328].

De fria hormonerna påverkas kraftigt av graviditeten. Tyroxin bindande globulin (TBG) ökar på grund av estrogenpåslaget och de totala hormonerna ökar påtagligt. FT4 minskar under graviditeten, och FT4 referensintervallet varierar mellan metoder och därför behövs egna trimesterspecifika referensintervall för varje metod [13].

TSH varierar utgåendet 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 [329]. I Sverige skrevs nationella riktlinjer 2017 för tyreoida och graviditet riktade mot mödrahälsovården. 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 [330]. 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 laboratoriemetoder och att man inte kan extrapolera laboratorieintervall från icke-gravida med bevarad säkerhet i diagnostik och monitorering [331].

Referensintervallsbestämning av TSH, FT4 under varje trimester bör ta hänsyn till jodintag, TPO positivitet, flerbördsgraviditet och enligt vissa studier också BMI [13] och rökning [332]. Nivåerna av tyreoidahormon har också en genetisk komponent varför varje land bör ta fram methodspecifika referensintervall för varje trimester utgåendet från sin befolkning. I Sverige finns 58 laboratorier som analyserar tyreoidahormon. 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 metoderna, skulle 97% av gravida kvinnor få tillgång till högre precision avseende diagnostik och monitorering av behandling. Sverige är dock milt jodbristigt under graviditet [310] och ett referensintervall behöver fastställas på en jodsufficient population.

15.4.2 Fetal tyreoidametabolism

Under normala omständigheter sker en transplacentär passage av T4 från moder till barn. Även transplacentär av T3 är möjlig. Under de första 16 graviditetsveckorna är fostret helt beroende av transplacentär passage av maternellt T4. Tyreoidahormonreceptorer 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 postnalt, även om reversed T3 och T3 sulfat är förhöjt. Detta reflekterar vikten av T4 konversion till T3 i hjärnan [13].

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 och transplacentär passage

Rekommendationer

- Alla patienter med en historia av autoimmun tyreoidesjukdom (både Graves sjukdom, postpartum tyreoidit och kronisk autoimmun hypotyreos) bör kontrolleras avseende TRAk i tidig graviditet 1, 0000, vårdnivå A
- Om TRAk är negativt i tidig graviditet behöver detta inte kontrolleras ytterligare under graviditeten 2, 0000 vårdnivå A
- Om TRAk är förhöjt kontrolleras TRAk igen kring graviditetsvecka 18–22 samt mot slutet av graviditeten 1, 0000, vårdnivå B
- Om TRAk ligger >2 gånger över referensintervallet bör fostret monitoreras för fetal/neonatal tyreoidesdysfunktion under graviditeten och postpartum 1, 0000, vårdnivå B
- Om tyroxinsubstitution pga. blockerande TRAk föreligger så bör FT4 hållas vid den övre trimesterspecifika referensgränsen 1, 0000 vårdnivå C
- I alla fall av kongenital hypotyreos bör blockerande TRAk kontrolleras 1, 0000 vårdnivå B

TPO- och tyreoglobulin-antikroppar föreligger hos 16% av alla gravida i tidig graviditet [332]. TPO-antikroppar förekommer hos 10,9% av gravida och tyreoglobulin-antikroppar hos 8,5% [332]. Dessa antikroppar är högst i första trimestern och minskar med 60% medan graviditeten fortlöper. TRAk uppvisar samma förlopp [13].

TPO-antikroppar kan passera placenta, men varken maternell TPO- eller tyreoglobulin-antikropps-nivå har kopplats till fetal tyreoidesdysfunktion. Signifikant transplacentär passage av maternellt TRH förekommer, men inte av maternellt TSH, hCG eller tyreoglobulin. Både tiamazol och propyltiouracil kan passera från mamma till foster. TRAk passerar också placenta och kan påverka foster-tyreoides.

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 tyreoideshormonproduktion. 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 hypertyreot om antikropparna är stimulerande och hypotyreot om antikropparna är blockerande.

Blockerande antikroppar kan föreligga parallellt med de stimulerande vid Graves sjukdom och har påvisats i en frekvens av 4,2% [67]. Vid graviditet, särskilt om patienten tidigare har genomgått kirurgi för tyreoides eller radiojod då inte tyreoideshormonnivån 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 tyreoides dvs orsaka såväl fetal

hypertyreos som fetal hypotyreos. Vid Hashimoto tyreoidit förekommer blockerande TRAk i 9,3%, vilket skulle kunna generera fetal hypotyreos [67]. Tyroxinersättnings-behandling 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 hypotyreos 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 [333].

Bestämning av TRAk i tidig graviditet hjälper således till att bedöma risken för fetal påverkan, och utgången från den senaste utvecklingen inom laboratoriemetodiken kan TSI vara till hjälp för att avgöra hur sammansättningen är av autoantikroppar i komplexa fall. 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 obstetriker (se kapitel 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 [8, 13].

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) [162].

15.5 Utökad fosterövervakning

Rekommendationer

- Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som har okontrollerad hypertyreoidism från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som har TRAk >2 gånger högre än övre referensintervallet någon gång under graviditeten från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som behandlas med tyreostatika under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som tidigare fött barn med fetal eller neonatal tyreotoxikos 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fetal övervakning bör göras med ultraljud v 24, 28 och 32–34 av person som har kompetens att bedöma fostertyreoidea (hjärtfrekvens, tillväxt och fostervattenmängd) 1, ØØØØ, vårdnivå B, vid avvikande fynd flyttas patienten till vårdnivå C
- Vid tecken till fetal påverkan bör MDK genomföras med erfaren tyreoidainriktad endokrinolog, dito obstetriker och barnendokrinolog 1, ØØØØ vårdnivå D
- Mellan ultraljundsundersökningarna bör kontroll av fostrets hjärtfrekvens med CTG eller doptone göras från vecka 20–22. 1, ØØØØ 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. Ultraljud kan med fördel användas för att utvärdera fostrets tyreoidfunktion. Det tidigaste tecknet på dysfunktion av den fetala tyreoidan anges vara fetal struma, som om den är stor kan obstruera esofagus och trachea [8]. Andra ultraljudsmässiga tecken på tyreoidadysfunktion hos fostret kan vara påverkad 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 [330]) samt internationella rekommendationer (ATA [13] och ETA [8]) gällande övervakning av foster till kvinnor som behandlas för eller har behandlats för Graves sjukdom framkommer en hel del skillnader, se Tabell 9 nedan. Alla rekommenderar i princip 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 tyreoidasjukdom. 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 postpartum. Även TRAk-gränsen för att rekommendera särskild fosterövervakning skiljer sig åt. 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 tyreoidfunktion finns först vid TRAk 3–5 ggr övre referensvärdet, men dessa är ofta svåra att jämföra pga. bland annat olika mätmetoder. Vi har valt 2 ggr 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.

Tabell 9. Kontroller i vårdprogrammet

	Årtal	Kontroll TRAk	Gräns för fortsatta kontroller	Ultraljud
NAG hypertyreos vårdprogram	2022	TRAk vid första kontakten på alla som har en anamnes på autoimmun tyreoidasjukdom. 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-tyreoida (hjärtfrekvens, tillväxt och fostervatten-mängd) på vårdnivå B, vid avvikande fynd flyttas patienten till vårdnivå C

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 ca 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. Vår bedömning är att alla gravida kvinnor med tyreostatikabehandling bör vara föremål för utökad fosterövervakning, liksom kvinnor med känd positiv TRAk-titer (>2 över referens), kvinnor som tidigare fött barn med fetal eller neonatal tyreotoxikos och de med okontrollerad hypertyreos [13, 306, 334-337].

Det råder inte konsensus kring hur fosterövervakningen ska gå till. 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. Ultra-ARG rekommenderar ultraljudskontroll i vecka 28 samt 32-34 [330], medan de större internationella riktlinjerna inte nämner några tidpunkter för ultraljudsundersökningarna [13]. Förutom tillväxt och fosterhjärtfrekvens föreslår några riktlinjer utökade kontrollerna med fostervattenmängd, bedömning av tecken till hjärtsvikt hos fostret samt bedömning av fostrets tyreoidea 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 tyreoideafunktion 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 hypotyreos och fetal hypertyreos. Ultra-ARG bedömer att diagnosen fetal hypertyreos i de flesta fall kan baseras på patientens anamnes, tolkningen av TRAk 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 hypotyreos. En dåligt kontrollerad hypertyreos under hela graviditeten kan dock även ge upphov till en central hypotyreos hos det nyfödda barnet [8]. Det är svårast att avgöra om fostret har en över eller underfunktion av sin tyreoidea om den gravida både har TRAk och behandlas med tyreostatika tex vid en nyligen diagnosticerad Graves hypertyreos. Olika ultraljudsfynd som kan användas för att värdera om fostret har hypo- eller hypertyreos listas i

Tabell 10 nedan. Man rekommenderar inte rutinmässig cordocentes men det kan övervägas i enstaka fall för att särskilja om fostret har en hyper- eller hypotyreos och för att kunna besluta om rätt behandling. Kontakt bör tas med universitetssjukhus om cordocentes övervägs [335].

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 [8]. 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 i samband med ultraljudsundersökningen eller med CTG. Då fostertakykardi anses vara det vanligaste symtomet på fetal tyreotoxikos 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 ca vecka 20–22 , med syftet är att avgöra fostrets basala hjärtfrekvens.

Tabell 10. Tecken på fetal thyroideadysfunktion

Tecken på fetal hypertyreos	Tecken på fetal hypotyreos
• Struma med färgdopplersignal över hela körteln se FMF Certification Welcome to the Fetal Medicine Foundation • Minskad fostertillväxt/intrauterin tillväxthämning • Liten bukdiometer 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 • Non-autoimmun hydrops fetalis sekundär till hjärtsvikt och arytm.	• Struma med färgdopplersignaler begränsade till körteln periferi • Ökad fostertillväxt • Stor bukdiometer hos fostret • Låg fosterhjärtfrekvens (ej obligat) • Försenad benmognad (benkärnor i distala femur saknas efter graviditetsvecka 33)

*ATA anger i sina guidelines, fetal takykardi 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

Detta avviker från de riktlinjer som fastställts av SFOG under 2020 [330], 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 varit positivt i v 20 så behöver inte TRAk tas i slutet av graviditet, eftersom alla barn där mamman påvisats med positivt TRAk i v 20 kontrolleras postpartum.

15.6 Specialfall

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 1/25 000–1/50 000 nyfödda. Pojkar och flickor drabbas lika ofta. Fetal och neonatal tyreotoxikos (fetal och neonatal Graves sjukdom) är ovanliga men potentiellt mycket allvarliga tillstånd [13] med hög mortalitet utan adekvat behandling (12–20%). Tidig diagnos och behandling är därför av stor vikt.

15.6.1 Fetal struma

Rekommendationer

- Cordocentes kan användas i enstaka fall för att avgöra om fostret har fetal hyper- eller hypotyreos hos kvinnor som står på tyreostatika. 2, 0000, vårdnivå C-D
- Cordocentes ska göras på enhet med erfarenhet av sådana ingrepp 2, 0000, vårdnivå C-D
- Under pågående tyreostatikabehandling (alternativt förekomst av blockerande TRAK) är målnivå för FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen 1, 0000, vårdnivå B.

Fetal struma är en sällsynt graviditetskomplikation som förekommer vid 1/40 000 förlossningar [338, 339]. Struman kan vara kombinerad med polyhydramnios orsakad av obstruktion av esofagus/och eller trachea.

En ökad tyreoidastorlek tyder på avvikande tyreoidafunktion hos fostret. För att avgöra om hypotyreos eller hypertyreos föreligger hos fostret används indirekta tecken på fostrets tyreoidafunktion. Dessa utgörs av bedömning av: 1) vaskulariseringen av tyreoida, 2) mognaden av distala femurepifysen samt 3) hjärtfrekvens. Vaskulariseringen av tyreoida kan bedömas med doppler. En positiv signal i tyreoidas periferi ses i första hand vid hypotyreos medan en positiv signal genom hela tyreoida 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 [13]. Att kombinera TRAK med TSI kan ytterligare minska behovet av cordocentes [13].

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 tyreoidfunktion och intraamniotisk tyroxinbehandling övervägas [13, 338, 340, 341]. Vid fetal struma och frågeställningar som intraamniotisk tyroxin-injektion bör kontakt med universitetssjukhus tas. Dessa ställningstagande bör också lyftas på nationell MDK för harmonisering och kunskapsöverföring.

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

Vid tyreostatikabehandling under graviditet bör FT4 ligga vid övre referensgränsen för sitt trimesterspecifika referensintervall, för att undvika hypotyreos hos fostret [8]– vilket sker i en hög frekvens av fallen om FT4 ligger mitt i normalområdet.

15.6.2 Fetal tyreotoxikos

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

Fetal hypertyreos är sällsynt och förekommer hos 1–2% av Graves graviditeterna eller 1 av 50 000 graviditeter i internationell litteratur [13]. 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 [13] och når sitt maximum runt vecka 30. Detta gäller också TRAk som då kan påverka fostrets tyreoida och orsaka hypertyreos. Fostret kan då utveckla takykardi (>160 slag/ minut som pågår under mer än 10 minuter), struma (det tidigaste ultraljudsmässiga tecknet), hydrops, tillväxthämning, ökad benmognad och tecken till hjärtsvikt [13].

Mamman kan ha aktiv Graves sjukdom, men kan också vara helt eutyreoid och ha tidigare genomgått tyreoida-ablation för Graves sjukdom och ha kvarvarande TRAk antikroppar. Tidigare och nuvarande tyreoidsjukdom bör ha kartlagts på barnmorskemottagningen vid inskrivningsbesöket. Enligt det nationella vårdprogrammet för tyreoida och graviditet 2017 [330] så ska TRAk då kontrolleras tidigt i graviditet så att denna möjliga komplikation uppmärksammas.

Om symtom på fetal tyreotoxikos 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 fetal produktion av tyreoidahormon. Tyroxin ges för att undvika utveckling av hypotyreos hos modern. Utvecklar mamman hypotyreos kan hon tyroxinbehandlas eftersom relativt mindre T4 går över placenta [13]. Tätt samarbete måste ske med obstetrikern och handläggningen av mamma-foster bör involvera expertis på universitetssjukhuset och eventuell nationell MDK.

15.6.3 Neonatal tyreotoxikos

Rekommendationer

- 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, 0000 vårdnivå B
- Barn till kvinnor som behandlats med tyreostatika under graviditeten 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, 0000 vårdnivå B
- Barn som har en TRAk-titer i navelsträngen över gränsvärdet bör följas med regelbunden provtagning och kliniska undersökningar under de första levnadsveckorna 1, 0000 vårdnivå B
- Vid klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos och biokemiska tecken på hypertyreos bör behandling inledas. 1 0000 Vårdnivå C
- Vid biokemiska tecken på hypertyreos utan klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos bör behandling övervägas för att förebygga utveckling av neonatal tyreotoxikos. 2 0000 vårdnivå C

15.6.3.1 Bakgrund

Neonatal tyreotoxikos är ett potentiellt mycket allvarlig tillstånd med ökad mortalitet (12–20%) utan adekvat behandling [342, 343]. Orsaken är i de flesta fall transplacentär passage av TRAk som stimulerar barnets tyreoida till ökad produktion av tyreoidahormon. Andra mer sällsynta orsaker är aktiverande mutationer i TSH-receptorn (familjär icke autoimmun tyreotoxikos) eller aktiverande G-proteinmutationer (McCune Albrights syndrom) (se kapitel 21.5). Tillståndet är ovanligt. Ungefär 0,2% av alla gravid kvinnor beräknas ha Graves sjukdom. Av barnen till dessa mödrar beräknas 1-2% utveckla neonatal hypertyreos [343]. Nivå av TRAk hos modern under andra hälften av graviditeten korrelerar starkt till risken för utveckling av neonatal hypertyreos. TRAk-nivåer hos modern motsvarande 2–3 ggr gränsen för positivitet ökar risken för utveckling av neonatal hypertyreos, medan TRAk-nivåer under gränsen för positivitet innebär en mkt liten risk för utveckling av neonatal hypertyreos [334, 335].

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, 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 [342-344]. 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 [345]. 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

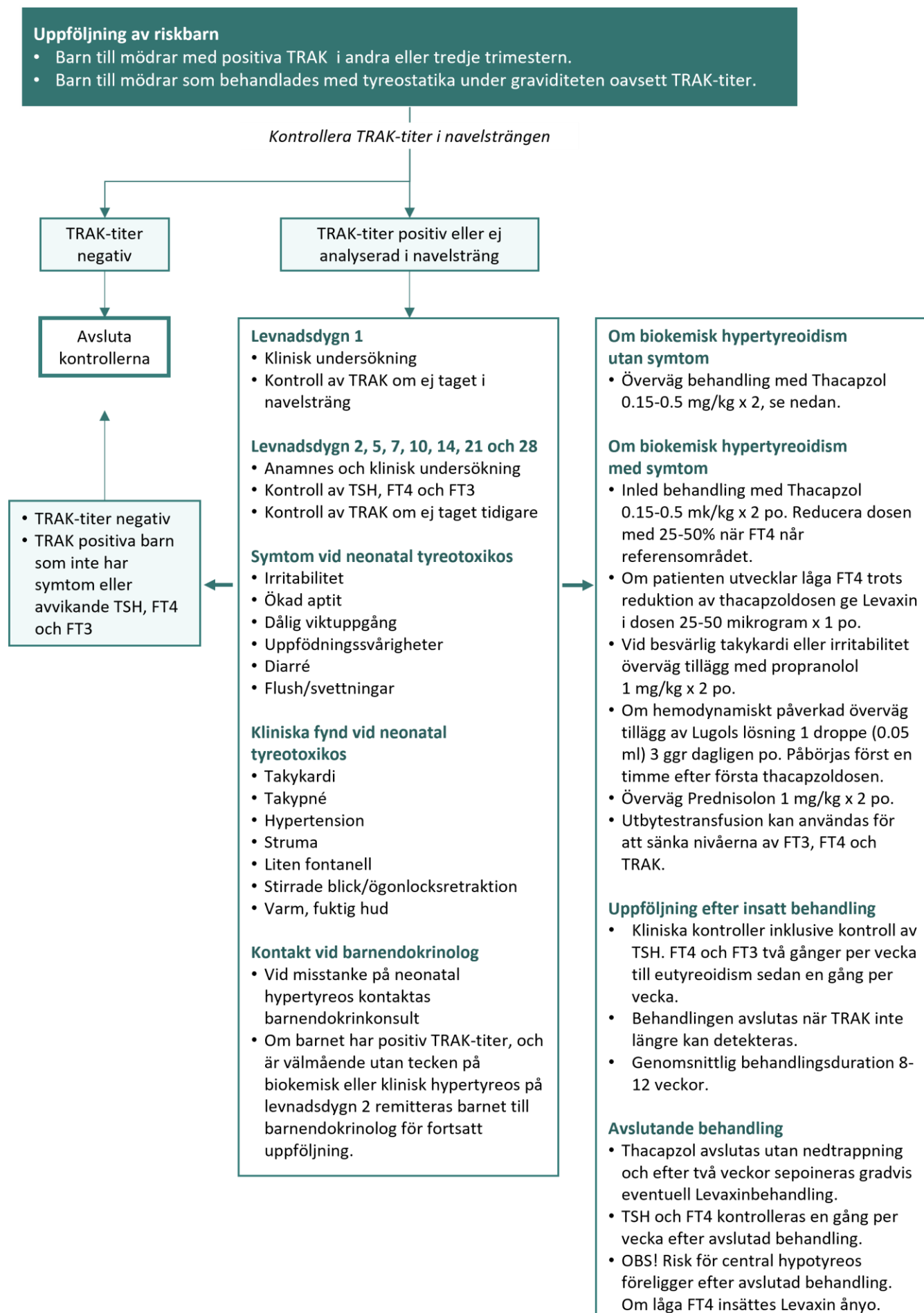
Barn vars mödrar haft en TRAK-titer under den andra hälften av graviditeten som överstiger 2 x gränsvärdet för positivitet, samt barn till mödrar som behandlats med tyreostatika under graviditeten ska följas upp i nyföddhetsperioden [335, 344, 346].

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. (Fig. 4) [335, 343, 344, 346, 347].

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.

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 [335, 342-344, 346, 347].

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 tyreoidaparametrarna 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 suppresserat 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 [335, 342, 343, 346].

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 tyreoidaefunktion 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 [342, 348].

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 Postpartum perioden hos mamma

Rekommendationer

- Postpartum sker ingen screening med tyreoidaprover på mamman, men prover bör tas vid symtom (inkluderande psykiska symtom) då tyreoidearubbningar är vanliga året efter förlossningen 1, 0000, vårdnivå A
- Vid tyreostatikabehandling och/eller positiva TRAk under graviditet bör prover kontrolleras 4 veckor efter förlossningen på mamman 1, 0000, vårdnivå B
- Vid förhöjda hormonvärden postpartum remitteras patienten till endokrinolog för distinktionen mellan postpartum tyreoidit (PPT) och Graves sjukdom. 1, vårdnivå B
- En PPT kan, när den toxiska fasen är överstånden, skötas i primärvården 1, vårdnivå A
- Betablockadbehandling som propranolol i terapeutiska doser går bra att använda under amning 1, 0000, 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 symtom på tyreoideadysfunktion. Detta inkluderar också psykiska symtom. Om mamman behandlas med tyreostatika under graviditeten eller om hon haft positiva TRAK/TSI så kontrolleras tyreoideahormoner 4 veckor postpartum.

Den vanligaste orsaken till förhöjda hormonvärden 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 Graves sjukdom 84% postpartum jämfört med 56% hos dem som inte varit gravida [349]. Recidiv av Graves sjukdom är dock mer benägna att gå i remission i den här situationen och därför bör man överväga ytterligare en omgång tyreostatikabehandling [350] utan definitiv behandling om patienten inte planerar fler graviditeter.

Det är viktigt att skilja PPT och Graves sjukdom 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 eutyreoidism 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 kapitel 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 postpartum PPT och om det gått mer än 6,5 månad postpartum så hade alla av de 42 patienterna Graves sjukdom [351]. 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 15.8.3). Ultraljudsundersökning kan också användas för att få hållpunkter om det rör sig om PPT eller Graves sjukdom [352] (se 7.7).

Betablockad såsom propranolol är säkert att använda i terapeutiska doser under pågående amning och klassas som grupp I enligt Janusinfo.

15.8.1 Tyreostatika postpartum

Rekommendationer

- Både PTU och tiamazol kan användas under amning 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreostatikadosen ska hållas så låg som möjligt och ges efter amningen och i uppdelade doser 1, 0000, 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 [353]. ETA rekommenderar just till följd av risken för leverbiverkningar MMI före PTU [8], och ATA rekommenderar antingen MMI eller PTU under amning [13]. Man tillåter från ETA MMI doser under amning <20 mg och PTU <250 mg [8]. Doseringsrekommendationerna i ATA:s guideline är upp till 20 mg MMI och upp till 450 mg PTU/dag [13]. Behandlingstraditionen i Sverige är att inte ge PTU i högre doser än 150- 200 mg under amning [213], 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 [213].

För att hålla tyreostatikadosen så låg som möjligt rekommenderas behandlingen som monoterapi och tabletten bör tas efter amningstillfället och ges i uppdelade doser [13].

15.8.2 Amning

15.8.2.1 Påverkan på mjölkproduktionen av avvikande tyreoidestatus

Rekommendation

Eftersom tyreoidedysfunktion kan påverka mjölkproduktionen, så bör tyreoidaprover kontrolleras hos kvinnor med dålig mjölkproduktion 2, 0000, vårdnivå A

Onormal tyreoidahormonkoncentration kan påverka mjölkproduktionen. Det finns inga randomiserade kontrollerade humana studier, men tillgängliga data talar för att maternell hypotyreos inte påverkar det ammande barnet i sig, så länge barnet får tillräckligt med näring. En hypotyreos bör därför behandlas om kvinnan ammar, men underlaget för detta är svagt. Eftersom data är än mer begränsad avseende maternell hypertyreoidism och effekten på amning, så kan inte någon rekommendation göras att behandla hypertyreosen bara på basen att förbättra mjölkproduktionen [13].

15.8.2.2 Överföring i bröstmjölk av tyreoidahormoner, tyreostatika och TRAk

Rekommendationer

- Det föreligger inga hinder för fortsatt amning vid maternell hypertyreos 1, 0000, vårdnivå A

- Barnen till ammande mödrar med hypertyreos följs på sedvanligt sätt avseende tillväxt och utveckling inom barnhälsovården. 1, 0000, vårdnivå A
- Rutinmässig kontroll av tyreoidhormon på barnen rekommenderas inte, bara för att mamman behandlas med tyreostatika under amning 2, 0000, vårdnivå A
- Höga TRAk nivåer hos mamman hindrar inte amning 1, 0000, vårdnivå A

En lite mängd av mammans tyreoidhormon finns i bröstmjölken. Mängden motsvarar ca 1% av barnets dagliga tyreoidhormonbehov. Således är inte hormontillskottet från amning av någon betydelse för barnets tyreoidstatus.

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 [13]. Andra studier har bekräftat normala tyreoidhormonnivåer hos ammande barn till PTU behandlade mödrar [354, 355]. Studier av MMI bekräftar att 4–7 gånger högre mängd återfinns i bröstmjölken i jämförelse till PTU [13].

Det finns en enstaka rapport avseende ett fåtal patienter om att TRAk kan gå över i bröstmjölken, men detta hindrar inte amning [356].

15.8.3 Radiojod och skintigrafi postpartum

Rekommendationer

- Radioaktivt jodbehandling är kontraindicerat under amning 1, 0000, vårdnivå B
- Om technetiumskintigrafi av tyreoida behöver göras under amning, krävs amningsuppehåll under 12 timmar 1, 0000, vårdnivå B

Undersökning och behandling med radioaktiva isotoper är kontraindicerade vid pågående amning se 7.9 (skintigrafi) 11.3.1.4 och 11.3.2.2 (radioaktivt jodbehandling). Halveringstiden för Tc-99m pertechnetat är kort [13] och vid stark medicinsk indikation då ingen annan undersökningsmetod kan väljas kan tyreoidaskintigrafi med Tc-99m pertechnetat utföras med uppehåll i amningen 12 timmar efter undersökningen då mjölken kasseras under denna tid [7, 8, 113, 115].

Amningen ska vara avslutad minst 6 veckor, helst 3 månader innan radioaktivt jodbehandling ges för att säkerställa att radioaktiv jod inte tas upp i bröstkörtelvävnad vid laktation. Amningen bör inte återupptas efter radiojodbehandling [7].

Vid radioaktivt jodbehandling 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 överskrider 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 radioaktivt jodbehandling vara ett olämpligt alternativ.

16. Hypertyreos hos barn

Rekommendationer

- Propyltiouracil bör undvikas vid behandling av hypertyreos hos barn och unga vuxna 1, ØØØØ, Vårdsnivå B
- Tyreostatikabehandling med tiamazol enligt dositreringsregim är förstahandsval vid behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom 1, ØØØØ, Vårdsnivå B
- Tyreoidektomi är primär definitiv terapi hos barn, men efter 10 års ålder kan radiojod övervägas 2, ØØØØ, Vårdsnivå C
- Tyreoidektomi på ungdomar kan ske på vårdsnivå B
- En adekvat diagnosställning är en förutsättning för möjlighet till en adekvat uppföljning av verksamheten via kvalitetsindikatorer 1, vårdsnivå B se kapitel 30 och [bilaga 12](#).

16.1 Bakgrund

Begreppet hypertyreos beskriver ett tillstånd som orsakas av ökad produktion och utsöndring av tyreoidhormon från tyreoida, medan tyreotoxikos beskriver den kliniska bild som den ökade cirkulerande mängden tyreoidhormon orsakar. Vid höga nivåer av T3 och T4 och helt suppresserat TSH (<0.01 mIU/L) föreligger en overt primär hypertyreos. Vid subklinisk hypertyreos är TSH -nivån låg (<0.4 mIU/L) eller helt suppresserad (<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) [357]. Graves sjukdom är ofta associerad med annan autoimmun sjukdom såsom diabetes typ I, celiaki och vitiligo, samt är vanligt vid Downs syndrom [344, 358]. Hos ca 15% av fallen finns en förstegradssläkting med autoimmun tyreoidasjukdom. Även efter benmärgstransplantation och behandling av HIV ökar risken för Graves sjukdom [359].

Andra mer sällsynta orsaker till tyreotoxikos är frisättning av preformerat tyreoidhormon på grund av inflammation och destruktion av tyreoidfolliklar vid Hashimotos sjukdom, sk. toxisk tyreoidit och vid subakut tyreoidit (de Quervains tyreoidit) [360]. Andra orsaker är excessivt intag av tyreoidhormon (factitia), autonom tyreoidhormonproduktion i ett eller flera tyreoidanoduli, 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 tyreoidhormon som följd. Även TSH-producerande hypofysadenom och jodinducerad hypertyreos finns beskrivna hos barn och ungdomar. Se 21.1 Sekundär hypertyreos – TSH producerande hypofystumör (TSHom).

16.3 Förekomst

Hypertyreos är ovanligt bland barn och ungdomar. Förekomsten varierar med ålder och geografi. I centrala Sverige rapporterades en incidens av tyreotoxikos bland barn yngre än 16 år på 2,8 fall per 100 000 under perioden 2000-2009 [357]. Internationellt rapporteras en incidens av Graves sjukdom bland barn och ungdomar på 1-3 fall per 100 000 barn, med den lägsta förekomsten bland de yngsta barnen [361]. En tendens till ökad förekomst rapporteras [357, 362]. I en nyligen publicerad fransk studie fann man en förekomst av Graves sjukdom 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 [363]. Graves sjukdom är vanligare bland flickor än pojkar.

16.4 Klinisk bild

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 [15]. Manifest tyreotoxikos kännetecknas oavsett genus 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 [364, 365]. Någon typ av ögonpåverkan ses hos 27–63% av barn och ungdomar med Graves sjukdom. De vanligaste symtomen är retraktion av ögonlocken och en viss proptos, medan påverkad ögonmotilitet och optikusfunktion är sällsynt [15]. Det finns ingen tydlig korrelation mellan nivån på uppmätta tyreoidhormonnivåer och symtomens svårighetsgrad, utan gradering av sjukdomens svårighetsgrad vilar på den kliniska bedömningen.

16.5 Utredning

Rekommendationer

- Vid konstaterad hypertyreos rekommenderas kompletterande provtagning med TRAk och TPO-Ak. 1, ØØØØ, Vårdsnivå B
- Vid TRAk och TPO-negativitet drivs utredning vidare med ultraljud tyreoida och skintigrafi 2, ØØØØ, Vårdsnivå 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 5).

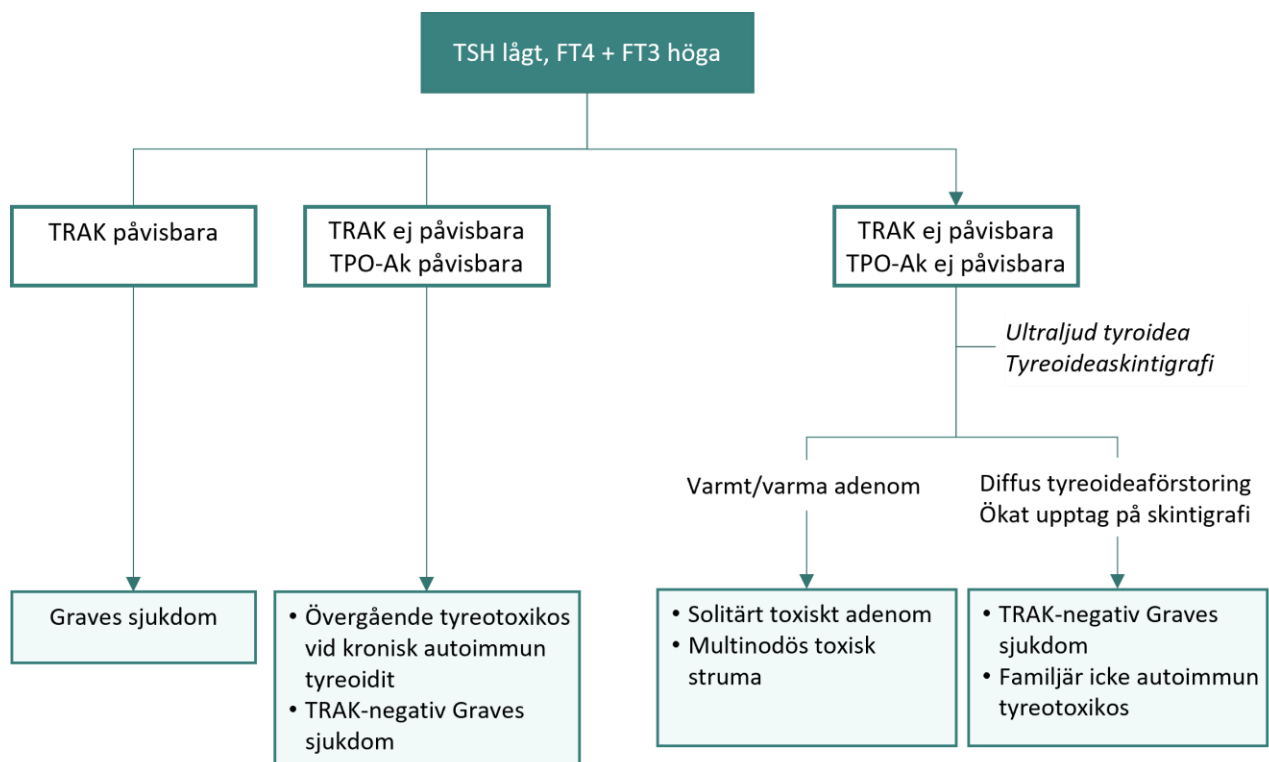
16.5.1 Laboratorieundersökningar

Diagnosen bekräftas med bestämning av TSH och nivåerna av perifert tyreoidhormon, T3 och T4 (totalt, eller fritt). Vid Graves sjukdom, toxiska adenom, toxisk knölstruma, toxisk tyreoidit, familjär icke-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 tyreoidhormonnivån framför allt drabba T3 (s.k. 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 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 tyreoidperoxidase (TPO-Ak). Vid Graves sjukdom finns hos de flesta (>90%) TRAk i signifikant stegrad titer. En majoritet av patienterna med Graves sjukdom 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 tyreoidaskintigrafi utöver ultraljud av tyreoida. Vid symptom 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 tyreoidhormonreceptor beta, se 21.1. Om familjär icke autoimmun tyreotoxikos misstänks bör mutationsanalys av genen som kodar för TSH-receptorn göras (Se 21.5, se Figur 5).

Figur 5. Flödesschema för differentialdiagnostik vid tyreotoxikos hos barn.



16.5.2 Morfologisk och funktionell diagnostik

16.5.2.1 Ultraljud

Hos patienter med Graves sjukdom kan ultraljud tyreoida användas för att kartlägga tyreoidastorleken och bedöma aktivitet, och hos TRAk negativa patienter för att undersöka om diffusa tyreoidaparenkymförändringar 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 tyreoidaparenkymförändringar. Vid Graves sjukdom ses dessutom ett kraftigt ökat blodflöde vid dopplerundersökning. Ultraljud har vidare hög känslighet när det gäller detektion av nodulära förändringar i tyreoida. Tyreoidavolym beräknas vanligen enligt Bruun [366]. För att avgöra om struma föreligger jämförs uppmätt volym med ett referensmaterial [367].

16.5.2.2 Tyreoidaskintigrafi

Tyreoidaskintigrafi 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. Subklinisk sjukdom kodas U97.1 i tillägg till etiologisk diagnos (Graves sjukdom E05.0, multinodös toxisk knölstruma E05.2 och toxiskt adenom E05.1)

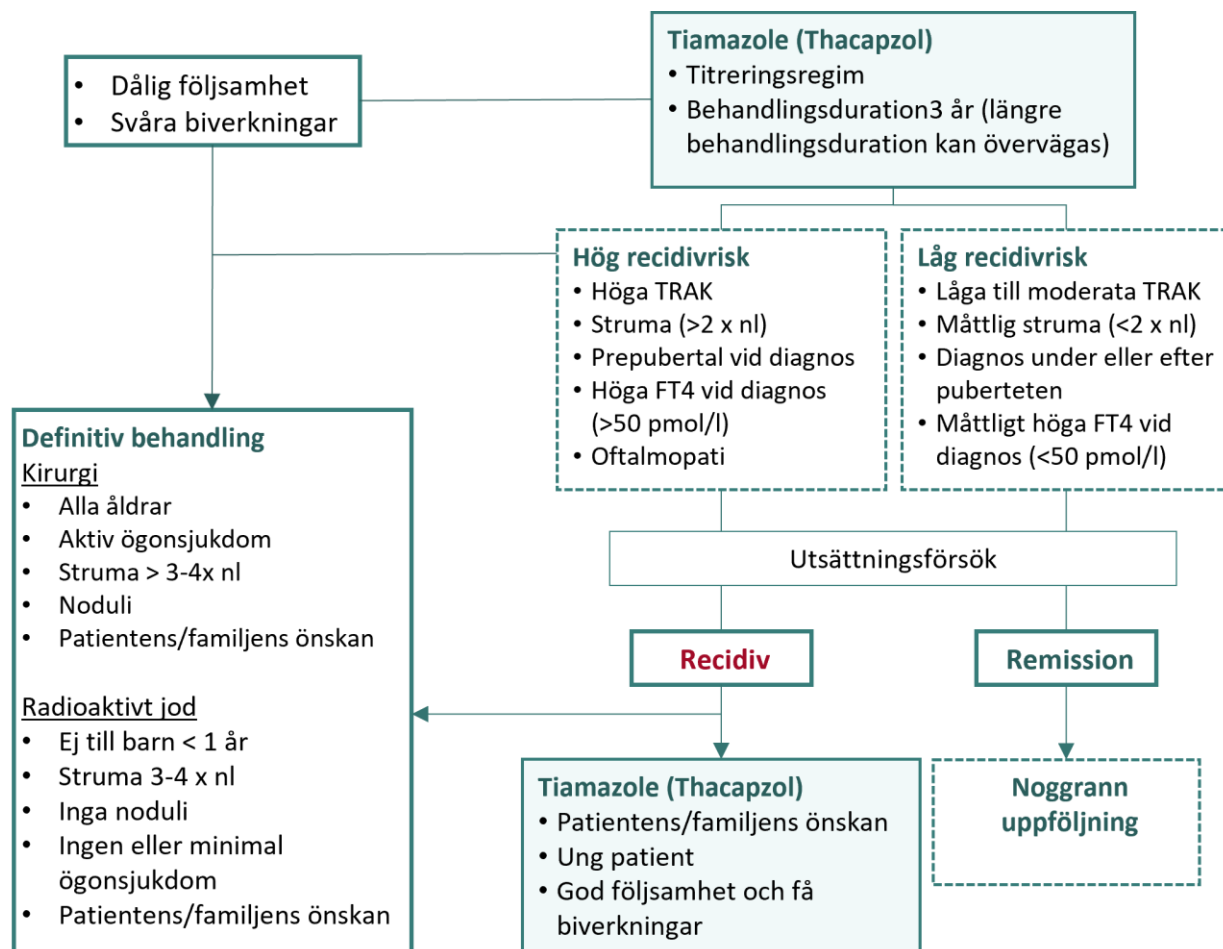
16.6.1 Graves sjukdom

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 radioaktivt jod används som s.k. definitiv behandling om patienten recidiverar i sin sjukdom efter utsatt tyreostatikabehandling, inte tolererar behandlingen eller inte är följsam till behandlingen (Figur 6).

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



16.6.1.1 Behandling tyreostatika

I Sverige finns för närvarande två tyreostatika tillgängliga; tiamazol och propyltiouracil (licenspreparat). Båda preparaten fungerar genom att hämma enzymet tyreoperoxidas vars funktion är nödvändig för produktion av tyreoidhormon. 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. [368, 369].

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 eutyroid används. Block and replacement regim innebär däremot att tyreostatika ges i sådan dos att produktionen av tyreoidhormon i stort helt hämmas och levotyroxin 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 [140]. 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 regim [370]. I första hand bör därför titreringsregim användas, men i utvalda fall kan block and replacement regim vara att föredra [15, 371].

16.6.1.1.1 Titreringsregim

Vid milda eller måttliga symtom

- Behandlingen inleds med 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/m²/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 symtom

- Behandlingen inleds med 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 levotyroxin i dosen 100 µg/m²/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 (se nedan) av tyreostatikamedicineringen kan tyreostatikadosen behöva reduceras
- När FT4 och FT3 når referensområdet, vanligen efter 2–4 veckor, insätts levotyroxin i dosen 100 µg/m²/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

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 därefter var 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 suppresserat 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 leverbiverkan 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 ca 15% av patienter som behandlas med tyreostatika längre än två år i ANCA-positiv vaskulit [372]. 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 [373].

16.6.1.1.4 Biverkningar

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 [371, 374, 375]. 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 artrit) kan behandlingen seponeras under en period och sedan återintroduceras i låg dos, eventuellt kombinerat med antihistamin [376]. 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 propyltiouracil kan jodblockering användas för att göra patienten eutyreoid och operabel, se nedan under avsnitt kirurgi.

I sällsynta fall utvecklas allvarliga biverkningar i form av agranulocytos (0,3–0,5%), svår leverbiverkan (<0,05%) och Stevens-Johnsons syndrom [15]. Agranulocytos och allvarliga leverbiverkningar inträffar oftast under de första sex behandlingsmånaderna, men kan uppträda när som helst under behandlingen [377]. Utveckling av agranulocytos har visat sig vara kopplat till viss vävnadstyp, och till mutationer i genen för NADPH oxidase 3 [151]. 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 [369, 378, 379]. Propyltiouracil ska därför inte användas vid behandling av okomplicerad tyreotoxikos hos barn och ungdomar [368, 378].

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 [145]. 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 nedan under avsnitt 16.6.1.2.1 Kirurgi.

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 [380]. Enligt nya europeiska rekommendationer bör behandling med tyreostatika fortgå i minst tre år innan utsättningsförsök genomförs.

Inför avslutande av tyreostatikabehandling bör storlek av struma värderas (palpation eller ultraljudsundersökning) 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 [15, 371], 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 förstörad tyreoidea och/eller förhöjda TRAk-nivåer efter tre års tyreostatikabehandling, samt till patienter med svårbehandlad sjukdom som trots god följsamhet krävt höga doser tyreostatika för att bli eutyroida.

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 tyreostatikabehandling 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.

16.6.1.1.6 Återfall

En stor andel barn och ungdomar recidiverar efter att tyreostatika behandlingen avslutats. Endast 30–50% läker ut sjukdomen [365]. 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 radioaktivt jod) 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 behandlingsperiod 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 radioaktivt jod. I Europa har kirurgi varit den dominerande behandlingsformen, medan radioaktivt jod använts frekvent i USA. Anledningen till att radioaktivt 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 radioaktivt jod [253].

16.6.1.2.1 Behandling 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 tyreoidaoperationer på barn. Vanligaste postoperativa komplikationen är övergående hypokalcemi och frekvensen varierar i litteraturen, men i en metaanalys från 2021 uppgick den till 35,5% [381]. Då remiss skrivs till kirurg för ställningstagande till total tyreoidektomi bör 25-OH-vitamin D3 kontrolleras och korrigeras om <30 nmol/L. Substitution med kalcium-D-vitamin ges fram till operationen. Vid extremt låga nivåer 25-OH-vitamin D3 (<15 nmol/L) rekommenderas högdos vitamin D (kolecalciferol). Om 25-OH-vitamin D3 inte är känt eller är lågt nära planerad operation kan man substituera med aktivt vitamin D exempelvis $0,5 \mu\text{g} \times 2$ tre dagar preoperativt [382]. Övriga biverkningar såsom utveckling av permanent hypoparathyreoidism, recurrensskada med permanent stämbandspares och röstpåverkan, samt keloidbildning i ärrret på halsen är sammantaget ovanliga.

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 [383].

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 (agranulocytos 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 tyreoida. Behandling leder till snabbt sjunkande tyreoidahormonnivåer under en till två veckor varefter en rekyl med snabbt stigande tyreoidahormonnivåer 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 [384].

16.6.1.2.2 Behandling radioaktivt jod

Behandling med radioaktivt 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 radioaktivt jod till barn och ungdomar undvikits på grund av rädsla för att patienterna ska utveckla malignitet sekundärt till radiojodbehandlingen senare i livet. Risken för att utveckla en dödlig cancer är högre för barn än för vuxna, vilket kan bero på att barns celler delar sig oftare än vuxnas och därför befinner sig i den strålkänsliga fasen oftare, samt att barn lever längre än vuxna. I USA har radioaktivt jod sedan lång tid använts för behandling av barn med tyreotoxikos av Graves typ. Barn har behandlats i åldrar ned till ett år [229, 373]. Radioaktivt 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 radioaktivt jod ökad varför kirurgi bör väljas i första hand. Radioaktivt jod har i flera rapporter visat sig kunna ge en övergående försämring av en samtidig endokrin oftalmopati. Behandling med radioaktivt 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 [15]. Radioaktivt jod bör heller inte användas till barn och ungdomar som har en tyreoidaavolym efter tyreostatika som överstiger 80 ml och barn som har en samtidig endokrin oftalmopati. Biverkningar vid behandling med radioaktivt jod är sällsynta. Vid behandling med radioaktivt jod seponeras tiamazol-behandlingen 3–7 dagar före planerad behandling. Europeiska guidelines rekommenderar att tiamazol i titreringsdos återinsätts 1–2 dagar efter radiojod och kvarstår i 3 månader. Tyreoidaparametrar följs regelbundet med start fyra veckor efter behandlingen [15].

16.6.1.3 Endokrin oftalmopati

Rekommendationer

- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (6.1) och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" 1, 0000, vårdnivå A
- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, 0000, vårdnivå B

- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/ svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati, se kapitel 17, 1 vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnoskod H06.2 användas i tillägg till E05.0 och svårighetsgraden bör registreras med medelsvår/ svår U97.2 eller synhotande U97.3
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Definitiv behandling med kirurgi bör övervägas redan i första behandlingsomgången d.v.s. utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. 2, ØØØØ, Vårdnivå B
- Radiojod bör undvikas vid oftalmopati 2, ØØØØ, Vårdnivå B

Endokrin oftalmopati är en infiltrativ 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 Graves sjukdom vid diagnos. Ögonsymtom drabbar flickor 3,3–7,1 ggr oftare än pojkar [15]. 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 kapitel 17) [385–387]. 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 replacement-regim att föredra för att åstadkomma stabila tyreoideahormonnivåer och minska risken för utveckling av hyper- och hypotyreos. Därtill bör definitiv behandling med kirurgi övervägas redan i första behandlingsomgången det vill säga utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. Radioaktivt 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 radioaktivt jod måste väljas ska behandlingen genomföras under steroidskydd.

16.6.2 Övergående tyreotoxikos vid kronisk autoimmun tyreoidit

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 tyreoideskintigrafi alternativt spårjodsundersökning genomföras för närmare differentialdiagnostik (se 16.5.2).

16.6.3 Toxisk knölstruma och toxiskt adenom

Solitära toxiska adenom kan behandlas med kirurgi eller radioaktivt jod. Hos barn och ungdomar föredras i regel kirurgisk behandling med exstirpation 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.

17. Endokrin oftalmopati

17.1 Bakgrund

Med en incidens på 21/100 000 invånare så insjuknar ca 2100 patienter i Graves sjukdom per år i Sverige [27]. Närmare 25–50% av patienterna utvecklar endokrin oftalmopati [26, 360, 388]. I en svensk studie var den årliga frekvensen av endokrin oftalmopati vid diagnos av Graves sjukdom 20,1% [27]. Frekvensen medelsvår/ svår/ synhotande endokrin oftalmopati uppmättes i en dansk kohort till 15,9/ miljon [389, 390], vilket motsvarar cirka 5–6% av alla patienter med Graves sjukdom [14]. Således är de medelsvåra/ svåra och de synhotande formerna av endokrin oftalmopati ovanliga inom sjukvården, men kräver specifik och behandling. Däremot är de milda formerna 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, livskvalitet, och i fallen med dystyroid optic neuropathy (DON) dvs optikuspåverkan, bra synskärpa.

Endokrin oftalmopati kan kliniskt se olika ut [391] och kan debutera före, under tiden för hypertyreosen eller många år efteråt. Naturalförloppet vid endokrin oftalmopati 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. Den inflammatoriska aktiviteten övergår så småningom till en inaktiv fas där fibros och fettilagring kan utgöra betydande resttillstånd. Hur uttalad den endokrin oftalmopatin 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 endokrin oftalmopati-behandlingen är oftast bättre om behandlingen inleds tidigt, inom 1 år efter de första symtomen.

Första linjens behandlingar med intravenösa glukokortikoider resulterar i förbättring hos 70–80% [392, 393]. Förebyggande åtgärder bör användas i så stor utsträckning det är möjligt, såsom rökstopp (se 0 Riskfaktorer). Dessutom ska eutyroidism uppnås och bibehållas [10, 394, 395]. Livskvaliteten är vanligtvis påverkad under lång tid. Detta gäller även vid mild sjukdom och medför ett signifikant sjukvårdsproblem både avseende direkta och indirekta kostnader [14, 396].

Patienter med medelsvår/svår och synhotande allvarlighetsgrad/grad av inflammation bör handläggas på center med stor erfarenhet (vårdnivå C).

17.2 Omvårdnad - kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Patientens kontaktsköterska på endokrinmedicin följer också patienten inom ögonsjukvården 1, vårdnivå C

Patientens kontaktsköterska på specialiserad endokrinologisk mottagning följer patienten också genom ögonsjukvården (se kapitel 23). Särskilt bör beaktas de svårigheter som patienten möter avseende sin funktionsnedsättning (se kapitel 19). Livskvaliteten följs också under ögonsjukdomen (se 17.4.5). Det kan till exempel vara svårt att sluta röka varför man kan behöva professionell hjälp med rökavvänjningen (se kap 5.3.3 Mild endokrin oftalmopati, kap 6.1 Rökning, kap 9.3 Ögonaspekter. Arbete med vårdplan har hög relevans eftersom patienten ofta upplever sig otrygg i sin situation (se kapitel 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

- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se 6.1) och erbjudas ”kvalificerat rådgivande samtal” (se kapitel 24). 1, 0000, vårdnivå A
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, 0000, vårdnivå B

Omgivningsfaktorer som rökning [74, 397-403] och behandling med radioaktivt jod [10, 397, 404-408] är kända riskfaktorer för endokrin oftalmopati liksom tyreoida-dysfunktion. Både hypo- och hypertyreoidism, medför så väl ökad risk att utveckla endokrin oftalmopati, som risk att försämra befintlig endokrin oftalmopati [10, 38, 397, 402, 405, 409]. Rökning innebär en dubblad risk för Graves sjukdom, men också en 7,7 gånger högre risk för endokrin oftalmopati [410]. Ju fler cigaretter som konsumeras per dag desto högre är risken [74]. Rökare har också sämre effekt av kortisonbehandlingen än icke-rökare [410, 411]. Rökstopp är möjligen associerat med en bättre prognos av endokrin oftalmopati [14, 74]. Rökning är därför en riskfaktor som individen bör få hjälp att bemästra.

Höga nivåer av TRAk (>5-faldig ökning) [14] är också kopplat till en ökad risk för progression av endokrin oftalmopati [412-414]. Högt kolesterol har seglat upp som en möjlig riskfaktor för endokrin oftalmopati [14]. Retrospektiva studier visar på att kolesterol skulle kunna ha en pro-inflammatorisk effekt och att statinbehandlade patienter har minskad risk för endokrin oftalmopati jämfört med icke statinbehandlade patienter [415]. I en nyligen publicerad randomiserad klinisk prövning studerades andelen som svarade på iv glukokortikoid efter att ha randomiserats till atorvastatin 20 mg x 1 eller ingen statin under 24 veckor. Gruppen som statinbehandlats svarade bättre på behandlingen jämfört med den obehandlade gruppen [416]. Att behandla hyperkolesterolemi med statiner kan övervägas vid endokrin oftalmopati enligt den nyligen publicerade internationella riktlinjen från EUGOGO [14].

17.4 Diagnostik och monitorering

17.4.1 Bedömning av sjukdomsaktivitet

Rekommendationer

- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, 0000, vårdnivå B
- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/ svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog 1, 0000, vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati se kapitel 17, 1 vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnoskod H06.2 användas i tillägg till E05.0 och svårighetsgraden bör registreras med medelsvår/ svår U97.2 eller synhotande U97.3
- Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten hos ögonläkare, utanför enhet med särskild kompetens i endokrin oftalmopati, bör CAS användas och proptos, ögonrörlighet och ev opticusneuropati värderas. 1, 0000 Vårdnivå B
- 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 10](#)) i tillägg till CAS. 2, 0000 vårdnivå C
- Vid besök hos ögonläkare bör resultatet av värderingen av sjukdomsaktivitet meddelas ansvarig endokrinolog när det finns skäl jämte värdering av eventuell progress. 2, 0000 vårdnivå B

Se också 5.2 och 7.5 för värdering inom primärvård och endokrin specialistvård. Vid endokrin oftalmopati är beslut om insättning 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 sjukdomsaktivitet utifrån sina förutsättningar (se kapitel primärvård 5.2, kapitel endokrinologi/internmedicin 7.5 samt ögonsjukvård 17.4.1-7).

Den internationellt mest accepterade skalan för bedömning av sjukdomsaktivitet är Clinical Activity Score (CAS) (se [bilaga 2](#)) [417]. Sjukdomsaktiviteten utgörs av såväl symtom 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 11).

Detta gör metoden enkel, men innebär samtidigt begränsningar avseende mer detaljerad uppföljning. Modifieringar av CAS med möjlighet till nivågradering av enskilda parametrar har använts i vetenskapliga studier [39]. I [bilaga 10](#) finns ett formulär av modifierat CAS där varje enskilt poäng värderats enligt en tregradig skala. En bildatlas för underlättande av bedömning finns publicerad [418].

Tabell 11. Clinical Activity Score (CAS)

	Besök	Parameter	Poäng
1	Varje besök	Spontan retrobulbär smärta	
2	Varje besök	Retrobulbär smärta utlöst av ögonrörelser	
3	Varje besök	Ögonlockerytem	
4	Varje besök	Konjunktival injektion	
5	Varje besök	Chemos	
6	Varje besök	Svullnad av karunkel	
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

*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 [419].

- 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 klassas endokrin oftalmopati i mild, medelsvår/svår och synhotande form. Avseende punkt 10 i Tabell 11 bör noteras att en rad på syntavla har olika innebörd beroende på typ av tavla, traditionell linjär Snellen-tavla eller logaritmisk logMAR-tavla [420] varvid den sistnämnda modellen är att föredra då den har samma mätfelsstorlek över hela undersökningsområdet. Medelsvår/ svår respektive synhotande endokrin oftalmopati ICD-10 kodas med U97.2 respektive U97.3.

17.4.2 Extern fotografering

Rekommendationer

- Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten bör referensfoton användas. Sådana finns publicerade [418]. Vårdsnivå ögonsjukvård 1, ØØØ vårdnivå B
- Om möjligt bör externfoto tas vid förstagångsbesök för att stödja bedömning vid uppföljning. 1, ØØØ 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

- Oftalmopatins svårighetsgrad bör bedömas vid varje besök hos ögonläkare där beslut om behandling av endokrin oftalmopati ska fattas. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Bedömningen av svårighetsgrad bör innefatta undersökning av synskärpa, synfält, exoftalmus, korneastatus, synnervsstatus samt ögonmotilitet. 1, 0000 Vårdsnivå B (ögon)
- Bedömningen av svårighetsgrad bör innefatta anamnes kring synpåverkan, smärta i ögat samt påverkan på livskvaliteten 1, 0000 Vårdsnivå B
- Vid påverkan av ögonmotiliteten bör undersökningen utvidgas med ortoptiskt status inkluderande prisma, covertest och motilitetsundersökning 1, 0000 Vårdsnivå B (ögon)

Oftalmopatins svårighetsgrad är av stor betydelse för bedömningen av behandlingsbehovet. Lindrig oftalmopati kräver vanligtvis inte behandling (mer än tårsubstitut) medan medelsvår/svår och synhotande oftalmopati som regel kräver behandling av någon form.

Vid dubbelseende krävs ett ortoptistiskt status med kontroll av synskärpa, skelning och motilitetskontroll. I detta ingår covertest, och prismacovertest för mätning i olika blickriktningar.

Exoftalmus värderas med hjälp av en Hertel exoftalmometer där både proptosen och avståndet mellan temporala orbitakanterna (bas) anges i journaltexten. Det finns både en interindividuell och en etnisk variation vilket gör att Hertelundersökningen följs över tid på en enskild patient. Undersökningen bör göras med samma instrument och samma vårdgivare för att få så liten variabilitet som möjligt i undersökningen.

Synsymtom som talar för synhotande oftalmopati är fr.a. suddseende, förändrat färgseende (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 håll 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 [421, 422]. Bortfallet kan däremot vara av mycket varierande karaktär och även om defekter är vanligare i vissa områden av synfältet [422] 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 endokrin oftalmopati.

Färgsinnesdefekter är ett vanligt fynd vid synnervspåverkan i samband med endokrin oftalmopati [423]. Samtidigt förekommer ärftliga 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.

Pupillundersökning kan eventuellt vara av värde men afferent pupilldefekt kan vara svår att visualisera vid bilateral synnervspåverkan och kan också förekomma utan sådan påverkan [421].

17.4.4 Radiologi

Rekommendationer

- Radiologi bör användas vid ensidiga symtom/ fynd för differentialdiagnostik 1, 0000 Vårdsnivå B
- Radiologi kan användas i utvalda fall som vid synhotande oftalmopati, före orbital dekompression och vid eutyroidism med normalt TRAk 1, 0000 Vårdsnivå B

Endokrin oftalmopati är en klinisk diagnos och radiologisk undersökning är därför inte nödvändigt för att ställa diagnosen. Specifika magnetkamera-sekvenser kan vara värdefulla för att kvantifiera sjukdomsaktiviteten och förutspå svaret på anti-inflammatorisk behandling och utfall av endokrin oftalmopati [14, 424-426]. Magnetkamera (MRI) och datortomografi (DT) kan ge information om graden och distributionen av expansionen av den orbitala vävnaden. Vid inte helt klara fall tex vid ensidiga symtom kan dock radiologisk undersökning vara en viktig del i differentialdiagnostiken. Orbital MRI eller DT orbita är en nödvändighet vid ensidig eller klart asymmetrisk exoftalmus, misstänkt neuropati av nervus opticus, och vid eutyroidism med normal TRAk, medan DT är indicerat före orbital dekompression [14]. DT visualiserar både ben och mjuk vävnad. DT ger en god visualisering av orbitala strukturer pga. naturlig kontrast mellan fett och vattenbaserade strukturer. Nackdelen 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 på grund av ökad kärlteckning vid aktiv sjukdom.

17.4.5 Livskvalitet

Rekommendationer

- GO-QoL bör göras vid debut av Graves sjukdom, vid debut av endokrin oftalmopati, var 6 månad första året och därefter årligen så länge patienten behandlas för ögonen 1, 0000, vårdnivå B
- Både patientrapporterat utfall och kliniskt rapporterat utfall bör följas på varje patient 1, 0000, 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 [14] och den mest adekvata CRO beror på typ av intervention. För medelsvår aktiv endokrin oftalmopati så föreslås för ett vetenskapligt sammanhang att ett sammansatt index av ≥ 2 mm minskning av ögonöppningen, ≥ 1 poängs minskning i en 5-gradig CAS (exkluderande vilovärk, och rörelsesmärta), ≥ 2 mm minskning av exoftalmus, $\geq 8^\circ$ ökning av ögonmuskelrörelse. Förbättring i ≥ 2 av dessa i ena ögat utan att det andra ögat försämrats skulle kunna klassas som en positiv behandlingsrespons [14].

Vi rekommenderar att EQ-5D också följs så att det går att beskriva patienternas upplevelse av hälsa ur ett hälsoekonomiskt perspektiv (se [bilaga 11](#)). Livskvalitetsundersökningar skulle med fördel kunna göras digitalt hemifrån och värderas av kontaktsköterskan. Det är viktigt att införandet av livskvalitetsinstrument 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 samordnad tyreoida- och ögonklinik

Rekommendationer

- Ögonpatienter med medelsvår/svår eller synhotande endokrin oftalmopati bör med fördel skötas på kliniker som har samråd mellan endokrinologer och ögonläkare 1, 0000, vårdnivå C
- Beslut kring intravenös steroidbehandling bör ske på dessa enheter
- Vid medelsvår/svår -synhotande oftalmopati där patienten inte svarar på steroidbehandling eller blir sämre efter avslutad behandling bör remittering ske till universitetssjukvård för diskussion om vidare behandling på oftalmopatirond. 1, 0000, vårdnivå C
- De olika behandlingarna bör föregås av omfattande information och rådgivning för att förklara fördelar och risker. Valet av behandling baseras på evidensbaserad förväntad effekt, säkerhet, kostnadsaspekter, tillgänglighet på läkemedel, möjligheter att ge högspecialiserade terapier, och patientens egna önskemål i ett delat beslutsfattande 1, 0000, vårdnivå B

Endokrin oftalmopati-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 [14, 427]. Misstanke om behov av intravenös steroidbehandling i högdos (2-veckorsschema) och synhotande kirurgisk behandling bör föranleda omedelbar kontakt med multidisciplinära team regionalt (sk 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 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. Synhotande endokrin oftalmopati bör skötas på vårdnivå C inom ramen för specifika tyreoidea-ögon enheter och kontakt bör tas per telefon för att skyndsam handläggning.

All andrahands-behandling inklusive retrobulbär strålbehandling bör handläggas via specifika tyreoidea-ögon enheter på vårdnivå C och om möjlig diskuteras på sjukvårdsregional nivå på MDK. De mest komplexa fallen kan kräva nationell MDK.

17.5 Behandling

17.5.1 Mild endokrin oftalmopati

Se 5.3.3 Mild endokrin oftalmopati och 10.1.2 Ögonaspekter.

Rekommendation

Om sjukdomens påverkan på livskvaliteten är så omfattande att det uppväger riskerna, kan immunomodulerande behandling (aktiv sjukdom) och rehabiliterande kirurgi (inaktiv sjukdom) övervägas efter noggrann information och ömsesidigt beslutstagande även vid mild endokrin oftalmopati 2, ØØØØ, vårdnivå C

Låg dos immunomodulerande behandling vid aktiv sjukdom kan övervägas vid kraftigt nedsatt livskvalitet 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

Vid svår expositionsrelaterad keratopati kan ögonlocksplastik vara aktuellt, tex tarsorafii eller levatorplastik 1, ØØØØ, vårdnivå C

För tårsubstitut se också avsnitt 5.3.3. Många gånger har patienter med endokrin oftalmopati också svår ögontorrhet som ger smärta på grund av uttorkningseffekter på hornhinnan, men också en risk för ögoninfektioner, synförsämring samt ökad ljuskänslighet. Hornhinnans översta lager består av epitelceller och i ett torrt öga kan dessa celler skadas och falla av [428]. 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. Ögondroppar utan konserveringsmedel kan vara att föredra. 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 stamcellslaboratorier. Dessa ögondroppar innehåller inte konserveringsmedel och kan hjälpa till att läka epitelcellerna. De medför på sikt att mängden korneala defekter hos dessa patienter minskar [429]. Det är rimligt att kornea team blir inblandade på dessa patienter, eftersom autologa ögondroppar inte är en etablerad behandling vid endokrin oftalmopati.

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 [14].

17.5.3 Prisma korrektion – glasögon

Många patienter med endokrin oftalmopati besväras av förändrad syn. När synnedsättningen beror på optikusneuropati eller svårsläkt 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 17.5.6.2).

17.5.4 Endokrin oftalmopati med medelsvår/ svår påverkan

17.5.4.1 Första linjens behandling

Rekommendationer

- Måttlig/svår endokrin oftalmopati bör skötas på enheter med stor erfarenhet av både den endokrina och den oftalmologiska delen av sjukdomen 1, 0000 vårdnivå C
- CAS $\geq 3/7$ med pågående aktiv inflammation utgör skäl till diskussion om steroidbehandling särskilt om det parallellt finns en kraftigt påverkad livskvalitet eller

svårighetsgrad. Behandlingen bör ges tidigt i förloppet när man kan hindra en försämring av sjukdomsutvecklingen 1, 0000 vårdnivå C

- Beslutet om patienten anses vara i behov av behandling med steroider kan var svårt och bör ske efter diskussion mellan ögonläkare och endokrinolog 1 0000 vårdnivå C
- Patienten bör värderas avseende risk för osteoporos vid steroidbehandling och därför bör bentäthetsmätning övervägas
- Vid medelsvår 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 0000 vårdnivå C
- 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, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000, vårdnivå C
- 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 andra linjens behandling. 1, 0000 vårdnivå C (se avsnitt [17.5.4.2](#))
- Behandlande läkare bör noggrant följa varje patient som får glukokortikoider för att avgöra respons på behandlingen, samt värdera graden av biverkningar. När biverkningarna överväger nyttan bör annan immunomodulerande behandling övervägas alternativt vaksam övervakning. 2, 0000, vårdnivå C
- Iv steroidbehandling kodas med DT016

Det är ögonläkaren som avgör indikation för första linjens behandling 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 är förstahandsbehandling vid medelsvår/ svår endokrin oftalmopati [14]. Vita blodkroppar, leverenzym, glukos, och hepatitprover kontrolleras före start av behandlingen för att värdera ev kontraindikationer och risk för infektioner. Nyligen genomgånga virala hepatiter, signifikant leverdysfunktion, allvarlig hjärt- och kärlsjukdom och psykiatriska sjukdomar utgör kontraindikationer, medan diabetes och hypertoni ska vara välkontrollerad [14].

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 respektive 500 mg metylprednisolon intravenöst under 6 + 6 veckor (totaldos 7,5 g) vilket har visat sig fungera bättre framför allt vid dubbelseende [561]. Totaldosen bör inte gå över 8 g iv metylprednisolon då risken för allvarliga leverbiverkningar ökar kraftigt. Sällan behöver högre dos än en kumulativ dos på 6 g ges. 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, svårighetsgrad och livskvalitet (GO-QoL).

Mellan 50–80% svarar på den iv glukokortikoidbehandlingen, men behandlingen leder sällan till ett helt tillfredsställande resultat [14, 430]. 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 andra linjens behandling. Graden av svårighetsgrad avgör också om man redan under metylprednisolonbehandlingen lägger till andra linjens behandling – 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.

Patienten bör [värderas för risk för osteoporos enligt Läkemedelsverkets rekommendationer \(pdf\)](#) 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 [431]. Perorala steroider kan dock användas om det blir opraktiskt för patienten att komma för injektion en gång per vecka, eller om patienten är svårstucken. Enligt de nya EUGOGO riktlinjerna så används 1 mg/kg/dygn av per oral steroid med successiv nedtrappning med 5–10 mg till utsättning efter 4–6 månader [14]. Beakta risken för sekundär binjurebarkssvikt och glöm inte osteoporosprofylax. Om ingen effekt av per oralt kortison bör det trappas ut så snabbt som möjligt med hänsyn taget till ev. binjuresuppression. Effekten bör utvärderas efter 3–4 veckor. Patientinformation bör ges vid endokrin oftalmopati se kapitel 24.

17.5.4.2 Andra linjens behandling – Immunomodulerande läkemedel

Rekommendationer

- I situationen när patienten inte svarar på 12-veckors- 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
- I situationen när patienten inte svarar på 12-veckors- schemat med iv steroid, eller får biverkningar av steroid som omöjliggör fortsatt sådan behandling och har en moderat aktiv sjukdom rekommenderas i första hand någon form av mycophenolat. 2, ØØØØ vårdnivå C
- Mycophenolat alternativt metotrexat bör användas som kortisonsparande behandling. 1, ØØØO vårdnivå C

- Patienter som svarat på 12-veckors- schemat med iv steroid, men får ett återfall kan få antingen ytterligare en individuell iv steroidkur (obs ej totaldos över 8 g), alternativt per oral kortison med steroidsparande eller tocilizumab (om inflammationsgraden är hög) 2, 0000, vårdnivå C
- Andra linjens behandling bör om möjligt diskuteras på sjukvårdsregional MDK. 1, 0000, vårdnivå C

Immunosuppressiva läkemedel som andrahandssterapi 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 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 läkemedel som har tyngst evidens för att kunna övervägas för andrahandsbehandling av medelsvår och svår endokrin oftalmopati [432-435].

På regionsjukhus 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 sjukvårdsregional 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 endokrin oftalmopati bör samarbete ske med läkare på regionsjukhusets endokrinmedicinska enhet. Här kan de specifika tyreoida/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 förses med patientinformation, se kapitel 24.

17.5.4.2.1 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 [436, 437]. 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 [436]. Det finns även beskrivningar av patienter med optikuspåverkan som fått bättre syn efter behandling med Tocilizumab [437, 438]. Rapporterna är dock få och åtgärden vid optikuspåverkan bör i första hand vara kirurgisk (orbital dekompression, se kapitel 17.5.2) om inte högdos iv steroider i intensivschema hjälper.

Tocilizumab ges intravenöst i dosen 8 mg/kg var fjärde vecka vid fyra tillfällen [436]. Eftersom behandlingen kan leda till att patienten drabbas av allvarlig infektion ska nyttan av behandlingen noggrant vägas mot riskerna.

17.5.4.2.2 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 kontroversiell. Två randomiserade studier har delvis visat motsägelsefulla resultat [36, 439], något som eventuellt kan förklaras med att man inkluderat olika patientpopulationer. Slutsatsen vid jämförelse av studierna är att rituximab kan vara aktuellt att överväga som andrahandsbehandling vid tidig sjukdom [432]. Behandlingseffekten har i en av de randomiserade studierna påvisats framför allt på mjukdelsödem [36]. I de mindre icke-randomiserade behandlingsstudierna [440-444] 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 [36].

Eftersom man har observerat att optikuspåverkan har kunnat utvecklas efter insatt behandling med rituximab, finns det en generell rekommendation att inte använda rituximab vid hotande optikuspåverkan [10]. Behandlingseffekten av rituximab kan sammantaget inte anses vara helt säkerställd, särskilt inte i senare sjukdomsskede (>9 månader). Slutsatsen vid jämförelse av studierna är att rituximab endast kan vara aktuell att överväga som andrahandsbehandling vid särskilt tidig sjukdom och i första hand Tocilizumab. Svenska data kommer att publiceras inom ett år.

17.5.4.2.3 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 [445]) eller som tilläggsbehandling till steroidbehandling (mycophenolate natrium [446]). 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 [14].

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 [445, 446]. Tabletterna tas i samband med måltid för att öka den gastrointestinala toleransen. Riskerna med infektion, lever och njurpåverkan bör vägas mot eventuell nytta med behandlingen. Rutiner för blodprovskontroller är viktiga att följa under behandlingen.

17.5.4.2.4 Metotrexat

Metotrexat, 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 [447-449].

Metotrexat har getts i studierna i en dos på 7.5–20 mg per vecka. Observera att Metotrexat ges endast en gång per vecka och att folacin ska ordineras en tablett/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.

17.5.4.2.5 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 [450]. 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 Andra linjens behandling- retrobulbär strålbehandling

Rekommendationer

- Retrobulbär strålbehandling är ett alternativ som andra linjens behandling framför allt vid dubbelseende 2, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000 vårdnivå C
- 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, 0000, vårdnivå C
- Åtgärds kod DV071 bör anges vid retrobulbär strålning

Retrobulbär strålning har i flera randomiserade kliniska prövningar (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 potentiella 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 [14]. 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 [451]. Milda och övergående försämring kan ses av ögonsymtomen parallellt med retrobulbär strålning. Därför ges parallellt en låg dos av oral prednisolon.

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 cancertgenetiska risker och inte heller till patienter med opticuskompression (DON) eller trånga förhållanden i apex.

17.5.5 Synhotande endokrin oftalmopati

17.5.5.1 Antiinflammatorisk behandling

Rekommendationer

- Vid oftalmopati med optikuspåverkan påbörjas behandling så snart som möjligt och man bör i tidigt skede ta kontakt med regionklinik 1, 0000, vårdnivå C
- Vid synhotande endokrin oftalmopati är förstahandsbehandling infusion med högdos Solumedrol under 1–2 veckor 1, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000 Vårdnivå D
- Om förbättring vid kontroll efter 1 vecka, fortsatt 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 0000, vårdnivå C
- Uttalad korneal påverkan ska föranleda snar kirurgi liksom nylig ögonglobs-subluxation 1 0000, vårdnivå D

Synhotande endokrin oftalmopati är ett akut tillstånd som kräver omedelbar behandling. Försämrade syn kan uppstå till följd av optikuspåverkan, korneala sår och i ovanliga fall subluxation av ögonbulben. Högdos steroidbehandling sker genom metylprednisolon ex. Solu-Medrol 0,5–1 g/dag iv i 3 dagar antingen konsekutivt eller var annan dag under två på varandra följande veckor [14]. Var annandagsbehandlingen är att föredra [14]. 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 optikuspåverkan som inte svarar på iv glukokortikoid 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 [14]. 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 utgången 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.

Det är viktigt med information till patienten både vid start av behandlingen och vid 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 endokrin oftalmopati och där enbart smörjande salva ev i kombination med fuktkammare inte ger tillräcklig effekt, kan sutur tarsorafi eller semipermanent tarsorafi användas för att skydda kornea vid korneala ulcerationer eller korneal nedbrytning [14]. Även övre ögonlocksfrörlängning 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 17.5.5.2.

17.5.5.2 Subakut dekompression vid opticuspåverkan

Rekommendationer

- Då synhotet inte undanröjts med hög dos steroider bör omedelbar kontakt tas med orbitakirurg med adekvat kompetens för orbital dekompression 1, ØØØØ Vårnivå D
- Ingreppet bör genomföras snarast 1, ØØØØ Vårnivå D
- Information till patienten i denna utsatta situation bör lyftas fram 1, vårdnivå C
- 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 ordinerar av patientens ordinarie ögonläkare i samråd med endokrinolog i på tyreoida-ögon enheter (vårnivå C).

Orbital dekompression utförs på ett fåtal ställen i landet och kirurgen behöver en DT orbita för att kartlägga benstrukturerna samt ett fullständigt synstatus som inkluderar foton, exoftalmometri, CAS, svårighetsgrad, synfunktion och fullständig anamnes avseende aktuellt hälsotillstånd, behandling av tyreoidasjukdomen och genomgångna behandlingar för ögonen. Ofta görs en medial dekompression, men en helhetsbedömning görs utifrån patientens status och DT 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 DT av orbita och diskutera möjligheten att gå vidare med orbital dekompression. Särskilt har patienter med uttalad ögonmuskelförtjockning i apikala orbita och stas i vävnaden begränsad effekt av immunosuppression, men kan bli hjälpta av en orbital dekompression [391].

17.5.5.4 Fortsatt behandling

Rekommendation

Uppföljning bör ske efter 1 vecka för synkontroll och vidare beslut om behandling 1, 0000
Vårdsnivå C

Efter en subakut dekompression följs patienten upp hos inremitterande klinik (vårdsnivå 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 rekonstruktiv 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

Rekommendation

- Orbital dekompression i proptosreducerande syfte kan göras när den endokrina oftalmopatin är inaktiv och proptos, ögonlocksretraktion och ögonrörlighet varit stabilt i minst 6 månader 1, 0000 Vårdsnivå D
- Orbital dekompression kodas som CAC20 (lateral), CAC30 (medial) och CAC44 (kombinerad)

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 den inflammatorisk fasen av endokrin oftalmopatin avklingat och proptos, ögonlocksretraktion och ögonrörlighet (svårighetsgrad 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 extirperas för att få ögat att sjunka tillbaka till mer normal position i ögonhålan. Om endokrin oftalmopatin 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 samråd med patienten och beror på önskad proptosreduktion i kombination med faktorer som kan påverka förväntad effekt.

17.5.6.2 Skelningsoperation

Rekommendationer

- Vid kliniskt signifikant ögonmuskelpåverkan med diplopi kan såväl prismakorrektion som ögonmuskelkirurgi vara aktuell. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Indikation är diplopi där prismakorrektion inte anses tillräcklig 1, 0000 Vårdsnivå B
- Eventuell tvångshuvudhållning bör beaktas 1, 0000 Vårdsnivå B
- Ögonmuskelstatus bör ha varit stabilt i minst 6 månader och sjukdomen bedömas vara i ett inaktivt skede 1, 0000, vårdnivå B
- 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 abduction och inåtskelning till följd. Därefter följer myopati av rectus superior och minst vanligt är att musculus rectus lateralis påverkas [452].

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 tas. Om retrobulbär strålbehandling, orbital dekompression eller peroral steroidbehandling är aktuell ska sådan behandling genomföras före muskelkirurgin, vilken i sin tur görs före eventuell ögonlockskirurgi. Först görs ev. dekompression.

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 symtom. Remiss till större ögonklinik kan bli aktuellt beroende på tillgång till erfaren ortoptist respektive skelningskirurg.

17.5.6.3 Ögonlocksoperation

Rekommendation

Förändringar på ögonlocken sekundärt till endokrin oftalmopati 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 endokrin oftalmopati, däremot inte de som bedöms bero på normalt åldrande. Vid svår gränsdragning mellan dessa två rekommenderas att beslut tas som konsensus av flera läkare genom diskussion vid rond på region eller universitetssjukhusnivå. 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 Tyreostatika på indikationen endokrin oftalmopati (efter radioaktivt jod eller kirurgi)

Rekommendation

Tyreostatika kan övervägas vid endokrin oftalmopati även om det inte finns en aktiv hypertyreos i botten 2, Ø○○○, vårdnivå B

TRAk nivån korrelerar ofta till aktiviteten i ögonen [453] och det är sannolikt att TSH receptorn är involverad i patogenesen av endokrin oftalmopati. Under tyreostatika minskar också TRAk – men det råder oklarheter kring om detta är en direkt immunmodulerande effekt av tyreostatika eller är en effekt av att hypertyreosen kommer under kontroll. I den initiala fasen av Graves sjukdom dominerar Th1 immunsvaret som medieras av Th1 lymfocyter främst genom interleukin 2 och interferon gamma. Initialt vid Graves sjukdom frisätts kemokiner inne i tyreoidean, vilket rekryterar lymfocyter in i sköldkörteln. Dessa producerar kemokiner lokalt som sedan frisätts till blodet. Vid Graves sjukdom i den hypertyreoida fasen är kemokinnivån förhöjd och behandling med tyreostatika minskar den till skillnad från vid toxisk knölstruma där det ses ringa förhöja kemokiner och ingen effekt av tyreostatika, vilket tolkats som att tyreostatika kan ha en immunmodulerande effekt och underlättar switchen av Th1 till Th2 i immunsvaret. Också vid endokrin oftalmopati dominerar Th1 immunsvaret [454], i varje fall initialt.

I Sverige finns en lång tradition om att använda tyreostatika enkom på indikationen endokrin oftalmopati (utan parallellt syfte att kontrollera en hypertyreos) om TRAk är förhöjt just på grund 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 tyreostatika 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 tyreostatika vid endokrin oftalmopati.

17.5.7.2 Målnivå för TSH

Rekommendation

Målvärde för TSH vid stabil levotyroxin substitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) -2,0 mIU/L. För ögonpatienter med endokrin oftalmopati gäller 0,4–1,0 mIU/L (när sjukdomen inte är aktiv längre kan samma målvärde som för icke ögonpatienter användas). 1, ØØ○○, vårdnivå B

Eftersom TSH receptorn är det starkaste immunologiska antigenet vi känner till vid endokrin oftalmopati, anses det negativt att TSH glider uppåt, även inom det normala referensområdet. Därför rekommenderar vi att TSH ligger inom det lägre delen av referensområdet. 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 [283].

17.5.7.3 Tyreoidektomi

Rekommendation

Tyreoidektomi bör övervägas vid medelsvår/svår eller synhotande endokrin oftalmopati 1, 0000 vårdnivå B

Enligt ETA och EUGOGO internationella guidelines från 2016 [10] och EUGOGO från 2021 [14] anses varken tyreostatika eller tyreoidektomi påverka naturalförloppet vid endokrin oftalmopati.

Emellertid så har en retrospektiv fall-kontroll studie visat att tyreoidektomi inaktiverar ögonen snabbare jämfört med fortsatt tyreostatika behandling även om slutresultatet blir detsamma [455]. 2018 publicerades dock ett studieprotokoll på en prospektiv randomiserad kontrollerad studie som kommer att värdera utfallet avseende endokrin oftalmopati om patienten genomgår tyreoidektomi kontra fortsatt tyreostatika-behandling [456]. Rationalen är att det kan vara en fördel att ta bort så mycket som möjligt av TSH antigenet och den retning de intrathyroideala 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 endokrin oftalmopati. Dessutom vill vi minimera risken för recidiv.

17.5.7.4 Radioaktivt jod

Se också 10.1.2 Ögonaspekter.

Rekommendation

Radioaktivt jodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 0000 vårdnivå B

Radioaktivt jod har visats medföra en viss ökad risk för utveckling av endokrin oftalmopati [38, 39] framför allt hos patienter som inte tidigare uppvisat endokrin oftalmopati [39]. Denna risk är ytterligare ökad om patienten röker. I gruppen som redan har en medelsvår/svår eller synhotande aktiv endokrin oftalmopati avråder vi från behandling med radioaktivt jod.

17.5.8 Antirökbehandling

Se 6.1 Rökning och 17.3 Riskfaktorer.

17.5.9 Psykosocialt stöd

Rekommendation

Patienter med påtaglig endokrin oftalmopati bör bedömas avseende 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 behandlingsalternativ för och nackdelar ska uttryckligen diskuteras. Hur man svarar på terapin kan inte förutsägas. Patienten ska vara medveten om att ytterligare medicinsk och/ eller kirurgisk 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 endokrin oftalmopati 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 [457]. Sjukdomsspecifika frågeformulär kan också användas före och efter behandling som orbital dekompression [458]. 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 [459]. Osäkerhet om framtiden också spela en roll [460].

17.6 Utremittering från specialiserad vård

Rekommendation

Efter medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati bör utremittering ske till primärvården från endokrinmedicin när sjukdomen är stabil, inaktiv och inte kräver ytterligare åtgärder än eventuell levotyroxin-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 symtom är stabila och inga ytterligare åtgärder behövs utöver att följa en kronisk levotyroxinbehandling.

17.7 Vårdorganisation

Primärvården identifierar och remitterar patienter med endokrin oftalmopati, ger råd om tårersättning, rökstopp och beskriver svårighetsgraden av endokrina oftalmopati i remissen till specialiserad enhet. Endokrinmedicin tar emot patienten primärt om samtidig hypertyreos/hypotyreos 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 tyreoida-ögon enheter. Vid behov av diskussion kring

andra linjens behandling är sjukvårdsregional MDK att föredrag och i mer komplexa fall på nationell MDK (vårdsnivå D). Då den endokrina oftalmopatin blivit inaktiv och ytterligare korrigerande kirurgi behövs kan patienten även följas hos endokrinolog inom vårdsnivå B. Vid färdigbehandlad lugn stabil endokrin oftalmopati sker överflyttning till primärvården. GO-QoL följs genom hela vårdförloppet och patienten har sin kontaktsköterska genom hela specialistvårdförloppet. Då patienten flyttas upp till vårdsnivå C tar kontaktsköterska med kompetens inom denna typ av ögonsjukdom över. Den endokrina handläggningen flyttas då också upp till vårdsnivå C.

Ur ett patientperspektiv: Att bli sedd utifrån de individuella behoven av stöd i koordinering mellan olika enheter och vårdsnivåer 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 forskning för nya mätmetoder av synpåverkan, som enbart inte beskriver synnedsättning. Medicinskt 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 kompetens. 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.

18. Pretibialt myxödem

Pretibialt myxödem är en ovanlig hudmanifestation vid autoimmun tyreoidesjukdom [461]. Vanligast ses den vid Graves sjukdom och är då oftast associerad med samtidig oftalmopati [462, 463]. I en studie av patienter med Graves sjukdom påvisades pretibialt myxödem hos 13% av patienterna med svår oftalmopati [464, 465].

De patofysiologiska mekanismerna vid pretibialt myxödem är mindre väl klarlagda. Hög halt av TRAk och lång sjukdomsduration ökar risken för pretibialt myxödem [466-468]. 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 ärrmärken orsakade av tidigare brännskada eller kirurgi [469, 470].

Lesionerna är vanligen asymtomatiska och endast kosmetiskt misspydande. 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 [462, 466]. 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 dermatopati ses glukosaminoglykaner i dermis och subkutan vävnad [466]. Dermatopatin 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-skin.

Utbredningsområden är vanligen symmetriska. Pretibialt myxödem skiljer sig från annan underbenssvullnad genom att den är "non-pitting" och inte heller ses pittingödem vid anklar [462, 466]. Utredning med hudbiopsi är ej indicerad om man har typiskt utseende och samtidig oftalmopati [466]. 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 mildt 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 [471]. 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 ödem och lindrar obehag. Endast i

undantagsfall 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 dermatopati 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 dermatopati verkar ha större betydelse för långtidsutfallet jämfört vilken behandling som givits [462].

19. Långtidskonsekvenser av hypertyreos

19.1 Kvarstående mentala symtom

Mentala symtom såsom exempelvis irritabilitet, gråtmildhet och hjärntrötthet kan kvarstå under lång tid vid Graves sjukdom. Om dessa symtom kvarstår trots normalisering av hormonfunktionen och det har funnits adekvat tid för återhämtning bör följande beaktas vid dialog med patienten:

- Att kvarvarande mentala symtom ibland tillhör sjukdomsbilden. Oftast avtar symtomen gradvis men det kan ta tid. Det mesta tyder på att man kan må bra igen på sikt.
- Att irritabilitet och gråtmildhet kan behandlas med låg dos av antidepressiv medicin om behov finns.
- Att genom frågeställningar karaktärisera och öka patientens förståelse för sitt hälsotillstånd. Rör det sig om mental fatigue, ångest, depression? Rör det sig om en begränsning utgången från ögonen? Är patienten tyreoidektomerad?

Ge generell patientinformation om:

- Strategier vid hjärntrötthet för bättre hushållning med energin. Se kapitel omvårdnad samt www.brainfatigue.se
- Strategier avseende kost, fysisk aktivitet, återhämtning och att planera sin vardag för att hitta balans mellan aktivitet och vila (se kapitel 24)
- Att symtomen kan fluktuera och att man behöver förhålla sig till det
- Rehabilitering och stöd vid koncentrations- och minnesproblem
- Vart patienten kan vända sig om symtomen förvärras

19.2 Endokrin oftalmopati

Endokrin oftalmopati har en påverkan på livskvaliteten, även vid mild sjukdom [14] och medför signifikanta effekter både avseende direkta och indirekta kostnader i både sjukvården och samhället [14, 396]. Behandlingseffekten är ofta begränsad och livskvaliteten (QoL) är vanligtvis påverkad under lång tid. Livskvaliteten är nedsatt hos patienter med Graves sjukdom men den är ofta ännu mer nedsatt hos de patienter som utvecklar endokrin oftalmopati [127, 472-480]. Det gäller även i jämförelse med andra sjukdomar [472] såsom hjärtsvikt, diabetes eller emfysem [458, 472, 475] samt andra misspyrdande tillstånd [481]. I en studie av patienter som behandlats för endokrin oftalmopati rapporterade 61% av patienterna att deras ögonutseende inte hade normaliserats, 51% upplevde att deras ögonutseende var abnormt och 37% var missnöjda med sitt ögonutseende [457]. Patienter med endokrin oftalmopati tenderar dessutom att i högre grad vara representerade i självmordsstatistiken [482], vilket understryker vikten av varje åtgärd som kan förbättra livskvaliteten. Här finns ett viktigt arbete för teamen runt patienten såsom kontaktsjuksköterska se 17.2, 23.2, rehabiliteringsteam se 19.3 och kombinerade tyreoida-ögon enheter se 17.4.6.

19.2.1 Påfrestning att ha begränsad synfunktion avseende trötthet och funktion

Rekommendation

En nedsatt ögonfunktion är tröttande och patienten behöver hushålla med sin energi
1, Vårdsnivå A

Att ha nedsatt ögonfunktion innebär att mer energi går åt för att få en dag att fungera. Att växla uppgifter är viktigt samt att kunna ta vilopauser. Många upplever sig också mer trötta efter ett ögonansträngningspass och för en del innebär detta en funktionsnedsättning i förhållande till ett heltidsarbete. Behov av sjukskrivning bör bedömas vid specialiserad ögonenhet. Patienter kan ha nytta av liknande råd som angivits vid hjärntrötthet.

Patientansvaret avseende sjukskrivning för endokrin oftalmopati ligger primärt hos den specialiserade ögonenheten, men vid behov av rehabiliteringsinsatser så bör samverkan ske med primärvården. En sjukskrivning till följd av endokrin oftalmopati kan bli långvarig och beslutsstöd saknas dessutom för Försäkringskassan, så det är viktigt med en tydlig rehabiliteringsplan. Planeringen genomförs tillsammans med arbetsgivare, Försäkringskassan samt representanter för vården. Även om ögonproblemen är det största besväret för patienten föreligger en rad andra faktorer som är viktiga för patientens samlade möjlighet att utföra arbete och här krävs en samverkan mellan ögonsjukvården och primärvården. För att vidmakthålla funktion och inte hamna utanför sin arbetsplats är det ofta klokt att stödja patienten till deltidsarbete, vilket kan underlättas av anpassningar på arbetsplatsen.

19.2.2 Egenvård

Rekommendationer

- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 000, vårdnivå A
- Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 000, 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 lindring vid användning inomhus. Många förordar glasögon som minimerar ljusinsläpp både uppfifrån och från sidorna. Den periorbitala svullnaden beskrivs ofta som värst på morgonen och beror sannolikt på det vågräta läget nattetid. Det rekommenderas att höja huvudändan något på sängen för att minska svullnaden i ögonen i förhållande till resten av kroppen. Vid exoftalmus eller ögonlocksretraktion förekommer det att ögonlocken inte kan sluta helt tätt s.k. lagoftalmus. Om detta föreligger och patienten samtidigt har oförmåga att skydda hornhinnan via Bells fenomen (dvs vända iris uppåt eller nedåt när hen sover) så kan hornhinnan drabbas av uttorkningseffekter. Patienten vaknar då 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 lagoftalmus påvisas så kan patienten vara hjälpt av att tejpa ögonen på natten alternativt använda simglasögon för att öka fuktigheten. Från ögonkliniken kan patienten få en så kallad fuktig kammare som kan tejpas på ögat/ögonen nattetid.

Generellt avrådes från justering av glasögon tills den endokrina oftalmopatin är stabil (se 17.5.3).

19.3 Rehabilitering

Rekommendationer

- En rehabiliteringsplan som innehåller bedömning, mål, åtgärder och utvärdering bör göras 1, 0000, vårdnivå A, men kan initieras på vårdnivå B
- En parallell försäkringsmedicinsk bedömning bör göras 1, 0000, vårdnivå A
- Vid komplexa behov bör en samordning ske av rehabiliteringsåtgärderna mellan professioner, verksamheter, huvudmän och andra aktörer 1, 0000, vårdnivå A
- Kodning för upprättande av rehabiliteringsplan AW020, utvärdering av rehabiliteringsplan AW024, Upprättande av sjukskrivnings- och rehabiliteringsplan för återgång i arbete eller annan sysselsättning DV077

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 utgåendet från patientens upplevda förmåga, behov och intressen [483].

Enligt Socialstyrelsens definition [484-486] 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 samtliga vårdnivåer samverka för patientens bästa. Ett systematiskt arbetssätt ökar möjligheterna till samordning, kommunikation och resurseffektivitet med utgångspunkt från patientens behov. Processen dokumenteras i en rehabiliteringsplan. Planen är också en viktig del i Patientkontraktet.

En rehabiliteringsplan ska:

- Vara personcentrerad och upprättas individuellt
- Innehålla mål för patientens behandling
- Beskriva planerade behandlingsinsatser, både från vården och patienten
- Innehålla en värdering av sjukskrivningsbehov

När rehabilitering inleds görs en bedömning utifrån funktionsnedsättningar, aktivitetsbegränsningar och delaktighetsinskränkningar. Rehabiliteringen avslutas när rehabiliteringsplanens mål är uppfyllda och den överenskomna tidsperioden uppnåtts. Rehabiliteringen kan också avslutas om målen inte

kan uppfyllas med ytterligare rehabiliterande åtgärder. Vid kronisk sjukdom kan upprepade bedömningar göras kring patientens rehabiliteringsbehov. Bedömningarna är ofta komplexa. Rehabiliteringsprocessen sammanfattas i den generiska modellen för rehabilitering [483]

<https://kunskapsstyrningvard.se>

19.3.1 Inriktning vid nyinsjuknande av hypertyreos

Vid ett nyinsjuknande av hypertyreos uppstår en lång rad symtom som nedsätter funktionsförmågan hos en individ. Erfarenheten talar för att de allra flesta patienterna återhämtar sig väl inom 3 månader och dessa patienters sjukskrivning kan omhändertas av den behandlande läkaren.

De patienter som inte återhämtar sig inom 3 månader har större behov av hjälp och en initiering av rehabiliteringsinsatser bör ske för att optimera möjligheterna för patienten att återfå sin funktions- och arbetsförmåga. En försäkringsmedicinsk bedömning bör göras.

Socialstyrelsen har utformat ett försäkringsmedicinskt beslutsstöd [487] i vilket man särskiljer 'ny tyreotoxikos' och 'svår tyreotoxikos'. Vid 'ny tyreotoxikos' är rekommendationen sjukskrivning på 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 då bör överväga arbetsanpassning. 'Svår tyreotoxikos' innebär kraftiga symtom och/eller att de behandlingsmetoder som står till buds för individen kommer till korta. Det finns patienter 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.

Målet med rehabiliterande insatser är att återfå patienten i arbete eller till ett vardagsliv med delaktighet, tillgänglighet och tillfredsställelse. Där återgång i arbete är aktuellt kan i vissa fall ett samarbete med företagshälsovården ske. Arbetsgivaren har ansvaret att möjliggöra arbetsåtergång. Om patienten inte kan återgå till arbete inom överskådlig tid (oftast inom 12 månader) kan remittering ske till enhet där tillgång till multiprofessionellt team finns. En medicinskt specialiserad rehabiliteringsenhet, med tillgång till multiprofessionellt team besitter kompetens för långvariga medicinska och psykiska besvär. Målet för dessa rehabiliteringsenheter är att utreda, ringa in problemen och behandla patienten samt även bidra med kunskap, strategier och förmåga att hantera livssituationen mer gynnsamt. Syftet är att främja långsiktig återhämtning och att minimera psykiskt lidande. En specialiserad rehabiliteringsenhet gör också vid behov en specifik bedömning av arbetsförmågan och står för koordinering av hälso- och sjukvårdens insatser i dess olika vårdnivåer samt kan i förekommande fall vara en kontakt för andra aktörer såsom arbetsgivare, Försäkringskassan och Arbetsförmedlingen.

För patientinformation vid långtidseffekter av Graves sjukdom se kapitel 24.

19.3.2 Inriktning vid endokrin oftalmopati

Patienter med endokrin oftalmopati har sällan en så allvarlig synnedsättning att Syncentral behöver konsulteras. Primärvårdens rehabiliteringsenheter har ett brett helhetstänkande och möjlighet att ge råd om anpassning av hemmet utifrån en funktionsnedsättning. En individuell kartläggning bör

ligga till grund för råd och anpassningar som exempelvis kan röra sig om belysning, placering av möbler och föremål, taktill uppmärkning i hemmet (t ex spisvred, lådor, annat) samt föra resonemang om de olika skärmar som används. Företagshälsovården kan också vara ett komplement i en anpassning av arbetsplatsen.

19.3.2.1 Hjälpmedelsbehov

Rekommendation

Patienter med dubbelseende bör träffa en ortoptist 1, 0000, vårdnivå B

Vid dubbelseende kan en ortoptist bidra med ett ortoptistiskt status samt prismetillpassning. Ofta handlar det om att ge information om varför rörligheten är begränsad i vissa blickriktningar, samt som eventuell behandling vid dubbelseende hjälpa till med prisma eller "sjörövarlapp" där prismakorrektion inte är möjlig. "Sjörövarlappar" kan inköpas på apoteket som egenvård.

Syncentralen tar emot patienter med en bästa synskärpa på 0,3 och därunder. Därifrån kan patienterna få ta del av hjälpmedel som underlättar eller kompenserar. Remiss behövs oftast från ögonläkare.

Vid ljuskänslighet kan hjälpmedel som är ljusdämpande eller kontrasthöjande hjälpa patienten. Det kan handla om specialglasögon, datorfilterskydd, klockor med mera. Patienter som har ett omfattande problem bör få hjälp att vidare undersöka de möjligheter som tillhandahålls hos hjälpmedelscentral eller syncentral. Det finns även produkter i kommersiella butiker som kan vara behjälpliga, exempelvis optiker som kan bistå med olika sorters filter.

19.3.2.2 Psykosocialt stöd

Rekommendation

Patientens kontaktsköterska på endokrinmedicin följer också för patienten inom ögonsjukvården 1, vårdnivå C

För patienter med en omfattande funktionsnedsättning till följd av endokrin oftalmopati har kontaktsköterskan en viktig roll. För dessa patienter krävs ett omfattande samarbete mellan endokrinolog, ögonläkare och berörda professioner i primärvården, dessutom påverkar sjukdomen arbete, relationer och merparten av livets delar. För patienten är det ofta svårt att hålla reda på allt och navigera genom besök, regler, förslag, goda råd, livsstilsförändringar, behandlingar, biverkningar och så vidare. Kontaktsköterskan bör därför vara väl förtrogen med risken för psykiatrisk pålagrad sjuklighet liksom den ökade risken för suicid som föreligger i patientgruppen [482]. Kontaktsköterskan finns som ett stöd för patienten och kan lyfta frågeställningar till de berörda i teamet runt patienten.

19.3.2.3 När patienten inte får köra bil

Alla har ett eget ansvar och man ska inte köra bil om man inte upplever att man är säker i trafiken. Ofta har man lättare att bli bländad vid endokrin oftalmopati och det kan vara svårt att köra i mörker.

Enligt lagen får man inte köra bil om man ser dubbelt inom 30 grader. Om man får prismetillpassning och ser enkelt med denna prisma får man köra bil. Det krävs minst 0,5 i visus (två ögon). Nydebuterat enkelseende (med ena ögats visus $<0,3$) kräver 6 månader väntetid innan man kan köra bil igen. Om man är förare inom ett arbete med tung lastbil och buss krävs visus 0,8 och minst 0,1 på sämsta ögat.

Färdtjänst kräver en funktionsnedsättning på minst 3 månader.

Man kan få resor till arbetet beviljade via Försäkringskassan (ansökan om arbetsresa i stället för sjukpenning).

20. Läkemedelsorsakad hypertyreos

20.1 Jodinhållande läkemedel

Rekommendationer

- Jodinducerad hypertyreos motiverar inte rutinmässig tillförsel av tyreostatika 1, 000, vårdnivå B
- Tyreostatika ges beroende på svårighetsgraden av hypertyreosen och underliggande sjukdomar hos patienten 1, 000, vårdnivå B
- 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, 000, vårdnivå B

Tillgång till jod är nödvändigt för en normal tyreodeafunktion. Det rekommenderade dagliga intaget av jod för icke-gravida individer är 150 ug [488]. Tyreodeans 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. Först när nivåerna av jodid normaliserats i körteln återupptas tyreodeahormonsyntesen. 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) [301].

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 [301]. Men även tillförsel av jodinhållande 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 tex obstetrik, för behandling av dermatologiska tillstånd och som en delkomponent i slemlösande preparat. Även dessa läkemedel kan medföra störningar av tyreodeafunktionen.

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 tyreodeasjukdom från tyreoidit, men skintigrafi visar ofta ett lågt upptag till följd av jodexponering, som också hämmar upptaget av technetium. Skulle en skintigrafi utföras på en patient med misstänkt Graves sjukdom eller autonom tyreodeasjukdom och befinnas vara oväntat lågt och anamnesen avseende jodexposition är oklar kan eventuellt jod i urinen bestämmas [489].

Ifall jodtillförseln avbryts är jodinducerad hypertyreos självbegränsande och varar 1–18 månader, dock sällan mer än 3 månader. Underliggande multinodös tyreoidasjukdom 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 tyreoida [490].

Kronisk jodbrist ökar prevalensen av multinodös tyreoidasjukdom och jodtillförsel till patienter från sådana områden har traditionellt associerats med ökad uppkomst av jodinducerad hypertyreos [325].

I en studie från Tyskland av 788 patienter som genomgått koronarangiografi utvecklade 0.25% overt hypertyreos [491]. I två andra studier av patienter som erhållit jodkontrastmedel utvecklade 2 respektive 1,9% subklinisk hypertyreos [492, 493]. 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 [494].

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 kapitel 20.2). Om möjligt ska ytterligare jodtillförsel undvikas.

20.2 Amiodaroninducerad tyreotoxikos

Rekommendationer

- Akuta åtgärder bör vid amiodaroninducerad tyreotoxikos (AIT) återkommande övervägas, speciellt hos äldre patienter och/eller vid en nedsatt vänsterkammarfunktion. 1, 000, vårdnivå B
- Patienter med AIT och försämring av vänsterkammarfunktionen eller uttalad underliggande hjärtsjukdom och patienter med medikamentellt behandlingsrefraktär tyreotoxikos, bör utan fördröjning diskuteras avseende total tyreoidektomi i ett multidisciplinärt team bestående av endokrinolog, kardiolog, anestesilog och erfaren endokrinkirurg. 1, 000, vårdnivå C
- AIT hos patienter med livshotande arytmier eller kritisk sjukdom med dålig prognos rekommenderas fortsätta med amiodaron. Patienter med AIT II utan livshotande arytmier, kan också kvarstå på amiodaron, vilket dock kan förlänga tiden till uppnådd

euthyreoidism, och eventuellt även öka risken för recidiv av tyreotoxikos. Beslut om att fortsätta eller utsätta amiodaron bör fattas gemensamt av endokrinolog och kardiolog. 2, 0000, vårdnivå B

- För de flesta patienter med AIT I rekommenderas högdos tyreostatika och, eftersom effekten av sådan terapi vid jodöverskott i tyreoida är nedsatt bör även 4–6 veckors tillägg av kaliumperklorat övervägas. 1, 0000, vårdnivå B
- Vid AIT II av måttlig till allvarig 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, 0000, vårdnivå B
- Akut tyreoidektomi bör övervägas vid allvarig och behandlingsrefraktär AIT (oberoende av vilken typ av AIT). 2, 0000, vårdnivå B
- 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, 0000, vårdnivå B
- Vid en överfungerande tyreoida och behov av fortsatt terapi med amiodaron rekommenderas elektiv total tyreoidektomi alternativt utslagsbehandling med radioaktivt jod, såsom vi andra former av spontan hypertyreoidism. 1, 0000, vårdnivå B
- Om behovet av definitiv terapi inte är akut, bör euthyreoidism eftersträvas innan tyreoidektomi genomförs. 2, 0000, vårdnivå B
- Diagnoskod för amiodaron-orsakad tyreotoxikos bör sättas till E06.4, T88.7

Amiodaron är ett effektivt klass III antiarytmikum som är indicerat både vid kammartakykardier och förmaksflimmer, och som dessutom är verksamt vid hjärtsvikt. Amiodaron, ett bensofuranderivat, som består till 37% av jod, kan genom sitt höga jod innehåll inducera såväl hypotyreos som tyreotoxikos [495]. 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 [496].

Behandlingstiden för amiodaron är ofta lång med en daglig underhållsdos på 200–600 mg. Amiodaron är lipofilt vilket innebär 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 µg/dag. Behandling med amiodaron medför således att mångfalt högre nivåer av jod når tyreoidan än normalt [497].

Jod är substrat för tyreoidahormonsyntesen och transporteras aktivt in i tyreoidans follikelceller där det organifieras till tyrosylrester i tyreoglobulin. Efter exposition av en högre dos jod, förhindrar den normala autoregulationen utvecklingen av hypertyreos, genom blockering av oxidering och organifiering, och först när nivåerna av jodid normaliserats i körteln återupptas tyreoidahormonsyntesen. 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 tyreoidfunktionen [301].

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 amiodaronbehandlade patienter drabbas av någon form av tyreoiddysfunktion [497]. I länder med högt jodintag är hypotyreos vanligare, medan tyreotoxikos oftare ses i länder med lägre intag av jod. I Sverige är amiodaroninducerad tyreotoxikos cirka 3 gånger vanligare än hypotyreos [301].

Förutom den farmakologiska effekten av hög jodtillförsel, har amiodaron direkta effekter på tyreoida. Amiodaron 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. Amiodaron blockerar också den T3 nukleära receptorinbindning vilket medför lägre expression av vissa gener och har dessutom en direkt toxisk effekt på tyreoida, vilket kan resultera i en destruktions tyreoidit [496].

20.2.1 Förväntade effekter

Hos patienter med en normal underliggande tyreoidfunktion stiger ofta serumnivåerna av FT4 med 20–40%, medan FT3 sjunker med upptill 30%, under den första månaden av behandling med amiodaron. Som ett resultat av Wolff-Chaikoff-effekten stiger S-TSH samtidigt ofta till en nivå strax över referensområdet [9]. 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 eutyroida.

20.2.2 Två olika former av amiodaroninducerad tyreotoxikos (AIT)

Vid underliggande tyreoidsjukdom, 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 tyreoidhormonproduktion. Den typ av amiodaroninducerad hypertyreos som förekommer hos predisponerade individer benämns AIT I [498], medan AIT II förekommer hos individer utan predisponerande faktor och är en destruktions tyreoidit med utsvämning av tyreoidhormoner till cirkulationen. I förlängningen ses ibland hos dessa patienter en fibros-omvandling av körteln med utveckling av permanent hypotyreos [499, 500].

Jodbrist, som föregått behandlingen med amiodaron, är en predisponerande faktor för typ I. Under de senaste 25 åren har amiodaroninducerad destruktions tyreoidit, typ II, ökat i prevalens, eventuellt beroende på en minskad jodbrist [501].

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% [502, 503].

Vanliga debutsymtom vid AIT innefattar sämre arytmikontroll, exacerbation av ischemisk hjärtsjukdom, oro, oförklarlig viktnedgång och låggradig temperaturstegring [495]. 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 amiodaron i 30 månader [504].

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 amiodaronbehandling, för typ I.

Undersökning med ultraljud kan ge information kring knölar i tyreoidan 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 tyreoida bidra till distinktion mellan typ I och typ II [505, 506], men förutsätter en erfaren ultraljudsundersökare.

Diagnosen AIT har vanligen ökade nivåer av FT4 och FT3 och ett suppresserat S-TSH. I enstaka fall av samtidig grav non-tyroidal illness kan FT3 vara normalt [507]. De absoluta nivåerna av FT4 och FT3 tenderar att vara högre vid AIT I än II, men har inget diskriminerande värde [501].

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.

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 [9]. Patienten bör erhålla patientinformation, se kapitel 24.

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 begynnelsesdos av tiamazol 3–4 st x 2, d.v.s. 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 (dos 100 ml x 1/ dag, 1 % löst i vatten, 3 x 1000 ml, fyra uttag). De höga doserna tyreostatika ökar risken för biverkningar och även vid kaliumperklorat kan agranulocytos liksom aplastisk anemi uppkomma, varför blodbildens 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 symtom, och LPK och neutrofila bör kontrolleras regelbundet, särskilt eftersom parallell behandling med tyreostatika är vanligt [213, 497]. 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 [301]. 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 [508]. 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 i stället kvarstår på amiodaron kommer också att behöva fortsätta med tyreostatika. Total tyreoidektomi är ett alternativ för dessa patienter, efter uppnådd eutyroidism.

För patienter som är terapieresistenta kan tyreoidektomi vara nödvändig. I en jämförande studie mellan medicinsk och kirurgisk behandling var kardiovaskulär och total dödlighet lägre i den kirurgiskt behandlade gruppen [509].

Om patienten med typ I tyreotoxikos har ett tillräckligt spårjodsupptag är det möjligt att behandla med radioaktivt jod. I en studie av 14 patienter kunde 12 framgångsrikt återuppta amiodaron-behandlingen efter att tyreoidean slagits ut med radioaktivt jod [510]. Oftast är dock, p.g.a. lågt spårjodsupptag, radioaktivt jodbehandling inget alternativ förrän 6–12 månader efter avslutad behandling med amiodaron.

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 eutyroidism [511], 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 övervägas).

AIT II är i regel självbegränsande, men kan recidivera [501]. Efterhand kan hypothyreos utvecklas och tyreoidestatus bör noggrant monitoreras. Vid hypothyreos 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 tyreostatika, kaliumperklorat och kortison alternativt, med, efter en månads behandling, tillägg av kortison vid utebliven påtaglig förbättring [9].

Patienter med tyreotoxikos typ II som inte svarar på kortisonbehandling bör tyreoidektomerats [9].

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 [9].

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 [512]. Vid operation av hypertyreoid AIT patient bör vårdnivå C övervägas.

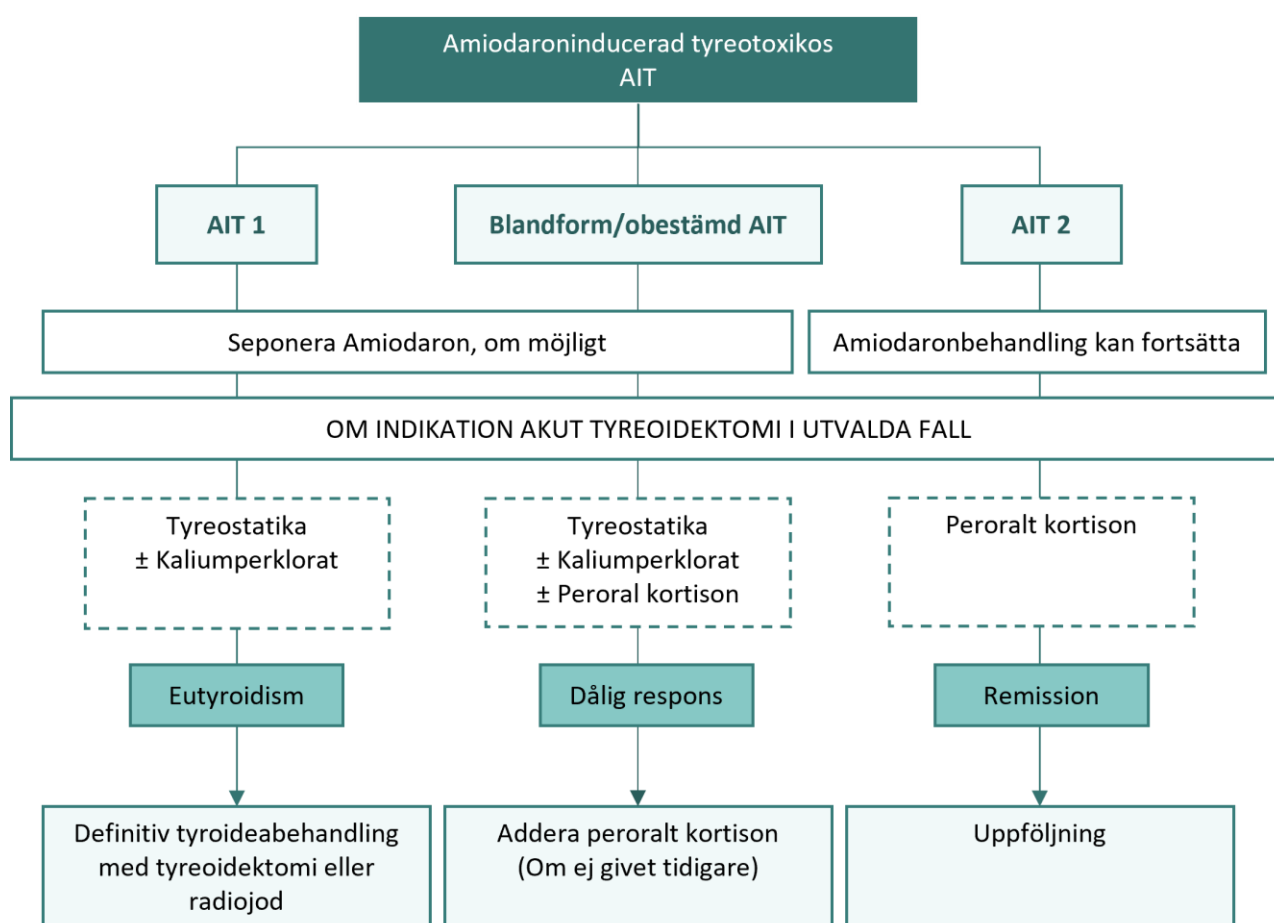
20.2.7 Allmänna synpunkter

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 tyreoidesjukdom 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 radioaktivt jod, innan amiodaron-behandlingen påbörjas.

Även om de flesta patienter som behandlas med amiodaron förblir eutyroida, bör alla patienter med pågående amiodaronbehandling följas med tyreoidaprover var 3-4:e månad och sedan minst ett år efter avslutad behandling.

Figur 7. Algoritm för amiodaroninducerad tyreotoxikos



20.3 Litium

Rekommendationer

- Patienter som behandlas med litium bör var 6:e månad monitoreras avseende sin tyreoidfunktion. 1, 000, vårdnivå B
- Litiuminducerad hypertyreos betecknas med specifik diagnoskod och T88.7

Litium är fr.a. känt för att kunna orsaka hypotyreos, men litium har även rapporterats kunna ge hypertyreos och ibland tyreoidit. 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 [513, 514]. Patienter som behandlas med litium bör var 6:e månad monitoreras avseende sin tyreoidfunktion [7]. Behandlingen av litium-associerad hypertyreos styrs av orsaken till hypertyreosen.

20.4 Immunologisk terapi

Rekommendationer

- Patienter som behandlas med immunologisk terapi, så som interferon eller checkpointhämmare bör fortlöpande monitoreras avseende sin tyreoidfunktion. Vid uppkomst av hypertyreos bör denna utredas och v.b. behandlas. 1, 000, vårdnivå B
- 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 såväl hypotyreos som tyreotoxikos, framför allt hos predisponerade individer, men även fall med hypertyreos av Graves typ finns beskrivna [515].

20.4.2 Övrig Immunomodulerande behandling vid malignitet

Moderna framsteg inom cancerbehandling innefattar bland annat immunterapi och används numera i rutinsjukvård. Revolutionen inom immunterapi baseras fr.a. på monoklonala antikroppar som specifikt blockerar kritiska steg i styrningen av immunsystemet och benämns checkpointhämmare. Sådana kritiska steg omfattar bland annat cytotoxisk 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 (Opdivo®), Pembrolizumab (Keytruda®), Atezolizumab (Tecentriq®), Durvalumab (Imfinzi®), Avelumab (Bavencio®) 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-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 tyreoidarubbingar, innefattande såväl hypertyreos, ibland subklinisk, som hypotyreos och destruktions tyreoidit, alla rubbningar med såväl overta som subkliniska tillstånd

[516]. Uppkomst av Graves sjukdom är sällsynt [517], men har liksom autoimmun tyreoidit och Graves oftalmopati även beskrivits [518].

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 tyreoiditer. Om tyreostatikabehandling och/eller steroidbehandling är indicerad rekommenderas utsättning av checkpointhämmarbehandlingen [519].

20.4.3 Alemtuzumab

Alemtuzumab (Lemtrada®) 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 destruktionstyreoiditer förekommer [520].

Tyreoidearubbning drabbar cirka 20–30% av patienterna som erhåller alemtuzumab för MS, och i 60–70% utgörs tyreoidearubbningen 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 [521]. Under de tre första åren med behandling med alemtuzumab ökar den årliga incidensen att insjukna i tyreoidearubbning för första gången. Under uppföljning ökar prevalensen till 30%. Vanligen inträffar debuten av tyreoidearubbning inom 6–61 månader efter den initiala administrationen av läkemedlet [522].

Innan behandlingen påbörjas och därefter var 3 månad till och med 48 månader efter den sista infusionen rekommenderas vanligen att tyreoidaprover bör kontrolleras.

21. Sekundär hypertyreos och andra ovanliga orsaker till hypertyreos

Rekommendation

Ovanliga orsaker till hypertyreos som TSH-producerande hypofystumör, gravida patienter med tyreoida hormonresistens, hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion, fetal och neonatal tyreotoxikos, ektopisk produktion och icke-autoimmun hypertyreos på grund av en aktiverande mutation i TSH receptorn bör utredas och behandlas på universitetssjukhusnivå 1 ØØØØ, vårdnivå C, ev. med MDK på vårdnivå D

21.1 Sekundär hypertyreos – TSH producerande hypofystumör (TSHom)

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 [22, 523]. Basen för TSHom är att patienten uppvisar ett TSH som inte är lågt i kombination med ett för högt FT4, sk inappropriat TSH sekretion. Andra vanligare diagnoser som kan ge samma provkonstellation ska först utredas såsom laboratorieinterferens och genetiska tillstånd som dysalbumineisk hypertyroxinemi och tyreoida hormonresistens (RTH). Utredningen beskrivs utförligt i Tjörnstrand *et al* [524]. Den slutliga diagnosen kräver ofta att autonom TSH-produktion påvisas. TSHom utredning beskrivs i det [nationella vårdprogrammet för hypofystumörer från 2021](#). 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 [525].

21.2 Tyreoida hormonresistens och graviditet

Tyreoida hormon resistens (RTH) är egentligen ingen hypertyreos eftersom den förhöjda nivån av perifera tyreoidahormoner är en adekvat adaptation till en mutation i TSH receptorns β -kedja. TSH är också normalt [526]. 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 normal känslig 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 med lägre födelsevikt och har låga TSH nivåer [163]. Hanteringen av situationen under graviditet är fortfarande kontroversiell. Risker med fosterdiagnostik och propyltiouracil behandling av mamman med hypotyreosutveckling måste balanseras mot risker för fostret att bli överbehandlad kontra att befinna sig i en miljö med för hög

tyreoideahormon nivå [527]. 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 tyroxinsubstitution, 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 [528].

21.3 Hypertyreos till följd av patologisk HCG produktion mola hydadtosa, chorioncarinom

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 hypertyreoidism till följd av chorioncarinom involverar både behandling som riktas mot tumören och tyreostatika mot hypertyreosen [7]. Dessa tillstånd handläggs på universitetssjukhuset.

21.4 Extratyreoidal hypertyreos

Ektopisk tyreoideavävnad som genererar tyreotoxikos är ytterst ovanligt. Tyreoidea bildas vid tungbasen under fosterlivet och vandrar sedan ner via ductus tyreoglossus. Tyreoideavävnad kan därför hittas både vid tungbasen och längs nedvandringssvägen. Dessa former av ektopisk vävnad ses ofta vid skintigrafi och utgör sällan ett lokalisationsproblem – även om vissa överväganden 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 ektopisk tyreoidea funktion, eller en parallell Graves sjukdom där TRAK antikropparna stimulerar ektopisk tyreoideavävnad. Tjugofem procent av struma ovarii har inslag av papillär tyreoideacancer [7]. Ektopisk vävnad utanför huvudhalsområdet kan också förekomma intratorakalt (mediastinum, hjärta och lunga) och sub-diafragmalt (binjurar, lever, gallblåsa och i mag-tarmkanalen) [529]. Den viktigaste differentialdiagnosen är metastas av differentierad tyreoideacancer.

Om det föreligger parallell Graves sjukdom ska diagnosen ektopisk tyreoideavävnad misstänkas om man får ett lågt eller upphävt upptag med skintigrafi eller spårjod över tyreoidea. Här är differentialdiagnosen mellan tyreotoxikos factia, olika tyreoiditer och jodblokering som också visar på upphävt upptag. Endogen hypertyreos går med tyreoglobulinintegring till skillnad från tyreotoxikos factia.

Vid ektopisk tyreoideavävnad användes helkroppsskintigrafi och vid struma ovarii ses ett upptag i bäckenområdet ovanför teratomet. Behandlingen av struma ovarii involverar både kirurgisk

behandling för att behandla tumören och risken att det utvecklas tyreoidacancer, men också betablockad och tyreostatika för att få patienten eutyroid preoperativt [7]. Vid malign struma ovarii ges ofta radioaktivt jod efter både operation av patientens ovarialtumör och patients tyreoida för att möjliggöra isotopbehandling av metastaser. Utredningen ska göras utan att använda jodinhållande kontrastmedel eftersom det omöjliggör adekvat diagnostik och radioaktivt jodbehandling om det behövs under flera månader. Utredning och behandling av ektopisk tyreoidavvävnad utanför halsområdet bör genomföras på universitetssjukhuset.

Det är bara en handfull fall som beskrivits ha hypertyreos till följd av funktionella metastaser av tyreoidacancer. Den typiska presentationen är antingen en stor primär follikulär cancer eller en spridd metastatisk tyreoidacancer. Patienterna kan parallellt ha TRAk eller kan metastaserna primärt vara funktionellt aktiva genom en aktiverande mutation i TSH receptorn. Funktionella metastaser behandlas med radioaktivt jod med tillägg av tyreostatika 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 tyreoida cancer, särskilt om lägre FT4 nivåer noteras på tyroxinbehandling [7].

21.5 Icke autoimmun hypertyreos

När man inte påvisar någon autoimmunitet, endokrin oftalmopati och har en overt hypertyreos med ett diffust generellt upptag på skintigrafien, bör tankarna gå till någon form av TSH receptormutation, särskilt om hypertyreosen återkommer snabbt efter att tyreostatika utsatts eller efter partiell tyreoidektomi eller radioaktivt jod där inte hela tyreoidan slagits ut [11].

Icke-autoimmun hypertyreos är sällsynt. Den finns i två former. Den autosomala dominant formen som ärvt inom familjen – familjär icke-autoimmun autosomal dominant 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 års åldern. 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 icke-autoimmun hypertyreoidism (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 förstegradssläktingar testas. Detta gäller också asymtomatiska och eutyroida 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 tyreoidan, oftast med kirurgi. Vid PSNAH så kan hypertyreosen vara så pass aktiv så att det krävs en kombination av kirurgi och radioaktivt jod för att få patienten eutyroid. Patienterna förbehandlas med betablockad och med tyreostatika [11].

22. Toxisk Periodisk Paralys

Rekommendationer

- 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, 000, vårdnivå B
- 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 eutyroidism försvinner attackerna av tyreotoxisk periodisk paralys. 1, 000, 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 [530, 531].

Vanligen uppstår tyreotoxisk PP vid hypertyreos, orsakad av Graves sjukdom, men förekommer vid alla former av tyreotoxikos, inklusive tyroxin-factitia har beskrivits [532]. Förekomsten av tyreotoxisk PP har i asiatiska populationer rapporterats vara 2% [533], 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 [534], vilket medför att incidensen bland män av asiatisk etnicitet är så hög som 9-13% [535]. Även för individer av polynesisk etnicitet har en ökad risk för detta tillstånd beskrivits [536].

22.2 Patogenes

Patogenesen vid tyreotoxisk periodisk 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 inflöde av kalium in i fr.a. muskelcellerna, som härvid hyperpolariseras med en nedsatt excitabilitet av muskelfibrerna och muskelparalys som följd. Patienter som drabbas av tyreotoxisk PP uppvisar högre Na/K-ATPas pumpaktivitet än tyreotoxiska patienter utan paralytiska attacker [537]. 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 eutyroidism saknar betydelse, men som vid tyreoideahormonöverskott aktiveras. Specifika genmutationer med association till tyreotoxisk PP har föreslagits [538]. 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 insulinkänslighet [539]. 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 [540]. Kännetecknade för attackerna är plötsligt påkommen generaliserade muskelsvagheten med bevarat medvetande. Proximal muskulatur drabbas mer än distal och nedre extremiteterna mer än övre [537]. Takykardi är till skillnad från familjär hypokalemisk PP vanligt förekommande. Enstaka fall med sväljnings- och andningssvårighet har beskrivits liksom arytmier med dödlig utgång [541-543]. 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 [544]. Nattliga attacker förefaller vanligare än attacker som uppträder dagtid [540].

I en studie av 78 patienter var den genomsnittliga kaliumnivån under attacker av tyreotoxisk PP 2.1 mmol/L [545]. 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 venrikeltakykardier är ovanliga, men har beskrivits [546].

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 tyreoidaprover. 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 tyreoidahormonnivåer och emellanåt saknas helt eller delvis typisk klinik för tyreotoxikos [534]. Subtila symtom på tyreotoxikos i kombination med den låga incidensen av tyreotoxisk PP kan göra diagnosen svårångad [540].

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 tills klinisk förbättring inträtt, med en maximal tillförsel av 90 mmol/dygn, har föreslagits som akutbehandling [547]. 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 sympatiktona 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 [530], men återkommer vid recidiv av tyreotoxikosen. Även tillförsel av betablockerare, speciellt icke-kardioselektiva betablockerare som propranolol har visats minska frekvensen och svårighetsgraden av attackerna [548]. 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 [532].

23. 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 kvalitet [2, 549].

Rekommendationer

- En vårdplan bör alltid upprättas vid första besöket i vården för att säkerställa patientens delaktighet i sin vård 1, Vårdsnivå B.
- Detta kodas med KVÅ kod AW013 Upprättande av vårdplan och AW015 uppföljning av vårdplan
- 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, ØØØØ 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 [550].

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 [551] (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, levnadsvanor, mål och de insatser som planeras relaterat till patientens diagnos. Vårdplanen ska innehålla insatser/ åtgärder inom ett eller flera verksamhetsområden utifrån den enskildes behov [484, 552].

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. [Läs mer om patientkontrakt hos SKR.](#)

Ur ett patientperspektiv: Upplevelsen som beskrivs är en ökad trygghet hos personen, att vården är effektiv och att det är mer kvalitet.

23.2 Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Patienter som har hypertyreos bör erbjudas en kontaktsjuksköterska med tyreoidakunskap i början av vårdprocessen för ökad trygghet samt stärkta möjligheter till att vara delaktig i den egna vården. 1. ØØØØ 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 [553] visade att patienterna upplevde att de inte hade fått tillräckligt med information eller att deras delaktighet inte har efterfrågats 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 vårdssituationen, förmedla kontakter och vara patientens kontaktperson [554]. 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.

En studie om kontaktsjuksköterskor i cancervården [555] bekräftar vikten av denna roll, dess förutsättningar och tydlighet i teamet.

En kontaktsjuksköterska med inriktning tyreoidasjukdom bör ha specifik utbildning som kontaktsjuksköterska och genomgått utbildning inom endokrinologi och fördjupad utbildning inom tyreoidasjukdomar.

Omvårdnad gällande övriga delar i vårdflödet för patienten kan ses i respektive kapitel; diagnosbesked (se 7.11), omvårdnad vid kirurgi (se 11.2.4), omvårdnad vid hypertyreos och graviditet (se 15.7), omvårdnad vid endokrin oftalmopati (se 17.2).

Ur ett patientperspektiv: Behovet av stöd underlättar kontakten med vården och inger trygghet.

23.3 Aktiva överlämningar och transition

Rekommendation

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, Vårdsnivå 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 och 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 [556]. 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.

23.4 Omvårdnad vid hjärntrötthet

Rekommendationer

- 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, 0000, vårdnivå A
- 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 vidare www.brainfatigue.se). Se 19.3 Rehabilitering.

Detta är strategier som kontaktsjuksköterskan kan förmedla till patienten.

- 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 tröttheten 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 tröttheten 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. Läs korta stunder, läs om, läs långsamt. Ofta fungerar det bättre med ljudböcker.

23.5 Utbildning av patient och närstående

Rekommendation

Patient och närståendebildningar bör erbjudas av vården för patienter med hypertyreos 1, ØØØ vårdnivå B

I en patient- och närståendebildning möts patienter 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 gruppens erfarenheter generera förbättringsförslag för vården och ge en säkrare vård. Dessutom ökar förmågan att hantera sin livssituation och öka sin livskvalitet genom patient- och närståendebildningar.

23.6 Patientförening

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 tyreoidasjukdom. 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 tyreoidasjukdom, anhöriga, andra närstående och de som vill stödja förbundets verksamhet. Förbundet har cirka 6000 medlemmar organiserade i rikstäckande länsföreningar.

- E-post: info@skoldkortelforbundet.se
- Hemsida: www.skoldkortelforbundet.se

24. Patientinformation

Patientinformation har tagits fram för delar av vårdprogrammet. Dessa är baserade på identifierade behov tillsammans med patientföreträdare och har i huvudsak formats som frågor och svar. Patientinformationerna har för avsikt att förhoppningsvis kunna utvecklas under 1177.se, vilket ligger utanför vårdprogrammgruppens uppdrag. Syftet är en mer enhetlig kvalitet och en säker tillgänglighetsanpassning av informationen i regionerna.

Här följer en punktlista på behovet av patientinformation identifierade i vårdprogramsarbetet. Exempelen finns som förslag samlat i [bilaga 13](#).

Kapitelhänvisningen anger var i vårdprogrammet patientinformationen omnämns.

- Initial information om hypertyreos (se 5.2.1, 5.3.3)
- Information om mild endokrin oftalmopati (se 5.3.3)
- Information om tyreostatika (se 9.2)
- Information om behandling med kalcium och D-vitamin före operation (se 11.2.1.1)
- Information inför operation (se 11.2.1.3)
- Information efter operation behandling med levotyroxin (se 11.2.2)
- Information efter operation om hypokalcemi (se 11.2.4)
- Strålskyddsinformation efter behandling med radioaktivt jod (se 11.3.2)
- Information efter behandling med radioaktivt jod (se [bilaga 13](#))
- Information vid utremittering till primärvård efter tyreostatika (se 12.1.1)
- Information om hjärntrötthet (se kapitel 19 och 23)
- Information behandling med amiodaron, exempelvis Cordarone (se 20.2.4.1)
- Allmän information om [Graves sjukdom, knölstruma och toxisk adenom finns på 1177.se](#)

25. 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.

Svenska studier av kostnadseffektivitet i behandlingarna tyreostatika, radioaktivt jod och tyreoidektomi saknas inom detta vårdprogramms kunskapsinnehåll. Vi gjorde därför en litteraturöversikt och fann en del studier av kostnadseffektivitet i behandlingen av Graves sjukdom från andra höginkomstländer (bland annat England, USA, Australien). Efter en noggrann analys av de mest relevanta studierna restes frågetecken kring överförbarhet. Det fanns betydande olikheter i behandlingspraxis, prisnivå och sjukvårdssystem mellan Sverige och de länder där studierna gjordes, och sammantaget bedömdes att studierna inte hade tillräcklig god överförbarhet.

Med anledning av detta har NAG initierat en kostnadseffektanalys baserad på en svensk långtidsuppföljning [1]. Analysen av QALYs är ännu inte slutförd, men resultaten från en omfattande och noggrann kostnadsanalys kan presenteras.

Tabell 12. Nytt vårdprogram hypertyreos – kostnad i SEK per behandling FÖRE och EFTER för Graves sjukdom.

Behandlingsform	Snittkostnad (inkl. levotyroxin livslångt) - En behandling FÖRE	Snittkostnad (inkl. levotyroxin livslångt) - En behandling EFTER	Skillnad
ATD Monoterapi/B&R	36 613	44 400	7 787
Radiojod	50 150	57 486	7 335
Kirurgi	136 301	144 732	8 431

Tabell 13. Nytt vårdprogram hypertyreos – kostnad i SEK per patient FÖRE och EFTER för Graves sjukdom.

Behandlingsform	Snittkostnad (inkl. Levotyroxin livslångt) - Per patient FÖRE	Snittkostnad (inkl. Levotyroxin livslångt) - Per patient EFTER	Skillnad
ATD Monoterapi/B&R	40 723	48 548	7 825
Radiojod	68 192	79 557	11 365
Kirurgi	164 660	178 516	13 856

Tabell 12 visar kostnad per behandling innan vårdprogrammet respektive när vårdprogrammet genomförts per behandling (inkluderar reducerad provtagning, TSI i 1% av fallen, skintigrafi i 5% av fallen, samt 3 timmars tyreoidesjuksköterska/kontaktsjuksköterska) och per patient. Kostnaden per patient, Tabell 13, är högre än kostnaden per behandling vilket beror på att många får flera behandlingar. En vanlig sekvens är att tyreostatika ges under några år, men att sedan en operation blir nödvändig. Om gentester och riskvärdering med GREAT plus 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 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 kontaktsjuksköterska för de som skadats i trafiken är en kostnadseffektiv insats [557].

26. Sammanfattning kartläggning

26.1 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 endokrinologer, 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 representerade alla sjukvårdsregioner: 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 tillhörande Södra sjukvårdsregionen. Om antal svarande relateras 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 länsjukhus 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 intraregionala skillnader.

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 Graves sjukdom där man rekommenderar insättning av tyreostatika samt symtomkontroll 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 intraregional spridning (17 till 78%) i vad andelen läkare väljer för enskild dos. Ännu större variation gäller val av startdos vid behandling med propyltiouracil.

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 fallen medan i andra regioner följs analysen rutinmässigt endast i 19% av fallen.

Generellt noteras att förstahandsbehandling är med tyreostatika, oberoende av andra faktorer (TRAk, strumas storlek, rökning) och detta gäller för hela landet, medan rekommendationen att

använda radioaktivt jodbehandling eller tyreoidektomi skiljer sig mellan regioner. Alla enas om uppnådd eutyreoid status inför tyreoidektomi.

Vad gäller behandlingen med radioaktivt jod, 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 oftalmopati 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 nydebuterade patienter med Graves sjukdom 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 Enkät till fysiker som medverkar vid behandling radioaktivt jod

Som en del i arbetet med vårdprogrammet för hypertyreos skickades en enkät ut till alla nuklearmedicinska avdelningar i Sverige, totalt 26 st. 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 tyreoideskintigrafi, tid för upptagsmätning, strålskyddsrekommendationer 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, tex varierade utsättning av mediciner innan behandling, metod för bestämning av tyreoidas 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 strålskyddsrekommendationer, rekommenderade absorberade doser till tyreoida, dosplanering med mera.

26.3 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 jämförbart mellan regionerna så normaliserades data till per hundra tusen 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 slutenvård 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 var 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 öppenvården eller slutenvården 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 slutenvård 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 som var mest förekommande.

Vidare undersöktes även patienter med någon av huvuddiagnoserna i kombination med hjärtviktsdiagnos (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 sjukfall per hundra tusen 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 SCBs 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 \(forsakringskassan.se\)](https://statistikdatabas.forsakringskassan.se)
4. Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery. [2021] Tillgänglig från: [Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery | \(sqrtpa.se\)](https://qualityregister.se/)
5. Statistikdatabasen: SCB. [internet]. Statistiska centralbyrån [2020]. Tillgänglig från: [PxWeb - välj tabell \(scb.se\)](https://pxweb.scb.se/)

27. Gapanalys

Gapanalys innebär att identifiera en 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 utgående från evidensbaserade data. Vid genomgång av detta vårdprogram identifierades gap i förhållande till befintlig sjukvårdsstruktur. Gap kan naturligtvis variera mellan regioner. Vissa gap kan vi se i alla regioner. För att underlätta identifieringen av dessa i det regionala implementeringsarbetet så har vi listat dem nedan. Se vidare i kapitel 32, Prioritering för det regionala arbetet.

Generellt

- Introducera och använda nya och gamla DRG och KVÅ koder

Primärvård

- Rehabiliteringsprocess för hypertyreos
- Vidare rehabilitering inom specialistvården

Laboratoriemedicin

- TSI – som analysmetod
- Genetisk analys vid Great+ score

Endokrinologi

- Tyreoideasjuksköterska
- Utbildning till tyreoideasköterska
- Kontaktsjuksköterska
- Utbildning till kontaktsjuksköterska
- Vårdplan för hypertyreos
- Livskvalitetsfrågeformulär 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 tyreoidea ögon enheter på sjukvårdsregional nivå
- Nationell MDK
- Sjukvårdsregional MDK för andra linjens behandling

- Tillgång till syncentral för patientgruppen

Endokrinologi+obstetrik

- Trimesterspecifika referensintervall för tyreoidahormon
- Nationell MDK kring komplexa graviditeter
- Etablera användandet av TSI vid komplexa graviditeter
- Fosterövervakning vid graviditetsvecka 24
- Utbildning av att bedöma fostertyreoidea

28. Diagnos och Åtgärds-koder

Rekommendation

Patientkontakter bör enhetligt registreras med användande av fullständiga ICD-10-SE, DRG- och KVÅ-koder i enlighet med [bilaga 12](#). 1, vårdnivå A

Hypertyreosvården har inget nationellt kvalitetsregister förutom det register som finns för kirurgiskt behandlade patienter (kapitel 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, (Se kapitel 29). Befintliga och nya koder presenteras i [bilaga 12](#).

29. 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 tyreoidahormon med de laboratoriemetoder som används i Sverige vara mest prioriterat. Även flertal av de listade behoven är mycket angelägna.

- Trimesterspecifika referensintervall för tyreoidahormon
- Långtidseffekter på barnen av subklinisk hypertyreos under graviditet
- Långtidseffekter på barnen av tyreostatikabehandling vid HCG medierad tyreotoxikos jämfört med stödjande behandling
- Randomiserad klinisk prövning av tyreostatika vid endokrin oftalmopati
- Hur sker aktiva överlämningar bäst, se kapitel 23.3
- 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
- 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 eutyroidea
- Vilken effekt har man av stödjande omhändertagande vid hjärntrötthet
- Varför hämtar sig inte alla patienter mentalt
- Hur sjuksköterskor, dietister, psykologer, arbetsterapeuter, sjukgymnaster kan bidra för att förbättra psykologiskt och somatiskt utfall
- Hur olika typer av copingstrategier påverkar behoven hos patienter med Graves sjukdom och/ eller endokrin oftalmopati
- Om förbättrad coping kan generera ett bättre utfall
- Hur kan icke-medicinsk rehabilitering för Graves patienter med endokrin oftalmopati förbättra utfallet
- Hur man kan använda livskvalitetsinstrument som en kvalitetsindikator
- Vad för hjälpmedel behövs

30. Kvalitetsregister

Operationsindikation för tyreoida är hormonell överfunktion, benigna och maligna tumörer och knölstruma med lokala symtom.

År 2018 registrerades 2422 tyreoidaoperationer. Numera är olika typer av tumörkirurgi den vanligaste indikationen för tyreoidaoperationer (39%). Trycksymtom vid godartad struma görs vid en tredjedel av operationerna och 22% opererades på grund av giftstruma. Huvudsakligen opereras alla patienter med Graves' sjukdom med total tyreoidektomi. Toxisk knölstruma kan opereras både med hemityreoidektomi och total tyreoidektomi beroende på sjukdomens 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.

Sedan starten av SQRTPA 2004 har registerhållaren via en särskild auditör kunnat validera registerdata. Varje år görs audit på 4–6 enheter.

Kvalitetsindikatorer vid tyreoidaoperationer

- | | |
|---|------|
| • Andel primärt registrerade | >95% |
| • Andel uppföljda efter 6 månader | >95% |
| • Preoperativ laryngoskopi vid preoperativt känd tyreoidacancer | >95% |
| • Andel preoperativt korrekt cytologivseende papilläretyr ca (>1 cm) | >80% |
| • Blödning | <1% |
| • Hypokalcemi vid bilateral operation | <3% |

Några andra nationella kvalitetsregister för hypertyreos finns inte.

31. Kvalitetsindikatorer och nödvändiga ICD & KVÅ koder

Kvalitetsindikatorer används för att stödja värden 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 [558]:

- 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 [?](#))

Ledtider)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnare som får träffa en läkare på endokrin enhet inom 2 veckor från det att remissen skrivs

Nämnare: Antal patienter med diagnos av Graves sjukdom (E05.0) på nybesök utan tilläggskod U97.1 (mild sjukdom=subklinisk hypertyreos) det vill säga overt sjukdom

Målnivå: >90%

Var: Medicinska enheter

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd/ Kommentar: Rätt diagnos vid diagnostillfället på endokrinologen. Tilläggsdiagnos för overt resp subklinisk sjukdom finns inte och går inte att få för dessa variabler. Vi uppmanar att använda U97.1 (mild sjukdom) för den subkliniska delen och reservera denna indikator för de som inte har den tilläggskoden. Om man får låga siffrorna kan det bero på att man har långa ledtider eller får med

de subkliniska diagnoserna. Hinder för en snabb remissprocess måste undanröjas och tider bör reserveras just för dessa nybesök.

Skäl: Overt Graves sjukdom medför multipla somatiska och psykiska symtom 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 10.1 Val av behandling vid Graves sjukdom)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnaren som fått göra GREAT+ score (AV143 för genetisk precisionsmedicin) inom 6 månader från nybesöket på endokrinologisk enhet

Nämnare: Antal patienter med förstagångsdiagnos av Graves sjukdom (E05.0) (förstagångsdiagnos =ej diagnos senaste 8 åren räknat från nybesöket)

Målnivå: 50%

Var: Medicinsk enhet

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: KVÅ kod för klinisk precisionsmedicin (GREAT score) AV142 och genetisk precisionsmedicin (GREAT+ score). Se till att de används.

Skäl: Ur ett samhällsekonomiskt och patientrelaterat perspektiv bör vi undvika upprepade recidiv vid Graves sjukdom 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 [158]. 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.

31.3 Användning av aktivt D-vitamin postoperativt

(se 11.2.3 Kirurgiska komplikationer och 11.2.4 Postoperativt omhändertagande)

Definition av variabel: Täljare antal patienter enligt nämnaren som i läkemedelsregistret står på aktivt D-vitamin 18 månader efter operation (Alfakalcidol A11CC03).

Nämnaren 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. Detta skiljer sig från nervskada som ligger runt 1%. Med tanke på variationen måste processen runt kirurgin optimeras. Hypokalcemi registreras i SQRPTA, men siffrorna är inte kompletta.

31.4 Kontaktsjuksköterska

(se 23.2 Kontaktsjuksköterska)

Definition av variabel: Täljare: antal patienter enligt nämnaren som har en vårdkontakt med en kontaktsköterska XS927.

Nämnare: Antal patienter med Graves sjukdom (E05.0).

Målnivå: >95%

Var: Medicinsk enhet

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: Skapa en kontaktsjuksköterskeutbildning för somatisk vård. Inrättande av en ny KVÅ kod XS927. Implementera ett annat arbetssätt parallellt med ökad sjuksköterskekunskap inom tyreoidasjukdomar så kallad tyreoidasjuksköterska.

Skäl: Genom cancervårdens gedigna arbete vet vi att kontaktsköterska förbättrar tryggheten och patientupplevelsen genom vården [555]. Tyreoidapatienter och då särskilt hypertyreospatienter är mer orosbenägna än många patientgrupper i allmänhet, då mental påverkan är en del av symtomanoramat 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 tyreoidabehandling spelar en avgörande roll.

31.5 Strukturerat multidisciplinär verksamhet tyreoida – ögon

(se 17.4.6 Omhändertagande inom samordnad tyreoida- och ögonklinik)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnaren som genomgår regional MDK (kod XS008 (konferens utan pat) eller XS007 (konferens med patient)).

Nämnare: Antal patienter med med H06.2 med nyttillkommen medelsvår/svår (U97.2) eller synhotande sjukdom (U97.3).

Målnivå: Regionalt >90%

Var: Medicinklinik och ögonklinik

Åtgärd: Lokalt, regionalt, sjukvårdsregionala och nationella MDK bör upprättas. Ansvar för regional MDK ligger på regionsjukhuset. Nationell MDK är fortfarande ett gap.

Skäl: Under 30 år har man sett internationellt att frekvensen och svårighetsgraden av ögonpåverkan vid Graves sjukdom har minskat [14]. 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 livskvalitet. Därutöver leder gemensamma tyreoidea-ögonenheter till större patientnöjdhet [427]. 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 vid komplexa fall på vårdnivå 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 17.4.1 Bedömning av sjukdomsaktivitet)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnaren med E05.0 eller H06.2 som det görs CAS (AV131) på.

Nämnare: Antal patienter med E05.0 eller H06.2

Målnivå: >90%

Var: Medicinklinik och ögonklinik

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: En ny KVÅ kod har skapats som heter värdering av aktivitet i sjukdom och som kopplas till E05.0 och H06.2. Den måste sedan implementeras att användas regionalt.

Skäl: Värdering av ögonen vid Graves sjukdom inkluderar 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 kapitel 23.3)

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnaren 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 symtom 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 Kvarstående mentala symtom)

Definition av variabel: Täljare antal patienter enligt nämnaren där det upprättas en rehabiliteringsplan (KVÅ kod AW020).

Nämnare: Antal patienter med diagnos Graves sjukdom (E05.0) i kombination med hjärntrötthet (F48.0) eller endokrin oftalmopati (H06.2)

Målnivå: >90%

Var: Primärvården (Graves diagnosen kan tas från specialistöppenvården liksom H06.2 och ev hjärntrötthet.

Hur ofta? Delårsrapporter 1 och 2 och helår

Åtgärd: användning av kod för hjärntrötthet F48.0 (neurasteni) används inom specialistvården. Se till att rätt diagnoskod och KVÅ kod används i primärvården

Skäl: Om vi synliggör kvarvarande symtom så bör det också leda till åtgärder inom primärvården.

31.9 Långsiktig outcome av patienter utan behov av tyreoidemedicinering efter Graves sjukdom

Definition av variabel: Täljare: Antal patienter enligt nämnaren som efter 5 år efter senaste diagnos varken har genomgått definitiv behandling av tyreoiden (opererats (BAA0060 eller BAA0040), radioaktivt jod (VD009 behandling med radioaktiva isotoper eller ZV036 radioaktivt jod isotop I131), E89.0), står på tyreostatika (ACD-koder H03BB eller H03BA) eller står på tyreoidhormon-substitution (ACD-kod H03AA) – dvs är i remission utan kvarvarande påverkan på tyreoiden.

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 tyreoida. I så fall skulle andelen utan framtida behandling motsvara 50%. Emellertid ser vi att 25% av dessa som inte recidiverar ändå får tyreoidahormonbehandling (H03AA) efter hand – dvs vi tror att det faktiskt bara är 25% som lever med en fullt fungerande tyreoida efter Graves sjukdom [1]. Även om målet med radioaktivt jod behandling är hypotyreos 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 tyreoidahormon. Om vi från början kan välja rätt bättnare (se GREAT+ score se kapitel 10.1) så borde andelen fullt fungerande tyreoider öka. Vi anser därför att denna variabel borde kunna ligga över 50%.

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

Var: Nationella patientenkäten – går det att plocka ut på sjukdomsgruppsnivå?
Fångas via 1177/Inera? Tills vidare i de regioner som har möjlighet

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. Den regionala processen för införande och prioritering

32.1 Det regionala uppdraget gällande införande

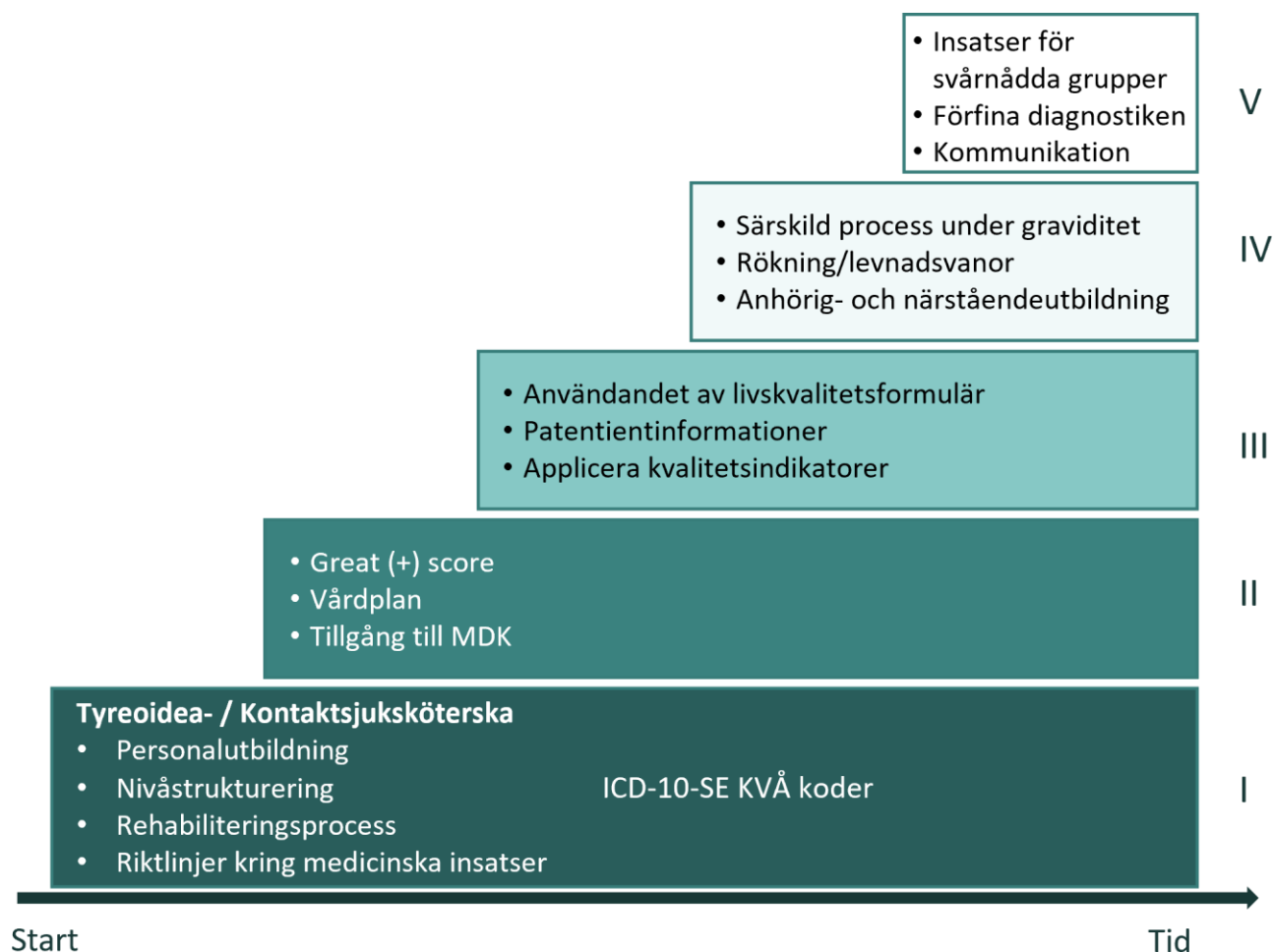
Varje region har ett ansvar att ta emot och anpassa nationella kunskapsstöd till den lokala regionala strukturen. I detta är en framgångsfaktor att utse en funktion av processtöd för genomförande i arbetet. I införandefasen är gapanalysen av vikt, att utifrån denna prioritera de identifierade förbättringarna. 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.

32.2 Prioriteringslistan

I vårdprogrammet finns såväl medicinska nyheter samt rekommendationer med grund i identifierade gap (se gapanalys, kapitel 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 ojämlig vård om man implementerar 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 1, dvs 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 kapitel 28) eftersom de ligger till grund för de kvalitetsindikatorer som är fastställda i kapitel 31.

Figur 8. Figuren läses med start i nedre vänstra hörnet med kategori 1 som har högsta prio för implementering. Trappan betas sedan av i den ordning som finns angivet upp till kategori 5. Sjuksköterskeförets utställningen är grundläggande och har därför markerats i fetstil.

Mål: en långsiktig hållbar implementering av vårdprogrammet



33. Vårdprogramsgruppen

33.1 Sammansättning av ledamöter

Sammansättningen av den nationella arbetsgruppen (NAG) för hypertyreos gjordes genom att företrädare från inblandade specialiteter i regioner och specialistföreningar, liksom omvårdnadspersonal 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. Värdskap för programområdet endokrina sjukdomar 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 september 2021), endokrinkirurgerna Jakob Dahlberg VGR, Maria Annebo region Mellansverige, onkolog Viveka Bergman region Sydöstra, sjukhusfysiker Helena Lizana region Norra, ögonläkare Peter Åsman region Södra, sjuksköterska Anne Breikert region Mellansverige, samt patientföreträdare Peter Lakwijk, ordförande Svenska Sköldkörtelföreningen.

33.2 Adjungerade ledamöter

Endokrinkirurg Göran Wallin adjungerades som företrädare för NPO endokrina sjukdomar. För primärvården adjungerades allmänläkare Klas Fellbrant, VC Stenstorp, VGR, för nuklearmedicin Rebecca Edén och Sofia Hellman 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 Stockholm-Gotland, sjuksköterska Agneta Lindo, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, VGR och patientrepresentanter Christin Lundberg, Svenska Sköldkörtelföreningen (vilken under arbetets gång upphört och gått in i Sköldkörtelförbundet) och Katarina Lunner, Sköldkörtelförbundet.

33.3 Personer som bidragit till olika specialkapitel

Därtill har engagerats för specifika specialkapitel barnläkare Johan Svensson Astrid Lindgrens barnsjukhus, region Stockholm-Gotland, obstetriker Christel Åkerman Malmö, region Södra, ögonläkare Frank Träisk Stockholm, region Stockholm-Gotland, ögonläkare Blanka Buks, Mölndal region Västra Götaland, ögonkirurg Elin Boman Stockholm, region Stockholm-Gotland, ögonkirurg Annika Rosensvärd Stockholm, region Stockholm-Gotland, samt neuropsykolog Birgitta Johansson, Högsbo sjukhus, VGR.

33.4 Jäv och bindningar

De medicinska uppfattningarna som uttrycks här är författarnas. NAG hypertyreos är fullständigt oberoende från NPO vad gäller skrivningen av rekommendationerna i vårdprogrammet, men metod och struktur har följts utifrån rutiner framtagna inom nationell kunskapsstyrning, Sveriges region i

samverkan, hälso- och sjukvård. Ingen ersättning har utgått till enskilda medlemmar i NAG hypertyreos, utan regionerna säkerställer 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 kvinnosjukdomar och förlossning, NPO ögonsjukdomar, NPO barns- och ungdomars hälsa, Svensk sjuksköterskeförening, Svensk förening för endokrinkirurger, Svenska Endokrinolog föreningen och Sköldkörtelförbundet. Vårdprogrammet presenterades även vid två digitala seminarier för synpunktsinhämtning i januari 2022. Vårdprogrammets remissperiod var mellan 15 april – 15 juni 2022. Feedback och förslag diskuterades inom NAG hypertyreos innan slutlig version presenterades.

33.6 Vårdprogrammets giltighetstid och revision

Dessa riktlinjer godkändes av Nationella programområdet endokrinologi 25 oktober 2022 och beslutades uppdateras januari 2025.

34. Referenser

- 1 Sjolin G, Holmberg M, Topping 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 medicinska exponeringar och allmänna råd. In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. Strålsäkerhetsmyndighetens författningssamling: Ulf Yngvesson. 2018.
- 5 Vägledning med bakgrund och motiv till Strålsäkerhetsmyndighetens föreskrifter (SSMFS 2018:5) och allmänna råd om medicinska exponeringar. In: Strålsäkerhetsmyndigheten, ed. Strålsäkerhetsmyndighetens vägledningssamling: Ulf Yngvesson. 2018.
- 6 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; **182**: E839-42.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclerc 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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**.
- 16 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.

- 17 Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- 18 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-51.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Ogink H RA-K, Bergqvist L, Nordin T, Nordenson J, 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.
- 22 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.
- 23 Ragnarsson O. 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.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899-905.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Winsa B, Adami HO, Bergstrom R, et al. Stressful life events and Graves' disease. *Lancet* 1991; 338: 1475-9.
- 33 Benhaim Rochester D, Davies TF. Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005; 15: 1287-90.
- 34 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.

- 35 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.
- 36 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.
- 37 Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 994-1001.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 Holmberg M. The Outcome of Graves' disease. Inst of Medicine, Department of Internal Medicine. Göteborg, Sweden: University of Gothenburg. 2020.
- 41 Topping O, Watt T, Sjölin 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.
- 42 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.
- 43 Watt T, Groenvold M, Rasmussen AK, Bonnema SJ, Hegedus L, Björner JB, Feldt-Rasmussen U. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 501-10.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 Nexø 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.

- 53 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.
- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 Hallengren B KA. Sköldkörteln-tyreoidea. In: Werner S, ed, *Endokrinologi 2:a uppl.* Stockholm: Liber AB 2007.
- 58 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.
- 59 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.
- 60 Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig - Handbok för vårdgivare, chefer och personal. In: Socialstyrelsen, ed. 2012.
- 61 J-H L. Patientsamtalet – handbok i mötet mellan patient och läkare. Lund: Studentlitteratur. 2015.
- 62 Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; **116**: 1725-35.
- 63 Hedberg C. *Lakartidningen* 2020; 117.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The role of thyrotrophin receptor antibody assays in graves' disease. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 525936.
- 67 Diana T, Krause J, Olivo PD, König 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.
- 68 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.
- 69 Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26: 675-700.
- 70 SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. In: (SBU); Sbfmu, ed. Stockholm. 2005.
- 71 SBU. Behandling av ångestsyndrom, volym 2. En systematisk litteraturöversikt. . In: (SBU); Sbfmu, ed. SBU rapport. 2005.
- 72 Behandling av sömnbesvär hos vuxna. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). 2010.
- 73 Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. . 2017.
- 74 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.

- 75 Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 145-51.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379: 1155-66.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care* 2012; **18**: e1-14.
- 84 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.
- 85 Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Pregnancy: Clinical Relevance. *Frontiers in endocrinology* 2017; 8: 137.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 January CT, Wann LS, Alpert JS, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: e1-76.
- 91 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.

- 92 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500-10.
- 93 Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J* 2017; 69: 545-50.
- 94 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-thyrototoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 327-33.
- 95 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.
- 96 Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Current problems in cardiology* 2016; 41: 65-92.
- 97 Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 2014; 94: 355-82.
- 98 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.
- 99 Nordyke RA, Gilbert FI, Jr., Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148: 626-31.
- 100 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.
- 101 Dale J, Daykin J, Holder R, Sheppard MC, Franklyn JA. Weight gain following treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 233-9.
- 102 Torlinska B, Nichols L, Mohammed MA, McCabe C, Boelaert K. Patients Treated for Hyperthyroidism Are at Increased Risk of Becoming Obese: Findings from a Large Prospective Secondary Care Cohort. *Thyroid* 2019; 29: 1380-9.
- 103 Perez C, Scrimshaw NS, Munoz JA. Technique of endemic goitre surveys. *Monogr Ser World Health Organ* 1960; 44: 369-83.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease. *Minerva Endocrinol* 2003; 28: 205-12.
- 107 Staniforth JUL, Erdirimanne S, Eslick GD. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 27: 118-25.
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27: 1341-6.
- 113 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.
- 114 van Isselt JW, de Klerk JM, van Rijk PP, et al. Comparison of methods for thyroid volume estimation in patients with Graves' disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2003; 30: 525-31.
- 115 al NEe. *Thyroid disease in adults*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag. 2011.
- 116 Strand CV, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on quality of life. *J Rheumatol* 1997; 24: 1630-3.
- 117 Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334: 835-40.
- 118 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.
- 119 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.
- 120 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.
- 121 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.
- 122 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.
- 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 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.
- 126 Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855-60.
- 127 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.
- 128 Johansson B, Starmark A, Berglund P, Rödhölm M, Rönnbäck L. A self-assessment questionnaire for mental fatigue and related symptoms after neurological disorders and injuries. *Brain Injury* 2010; 24: 2-12.
- 129 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.
- 130 Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37-49.
- 131 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-34.
- 132 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.
- 133 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.
- 134 Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055-65.
- 135 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.
- 136 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.
- 137 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.
- 138 Cooper DS. Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance. *Ann Intern Med* 1985; 102: 328-31.
- 139 Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 783-6.
- 140 Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD003420.
- 141 Mazzaferri EL, Reynolds JC, Young RL, Thomas CN, Parisi AF. Propranolol as primary therapy for thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1976; 136: 50-6.
- 142 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.
- 143 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.
- 144 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.
- 145 Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
- 146 Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 724-34.
- 147 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.
- 148 Chen JJ, Ladenson PW. Discordant hypothyroxinemia and hypertriiodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 102-6.
- 149 Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 589-94.

- 150 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.
- 151 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.
- 152 Selinus O. Medical geology: Iodine - a classical element (jod ett klassiskt element). *Medical geology (Medicinsk Geologi): Authors and Studentlitteratur*. 2010; 387-400.
- 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 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.
- 157 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.
- 158 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.
- 159 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.
- 160 Effraimidis G. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Predictive scores in autoimmune thyroid disease: are they useful? *Eur J Endocrinol* 2019; 181: R119-R31.
- 161 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.
- 162 Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping 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.
- 163 Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss RE, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292: 691-5.
- 164 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.
- 165 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.
- 166 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.
- 167 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.
- 168 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.

- 169 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.
- 170 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337-41.
- 171 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.
- 172 Laurberg P, Krejbjerg A, Andersen SL. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 415-21.
- 173 Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 396-406.
- 174 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.
- 175 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.
- 176 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.
- 177 Chadwick DR. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg* 2017; 6: S69-S74.
- 178 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.
- 179 Tarantini B, Ciuoli C, Di Cairano G, et al. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 594-8.
- 180 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.
- 181 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.
- 182 Ahn D, Lee GJ, Sohn JH. Levothyroxine Supplementation Following Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Characteristics. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 4405-13.
- 183 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.
- 184 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.

- 185 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.
- 186 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.
- 187 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.
- 188 Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev* 2012; 33: 920-80.
- 189 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.
- 190 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.
- 191 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.
- 192 Andres E, Weitten T, Mourot-Cottet R, et al. [Antithyroid agents related agranulocytosis: Literature review]. *Rev Med Interne* 2016; **37**: 544-50.
- 193 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.
- 194 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.
- 195 Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003420.
- 196 Hallengren B. Tyreoideasjukdomar. Elanders Sverige AB. 2014.
- 197 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.
- 198 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.
- 199 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.
- 200 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.
- 201 Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy - literature review. *Pol Przegl Chir* 2018; 90: 46-50.
- 202 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.

- 203 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.
- 204 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.
- 205 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.
- 206 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.
- 207 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.
- 208 Calissendorff J, Falhammar H. Rescue pre-operative treatment with Lugol's solution in uncontrolled Graves' disease. *Endocr Connect* 2017; 6: 200-5.
- 209 Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease. *Endocrine* 2017; 58: 467-73.
- 210 Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2142-4.
- 211 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.
- 212 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.
- 213 Nystrom E BG, Jansson S, Torring O, Valdemarsson S. *Thyroid Disease in Adults*. 2011.
- 214 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.
- 215 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.
- 216 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.
- 217 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.
- 218 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.
- 219 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.
- 220 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.
- 221 Mijnhout GS, Franken AA. Antithyroid drug regimens before and after ¹³¹I-therapy for hyperthyroidism: evidence-based? *Neth J Med* 2008; 66: 238-41.

- 222 Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Veje A, Marving J, Hegedus L. Propylthiouracil before 131I therapy of hyperthyroid diseases: effect on cure rate evaluated by a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4439-44.
- 223 Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid* 2004; 14: 525-30.
- 224 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.
- 225 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.
- 226 Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2011; 364: 542-50.
- 227 Berg GE, Nystrom EH, Jacobsson L, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in a pregnant women. *J Nucl Med* 1998; 39: 357-61.
- 228 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.
- 229 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.
- 230 Strålsäkerhetsmyndigheten S. Medicinska exponeringar_vägledning 2018.
- 231 Euratom. Artikel 59. In: Råd EU, ed. 2013.
- 232 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.
- 233 Euroatom. In: Euroatom, ed. 2013.
- 234 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.
- 235 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.
- 236 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.
- 237 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.
- 238 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.
- 239 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.
- 240 Jonsson H, Mattsson S. Excess radiation absorbed doses from non-optimised radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Radiat Prot Dosimetry* 2004; 108: 107-14.
- 241 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.
- 242 Jonsson H, Mattsson S. Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 473-9.

- 243 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.
- 244 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.
- 245 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.
- 246 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.
- 247 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.
- 248 Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1072-7.
- 249 Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 1992; 50: 886-90.
- 250 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.
- 251 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.
- 252 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.
- 253 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.
- 254 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.
- 255 Gronich N, Lavi I, Rennert G, Saliba W. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Cohort Study. *Thyroid* 2020; 30: 243-50.
- 256 Azizi F, Malboosbaf R. Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2017; 27: 1223-31.
- 257 Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2019; 42: 1273-83.
- 258 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.
- 259 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.
- 260 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.
- 261 Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1364-8.

- 262 Erickson D, Gharib H, Li H, van Heerden JA. Treatment of patients with toxic multinodular goiter. *Thyroid* 1998; 8: 277-82.
- 263 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.
- 264 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.
- 265 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.
- 266 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.
- 267 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.
- 268 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.
- 269 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.
- 270 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.
- 271 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.
- 272 Wiersinga WM. T4 + T3 combination therapy: any progress? *Endocrine* 2019; 66: 70-8.
- 273 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.
- 274 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.
- 275 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.
- 276 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.
- 277 Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, et al. Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy. *Thyroid* 2017; 27: 484-90.
- 278 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.
- 279 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.

- 280 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.
- 281 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.
- 282 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.
- 283 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.
- 284 Planck T, Hedberg F, Calissendorff J, Nilsson A. Liothyronine Use in Hypothyroidism and its Effects on Cancer and Mortality. *Thyroid* 2021; 31: 732-9.
- 285 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.
- 286 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.
- 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-med-en-kombination-av-syntetiska-skoldkortelextrakt-vid-hypotyreos/>: SBU. 2018.
- 288 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.
- 289 <https://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-complications/>. 2021.
- 290 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.
- 291 Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 129-36.
- 292 Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263-77.
- 293 Das G, Krieger M. Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med* 1969; 70: 985-8.
- 294 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.
- 295 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 Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 912-8.
- 296 Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 231-5.
- 297 Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 663-86, vii.
- 298 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.

- 299 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.
- 300 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.
- 301 Berg G JS, Nyström E, Törring O, Valdermarsson S, Warin B Ch. Thyroideasjukdomar hos vuxna. Nycomed AB, Sweden. 2007.
- 302 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.
- 303 Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR. Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine* 2008; 34: 52-5.
- 304 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.
- 305 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.
- 306 Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013; 1: 238-49.
- 307 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.
- 308 Glinioer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr* 2007; 10: 1542-6.
- 309 Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 536-42.
- 310 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.
- 311 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.
- 312 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.
- 313 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.
- 314 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.
- 315 Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 922-6.
- 316 Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1323-6.
- 317 Grun JP, Meuris S, De Nayer P, Glinioer 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.
- 318 Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999; 9: 653-7.

- 319 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.
- 320 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.
- 321 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.
- 322 Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 751-8.
- 323 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.
- 324 Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 526-9.
- 325 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.
- 326 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.
- 327 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.
- 328 Andersen SL, Andersen S. Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development. *Endocr Connect* 2021; 10: R77-R86.
- 329 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.
- 330 Skolidou A, Lindén Hirsberg A, Ellis J, Lillencrutz C, Calissendorff J, Filipsson Nyström H, Jansson R, Karlsson A, Trouva A. Thyroideaskjukdom 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.
- 331 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.
- 332 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.
- 333 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.
- 334 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.
- 335 Leger J. Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 1-6.
- 336 Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4: 4.

- 337 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.
- 338 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 Obstetrik och Gynekologi (SFOG). 2020.
- 339 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.
- 340 Khamisi S, Lindgren P, Karlsson FA. A rare case of dys hormonogenetic fetal goiter responding to intra-amniotic thyroxine injections. *European thyroid journal* 2014; 3: 51-6.
- 341 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.
- 342 van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics* 2016; 137.
- 343 Ogilvy-Stuart AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F165-71.
- 344 Leger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 373-86.
- 345 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.
- 346 Leger J, Delcour C, Carel JC. APPROACH TO THE PATIENT Fetal and neonatal thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
- 347 Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol* 2018; 45: 31-40.
- 348 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.
- 349 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.
- 350 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.
- 351 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.
- 352 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.
- 353 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.

- 354 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.
- 355 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.
- 356 Tornhage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 787-94.
- 357 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.
- 358 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.
- 359 Sinha A, Abinun M, Gennery AR, Barge D, Slatter M, Cheetham T. Graves' immune reconstitution inflammatory syndrome in childhood. *Thyroid* 2013; 23: 1010-4.
- 360 De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388: 906-18.
- 361 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.
- 362 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.
- 363 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.
- 364 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.
- 365 Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 233-43.
- 366 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.
- 367 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.
- 368 FDA. Drug Safety Communication: New Boxed Warning on severe liver injury with propylthiouracil.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm>.
- 369 Rivkees SA, Mattison DR. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 2009; 360: 1574-5.
- 370 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.
- 371 Cheetham T. How to use thionamide anti-thyroid drug in the young- what's new? *Thyroid Res* 2021; 14: 18.
- 372 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.
- 373 Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 1247-57.

- 374 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.
- 375 Rabon S, Burton AM, White PC. Graves' disease in children: long-term outcomes of medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 632-5.
- 376 Toderian AB, Lawson ML. Use of antihistamines after serious allergic reaction to methimazole in pediatric Graves' disease. *Pediatrics* 2014; 133: e1401-4.
- 377 Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 176970.
- 378 Rivkees SA, Mattison DR. Propylthiouracil (PTU) Hepatotoxicity in Children and Recommendations for Discontinuation of Use. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009: 132041.
- 379 Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260-7.
- 380 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.
- 381 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.
- 382 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.
- 383 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.
- 384 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.
- 385 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.
- 386 Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7 Suppl 2: 234-44.
- 387 Gruters A. Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 Suppl 5: S172-4.
- 388 Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1468-75.
- 389 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.
- 390 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.
- 391 Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34: S28-S33.
- 392 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.

- 393 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.
- 394 Campi I, Vannucchi G, Salvi M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European journal of endocrinology* 2016; 175: R117-33.
- 395 Bartalena L, Fatourechi V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 691-700.
- 396 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.
- 397 Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2010; 20: 777.
- 398 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.
- 399 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.
- 400 Bartalena L, Marcocci C, Tanda M, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129: 632-5.
- 401 Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation* 1989; 12: 733-7.
- 402 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-82.
- 403 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.
- 404 Tallstedt L, Lundell G, Topping 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.
- 405 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.
- 406 Vestergaard H, Laurberg P. Radioiodine and aggravation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet (London, England)* 1989; 2: 47.
- 407 Karlsson F, Westermarck K, Dahlberg PA, Jansson R, Enoksson P. Ophthalmopathy and thyroid stimulation. *Lancet* 1989; 2: 691.
- 408 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.
- 409 Almqvist S, Algvere P. Hypothyroidism in progressive ophthalmopathy of Graves' disease. *Acta ophthalmologica* 1972; 50: 761-70.
- 410 Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-82.
- 411 Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-7.
- 412 Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 994-1001.

- 413 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.
- 414 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.
- 415 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.
- 416 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.
- 417 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.
- 418 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.
- 419 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.
- 420 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.
- 421 Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 2017; 12: 111-21.
- 422 Choi CJ, Oropesa S, Callahan AB, et al. Patterns of visual field changes in thyroid eye disease. *Orbit* 2017; 36: 201-7.
- 423 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.
- 424 Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 107-18.
- 425 Muller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 259-71.
- 426 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.
- 427 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.
- 428 HUR AUTOLOGA SERUMDROPPAR KAN HJÄLPA TORRA ÖGONSYNDROM - MEDICIN - 2021. <https://sv.cc-inc.org/autologous-serum-eye-drops-3422030-5280>. 2021.
- 429 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.
- 430 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.
- 431 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.
- 432 Khong JJ, McNab A. Medical treatment in thyroid eye disease in 2020. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 299-305.

- 433 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.
- 434 Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* 2019; 79: 109-24.
- 435 Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26: 250-5.
- 436 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.
- 437 Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 162-7.
- 438 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.
- 439 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.
- 440 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.
- 441 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.
- 442 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.
- 443 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.
- 444 Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117: 133-9 e2.
- 445 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.
- 446 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.
- 447 Strianese D, Iuliano A, Ferrara M, et al. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 128903.
- 448 Rubinov A, Zommer H, Aghazadeh H, Weis E. Role of methotrexate in thyroid-related orbitopathy. *Can J Ophthalmol* 2018; 53: 34-8.
- 449 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.

- 450 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.
- 451 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.
- 452 von Noorden GK, Campos Emililio C. Binocular Vision and Ocular Motility, Theory and Management of Strabismus.
- 453 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.
- 454 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.
- 455 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.
- 456 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.
- 457 Bartley GB, Fatourehchi 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.
- 458 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.
- 459 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.
- 460 Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P. Psychological implications of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 127-31.
- 461 Kriss JP. Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 409-15.
- 462 Schwartz KM, Fatourehchi V, Ahmed DD, Pond GR. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 438-46.
- 463 Fatourehchi V, Bartley GB, Eghbali-Fatourehchi GZ, Powell CC, Ahmed DD, Garrity JA. Graves' dermopathy and acropachy are markers of severe Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13: 1141-4.
- 464 Fatourehchi 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.
- 465 Bartley GB, Fatourehchi 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.
- 466 Fatourehchi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 295-309.
- 467 Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1939-46.
- 468 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.

- 469 Wright AL, Buxton PK, Menzies D. Pretibial myxedema localized to scar tissue. *Int J Dermatol* 1990; 29: 54-5.
- 470 Kind R, Hornstein OP. [Clinical picture of pretibial myxedema and new aspects of diagnosis and pathogenesis]. *Hautarzt* 1976; 27: 375-81.
- 471 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.
- 472 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.
- 473 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.
- 474 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.
- 475 Kahaly GJ, Hardt J, Petrak F, Egle UT. Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 237-9.
- 476 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.
- 477 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.
- 478 Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 395-402.
- 479 Yeatts RP. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 368-411.
- 480 Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 359-70.
- 481 Martin CR NR. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with facial disfigurement. *Psychol Health Med* 2004; 9: 327-36.
- 482 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.
- 483 Stjernstrom Eea. Generisk modell för rehabilitering.
<https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/publiceradekunskapsstod/rehabiliteringhabiliteringochforsakringsmedicin.56337.html>. 2021.
- 484 Socialstyrelsen. Socialstyrelsens termbank.
<https://termbank.socialstyrelsen.se/?TermId=655&SrcLang=sv>: Socialstyrelsen. 2007.
- 485 författningssamling S. Föreskrifterna och allmänna råden om samordning av insatser för habilitering och rehabilitering. In: Socialstyrelsen, ed. 2007.
- 486 författningssamling S. Ändring i föreskrifterna och allmänna råden (SOSFS 2007:10) om samordning av insatser för habilitering och rehabilitering. In: Socialstyrelsen, ed. Stockholm. 2008.
- 487 Socialstyrelsen. Tyreotoxikos (giftstruma). *Socialstyrelsens beslutsstöd*.
<https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/tyreotoxikos-giftstruma/50>. 2010.
- 488 ICCIDD WU. *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd edition*. Geneva: World Health Organization. 2007.
- 489 Burman KD, Wartofsky L. Iodine effects on the thyroid gland: biochemical and clinical aspects. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 19-25.

- 490 Suwansaksri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide Drugs for the Treatment of Hyperthyroidism: From Present to Future. *International journal of endocrinology* 2018; 2018: 5794054.
- 491 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.
- 492 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.
- 493 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.
- 494 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.
- 495 Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118: 706-14.
- 496 Ross D. Amiodarone and thyroid dysfunction. <http://www.uptodate.com>.
- 497 Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-54.
- 498 Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 1-20.
- 499 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.
- 500 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.
- 501 Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529-35.
- 502 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.
- 503 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.
- 504 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.
- 505 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.
- 506 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.
- 507 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.
- 508 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.
- 509 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.

- 510 Hermida JS, Jarry G, Tchong 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.
- 511 Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 2-13.
- 512 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.
- 513 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.
- 514 Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 501-8.
- 515 Horn CL, Short PA. Thyrotoxicosis and Choledocholithiasis Masquerading as Thyroid Storm. *Case Rep Med* 2017; 2017: 9454698.
- 516 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.
- 517 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.
- 518 Min L, Vaidya A, Becker C. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 303-7.
- 519 Ullenhag Gea. Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare <http://www.regimbiblioteket.se/dokument/IO%20biverkningshanter>. 2021.
- 520 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.
- 521 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.
- 522 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.
- 523 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.
- 524 Tjornstrand A, Nystrom HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: R183-R97.
- 525 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.
- 526 Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Clin Lab Med* 1993; 13: 563-81.
- 527 Pappa T, Anselmo J, Mamasiri 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.
- 528 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.
- 529 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.

- 530 Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; **71**: 109-20.
- 531 Gutmann L CR. Thyrotoxic periodic paralysis <http://www.uptodate.com>.
- 532 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.
- 533 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.
- 534 Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM* 1996; **89**: 463-8.
- 535 McFadzean AJ, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967; **1**: 451-5.
- 536 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.
- 537 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.
- 538 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.
- 539 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.
- 540 Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2490-5.
- 541 Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 601-6.
- 542 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.
- 543 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.
- 544 Wong P. Hypokalemic thyrotoxic periodic paralysis: a case series. *CJEM* 2003; **5**: 353-5.
- 545 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.
- 546 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.
- 547 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. Bangkok, Thailand. 1983.
- 548 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.
- 549 Hälso- och sjukvårdslagen. 2015.
- 550 Patientkontrakt, slutrapport Sveriges Kommuner och Regioner. Sveriges Kommuner och Regioner. 2017.
- 551 Britten N, Ekman I, Naldemirci O, Javinger M, Hedman H, Wolf A. Learning from Gothenburg model of person centred healthcare. *BMJ* 2020; **370**: m2738.
- 552 Socialstyrelsen. Vårdhandboken. www.vardhandboken.se.
- 553 Vårdanalys. Lag utan genomslag. 2017.
- 554 Fast vårdkontakt, Socialstyrelsen, artikel 2017-10-26. In: Socialstyrelsen, ed, *artikel 2017-10-26*. 2017.

- 555 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.
- 556 Vårdanalys. Rapport 2019:6 Förberedd och sedd – förutsättningar vid övergången från barn till vuxensjukvård. In: Vårdanalys, ed.
- 557 Franzen C, Bjornstig U, Brulin C, Lindholm L. A cost-utility analysis of nursing intervention via telephone follow-up for injured road users. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 98.
- 558 Socialstyrelsen. Handbok för utveckling av indikatorer - för god vård och omsorg. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/handbocker/2020-8-6877.pdf>.
- 559 L D MARINELLI EHQ, G J HINE. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1948, Feb: 59(2):260-81.
- 560 Helene Jönsson SM. Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm* 2003 Jun: 18(3):473-9. doi: 10.1089/108497803322285233.
- 561 Henry B Burch, Petros Perros, Tomasz Bednarczuk, David S Cooper, Peter J Dolman, Angela M Leung, Ilse Mombaerts, Mario Salviand Marius N Stan. **Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.** *European Thyroid Journal* 2022 Dec 8;11(6):e220189. doi: 10.1530/ETJ-22-0189. Print 2022 Dec 1.

BILAGOR

[Bilaga 1 – Intyg om att inte träna](#)

[Bilaga 2 – CAS](#)

[Bilaga 3 – GO-QoL svensk version](#)

[Bilaga 4 – Frågeformulär om livskvalitet vid sköldkörtelsjukdomar, ThyPRO](#)

[Bilaga 5 – MFS \(Mental Fatigue Scale\)](#)

[Bilaga 6 – GREAT score och GREAT+ score vid Graves sjukdom](#)

[Bilaga 7 – Information till primärvården om fortsatt uppföljning efter kirurgi
respektive radioaktivt jod](#)

[Bilaga 8 – Förenklat protokoll för radioaktivt jod-behandling](#)

[Bilaga 9 – Strålskydd – beräkning av restriktionstider](#)

[Bilaga 10 – Modifierat CAS score](#)

[Bilaga 11 – EQ-5D](#)

[Bilaga 12 – ICD-10-SE, DRG och KVÅ koder för hypertyreos](#)

[Bilaga 13 – Förslag på patientinformationer](#)

[Bilaga 14 – Sammanfattning av rekommendationer](#)

Datum:

Namn:

Personnummer:

Information

Du har drabbats av en sjukdom i sköldkörteln som innebär att du inte skall träna så länge som ämnesomsättningsnivån ligger högt. När dina värden har normaliserats med behandling går det bra att återuppta träningen igen. Detta brukar ta 1 – 2 månader.

Hälsningar

Avsändare behandlande läkare

Adress arbetsplats

Datum:	
Pat-ID:	

CLINICAL ACTIVITY SCORE - CAS

	EUGOGO CAS	AKT PAT CAS	
Ögonvärk	1		Mölvärk någon gång under senaste månaden
Rörelsesmärta	1		Rörelsesmärta eller obehag någon gång under senaste mån
Periocular svullnad	1		Svullnad av övre eller nedre ögonlocket
Ögonlockserythem	1		Rodnad pretarsalt (ej blefarit !) eller preseptalt
Chemos	1		Conj. svullnad $\geq 1/3$ av RIMA i primär position
Bulbär injektion	1		Conj. rodnad $\geq 50\%$ av synlig bulb
Inflammation karunkel	1		Inflammation av karunkel eller plica
Ökad proptos	1		Ökning ≥ 2 mm från föregående besök endera ögat
Ökad synnedsättning	1		Visusförsämring (TAO-relaterad) $\geq 0,1$ logMAR sen föregående besök endera ögat
Ökad motilitetsinskränkning	1		Minskad duction någon ögonmuskel $\geq 8^\circ$ sen föregående besök
Summa CAS (EUGOGO)			

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 1-7. Under senaste veckan, i vilken grad var du begränsad att utföra följande aktiviteter till följd av din sköldkörtelassocierade ögonsjukdom?

		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.		☐	☐	☐

	Ja, mycket förhindrad	Ja, lite förhindrad	Nej, inte förhindrad alls
7. Under senaste veckan, har du känt dig förhindrad att göra något du velat göra till följd av din ögonsjukdom?	☐	☐	☐

Fråga 8-15 handlar om din sköldkörtelassocierade ögonsjukdom i allmänhet.

	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?	☐	☐	☐

	Ja, i högsta grad	Ja, lite	Nej inte alls
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?	☐	☐	☐

Frågeformulär om livskvalitet vid sköldkörtelsjukdomar

-ThyPRO39se-

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.

Den första delen av frågeformuläret handlar om symtom, trötthet, minne, humör och allmän hälsa.

Vi ber dig **besvara frågorna utifrån hur du totalt sett 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 hjärklappning?	☐	☐	☐	☐	☐
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?	☐	☐	☐	☐	☐

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?.....

5. De följande frågorna handlar om nervositet och spändhet

		Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
	Under de senaste fyra veckorna, har du	▼	▼	▼	▼	▼
5b	- varit rädd eller haft ångest?	☐	☐	☐	☐	☐
5c	- känt dig spänd?	☐	☐	☐	☐	☐
5e	- känt dig orolig?	☐	☐	☐	☐	☐

6. De följande frågorna handlar om psykiskt välbefinnande

		Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
	Under de senaste fyra veckorna, har du	▼	▼	▼	▼	▼
6a	- varit nedstämd?	☐	☐	☐	☐	☐
6e	- varit ledsen?	☐	☐	☐	☐	☐

		Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
	Under de senaste fyra veckorna, har du	▼	▼	▼	▼	▼
6g	- haft självförtroende?	☐	☐	☐	☐	☐

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?	☐	☐	☐	☐	☐

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, har din sköldkörtelsjukdom gjort att du

Inte alls	Lite	Måttligt	Mycket	Väldigt mycket
▼	▼	▼	▼	▼

- 8a - haft svårt att umgås med andra människor
(till exempel make/maka/sambo, barn,
pojke/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, har din sköldkörtelsjukdom gjort, 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? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

11. Sköldkörtelsjukdomar (eller behandlingen av dem) kan påverka utseendet, 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 påverkat
ditt utseende (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? ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Var vänlig kontrollera att du svarat på alla frågor.

Stort tack för din medverkan!

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).

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.

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 glastrutor, 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).

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.

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

Bilaga 6

GREAT score och GREAT+ score vid Graves sjukdom

GREAT score

Variabel	Grad (poäng)	Poäng	
Struma	Grad 0–1 = 0 p Grad 2–3 = 2 p		Struma gradering Grad 0 = tyroidea 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
FT4 (pmol/L)	≥40 = 1 p <40 = 0 p		
TRAK IU/L	<6 = 0 p 6–19,9 = 1 p ≥20 = 2 p		
Ålder	≥40 år = 0 p <40 år = 1 p		
Totalt grad (poäng)			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

Vid total **Great score** (poäng) 2–3 genomför **GREAT+ score**

GREAT+ score

Variabel	Score (poäng)	Poäng	
Great score, antal poäng			
HLA subklass	0 st = 0 p 1–2 st = 2 p 3 st = 3 p		= provtagning av HLA subklasser • DQB1-02 • DQA1-05 • DRB1-03
PTPN22	Wild typ = 0 p C/T = 1 p		= provtagning av PTPN22 polymorfismen
Totalt score			
Total GREAT + score: • 0–2 p = 4% risk för recidiv= klass 1 • 3–4 p = 21% risk för recidiv= klass 2 • 5–6 p = 49% risk för recidiv= klass 3 • 7–10 p = 84% risk för recidiv= klass 4 Patientens klassificering: _____			

171116 Helena Filipsson Nyström
Thyroideamottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Referens: Vos XG et al JCEM 2016 101(4) 1381-1389

Nationellt vårdprogram för hypertyreos
Information till primärvård efter behandling med kirurgi respektive
radiojod vid Graves sjukdom

Information till Primärvården efter tyreoidkirurgi Graves sjukdom

Denna patient har genomgått kirurgisk behandlingen av tyroidea mot tyreotoxikos orsakad av Graves sjukdom. Eftersom sköldkörteln har avlägsnats behöver en substitueringsbehandling av sköldkörtelhormon ske, en läkemedelsorsakad hypotyreos har uppstått. Första året efter behandling behöver prover följas tättare och dosen av tyreoidhormon 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 förhålla sig till patientens förmåga att svälja, tala och ev sjunga då innervationen av stämband och svalg kan påverkas. Om följd tillstånd 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 grusksyn, tryckksyn, 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, kapitel 11.2.4.

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 tyreoidhormon 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. Viktproblem 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 koden E89.0 och E05.0 vid radiojodbehandlad Graves sjukdom.

Mer detaljerad beskrivning finns i nationellt vårdprogram Hypertyreos, kapitel 11.3.3.

Förenklat protokoll för radioaktivt jod-behandling

Individanpassad aktivitetsbestämning

1948 upptäckte [559] 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.

[560] 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.

Aktivitetsbestämning enligt [559]

$$\frac{D}{A} = 0,043 U_0 T_{eff} / V$$

$$A = \frac{D \cdot V}{0,043 U_0 T_{eff}} = \frac{D \cdot m}{0,043 U_0 T_{eff}}$$

A – Administrerad aktivitet (MBq)

D – Absorberad dos (Gy)

U_0 - Extrapolerat initialt upptag vid tiden 0 (%)

T_{eff} – Effektiv halveringstid (d)

V – Tyreoideas volym (cm³) $\approx$ tyreoideas massa, m, (g)

Aktivitetsbestämning enligt [560]

$$U_0 T_{eff} = k_t U_t$$

U_t – upptag vid tiden t (%)

k_t – linjär koefficient vid tiden t

Då kan formeln från [559] 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 (*Helene Jönsson, 2003 Jun*) är den bästa linjära anpassningen om upptaget mäts fem dagar efter intag av I-131.

Referenser

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.

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.

Bilaga Strålskydd beräkning av restriktionstider

Antagande vid beräkning av restriktionstider

För att beräkna fram restriktionstider efter en RAI-behandling har dessa antagande gjorts:

1. Dosrestriktioner enligt SSMFS 2018:5 6 kap 3 §.

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. För personer över 18 år som utanför sin yrkesutövning hjälper och stöder patienten vid medicinsk exponering med radioaktiva ämnen och därmed medvetet exponeras måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 3 mSv per undersökning/behandling. För personer över 70 år som utanför sin yrkesutövning hjälper och stöder patienten vid medicinsk exponering med radioaktiva ämnen och därmed medvetet exponeras måste verksamheten planeras så att den effektiva dosen inte överskrider 15 mSv per undersökning/behandling. 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.

2. Uppehållstider på olika avstånd 0 - 2 m.

Antagande gällande uppehållstider vid normala förhållanden*

Avstånd	0 m	1 m	2 m
Nära vuxna [antal timmar per dygn]	4	12	8
Nära barn [antal timmar per dygn]	4	20	0
Nära kollegor [antal timmar per dygn]	0	0	6

*Under restriktionstiden antas att patienten inte befinner sig inom 2 meter från någon annan person

Utifrån dessa antaganden kan restriktionstiderna antingen beräknas med absorberad dos och storlek eller upptag och administrerad aktivitet enligt (Helene Jönsson, 2003), se Formel 1.

$$\frac{D}{A} = 0,043 \frac{k_t U_t}{V} \rightarrow D \times V \propto A \times U_t \quad (1)$$

Referenser

Helene Jönsson, S. M. (den 18 Juni 2003). Single uptake measurement for absorbed dose planning for radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Cancer Biother Radiopharm*, ss. 473-9.

Strålskyddsrestriktioner baserat på storlek och dos

Undvik nära kontakt (inom 2 m) [antal dygn]										
Massa [g]	Total area [mm ²]	120 Gy			200 Gy			300 Gy		
		Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor
10	970	2	2	2	2	6	2	2	10	2
20	1500	2	8	2	2	12	2	5	16	4
30	2000	2	11	2	5	16	4	9	19	7
40	2400	3	14	2	8	18	6	11	22	10
50	2800	5	16	4	10	20	8	13	24	12
60	3200	7	17	5	11	22	10	15	25	13
70	3600	8	19	7	13	23	11	16	27	15
80	3900	9	20	8	14	24	12	17	28	16
90	4200	11	21	9	15	25	13	18	29	17

Strålskyddsrestriktioner baserat på aktivitet och upptag

Undvik nära kontakt (inom 2 m) [antal dygn]																		
Adm. Akt. (MBq)	Upptag [%]																	
	30			40			50			60			70			80		
	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor	Vuxna	Barn	Kollegor
200	2	5	2	2	8	2	2	10	2	2	11	2	2	13	2	3	14	2
300	2	9	2	2	11	2	3	13	2	4	15	3	6	16	4	7	17	5
400	2	11	2	3	14	2	5	16	4	7	17	5	8	19	7	9	20	8
500	3	13	2	5	16	4	7	18	6	9	19	7	10	20	9	11	22	10
600	4	15	3	7	17	5	9	19	7	10	21	9	12	22	10	13	23	11
700	6	16	4	8	19	7	10	20	9	12	22	10	13	23	11	14	25	13
800	7	17	5	9	20	8	11	22	10	13	23	11	14	25	13	15	26	14
900	8	18	6	10	21	9	12	23	11	14	24	12	15	26	14	16	27	15
1000	9	19	7	11	22	10	13	24	12	15	25	13	16	26	15	17	28	16

Figur 1: I tabellen visas exempel på aktivitetsmängder. Dessa är ej min och max aktivitetsmängder. För övriga aktivitetsmängder behöver restriktionstiderna uppskattas på egen hand.

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 <u>dagligen</u>		
	3		Konstant molvärk		
Rörelsesmärta	1		Rörelsesmärta eller obehag någon gång senaste mån	1	
	2		Rörelsesmärta någon gång <u>varje dag</u>		
	3		Rörelsesmärta varje gång pat rör ögonen		
Periocular svullnad	1		Nyttillkommen svullnad av övre eller nedre ögonlocket	1	
	2		Nyttillkommen svullnad av både övre och nedre ö-lock		
	3		Påsar övre och/eller nedre ögonlock		
Ögonlockserythem	1		Nyttillkommen rodnad pretarsalt (ej blefarit !)	1	
	2		Nyttillkommen 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 <u>rodnad</u> av plica och/eller karunkel		
Ökad proptos	1		Ökning ≥ 2 mm från föregående besök endera ögat	1	
Ökad synnedsättning	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)		

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 ☐

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**

Bästa
tänkbara
tillstånd
100



Sämsta
tänkbara
tillstånd

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		Tilläggsdiagnos till E05.0
Förhöjd antikroppstiter	R76.0		
Hjärntrötthet	F48.0		Tilläggsdiagnos till E05.0
Rökning	Z72.0A		
Borttagen tyreoidea via radioaktivt jod eller kirurgi	E89.0		Tilläggsdiagnos till E05.0, E05.1, E05.2
Subklinisk sjukdom	U97.1 mild sjukdom används för subklinisk sjukdom		Tilläggskod till E05.0, E05.1, E05.2
Medelsvår/svår endokrin oftalmopati	U97.2	Börjar gälla 230101	Tilläggskod till H06.2
Synhotande endokrin oftalmopati	U97.3	Börjar gälla 230101	Tilläggskod till H06.2
Patologiska levervärden	R94.5		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Neutropeni	D70.9C		Tilläggskod till läkemedelsorsakat T88.7
Etnisk neutropeni	D70.9E		
Agranolocyto	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 hyperthyreos	E05.8 (öppenvård) O99.2 (slutenvård)		Tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd) (öppenvård) Tilläggsdiagnos E05.8 (slutenvård)
Övergående tyreotoxikos hos nyfödd	P72.1		

Åtgärds-koder (KVÅ) koder

	Kod	Definition	Förklaring
--	-----	------------	------------

Radioaktivt jod	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	AV131	CAS score	Tilläggskod till H06.2
Hertelmätning	ACO10		Tilläggskod till H06.2
Läkemedelstillförsel intravenös	DT016		
Sjuksköterska	XS919		
Ultraljudsundersökning av tyreoidea	AB051		
Skintigrafi av tyreoidea	AB047		
Genetisk precisionsmedicin	AV143 Genetiskt utredning	GREAT score+	Tilläggsdiagnos till E05.0
Klinisk precisionsmedicin	AV142 Användning av standardiserat skattningsinstrument för somatisk sjukdom	GREAT score	Tilläggsdiagnos till E05.0
Tyreoideasköterska/kontaktssjuksköterska	XS927 Kontaktssjuksköterska		
Upprättande av vårdplan	AW013		
Uppföljning av vårdplan	AW015		

Livskvalitetsskattning	AV117		
Psykologiskt psykometriskt instrument	AA085	Mental fatigue scale	
Multidisciplinär konferens	XS008 (utan pat) XS007 (med pat)		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	
Rehabiliteringskoordinatorin g	GC001	Samordning av rehabiliterande insatser	
Utprovning och underhåll av datorhjälpmedel för synskadade	GA013		

Rådgivning om hjälpmedel	QT007		
--------------------------	-------	--	--

Förslag på patientinformation

Initial information om hypertyreos (primärvård)

Hypertyreos

Vad är hypertyreos?

Sköldkörteln sitter på halsens framsida och producerar ett hormon som styr ämnesomsättningen i kroppen. Vid hypertyreos produceras för mycket hormon vilket leder till att kroppens celler och organ jobbar mer. Svettning, trötthet, svaghet, hjärklappning och viktninskning är vanliga symtom. Ibland kan ögonbesvär uppstå. Symtomen kommer ofta smygande och kan i början vara svåra att förstå sig på. Det finns många olika orsaker till hypertyreos och man delar in sjukdomen i tre typer: Graves sjukdom, knölstruma (många knölar) och toxiskt adenom (en knöl).

Sköldkörteln kallas också tyreidea. Ett gammalt namn på hypertyreos är "giftstruma".

Vilken behandling får jag nu i primärvården?

Vården hjälper dig att lindra symtom som hjärklappning och darrningar i första hand. Det sker med en grupp av läkemedel som kallas betablockerare. Man får ta en tillräcklig dos för att komma ner till en puls på cirka 80. Man kan också behöva hjälp med sömnen.

Vilken behandling hjälper specialistvården till med?

En remiss skrivs till specialistvården som hjälper dig med behandlingen av sköldkörteln och hormonnivåerna. Du kan vänta dig ett besök inom några veckor. Det finns tre sätt att behandla hypertyreos:

- Läkemedel som minskar mängden hormon i kroppen
- Radioaktivt jod
- Operation av sköldkörteln.

Vilken behandling som blir aktuell för dig beror på en lång rad olika faktorer. Det kommer att diskuteras närmare vid ditt besök på specialistmottagningen. Det kan också bli nödvändigt att göra flera undersökningar (såsom ultraljud eller skintigrafi) innan man kan besluta om behandling.

Sjukskrivning?

Det kan till en början vara svårt att arbeta när man har drabbats av en sköldkörtelsjukdom. En diskussion om sjukskrivning kan vara nödvändig.

Vad kan jag göra själv?

Hypertyreos innebär en hög ämnesomsättning vilket gör att kroppen går på högvarv. Du kan själv undvika sådant som höjer pulsen ännu mer. Stillsam fysisk aktivitet såsom till exempel promenader går bra. När du har fått behandling och hormonbalansen ligger bra kan du vara fysiskt aktiv igen. Du kan i stort sett äta och dricka som vanligt men ska vara försiktig med kaffe och alkohol.

För dig som röker

Rökning ökar risken för svåra ögonbesvär. Om du röker är det därför viktigt att du försöker sluta. Det finns gott om hjälp och stöd att få om du behöver det.

Om du har fler frågor eller vill veta mer

Det är viktigt att du är delaktig i vården och får den information du behöver. [På www.1177.se finns mer information under rubriken Hypertyreos](http://www.1177.se). Om du har några frågor innan du får träffa någon på specialistmottagningen är du alltid välkommen att höra av dig till din vård/hälsocentral.

Information om mild endokrin oftalmopati (specialiserad enhet)

Mild endokrina oftalmopati vid Graves sjukdom

Särskilt i början av Graves sjukdom är det vanligt att man har irritation i ögonen. Detta på grund av att antikropparna TRAk kan orsaka svullnad av ögonmusklerna. Rökning ökar risk för ögonbesvär. Viktigt med rökstopp!

Vilka ögonbesvär kan uppkomma?

Grus och skavkänsla på grund av torra ögon, svullnad omkring ögon, ökat tårflöde, ljuskänslighet.

Vad kan jag göra för att lindra symtomen?

Använd smörjande ögondroppar/tårsubstitut. Du kan be din läkare att skicka recept, men dessa ögondroppar finns även som receptfria varianter.

Använd solglasögon.

Sov med höjd huvudända för att minska svullnad runtomkring ögonen på morgonen.

När ska jag höra av mig till min behandlande läkare?

Ögonbesvären är oftast övergående och minskar när sjukdomens aktivitet minskar. Om dina besvär tvärtom blir värre ska du kontakta din specialiserade mottagning.

Information om behandling av kalcium och D-vitaminbehandling före operation (specialiserad enhet)

Behandling med kalcium och/ eller D-vitamin före operation av sköldkörteln

Påverkan på bisköldkörtlarna kan ge låga kalciumvärden efter operation.

Om du inför operation har låga kalcium- och/eller D-vitamin nivåer finns det kunskap som styrker att tillskott av kalk och D-vitamin tabletter kan vara en fördel. Behandlingen kan ge lägre risk för övergående låga postoperativa kalkvärden efter operationen.

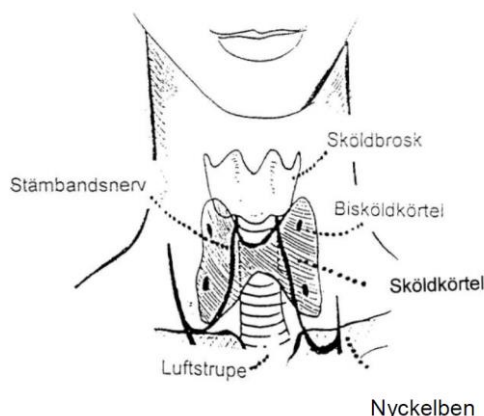
Information inför operation av sköldkörteln (specialiserad enhet)

Levnadsvanor

Du vinner mycket på att sluta röka och snusa minst 2 veckor innan din operation, då risken för komplikationer minskar.

Operationen

Du är sövd under operationen som görs med ett litet snitt på halsen. Under operationen har kirurgen kontroll på stämbandsnerven med nervmonitorering. Ibland blir man övergående hes efter operationen om kirurgen har opererat nära nerven.



Efter operationen övervakas du på uppvakningsavdelning några timmar. Vanligen stannar man på sjukhuset under första natten. Kommande förmiddag blir man vanligen utskriven. Vid utskrivningen får du besked om behandling och dos av levotyroxin, exempelvis Levaxin.

Smärta

De flesta patienter klarar sig med receptfri paracetamol 500mg 2 tabletter 3–4 gånger per dygn de första dagarna efter operationen.

Såret sys med tråd som försvinner av sig själv. Det täcks med en tejp som tillåter dusch. Ta bort tejp efter 1–2 veckor. För att äret ska läka riktigt snyggt kan äret tejpas med kirurgtejp eller silikontejp i 3–6 månader. Denna tejp byter du ungefär varannan dag och den köps på apoteket. Efter operationen, när det börjar läka, kan det bli en liten svullnad ovan äret men denna går över på ett par veckor.

Dusch går bra men bad i bassäng bör inte ske förrän såret är helt läkt, det vill säga efter cirka 2 veckor.

Återbesök

Återbesök/uppföljande kontroll kommer att ske cirka 4–5 veckor efter operationen med svar på laborativvärden och mikroskopiundersökning.

Sjukskrivning

Sjukskrivningstiden är cirka 2 veckor men kan variera beroende på typ av arbete.

Efter hemkomst

Du bör undvika tunga lyft men kan röra dig som vanligt.

Kost

Du kan äta som vanligt efter operationen.

Information behandling med levotyroxin efter operation (specialiserad enhet)

Varför ta levotyroxin ?

När sköldkörtelns funktion är utslagen behöver den ersättas. Levotyroxin (T4) är förstahandsbehandlingen och finns i flera olika läkemedel. Godkända i Sverige är Levaxin[®], Euthyrox[®] och tirosintol[®].

När ska levotyroxin intas?

För att få så bra upptag som möjligt bör levotyroxin intas ca 60 min innan frukost eller innan man går och lägger sig, cirka 3 timmar efter kvällsmålet. För de flesta fungerar det dock utmärkt att inta levotyroxin i anslutning till exempelvis frukost om man har regelbundna matvanor. Det viktiga är att man hittar en rutin så man inte glömmar att ta tabletten.

Hur påverkar andra läkemedel min medicinering med levotyroxin?

Ett stort antal läkemedel minskar upptaget av levotyroxin. Mest påtagligt är läkemedel som innehåller kalk och järn samt magsyrahämmande medel. För att säkerställa att upptaget av levotyroxin inte påverkas bör man ha ett mellanrum på upp till 4 timmar mellan intagen.

Om du står på andra läkemedel bör du läsa bipacksedeln för att se om de har påverkan på din medicinering med levotyroxin. Du kan också fråga apotekspersonalen om råd. När du påbörjar behandling med ny medicin som kan påverka sköldkörtelhormonnivåerna är det lämpligt att kontrollera nya värden efter 4–6 veckor.

Kan andra tillstånd påverka behovet av levotyroxin?

Mag- och tarmsjukdomar som gastrit och diarré kan påverka behovet av levotyroxin. Om du drabbas av någon sådan sjukdom är det lämpligt att kontrollera nya sköldkörtelvärden efter 4–6 veckor

Vad gör jag om jag glömt ta en tablett?

Om du glömmar att ta en tablett kan du ta den i efterhand. Det viktiga är att veckodosen blir rätt. Är du tveksam om du tagit den eller ej är det bättre att fortsätta med ordinarie dos nästa dag. I bipacksedeln står det annorlunda men stöd för detta finns i till exempel American Thyroid Associations riktlinjer.

Vad kan man göra vid svängande värden?

Först och främst är det viktigt att du skapar en rutin för när du ska ta din medicin. Här kan en dosett vara till hjälp. Om detta inte hjälper bör man säkerställa korrekt intag i förhållande till mat och andra läkemedel (se ovan). Samråd med din behandlande läkare

När kan jag räkna med att värden blir stabila om jag tagit min medicin som jag ska?

Om du har en stabil underfunktion i sköldkörteln och ändrar doseringen av levotyroxin kan du räkna med att värdena har stabiliserats på en ny nivå efter cirka 6 veckor.

När jag påbörjat min medicinering med levotyroxin, hur ofta ska jag lämna prov?

I normalfallet kontrolleras nya prover efter 4–8 veckor. I vissa fall kan prover behöva tas tidigare än så. Samråd med din behandlande läkare.

Vad gör jag om jag inte mår bra?

Även om värdena är stabila kan du uppleva att du ännu inte mår riktigt bra. Ditt mående släpar något efter värdena och du ska därför inte bli orolig om du upplever detta. Det är dock väsentligt att du påtalar för din läkare hur du mår, då det är viktigt att hitta rätt värden inom gränsvärdena för just dig.

Information efter operation av hypertyreos (specialiserad enhet)

Påverkan på bisköldkörtlarna kan ge låga kalciumvärden efter operation

Låga kalciumnivåer kan leda till stickningar runt munnen och domningar i fingrar.

Bisköldkörtelhormon (PTH -parathormon) kontrolleras ca 2–4 timmar efter operationen. Är hormonvärdet lågt kan du eventuellt ordineras kalktillskott och (aktivt) D-vitamin redan till kvällen. Morgonen efter operationen kontrolleras kalciumvärdet med ett blodprov. Om kalciumvärdet är lågt kommer du att få kalcium och D-vitamin tabletter ordinerade regelbundet 2–4 gånger om dagen. En individuell behandlingsplan läggs upp och du kommer att få lämna kontrollprov på kalciumnivåerna under en tid framåt.

Oftast normaliseras kalciumnivåerna redan efter 1–4 veckor men hos 5–7% blir de låga kalciumnivåerna permanenta och du kommer att behöva en fortsatt livslång behandling med kalk och aktivt D-vitamin. Denna behandling kontrolleras initialt av din endokrinolog.

Strålskyddsinformation till dig som har behandlats med radioaktivt jod (specialiserad enhet)

Jod är ett ämne som tas upp naturligt i sköldkörteln. Genom att ge radioaktivt jod kan man mycket effektivt behandla vissa sjukdomar i detta organ. Behandling med radioaktivt jod är en form av strålbehandling av sköldkörteln.

Radioaktivt jod avger inte bara strålning till sköldkörteln utan en del av strålningen kommer ut ur kroppen och kan på så sätt även bestråla andra personer i omgivningen. Det är ditt ansvar att skydda familj, vänner, kollegor och andra personer från att utsättas för onödig strålning.

Under en tid efter behandlingen, upp till fyra veckor, måste du följa givna strålskyddsrestriktioner för att inte utsätta omgivningen för onödig bestrålning. Du utgör ingen stor strålrisk när du lämnar sjukhuset, men all onödig bestrålning av allmänhet och anhöriga bör begränsas. Du kan själv med enkla åtgärder (som att hålla ett avstånd till andra) reducera stråldosen till människor i din omgivning. Nedan följer några frågor och svar som kan vara till din hjälp. **Du kommer att få instruktioner om exakt hur många dagar dessa restriktioner gäller för dig.**

Är det farligt att få behandling med radioaktivt jod?

Behandlingen bedöms vara säker och effektiv. Metoden att med radioaktivt jod behandla sjukdomar i sköldkörteln har existerat sedan 1940-talet. Patienter som har fått behandling med radioaktivt jod har studerats mycket noggrant.

Vad är det viktigaste jag bör tänka på?

Det viktigaste är att under de närmaste veckorna (*du kommer att få, för dig, specificerad tid*) minimera tiden för nära kontakt (inom två meter) med andra människor, särskilt med barn och gravida kvinnor, eftersom barn är känsligare för strålning än vuxna. Barn kan behöva tas om hand av någon annan under den här tiden.

- Undvik att bära barn i famnen.
- Låt inte barn sova i samma säng som du.
- Håll ett avstånd på minst två meter till sängen där barnet sover, och tänk på att du behöver hålla det avståndet även om sängarna är belägna i olika rum.
- Om du arbetar med barn kan du behöva vara sjukskriven under en tid.
- Tänk på toaletthygien särskilt de två första dygnet eftersom urinen blir radioaktiv.

Strålningen avtar snabbt med avståndet. Genom att hålla avstånd till andra människor, till exempel genom att ta ett extra steg ifrån eller att sitta i andra änden av soffan, kan du minska den onödiga strålningen andra människor utsätts för. Försök att hålla ett avstånd på minst två meter. Undvik av denna anledning att gå på till exempel bio och konserter under två veckor efter behandlingen.

Hur gör jag med resan från sjukhuset när jag har fått behandlingen?

Om du har möjlighet är det bäst om du tar egen bil till och från sjukhuset när du ska få behandlingen med radioaktivt jod. Det går även bra att få skjuts av någon annan person, men denna person måste vara medveten om att den utsätts för en liten mängd strålning under resan. Tänk på att sitta i baksätet,

snett bakom chauffören under resan. Du kan åka kollektivt om restiden inte överstiger två timmar, förutsatt att du inte använder toaletten ombord.

Kan jag sova tillsammans med min partner?

Nej, ni bör arrangera så att ni har ett avstånd på minst två meter mellan sängarna under den här tiden (*du kommer att få, för dig, specificerad tid*). Ni bör undvika intim samvaro under minst två dygn efter behandlingen. Om din partner är över 70 år går det bra att sova i samma säng, då äldre personer är mindre känsliga för strålning.

Kan jag behandlas med radioaktivt jod om jag är eller planerar att bli gravid?

Om du är gravid kan du inte få behandling med radioaktivt jod. Du ska heller inte bli gravid inom sex månader efter behandlingen. Amning ska avbrytas helt minst sex veckor innan behandlingen och får inte återupptas efteråt. Män ska inte göra någon gravid inom sex månader efter behandlingen.

Kan jag ta emot besök eller besöka mina vänner?

Det är bra att under de första två veckorna hålla extra avstånd till andra människor, se fråga 3. Besök som innebär nära kontakt med små barn eller gravida kvinnor bör du undvika.

Kan jag gå till jobbet?

Beroende på vilken mängd radioaktivt jod du får och vilken typ av arbete du har kan du behöva stanna hemma från jobbet, minst två dygn (*du kommer att få, för dig, specificerad tid*).

Är det något speciellt jag bör tänka på i samband med toalettbesök?

Under de första två dygnen efter det att du fått behandlingen är urinen radioaktiv. Var extra noga med att all urin hamnar i toalettskålen.

- Män rekommenderas att urinera sittande.
- Använd gärna en "egen" toalett.
- Spola två gånger efter varje toalettbesök.
- Tvätta händerna noga efter varje besök.
- Dela inte handduk med andra.

Jag använder inkontinensskydd, bör jag tänka på något särskilt?

Meddela din läkare om du använder inkontinensskydd.

Jag har mulltoa/utedass i stugan, har det någon betydelse?

Du bör undvika att använda en mulltoa som är belägen i samma hus som du eller någon annan person vistas i. Gå hellre ut i skogen. Är din mulltoa belägen i ett separat hus, eller om du har utedass, går det däremot bra. Tänk på att avfallet är radioaktivt under tre månader.

Hur blir det med tvätt?

Kläder, sängkläder och handdukar som du använt under de två första dygnen efter behandlingen bör tvättas separat. Vid spill av urin tvätta så snart som möjligt.

Kan jag äta och dricka som vanligt?

Du bör undvika att äta första timmen efter behandlingen. Därefter går det bra att äta och dricka som vanligt. De första två dygnen efter behandlingen är det bra att dricka extra så att blåsan kan tömmas ofta. Detta för att minska stråldosen till urinblåsan och omgivningen. Undvik att dela glas eller bestick med andra under två dygn efter behandlingen. Efter att bestick och glas är diskade kan de användas av andra.

Vad händer om jag blir sjuk?

Om du behöver läggas in på sjukhus eller göra läkarbesök av annan anledning bör du informera personalen om att du nyligen har behandlats med radioaktivt jod. Du ska få samma behandling som du skulle ha fått även om du inte behandlats med radioaktivt jod, men personalen får möjlighet att anpassa sitt arbete. Icke akuta läkarbesök bör undvikas inom två veckor efter behandlingen.

Vad ska jag göra om jag kräks?

Illamåendet är ingen biverkning av behandlingen, utan har i så fall andra orsaker. Om du skulle kräkas inom de första fyra timmarna efter att du fått behandlingen, tänk då på att kräkningen kan vara radioaktiv.

- Kräks om möjligt i en toalett.
- Annars torka med engångsartiklar som kan spolas ned i toaletten eller slängas i soptunnan utomhus.
- Meddela din behandlande läkare så snart som möjligt.

Kan jag göra en längre resa?

Undvik längre resor under två veckor efter behandlingen. Med längre resor avses resor med restid på över tre timmar där du måste sitta nära andra passagerare. Planerar du en utlandsresa inom fyra månader kan du behöva ett intyg på att du fått behandling med ett radioaktivt läkemedel. Kontakta din behandlande läkare för råd.

Ska jag hålla avstånd till mina husdjur?

Nej, det behövs inte. Det finns inga restriktioner för kontakter med djur.

Exempel på tabell med restriktionstider att ge till patienter

Nedanstående restriktioner bör följas under angivna tider efter behandlingen för att undvika att andra människor utsätts för onödiga stråldoser. Men nära kontakt avses att befinna sig inom 2 meter från någon annan person.

I tomma rutorna fylls i: *för dig som patient specificerad individuell tid.*

Undvik nära kontakt (inom 2 m) med barn 0–18 år		dygn
Undvik att sova i samma säng som barn 0–18 år		dygn
Undvik nära kontakt (inom 2 m) med vuxna anhöriga*		dygn
Stanna hemma från arbete om du jobbar inom 2 m från andra större delen av dagen**		dygn
Tid att vara noga med toaletthygien. Helst ha egen toalett	2	dygn
Undvik utbyte av saliv (t.ex. kyssar, använda samma bestick)	2	dygn
Undvik långa (över 3 timmar) resor med tåg, buss, flyg	14	dygn
Undvik bio- och teaterbesök, samt nära kontakt med bekanta	14	dygn

*Du behöver inte undvika nära kontakt med anhöriga som är äldre än 70 år.

**Om du jobbar med små barn, till exempel på förskola, bör du stanna hemma från jobbet lika länge som du bör undvika kontakt med barn under 18 år.

Information efter behandling med radioaktivt jod (specialiserad enhet)

Du har fått behandling med radioaktivt jod mot hög ämnesomsättning orsakad av *Graves sjukdom* eller *knölstruma*.

Hur verkar behandlingen?

Behandlingen med radioaktivt jod kan liknas vid en typ av strålbehandling i sköldkörteln. Sköldkörteln tar upp det mesta av joden. Den har effekt nästan bara i sköldkörteln. Vävnaderna utanför sköldkörteln påverkas mycket lite av strålningen. Behandlingen minskar sköldkörtelns tillverkning av ämnesomsättningshormon.

Du blir oftast bättre inom 4 veckor. Ibland kan behandlingen göra att sköldkörteln läcker ut mer hormon under en period. Det går över men kan vara jobbigt. Du kan få läkemedel som lindrar symtomen under tiden.

Effekten av behandlingen följs genom att du får ta blodprover där nivåerna på sköldkörtelhormon mäts.

När eller om man har behandlats för *en eller flera knölar* kan sköldkörteln ibland fortfarande bilda tillräckligt med hormon, och du kanske inte behöver behandling med läkemedel som innehåller sköldkörtelhormon. Men du kommer att behöva lämna blodprover regelbundet för att kontrollera nivåerna av sköldkörtelhormon.

Oftast räcker det med en radiojodbehandling, men ibland kan det behövas två. Den andra behandlingen görs då vanligtvis tidigast efter cirka sex månader.

Efter behandling behöver de flesta som behandlats för *Graves sjukdom* läkemedel med sköldkörtelhormon resten av livet.

Vad ska jag tänka på efter behandlingen?

Det är viktigt att du lämnar sköldkörtelhormonprover till den sjukvårdsenhet som följer upp Din ämnesomsättningssjukdom vid den tidpunkt som angivits.

Om du inte fått reda på när du ska lämna prover när det gått två veckor efter radiojodbehandlingen bör du genast ta kontakt med den sjukvårdsenhet som följer upp din ämnesomsättningssjukdom för att få tid för provtagning.

Om du får mycket mer besvär av symtom på hög ämnesomsättning (till exempel hjärklappning, darrningar, svettningar, värmeintolerans, diarréer, koncentrationssvårigheter, muskeltrötthet) eller symtom på låg ämnesomsättning (till exempel trötthet, frusenhet, viktuppgång, håravfall, nedstämdhet, förstoppning) ska du kontakta den sjukvårdsenhet som följer upp behandlingen av din höga ämnesomsättning.

De strålskyddsföreskrifter som gäller för dig efter radiojodbehandlingen får du skriftligt och muntligt vid behandlingen.

Information efter behandling med tyreostatika (specialiserad enhet)

Du har behandlats med ett läkemedel som blockerar sköldkörtelns funktion. Nu när du har avslutat behandlingen finns en viss risk för framtida återfall i din överfunktion men också för att utveckla en underfunktion.

[Vilka besvär bör jag vara uppmärksam på?](#)

Överfunktion: hjärklappningar, darrningar, svettningar, värme intolerans, diarréer, viktnedgång, trötthet, sömnbesvär, muskeltrötthet, koncentrationssvårigheter

Underfunktion: trötthet, frusenhet, viktuppgång, håravfall, nedstämdhet, förstoppning

Ögonbesvär: gruskänsla, utstående ögon, dubbelseende, värk bakom ögonen, synpåverkan

[Vad ska jag vända mig om detta inträffa?](#)

Boka tid på din hälsocentral för undersökning och kontroll av sköldkörtelprover.

Information om Hjärntrötthet (specialiserad enhet och primärvård)

Vad är hjärntrötthet?

Vissa patienter drabbas av hjärntrötthet som en konsekvens av Graves sjukdom. Hjärntrötthet innebär en stark uttröttbarhet eller utmattnings som nedsätter både livskvalitet och funktionsnivå. Utmattningen förstärks ofta av faktorer som man har kunnat hantera väl tidigare i livet, det kan röra sig om höga ljud, starkt ljus, mycket intryck, dofter osv. Ofta krävs lång tids återhämtning även efter att enklare uppgifter genomförts och tröttheten kan ansamlas från dag till dag om tid för återhämtning inte finns. Denna speciella form av trötthet med uttröttbarhet och lång återhämtning är svår att förstå för utomstående och kan lätt misstolkas som lathet och ovilja.

Funktionsnivån påverkas av:

- Tanketröghet, onormalt hög energiåtgång vid tankearbete och förlängd återhämtning
- Sämre koncentrationsförmåga och upplevda minnesproblem
- Svårigheter att komma i gång med en aktivitet
- Stresskänslighet och bristande simultanförmåga
- Känslighet för starka intryck såsom ljud, ljus och dofter
- Sömnproblem

Hur uttalad hjärntröttheten är kan variera något över dagar och veckor. På lång sikt talar det mesta för att man kan må bra igen. Man behöver dock ställa in sig på både att symtomen varierar och att man vara mer begränsad vissa perioder samt att det tar lång tid innan hjärntröttheten mildrats.

Vad kan jag göra för att må bättre?

- Försök att finna en balans mellan aktivitet/arbete och god hjärnvila. Känslomässiga reaktioner kan bidra till ökad oro och kan förvärras om den mentala tröttheten ökar.
- Hushålla med den mentala energin. Hjärntrötthet 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 de kan behöva anpassas.
- Ta regelbundna pauser under en aktivitet, även innan den mentala tröttheten 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 god hjärnvila varierar mellan personer, det får var och en utforska. Exempel kan vara naturpromenader, hantverk, trädgårdsarbete, fotografering, meditationer och yoga. Sömn är alltid god hjärnvila.
- En god kost och måltidsordning kan vara en utmaning när man är trött men det är viktigt att försöka hålla på de rutiner man har mått bra av tidigare i livet.
- Det fungerar inte att träna upp sin mentala energi genom att anstränga sig.
- Att hushålla med energin kräver planering. Planering ger överblick samt framförhållning och skapar lugn.
- För att orka med möten och sociala aktiviteter kan vila i förväg behövas och även extra vila efteråt.
- Att läsa är ofta ansträngande. Läs korta stunder, läs om och läs långsamt. Ofta fungerar det bättre med ljudböcker.
- Frustration och överskattning av den egna förmågan kan förlänga tillstånd med hjärntrötthet.

Vad kan vården hjälpa till med?

Det är viktigt att skilja hjärntrötthet från andra diagnoser vilket är läkarens uppgift. En arbetsterapeut kan hjälpa till att hitta balansen mellan aktivitet och vila. För en del väcks många tankar och det kan finnas behov av att få kontakt med en samtalsterapeut.

Sömnbesvär kan ibland förbättras med mediciner. Mot gråtmildhet och irritation kan också mediciner prövas. Det finns ännu inget godkänt läkemedel som kan hjälpa till med tröttheten genom att vara uppiggande men det pågår forskning. Beroende på svårighetsgraden kan det finnas behov av hel- eller deltidssjukskrivning.

Information vid behandling med amiodaron (specialiserad enhet)

Varför orsakar amiodaron en överfunktion i sköldkörtel?

Amiodaron, exempelvis Cordarone®, innehåller mycket jod. Sköldkörteln använder jod för att tillverka sina hormoner.

Amiodaron kan både orsaka ökad produktion av sköldkörtel hormon och/eller inflammation i sköldkörtel som gör att hormon läcker ut.

Hur lång efter att har man slutat med amiodaron kan detta inträffa?

En överfunktion kan uppkomma mer än ett år efter att behandlingen har avslutats. Det beror på att amiodaron lagras längre i kroppen.

Hur behandlas överfunktionen?

Oftast behandlas det med medicin som blockerar sköldkörteln funktion och/eller kortison.

Hur länge pågår behandlingen ?

Det är oftast flera månaders behandling med nedtrappning av doserna. Behandlingen regleras med hjälp av blodprov för kontroll av sköldkörtel funktion.

Vem följer kontroller av mitt hjärta?

Din hjärtläkare fortsätter att sköta behandlingen av ditt hjärta. Vid behov sker samråd med andra specialistläkare som ansvarar för din behandling.

Information om biverkningar vid behandling tyreostatika (specialiserad enhet)

Du har börjat behandling med något av följande mediciner Thacapzol, Tiamazol, Propyltiouracil, Propycil och som har till syfte att bromsa sköldkörtelns funktion.

De flesta patienter tål dessa mediciner väl.

Det finns emellertid ovanliga men allvarliga biverkningar som du måste känna till. Medicinen kan påverka de vita blodkropparna så att deras antal sjunker. Man har då inte fullgott skydd mot infektioner.

Skulle du få feber, halsont, eller annat tecken på infektion skall du därför genast **sluta ta medicinen och kontakta läkare**.

En annan allvarlig biverkning är leverpåverkan som yttrar sig som gulsot med en gulaktig hud, klåda eller vitare avföring, ibland buksmärtor. Även i det här fallet skall du genast **sluta ta medicinen och kontakta läkare**.

Man kan också få biverkningar i form av utslag, ledvärk eller smakförlust. Detta är inte lika allvarligt men du bör kontakta läkare för diskussion om fortsatt behandling.

Kontakta din behandlande enhet redan samma dag. På jourtid åker du till akuten eller din jourcentral för läkarbedömning. Tala alltid om att du behandlas med tyreostatika när du är i kontakt med sjukvården

Till sjukvårdsprofessionen

Thacapzol/Tiamazol/ Propyltiouracil /Propycil kan ge agranulocytos/neutropeni. Tag därför LPK + neutrofila. Om neutrofila ligger under normalområdet skall inte Thacapzol/Tiamazol/Propycil/ Propyltiouracil /Levaxin återinsättas och patienten kan ha en allvarlig infektion som bör tas omhand.

Thacapzol/Tiamazol/ Propyltiouracil /Propycil kan också ge leverpåverkan och vid misstanke om sådan kontrolleras leverstatus (ASAT, ALAT, bilirubin och ALP) och PK. Om transaminaserna är förhöjda mer än 3 gånger övre referensgräns eller om PK är påverkat skall inte Thacapzol/Tiamazol/Propycil/ Propyltiouracil /Levaxin återinsättas och patienten kan ha en leverpåverkan som bör tas om hand. Om PK är normalt och transaminaserna diskret stegrade ($<3 \times$ övre referensintervallet för ASAT och ALAT) kan behandlingen fortgå med eventuellt byte av preparat och med så låg dosering av tyreostatika som möjligt.

Avseende alternativ till tyreostatikamedicinering eller lågdosbehandling skall behandlande enhet kontaktas snarast. Om neutrofila/leverstatus/PK är normala kan patienten fortsätta med Thacapzol/Tiamazol/Propycil/ Propyltiouracil /Levaxin.

Kontaktuppgifter behandlande enhet:

Sammanställning av rekommendationer i enlighet med huvudkapitel

5. Inom primärvård: tidig utredning, behandling, och remiss

- Vid bekräftad hypertyreos bör patienter skyndsamt remitteras till endokrinologisk mottagning, särskilt om hypertyreosen är uttalad, ögonpåverkan förekommer eller om samtidig graviditet föreligger 1, 000, vårdnivå A
- Patient med hjärtpåverkan, såsom 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. 1, 000, vårdnivå A
- Skriftlig patientinformation om hypertyreos (se avsnitt 24) bör ges redan på primärvårdsnivå 1, 000, vårdnivå A
- Diagnoskod ICD-10-SE E05.9 (eller E05.0 om positiv TRAk) 1, vårdnivå A
- Vid känd eller misstänkt hypertyreos bör anamnestiska uppgifter om synfunktion, dubbelseende, gruskänsla, tårflöde, ljuskänslighet samt retrobulbär smärta spontant eller vid blickändring dokumenteras. 1 0000, vårdnivå A
- 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 0000, vårdnivå A
- TSH är förstahandsanalys vid misstänkt hypertyreos. Vid stark misstanke eller sänkt TSH bör komplettering ske med analys av FT4. 1, 0000, vårdnivå A
- 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 FT3) tas redan i primärvården, men väntan på svar får inte fördröja remissen. 1, 0000, vårdnivå A
- Subklinisk hypertyreos med TSH 0,1–0,4 bör kontrolleras om efter en månad tillsammans med TRAk (subklinisk hypertyreos se 8.2). 1, 0000, vårdnivå A
- Betablockerare bör förskrivas till alla patienter med symtomgivande tyreotoxikos, speciellt till äldre och vid en hjärtfrekvens överstigande 90 slag/min, förutsatt att det inte föreligger kontraindikationer 1, 0000, vårdnivå A
- 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 x 1–2) eller metoprolol (25–50 mg x 2–3). Målet är en hjärtfrekvens <80 slag/min. 1, 0000, vårdnivå A
- Dosen av betablockad är individuell och baseras på det kliniska svaret. Patienter kan instrueras att självmonitorera sin puls och i takt med klinisk förbättring, successivt trappa ned betablockaden. 1, 0000, vårdnivå A
- Vid omfattande sömn-, ångest-, oro-symtom bör allmänläkare följa upp patienten och överväga specifik behandling om betablockaden inte har tillräcklig effekt 1, 0000 Vårdnivå A
- Vid behov av psykologiskt stöd bör detta initieras 1, 0000 Vårdnivå A
- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se avsnitt 24) och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" 1, 0000, vårdnivå A
- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 0000, vårdnivå A

- Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 000, vårdnivå A
- Patienten bör erbjudas patientinformation om endokrin oftalmopati (se avsnitt 24.) redan i primärvården, 1 vårdnivå A
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnos sättas med H06.2 i kombination med E05.0
- Försäkringsmedicinskt behov, inklusive sjukskrivning, bör värderas redan inom primärvården 1, 000 Vårdnivå A
- Vid sjukskrivning längre än tre månader efter insatt behandling för hypertyreos bör behov av behandlingsparallell rehabilitering bedömas via primärvården som då återtar sjukskrivningsansvaret. 1, 000 Vårdnivå A
- Vid högaktiv hypertyreos, hjärtpåverkan och/eller påtaglig ögonpåverkan bör patienten ses på endokrin specialistmottagning inom 1 vecka. Övriga patienter med overt Graves hypertyreos bör ses inom 2 veckor. Overt toxisk knölstruma och toxiskt adenom bör ses inom 2–4 veckor och persisterande subklinisk hypertyreos inom 6–8 veckor. Uppföljande besök bör ske efter 5–12 veckor. 1, vårdnivå B
- Optimal ledtid till operation bör vara efter 3 månaders eutyroidism. Om påtagliga ögonsymtom föreligger bör den ledtiden förkortas till 1–2 månader förutsatt att eutyroidism uppnåtts. Vid hypertyreos där behandling inte går att hantera medicinskt bör kirurgisk konsultation ske subakut. 1, vårdnivå B
- Optimal ledtid till radioaktivt jod bör vara 6 veckor beräknad från tidpunkt beslut fattas/remiss skrivs. 1, Vårdnivå B
- Patienter med medelsvår endokrin oftalmopati med förmodat steroidbehov bör ses av ögonläkare inom 2 veckor och vid påtagligt synhot inom 1 vecka. Övriga bedömningar bör ske inom 6 veckor. 1, vårdnivå B

6. Levnadsvanor

- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se avsnitt 24) och erbjudas ”kvalificerat rådgivande samtal” 1, 000, vårdnivå A
- Patienter bör rekommenderas att undvika hårdare fysisk träning tills tyreoidhormonnivåerna normaliserats (ca 4 veckor) 1, 000, Vårdnivå A
- Om uttalad tyreotoxikos föreligger ($T_3 > 20$, eller $FT_4 > 40–50$ pmol/L) bör patienten rekommenderas att undvika hårdare fysisk träning under 6–8 veckor 1, 000, Vårdnivå A
- Om uttalad muskelsvaghet kvarstår sedan patienten blivit eutyreoid kan fysioterapeutbedömning aktualiseras 2, 000, Vårdnivå A

7. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - diagnostik

- Prover med TSH, FT_4 och FT_3 bör kontrolleras om inför nybesök. 1, 000, vårdnivå B
- Inför nybesök bör dessutom Hb, LPK, neutrofiler, TPK, natrium, kalium, kalcium, kreatinin, leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, bilirubin) samt HbA1c (och TRAk om det inte är taget i primärvården) tas. 1, 000, vårdnivå B
- Tyreoida stimulerande immunoglobulin (TSI) kan, om det finns tillgängligt, komplettera diagnostiken av Graves sjukdom i komplexa situationer av TRAk negativ hypertyreos eller hypertyreos under graviditet 2, 000, vårdnivå B
- Utvärdering av TRAk-nivå bör användas vid uppföljning av Graves sjukdom, 1, 000, vårdnivå B

- EKG-undersökning bör övervägas på alla patienter, men särskilt på patienter äldre än 65 år och patienter som auskulteras med oregelbunden hjärtrytm 1 0000 Vårdsnivå A
- Hos patienter med tyreotoxikos och samtidigt nyupptäckt förmaksflimmer bör indikation för antikoagulantia stratifieras i enlighet med CHA2DS2-VASC score 2, 0000, vårdnivå A
- Vikt bör kontrolleras hos alla patienter som diagnosticerats med hypertyreos 1 0000 Vårdsnivå A
- Information om risk för viktuppgång bör ges, konsultation hos dietist kan övervägas efter patienten blivit eutyreoid om uttalad viktuppgång 1, 0000 Vårdsnivå A
- Somatisk undersökning bör innefatta bedömning av tyreoida, hudkostymen, hjärta-lungor inklusive hjärtfrekvens, förekomst av tremor, pretibiala ödem och vikt. Ögonstatus bör alltid bedömas (se 7.5). 1, 0000, vårdnivå A
- EKG-undersökning bör övervägas på alla patienter, men särskilt på patienter äldre än 65 år och patienter som auskulteras med oregelbunden hjärtrytm 1 0000 Vårdsnivå A
- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, 0000, vårdnivå B
- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Mätinstrumenten ThyPRO och mental fatigue scale (MFS) bör användas initialt och under fortsatta sjukdomsförloppet av Graves sjukdom. 1, 0000, vårdnivå B
- GO-QoL bör göras vid debut av Graves sjukdom, vid debut av endokrin oftalmopati, var 6 månad första året och därefter årligen så länge patienten behandlas för ögonen 1, 0000, vårdnivå B
- Hjärntrötthet bör kodas med F48.0 (neurasteni). MFS registreras med diagnoskod AA085. Livskvalitetsundersökning registreras med kod AV117 1, vårdnivå B
- Vid nybesöket för en patient med Graves sjukdom rekommenderas att tid avsätts både till läkare och sjuksköterska 2, 0000, vårdnivå B
- Fortsatt ställningstagande till försäkringsmedicinskt behov såsom sjukskrivning bör ske inom specialiserad vård utifrån patientens individuella behov. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Vid svår tyreotoxikos kan patientens arbetsförmåga vara påverkad under längre tid och temporärt byte till andra arbetsuppgifter bör då övervägas. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Vid sjukskrivning längre än tre månader efter insatt behandling för hypertyreos bör behov av behandlingsparallell rehabilitering bedömas via primärvården som då återtar sjukskrivningsansvaret. 1, 0000 Vårdsnivå A

8. Inom specialiserad endokrinologisk enhet - behandlingsindikation

- Overt hypertyreos ska alltid behandlas 1, 0000 vårdnivå B
- Overt hypertyreos har ingen specifik kod, men subklinisk sjukdom kodas U97.1 i tillägg till etiologisk diagnos 1, vårdnivå B
- Subklinisk hypertyreos med TSH 0,1–0,4 bör kontrolleras om efter en månad tillsammans med TRAk 1, 0000, vårdnivå A
- Gradera svårighetsgraden av subklinisk hypertyreos efter nivå av TSH; <0.1 mIU/L, eller 0.1-0.39 1 0000, vårdnivå
- Uteslut andra orsaker till lågt TSH än hypertyreos, Se tabell 2. 1, 0000, vårdnivå B
- Kontroll av prover inom (2–3) månader för att fastslå att subklinisk hypertyreos är bestående 1, 0000, vårdnivå A
- Skintigrafi bör genomföras vid TRAk negativ hypertyreos. 1, 0000 vårdnivå B
- Om det föreligger en stor struma med misstänkt intratorakal utbredning föreslås datortomografi hals/thorax (utan kontrast)1, 0000 vårdnivå B

- Overt hypertyreos har ingen specifik kod, men subklinisk sjukdom kodas U97.1 i tillägg till etiologisk diagnos 1, vårdnivå B
- Alla patienter med TSH som persisterar $<0,1$ mIU/L bör behandlas för att minska risken för hjärtskärlkomplikationer och frakturer och för att minska risken att subklinisk hypertyreos ska övergå i overt hypertyreos. Samtidigt bör kartläggning, bedömning, råd och uppföljning ske med avseende på ohälsosamma levnadsvanor (tobaksbruk, ohälsosamma matvanor, fysisk inaktivitet, riskbruk av alkohol) 1, 0000, vårdnivå B
- Hos alla patienter med TSH $0,1-0,4$ och toxiska symtom, riskfaktorer eller komorbiditet (hjärtkärlsjukdom, osteoporos) bör behandling övervägas, 2, 0000, vårdnivå B
- Symtomfria patienter >65 år med TSH $0,1-0,4$ utan riskfaktorer/ komorbiditet kan observeras eller alternativt övervägas för behandling 2, 0000 vårdnivå A
- Symtomfria patienter <65 år, utan riskfaktorer/ komorbiditet med TSH $0,1-0,4$ kan observeras 2, 0000. Vårdnivå A.

9. Inom specialiserad endokrinologisk enhet – initial tyreostatikabehandling

- Patienter med nydiagnostiserad Graves sjukdom ska behandlas med tyreostatika. Radioaktivt jod och tyreoidektomi utgör sekundär behandling efter adekvat förbehandling. 1, 0000 vårdnivå B
- Tiamazol bör användas till varje icke-gravid patient med indikation för tyreostatika (gäller ej vid graviditet, toxisk kris, och vid milda biverkningar mot tiamazol då propyltiouracil (PTU) föredras). 1, 0000 vårdnivå B
- Tiamazol rekommenderas 2 gånger om dagen, men kan vid bristande compliance ges som engångsdos 2, 0000 vårdnivå B
- Individuell värdering avgör om tyreostatikabehandling ska ges som monoterapi eller som sk block and replacement. 2 0000 vårdnivå B
- Monitorering av tyreoidestatus (FT4, FT3 och TSH) bör ske var 2-3 vecka vid monoterapi tills patienten normaliserat tyreoiderhormoner och därefter var 4-6 vecka de första 3 månaderna av behandlingen. Vid block and replacement räcker det med provtagning var 4-6 vecka tills patienten är stabilt eutyroid och därefter var 3 månad, 1, 0000 vårdnivå B
- Inför nybesök bör dessutom Hb, LPK, neutrofiler, TPK, natrium, kalium, kalcium, kreatinin, leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, bilirubin) samt HbA1c (och TRAc om det inte är taget i primärvården) tas. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter bör informeras både muntligt (se avsnitt 24) och skriftligt om potentiella biverkningar och instrueras att göra omedelbart uppehåll med medicinen och höra av sig vid tecken på feber, sjukdomskänsla, halsont, sår i munnen liksom vid tecken på leverpåverkan, pankreatit eller allergiska reaktioner, 1, 0000 vårdnivå B
- Monitorering av LPK, neutrofila rekommenderas samtidigt som tyreoidestatus tas under de första 6 veckorna efter start av tyreostatika och därefter vid behov 2, 0000 vårdnivå B
- Vid symtom på biverkan ska adekvata prover tas omgående. Vid infektionstecken ska både LPK och neutrofila kontrolleras och vid misstanke om leverpåverkan, ett fullt leverstatus 1, 0000, vårdnivå B
- Ett alternativ till att byta tyreostatikapreparat vid milda hudbiverkningar av icke-typ1 karaktär är att parallellt behandla med antihistamin. Vid milda biverkningar kan det andra tyreostatikat prövas, alternativt kirurgi eller radioaktivt jod. Detta gäller också vid smakförlust. Vid allvarliga biverkningar som påtaglig neutropeni, agranulocytos, vaskulit, pankreatit, hepatit eller allvarlig allergisk reaktion är samtliga tyreostatika 1, 0000 vårdnivå B

- 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
 - pankreatit K85.3
- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se avsnitt 24.2) och erbjudas ”kvalificerat rådgivande samtal” 1, 0000, vårdnivå A
- Om hypotyreos föreligger vid diagnos av oftalmopati är det viktigt med direkt start av levotyroxin med sikte på att åstadkomma eutyroidism så snart som möjligt: målvärde TSH 0,4–1, 0000, vårdnivå A
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, 0000, vårdnivå B
- Radioaktivt jod bör undvikas vid oftalmopati. Vid behandling med radioaktivt jod kan steroidschema (se avsnitt 11.3.1.3) minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Det är särskilt viktigt att undvika hypotyreos och levotyroxin bör sättas in redan när TSH är nedpressat i kombination med normalhögt FT4 (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreot fas får vägas in i bedömningen. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter med oftalmopati som vid diagnos av Graves sjukdom uppvisar stor struma, höga tyreoidhormonnivåer eller höga TRAk bör planeras för operation, eftersom recidivrisken är hög och recidiv kan orsaka försämrad oftalmopati. 1, 0000, vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 0000, vårdnivå A
- Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 0000, vårdnivå A
- Patienten bör erbjudas patientinformation (se avsnitt 24) om endokrin oftalmopati, 1 vårdnivå A
- Kvinnor i fertil ålder bör informeras om risker vid graviditet under hypertyreos eller tyreostatika behandling. 1, 0000 vårdnivå B se patientinfo 24.
- Kvinnor i fertil ålder bör rekommenderas använda adekvat preventivmedel vid behandling med tiamazol 1, 0000 vårdnivå B
- I andra hand används PTU i fall där man inte är förvissad om adekvat antikonception 1, 0000 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, 0000 vårdnivå B
- Kvinnliga patienter i fertil ålder bör få skriftlig information om graviditet (se avsnitt 24.8)
- Patientinformation vid hypertyreos och endokrin oftalmopati bör ske ofta, och vara tillgänglig 1, vårdnivå B

10. Inom specialiserad endokrinologisk enhet – val av behandling på längre sikt

- GREAT score bör värderas vid nydebuterad patient med Graves sjukdom (se bilaga 6) 1, 000 vårdnivå B
- För de som har ca 50% recidivrisk enligt GREAT kan kompletterande provtagning för GREAT plus (+) score göras till det uppföljande besöket efter 5-12 veckor 2, 000 vårdnivå B
- Ge individuellt anpassad, saklig information om sjukdomen, dess behandlingar och förväntat resultat, så att patienten kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. 1, 000 vårdnivå B
- Beslutet bör mynna ut i en vårdplan se kapitel 23 1, vårdnivå B
- Vid inaktiv oftalmopati kan tyreostatika, radioaktivt jod eller tyreoidektomi väljas 1, 000 vårdnivå B
- Vid aktiv oftalmopati bör hypertyreosen snarast behandlas med tyreostatika för att åstadkomma eutyroidism 1, 000 vårdnivå B
- Radioaktivt jod bör undvikas vid oftalmopati. Vid behandling med radioaktivt jod kan steroidschema minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Det är särskilt viktigt att undvika hypotyreos och levotyroxin bör sättas in redan när TSH är nedpressat i kombination med normalhögt FT4 (50 mikrogram efter 2–3 veckor) för att minska risken för progress av endokrin oftalmopati. Risken för förmaksflimmer och en förlängd hypertyreot fas får vägas in i bedömningen. 1, 000, vårdnivå B
- Radiojodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 000 vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati se kapitel 17 1, vårdnivå B
- Vid misstanke om graviditet ska denna omedelbart bekräftas 1, 000, vårdnivå A Kvinnor med tyreostatikabehandling och konstaterad graviditet ska omedelbart hålla upp med sin behandling och kontakta sin behandlande enhet. Sjuksköterska ordinerar prover: FT4 TSH TRAk 1, 000, vårdnivå B
- Samma dag görs ett ställningstagande av läkare om patienten ska avsluta tyreostatika alternativt byta till lågdos PTU. Detta ställningstagande grundar sig på chansen till remission. Om kvinnan är eutyroid på en låg dos tiamazol (5–10 mg/d) eller PTU (50–100 mg/d) bör läkaren överväga att sätta ut tyreostatika med tanke på de teratogena riskerna. Uppehåll med medicinering kan ske då läkaren vägt in sjukhistoria, behandlingens duration, struma, tyreoidaprover och TRAk liksom andra kliniska faktorer. 1, 000, vårdnivå B
- Vid byte från tiamazol till PTU är dosförhållande 1:20 (Tiamazol 5 mg/d = motsvarar cirka 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, 000, vårdnivå B
- Tyreostatika-behandling av gravida bör involvera vårdnivå C
- För patienter med hypertyreos orsakad av knölstruma eller toxiskt adenom rekommenderas behandling med radioaktivt jod eller tyreoidektomi, i vissa fall kan lågdos tyreostatika vara lämpligt. 2 000, vårdnivå B
- Kirurgi och/eller behandling med radioaktivt jod rekommenderas vid autonoma noduli 2, 000 vårdnivå B
- Patienter med hypertyreos och hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet bör genomgå definitiv behandling, i första hand behandling med radioaktivt jod. 1, 000, vårdnivå B

- Patienter med Graves sjukdom med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där behandling med radioaktivt jod anses olämplig kan behandlas med lågdos tyreostatika, vid behov livslångt. 1, 0000, vårdnivå A
- Patienter med toxiska adenom/toxisk struma med hög biologisk ålder och/eller multipel sjuklighet där behandling med radioaktivt jod bedöms olämpligt bör behandlas livslångt med lågdos tyreostatika. Vårdnivå A, 0000
- Före radiojodbehandling bör behandling av eventuella komorbiditeter optimeras. 1, 0000, vårdnivå A
- Då tyreoideahormonnivåer ofta stiger efter behandling med radioaktivt jod kan betablockad övervägas även hos symptomfria riskpatienter ffa vid hög biologisk ålder och hjärtsjukdom. 2, 0000, vårdnivå B
- Inför behandling med radioaktivt jod bör förbehandling med tyreostatika övervägas hos äldre patienter och de med ökad risk för komplikationer. 2, 0000, vårdnivå B
- Hos patienter med ökad risk för komplikationer av förvärrad hypertyreos kan övervägas att återstarta tyreostatika 3–7 dagar efter behandling med radioaktivt jod under noggrann övervakning av tyreoideahormonnivåer. 2, 0000, vårdnivå B
- Lokala multidisciplinära konferenser (MDK) bör ordnas mellan specialiteterna kirurgi, onkologi och endokrinologi för utvalda fall där behandlingsinriktningen behöver samordnas 1, 0000, vårdnivå B
- Regionala och/eller sjukvårdregionala MDK bör inordnas för patienter med medelsvår/svår endokrin oftalmopati mellan ögon och endokrinmedicin, för komplexa gravida patienter mellan endokrinmedicin obstetrik och barn, för patienter med endokrin oftalmopati där första linjens behandling inte haft effekt och för vissa amiodarone-tyreotoxikoser 1, 0000, vårdnivå C
- En nationell MDK bör inrättas för mycket komplexa fall där de regionala/sjukvårdsregionala MDK behöver stöd.
- Kodning för MDK är XS008 (utan patient) och XS007 (med patient) 1, vårdnivå B

11. Inom specialiserad vård – genomförande av behandlingen

- Vid stabil eutyroidism räcker monitorering var 8–12 vecka vid 12–18 månaders tyreostatika 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter bör informeras både muntligt (se avsnitt 24) och skriftligt om potentiella biverkningar och instrueras att göra omedelbart uppehåll med medicinen och höra av sig vid tecken på feber, sjukdomskänsla, halsont, sår i munnen liksom vid tecken på leverpåverkan, pankreatit eller allergiska reaktioner, 1, 0000 vårdnivå B
- Monitorering av LPK, neutrofila rekommenderas samtidigt som tyreoideastatus tas under de första 6 veckorna efter start av tyreostatika och därefter vid behov 2, 0000 vårdnivå B
- Vid symtom på biverkan ska adekvata prover tas omgående. Vid infektionstecken ska både LPK och neutrofila kontrolleras och vid misstanke om leverpåverkan, ett fullt leverstatus 1, 0000, vårdnivå B
- Ett alternativ till att byta tyreostatikapreparat vid milda hudbiverkningar av icke-typ1 karaktär är att parallellt behandla med antihistamin. Vid milda biverkningar kan det andra tyreostatikat prövas, alternativt kirurgi eller radioaktivt jod. Detta gäller också vid smäktförlust. Vid allvarliga biverkningar som påtaglig neutropeni, agranulocytos, vaskulit, pankreatit, hepatit eller allvarlig allergisk reaktion är samtliga tyreostatika 1, 0000 vårdnivå B
- ICD-10-SE kodning med tilläggs-kod 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
- pankreatit K85.3
- Behandlingstiden för tyreostatika är vanligen 12–18 månader. Om TRAk-nivåerna är normala kan tyreostatika härefter seponeras eftersom det indikerar en högre chans till remission. 1, 0000 vårdnivå B
- Patienter som vid 12–18 månader uppvisar en bestående hög nivå av TRAk kan fortsätta med tyreostatika eller planeras för behandling med radioaktivt jod alternativt tyreoidektomi. Hos de patienter som fortsätter med tyreostatika bör bestämning av TRAk-nivå upprepas efter ytterligare 6–12 månader. 1. 0000 vårdnivå B
- Vitamin D brist och ev hypocalcemi ska korrigeras preoperativt då låga nivåer ökar risken för postoperativ hypocalcemi. 1 0000 vårdnivå B
- 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 0000 vårdnivå A vid sekundära former av hypokalcemi och vid primär hypokalcemi inom vårdnivå B.
- Hypoparatyreoidism efter kirurgiskt ingrepp kodas E89.2, D-vitaminbrist E55.9
- Lugols lösning preoperativt till eutyreoida patienter med Graves sjukdom rekommenderas inte. 2, 0000, vårdnivå B
- Lugols lösning kan användas för att minska hormonvärden preoperativt till patienter med Graves sjukdom när hypertyreoidism inte kan kontrolleras med tyreostatika. 1, 0000, vårdnivå B
- Behandlingen bör ske i strikt samarbete med endokrinkirurgen 2, vårdnivå B
- Patienter med GD som ska genomgå operation ska vara eutyreoida 3 månader preoperativt. Detta för att undvika peri- och/eller postoperativ aggravering av sjukdomen med risk för sk tyreotoxisk kris [211] 2, 0000, vårdnivå B
- Kontroll av livskvalitet rekommenderas 1–2 veckor före operation
- Vid bilateralt ingrepp bör stämbandsfunktionen kontrolleras under operation via intraoperativ nervstimulering 1 0000 vårdnivå B
- Kontroll av PTH rekommenderas 2–4 timmar postoperativt, 1 0000 vårdnivå B
- Substitution med levotyroxin startas dagen efter operation baserat på ålder och BMI 2, 0000 vårdnivå B
- Eventuell preoperativ kalcium-D-vitamin fortsätter om ej aktiv D-vitamin behöver ges 1, 1 0000 vårdnivå A
- Operationen ska ha adekvat kod både för åtgärd total tyreoidektomi BAA60, hemityreoidektomi BAA40, bakomliggande sjukdom (E05.0, E05.1, E05.2) och ev komplikationer (ensidig nervskada J38.0B, bilateral pares J38.0C, hypoparatyreoidism E89.2., infektion T81.4, blödning T81.0).
- Opererande kirurg följer upp ev komplikation, 1 vårdnivå B
- Malignitet bör uteslutas i en knöl/ kallt område innan radioaktivt jod-behandlingen genomförs 1, 0000 vårdnivå B
- Inför behandling med radioaktivt jod bör förbehandling med tyreostatika övervägas hos äldre patienter och de med ökad risk för komplikationer. 2, 0000, vårdnivå B
- Hos patienter med ökad risk för komplikationer av förvärrad hypertyreos kan övervägas att återstarta tyreostatika 3–7 dagar efter behandling med radioaktivt jod under noggrann övervakning av tyreoidhormonnivåer. 2, 0000, vårdnivå B
- Tyreostatika från imidazolderivatgruppen (såsom tiamazol) är att föredra. 1, 0000, vårdnivå B

- Tyreostatika bör utsättas 7 dagar före radioaktivt jod-undersökning och behandling. Vid sk block-and-replacement terapi är det av praktiska skäl lämpligt att utsätta behandlingen med levotyroxin samtidigt som tyreostatika seponeras. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienter med mild, aktiv endokrin oftalmopati bör i samband med radioaktivt jod behandling erhålla steroidprofylax. 1, 0000 vårdnivå B
- Steroidprofylax kan övervägas till patienter med riskfaktorer för att utveckla endokrinoftalmopati, även om aktiv endokrin oftalmopati inte föreligger. 1, 0000 vårdnivå B.
- Radioaktivt jodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 0000 vårdnivå B
- Vid graviditet och amning är radioaktivt jod-undersökning och behandling absolut kontraindicerat. 1, 0000, vårdnivå B
- Personer i fertil ålder bör undvika graviditet minst 6 månader efter radioaktivt jodbehandling. 1, 0000, Vårdnivå B
- Vid radioaktivt jodbehandling ska patienten informeras om strålskyddsrekommendationer behandlingseffekter och biverkningar 1, 0000 vårdnivå B
- Stråldosen från radioaktivt jod (I-131) bör vara tillräcklig för att reglera patientens hypertyreos med målsättning hypotyreoidism med efterföljande levotyroxinsubstitution. Behandling med radioaktivt jod ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till tyreoida. 1, 0000, vårdnivå B
- Om hypertyreoidism kvarstår mer än 6 månader efter behandling med radioaktivt jod kan förnyad radioaktivt jodbehandling övervägas. 2, 0000, vårdnivå B
- Förnyad behandling med radioaktivt jod kan i vissa fall övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåtts. 2, 0000, vårdnivå B
- Stråldosen bör vara tillräcklig för att reglerera patientens hypertyreos. Behandling med radioaktiv jod ska föregås av en individuell anpassning av stråldosen till tyreoida. 1, 0000, vårdnivå B
- Om hypertyreoidism kvarstår mer än 6 månader efter radioaktivt jod behandling kan förnyad radioaktivt jodbehandling övervägas. 2, 0000, vårdnivå B
- Förnyad radioaktivt jodbehandling kan också övervägas efter 3 månader om ingen eller minimal minskning av överfunktionen uppnåtts. 2, 0000, vårdnivå B
- Ett alternativ till kirurgi eller radioaktivt jod om risken för recidiv behöver minimeras är att fortsätta tyreostatika längre tid (5 år) än konventionella 12-18 månader trots att TRAk blivit normal för att minska återfallsfrekvensen under närmaste 4 åren därefter 1, 0000 vårdnivå B
- En adekvat diagnossättning är en förutsättning för möjlighet till en adekvat uppföljning av verksamheten via kvalitetsindikatorer 1, vårdnivå B

12. Uppföljning efter behandling

- Vid avslut av tyreostatika bör endokrinolog bedöma om det föreligger låg, måttlig eller hög risk för recidiv för patienten (se 10.1) av hypertyreos 1, 0000 Vårdnivå B
- Vid låg recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 6 månader med initial labkontroll var 6–8 veckor efter avslutad tyreostatika 1, 0000 Vårdnivå B
- 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, 0000 Vårdnivå B
- Vid hög recidivrisk bör patienten följas vid endokrin enhet under 1 år med initial lab-kontroll var 4-6 veckor efter avslut under 6 månader därefter var 2-3 månader 1, 0000 Vårdnivå B

- Om fortsatt remission föreligger efter uppföljning kan kontroller avslutas. I samband med avslut bör patienten informeras om att vara uppmärksam på hypertyreossymtom/recidiverande tyreotoxikos. Information avgår till primärvården för kännedom. 1, 0000 Vårdsnivå B
- Patienten bör informeras om att det föreligger ökad framtida risk för hypotyreos och vilka symtom som är typiska vid hypotyreos 1, 0000 Vårdsnivå B
- Efter operation kontrolleras FT4, TSH efter 4-6 veckor och var 4-8 vecka tills stabilt. Därefter årliga kontroller av FT4 TSH om levotyroxin insatts. Albuminkorrigerat kalcium kontrolleras postoperativt, efter 6 v och efter 6 månader om bilateralt ingrepp 1, 0000 vårdnivå B.
- Patientinformation bör ges skriftlig och muntligt om fortsatt vård postoperativt
- Efter 4–6 veckor postoperativt kan patienten remitteras till primärvården förutsatt att ögonsymtom inte föreligger. Föreligger hypoparatyreoidism följer kirurgen patienten vidare och successivt återremitteras patienten till endokrinmedicin, 1, 0000 vårdnivå B
- Livskvalitetsvärdering sker med ThyPro, MFS, GO-QoL, ED-5Q efter 6 månader 2, 0000, vårdnivå B
- Diagnoskod sätts E89.0 + etiologi (E05.0, E05.1, E05.2) + ev komplikation (från ögon eller kirurgisk komplikation) efter kirurgi och radioaktivt jod 1, 0000 vårdnivå B
- Efter radioaktivt jod vid Graves sjukdom bör uppföljning med TSH, FT3 och FT4 göras efter 3 veckor. Därefter rekommenderas fortsatt uppföljning var 4-6:e vecka första 6 månaderna och inkludera kontroll av TRAk. 1, 0000, vårdnivå B
- Hypotyreos bör undvikas. Substitution bör insättas redan vid normala värden för att undvika hypotyreos, speciellt vid snabbt sjunkande tyreoidhormon-nivåer. 1, 0000, vårdnivå B
- Patienten följs första året efter radioaktivt jodehandling på endokrinologisk enhet. När tyreoidavärden är normala eller patienten har fått en stabil substitutionsbehandling kan endokrinolog remittera en välinformerad patient till primärvården för fortsatt årlig uppföljning. 2, 0000, vårdnivå A
- Vid dynamisk TRAk-stegring som föranleder snabb förändring av substitutionsbehovet eller utveckling av endokrin oftalmopati fortsätter endokrinolog att ha patientansvaret. 1, 0000, vårdnivå B
- Efter radioaktivt jod vid multinodös toxisk struma och toxiskt adenom följs TSH och FT4 efter 4–6 veckor. 6 månader efter radioaktivt jod följs prover upp i primärvården. Patienten informeras patienten att söka vid symtom på hyper- eller hypotyreos. 1, 0000, vårdnivå A
- Substitution med levotyroxin startas dagen efter operation baserat på ålder och BMI 2, 0000 vårdnivå B
- Målvärde för TSH vid stabil levotyroxin substitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) -2,0 mIU/L, För ögonpatienter med endokrin oftalmopati gäller 0,4-1,0 mIU/L (när sjukdomen inte är aktiv längre kan samma målvärde som för icke ögonpatienter användas). 1, 0000, vårdnivå A
- Livskvalitet med ThyPro, MFS, ED-5Q, bör mätas efter 6 månader 1, 0000 vårdnivå A
- Diagnoskod sätts E89.0 + etiologi (E05.0, E05.1, E05.2) efter kirurgi och radioaktivt jod 1, 0000 vårdnivå B
- Tillägg av liotyronin (T3) kan prövas om symtom som kan kopplas till hypotyreos kvarstår efter cirka 8-12 månader med optimal levotyroxin dosering och andra orsaker utesluts. 2 0000 vårdnivå A
- Om T3 behandling väljs är det en försöksbehandling och bör utvärderas efter 3-6 månader. Vid liotyronin-tillägg bör TSH hållas normalt. 1 0000 vårdnivå A
- Livskvalitet med ThyPro, MFS och ED-5Q bör mätas före och vid utvärdering av T3 behandlingen. 1, vårdnivå A

13. Återfall i hypertyreos

Inga rekommendationer

14. Tyreotoxisk kris

- 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, samt att sänka nivån av tyreoidhormoner och begränsa deras verkningar. Patienterna är fall för intensivvård och bör behandlas med betablockerare, tyreostatika och kortison. 1, 0000, vårdnivå B
- 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, 0000, vårdnivå B
- Multidisciplinära konferenser är ofta aktuellt liksom att engagera både vårdnivå C och D. 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreotoxisk kris ICE-10-SE kodas E05.5

15. Graviditet och post partum – särskilda aspekter

- Efter avslutad behandling (ej radioaktivt jod) bör eutyreutyrism eftersträvas under minst 2 månader innan patienten ges klartecken att bli gravid. 1, 0000 Vårdnivå A
- Personer i fertil ålder bör undvika graviditet minst 6 månader efter radioaktivt jodbehandling. 1, 0000, Vårdnivå B
- 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).
- HCG-medierad hypertyreos kodas E05.8 med tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd), såvida patienten inte läggs in då koden är O99.2 med tillägg E05.8 1, vårdnivå B
- Gravida och ammande kvinnor bör använda joderat salt. 1, 0000, vårdnivå A
- Veganer bör ta ett kosttillskott innehållande 150 µg jod per dag. 1, 0000, vårdnivå A.
- Extra jodtillskott rekommenderas inte under graviditet vid behandling av tyreostatika eller levotyroxin. 2, 0000, vårdnivå A
- Gestationell hypertyreos kräver oftast inte tyreostatikabehandling 1, 0000, vårdnivå A
- HCG-medierad hypertyreos kodas E05.8 med tilläggsdiagnos Z33.9 (graviditet som bifynd), såvida patienten inte läggs in då koden är O99.2 med tillägg E05.8 1, vårdnivå B
- Vid misstanke om Graves sjukdom bör utredningen kompletteras med TRAk och FT3 utöver TSH och FT4 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreoida stimulerande immunoglobulin (TSI) kan, om det finns tillgängligt, komplettera diagnostiken av Graves sjukdom i komplexa situationer av TRAk negativ hypertyreos eller hypertyreos under graviditet 2, 0000, vårdnivå B
- Vid känd toxisk knölstroma/ toxiskt adenom rekommenderas ablativ behandling innan graviditet, 2 0000 vårdnivå B
- Alla gravida kvinnor med nyligen upptäckt knöl i tyreoida bör utredas med TSH. 1, 0000, vårdnivå A
- Fokala förändringar i tyreoida kan selekteras till cytologi enligt kriterier för EU-TIRADS. 2, 0000, vårdnivå B
- Finnålspunktion av fokala förändringar bör ske med vägledning av ultraljud 1, 0000, vårdnivå B

- Skintigrafi och radioaktivt jod är kontraindicerat under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Vid subklinisk hypertyreos pga knölstruma/ toxiskt adenom under graviditet, rekommenderas i första hand expektans, med monitorering av tyreoidhormonnivå var 4–6 vecka 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Behandling med tyreostatika genomförs på vårdnivå B, men om det föreligger ringa erfarenhet av tyreostatika under graviditet bör behandlingen genomföras på vårdnivå C alt i samråd med vårdnivå C förslagsvis med upprepade MDK
- PTU bör användas om behandling är indicerad under första trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B.
- Lägsta möjliga dos av PTU i monoterapi bör eftersträvas. Vanligtvis bör inte doser på 150 mg/ dag överskridas. 1, ØØØØ, vårdnivå B.
- Under pågående tyreostatikabehandling (alternativt förekomst av blockerande TRAK) är målnivå för FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen 1, ØØØØ, vårdnivå B.
- Om fortsatt indikation för tyreostatikabehandling finns efter 16:e graviditetsveckan, rekommenderas PTU, men byte till tiamazol är ett alternativ. 2, ØØØØ, vårdnivå B
- Monitorering av tyreoidstatus (FT4, T3 och TSH) bör ske var annan vecka till mål-FT4 värde uppnåtts och var 4 vecka därefter. 1, ØØØØ vårdnivå B.
- När eutyroidism uppnåtts bör tyreostatika trappas ned och när dosen är låg bör behandlingen sättas ut för att undvika risken för hypotyreos hos fostret. Negativ TRAK stödjer tyreostatikautsättning 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Monitorering av tyreoidstatus efter utsatt tyreostatika bör ske efter 1–2 veckor initialt, och därefter var 2-4 vecka om patienten fortsätter vara eutyroid 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Om total tyreoidectomy är indicerad 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
- Om det föreligger stark indikation för kirurgi bör operation övervägas även utanför andra trimestern. Detta gäller både för hypertyreos och för annat icke tyreoida-associerat tillstånd. 1, ØØØØ Vårdnivå B-vid behov vårdnivå C
- Komplexa fall under graviditet, såsom när kirurgi diskuteras, bör om möjligt lyftas med nationella experter 1, vårdnivå C
- Skintigrafi och radioaktivt jod är kontraindicerat under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Thyroidhormon och TSH bör värderas under graviditet utgående från trimesterspecifika referensintervall gjorda på en thyroideafrisk jodsufficient svensk befolkning som är negativa för TPO antikroppar 1, ØØØØ vårdnivå A
- Alla patienter med en historia av autoimmun tyreoidsjukdom (både Graves sjukdom, postpartum tyroidit och kronisk autoimmun hypotyreos) bör kontrolleras avseende TRAK i tidig graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Om TRAK är negativt i tidig graviditet behöver detta inte kontrolleras ytterligare under graviditeten 2, ØØØØ vårdnivå A
- Om TRAK är förhöjt kontrolleras TRAK igen kring graviditetsvecka 18–22 samt mot slutet av graviditeten 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Om TRAK ligger >2 gånger över referensintervallet bör fostret monitoreras för fetal/neonatal tyreoiddysfunktion under graviditeten och postpartum 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Om tyroxinsubstitution pga blockerande TRAK föreligger så bör FT4 hållas vid den övre trimesterspecifika referensgränsen 1, ØØØØ vårdnivå C
- I alla fall av kongenital hypotyreos bör blockerande TRAK kontrolleras 1, ØØØØ vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske på kvinnor som har okontrollerad hypertyreoidism från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B

- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som har TRAk >2 gånger högre än övre referensintervallet någon gång under graviditeten från och med andra trimestern 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som behandlas med tyreostatika under graviditet 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fosterövervakning bör ske hos kvinnor som tidigare fött barn med fetal eller neonatal tyreotoxikos 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Utökad fetal övervakning bör göras med ultraljud v 24, 28 och 32–34 av person som har kompetens att bedöma fostertyreoidea (hjärtfrekvens, tillväxt och fostervattenmängd) 1, ØØØØ, vårdnivå B, vid avvikande fynd flyttas pat till vårdnivå C
- Vid tecken till fetal påverkan bör MDK genomföras med erfaren tyreoideainriktad endokrinolog, dito obstetriker och barnendokrinolog 1, ØØØØ vårdnivå D
- Mellan ultraljundsundersökningarna bör kontroll av fostrets hjärtfrekvens med CTG eller doptone göras från vecka 20–22. 1, ØØØØ vårdnivå A. Om avvikande hjärtfrekvens, remiss till vårdnivå B
- Cordocentes kan användas i enstaka fall för att avgöra om fostret har fetal hyper- eller hypothyreos hos kvinnor som står på tyreostatika. 2, ØØØØ, vårdnivå C-D
- Cordocentes ska göras på enhet med erfarenhet av sådana ingrepp 2, ØØØØ, vårdnivå C-D
- Under pågående tyreostatikabehandling (alternativt förekomst av blockerande TRAK) är målnivå för FT4 vid övre trimesterspecifika referensgränsen 1, ØØØØ, vårdnivå B.
- 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, ØØØØ vårdnivå B
- Barn till kvinnor som behandlats med tyreostatika under graviditeten 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, ØØØØ vårdnivå B
- 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
- Vid klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos och biokemiska tecken på hypertyreos bör behandling inledas. 1 ØØØØ Vårdnivå C
- Vid biokemiska tecken på hypertyreos utan klinisk bild som vid neonatal tyreotoxikos bör behandling övervägas för att förebygga utveckling av neonatal tyreotoxikos. 2 ØØØØ vårdnivå C
- Postpartum sker ingen screening med tyreoideaprover på mamman, men prover bör tas vid symtom (inkluderande psykiska symtom) då tyreoidearubbningar är vanliga året efter förlossningen 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Vid tyreostatikabehandling och/eller positiva TRAk under graviditet bör prover kontrolleras 4 veckor efter förlossningen på mamman 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Vid förhöjda hormonvärden postpartum remitteras patienten till endokrinolog för distinktionen mellan post partum tyreoidit (PPT) och Graves sjukdom. 1, vårdnivå B
- En PPT kan, när den toxiska fasen är överstånden, skötas i primärvården 1, vårdnivå A
- Betablockadbehandling som propranolol i terapeutiska doser går bra att använda under amning 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Både PTU och tiamazol kan användas under amning 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Tyreostatikadosen ska hållas så låg som möjligt och ges efter amningen och i uppdelade doser 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Eftersom tyreoideadysfunktion kan påverka mjölkproduktionen, så bör tyreoideaprover kontrolleras hos kvinnor med dålig mjölkproduktion 2, ØØØØ, vårdnivå A
- Det föreligger inga hinder för fortsatt amning vid maternell hypertyreos 1, ØØØØ, vårdnivå A

- Barnen till ammande mödrar med hypertyreos följs på sedvanligt sätt avseende tillväxt och utveckling inom barnhälsovården. 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Rutinmässig kontroll av tyreoidhormon på barnen rekommenderas inte, bara för att mamman behandlas med tyreostatika under amning 2, ØØØØ, vårdnivå A
- Höga TRAk nivåer hos mamman hindrar inte amning 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Radioaktivt jodbehandling är kontraindicerat under amning 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Om technetium-skintigrafi av tyreoida behöver göras under amning, krävs amningsuppehåll och att mamman inte håller barnet i famnen under 12 timmar därefter 1, ØØØØ, vårdnivå B

16. Hypertyreos hos barn

- Propyltiouracil bör undvikas vid behandling av hypertyreos hos barn och unga vuxna 1, ØØØØ, Vårdnivå B
- Tyreostatikabehandling med tiamazol enligt dositeringsregim är förstahandsval vid behandling av barn och ungdomar med Graves sjukdom 1, ØØØØ, Vårdnivå B
- Tyreoidektomi är primär definitiv terapi hos barn, men efter 10 års ålder kan radiojod övervägas 2, ØØØØ, Vårdnivå C
- Tyreoidektomi på ungdomar kan ske på vårdnivå B
- En adekvat diagnossättning är en förutsättning för möjlighet till en adekvat uppföljning av verksamheten via kvalitetsindikatorer 1, vårdnivå B se kapitel 28 och bilaga 12.
- Vid konstaterad hypertyreos rekommenderas kompletterande provtagning med TRAk och TPO-Ak. 1, ØØØØ, Vårdnivå B
- Vid TRAk och TPO-negativitet drivs utredning vidare med ultraljud tyreoida och skintigrafi 2, ØØØØ, Vårdnivå B
- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se avsnitt 24.) och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, ØØØØ, vårdnivå B
- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/ svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati se kapitel 17, 1 vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnoskod H06.2 användas i tillägg till E05.0 och svårighetsgraden bör registreras med medelsvår/ svår U97.2 eller synhotande U97.3
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Definitiv behandling med kirurgi bör övervägas redan i första behandlingsomgången d.v.s. utan utsättningsförsök av tyreostatikabehandlingen. 2, ØØØØ, Vårdnivå B.
- Radiojod bör undvikas vid oftalmopati 2, ØØØØ, Vårdnivå B

17. Endokrin oftalmopati

- Patientens kontaktsköterska på endokrinmedicin följer också för patienten inom ögonsjukvården 1, vårdnivå C
- Vid Graves sjukdom med/ utan endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas rökstopp (se avsnitt 24) och erbjudas "kvalificerat rådgivande samtal" 1, ØØØØ, vårdnivå A
- Hypertyreosen bör kontrolleras så snart som möjligt. Tyreostatika enligt block and replacement är förstahandsval vid samtidig endokrin oftalmopati då det är extra viktigt att snabbt göra patienten eutyreoid och undvika hypotyreos. 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Vid undersökning av en patient med oftalmopati bör endokrinolog och oftalmolog bedöma om aktiv ögonsjukdom föreligger och ange aktivitets score enligt clinical activity score (CAS) 1, ØØØØ, vårdnivå B
- CAS-värdering registreras med KVÅ kod AV131
- Bedömning av svårighetsgrad av den endokrina oftalmopatin bör ske för klassificering som lindrig, medelsvår/ svår eller synhotande vilket ofta sker i samråd mellan ögonläkare och endokrinolog 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Regionalt samråd bör ske vid medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati se kapitel 17, 1 vårdnivå B
- Vid endokrin oftalmopati bör diagnoskod H06.2 användas i tillägg till E05.0 och svårighetsgraden bör registreras med medelsvår/ svår U97.2 eller synhotande U97.3 Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten hos ögonläkare, utanför enhet med särskild kompetens i GO, bör CAS användas och proptos, ögonrörlighet och ev opticusneuropati värderas. 1, ØØØØ Vårdnivå B
- 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 2) i tillägg till CAS. 2, ØØØØ vårdnivå C
- Vid besök hos ögonläkare bör resultatet av värderingen av sjukdomsaktivitet meddelas ansvarig endokrinolog när det finns skäl jämte värdering av eventuell progress. 2, ØØØØ vårdnivå B
- Vid bedömning av sjukdomsaktiviteten bör referensfoton användas. Sådana finns publicerade [425]. Vårdnivå ögonsjukvård 1, ØØØØ vårdnivå B
- Om möjligt bör externfoto tas vid förstagångsbesök för att stödja bedömning vid uppföljning. 1, ØØØØ vårdnivå B
- Oftalmopatins svårighetsgrad bör bedömas vid varje besök hos ögonläkare där beslut om behandling av endokrin oftalmopati ska fattas. 1, ØØØØ Vårdnivå B
- Bedömningen av svårighetsgrad bör innefatta undersökning av synskärpa, synfält, exoftalmus, korneastatus, synnervsstatus samt ögonmotilitet. 1, ØØØØ Vårdnivå B (ögon)
- Bedömningen av svårighetsgrad bör innefatta anamnes kring synpåverkan, smärta i ögat samt påverkan på livskvaliteten 1, ØØØØ Vårdnivå B
- Vid påverkan av ögonmotiliteten bör undersökningen utvidgas med ortoptiskt status inkluderande prisma, covertest och motilitetsundersökning 1, ØØØØ Vårdnivå B (ögon)
- Radiologi bör användas vid ensidiga symtom/ fynd för differentialdiagnostik 1, ØØØØ Vårdnivå B
- Radiologi kan användas i utvalda fall som vid synhotande oftalmopati, före orbital dekompression och vid eutyr
- oidism med normalt TRAk 1, ØØØØ Vårdnivå B
- GO-QoL bör göras vid debut av Graves sjukdom, vid debut av endokrin oftalmopati, var 6 månad första året och därefter årligen så länge patienten behandlas för ögonen 1, ØØØØ, vårdnivå B
- Både patientrapporterat utfall och kliniskt rapporterat utfall bör följas på varje patient 1, ØØØØ, vårdnivå B

- Ögonpatienter med moderat-svår endokrin oftalmopati bör med fördel skötas på kliniker som har samråd mellan endokrinologer och ögonläkare 1, 0000, vårdnivå C
- Beslut kring intravenös steroidbehandling bör ske på dessa enheter
- Vid måttlig till svår oftalmopati där patienten inte svarar på steroidbehandling eller blir sämre efter avslutad behandling bör patienten remitteras till universitetssjukvård för diskussion om vidare behandling på oftalmopatirond. 1, 0000, vårdnivå C
- De olika behandlingarna bör föregås av omfattande information och rådgivning för att förklara fördelar och risker. Valet av behandling baseras på evidensbaserad förväntad effekt, säkerhet, kostnadsaspekter, tillgänglighet på läkemedel, möjligheter att ge högspecialiserade terapier, och patientens egna önskemål i ett delat beslutsfattande 1, 0000, vårdnivå B
- 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 endokrin oftalmopati 2, 0000, vårdnivå C
- Vid svår expositionsrelaterad keratopati kan ögonlocksplastik vara aktuellt, tex tarsorafi eller levatorplastik 1, 0000, vårdnivå C
- Medelsvår/svår och synhotande endokrin oftalmopati bör skötas på enheter med stor erfarenhet av både den endokrina och den oftalmologiska delen av sjukdomen 1, 0000 vårdnivå C
- CAS $\geq$ 3/7 med pågående aktiv inflammation utgör skäl till diskussion om steroidbehandling särskilt om det parallellt finns en kraftigt påverkad livskvalitet eller svårighetsgrad. Behandlingen bör ges tidigt i förloppet när man kan hindra en försämring av sjukdomsutvecklingen 1, 0000 vårdnivå C
- Beslutet om patienten anses vara i behov av behandling med steroider kan var svårt och bör ske efter diskussion mellan ögonläkare och endokrinolog 1 0000 vårdnivå C
- Patienten bör värderas avseende risk för osteoporos vid steroidbehandling och därför bör bentäthetsmätning övervägas
- 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 0000 vårdnivå C
- 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, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000, vårdnivå C
- 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 andra linjens behandling. 1, 0000 vårdnivå C (se 17. 5.2.2)
- Behandlande läkare bör noggrant följa varje patient som får glukokortikoider för att avgöra respons på behandlingen, samt värdera graden av biverkningar. När biverkningarna överväger nyttan bör annan immunomodulerande behandling övervägas alternativt vaksam övervakning. 2, 0000, vårdnivå C.
- Iv steroidbehandling kodas som DT016
- 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, 0000 vårdnivå C

- 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 rekommenderas i första hand någon form av mycophenolat. 2, 0000 vårdnivå C
- Mycophenolat alternativt metotrexat bör användas som kortisonsparande behandling. 1, 0000 vårdnivå C
- 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 oral kortison med steroidsparande eller tocilizumab (om inflammationsgraden är hög) 2, 0000, vårdnivå C
- Andra linjens behandling bör om möjligt diskuteras på sjukvårdsregional MDK.. 1, 0000, vårdnivå C
- Retrobulbär strålbehandling är ett alternativ som andra linjens behandling framförallt vid dubbelseende 2, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000 vårdnivå
- 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, 0000, vårdnivå C
- Åtgärds kod DV071 bör anges vid retrobulbär strålning
- Vid oftalmopati med optikuspåverkan påbörjas behandling så snart som möjligt och man bör i tidigt skede ta kontakt med regionklinik 1, 0000, vårdnivå C
- Vid synhotande endokrin oftalmopati är förstahandsbehandling infusion med högdos Solu-Medrol under 1–2 veckor (se nedan) 1, 0000, vårdnivå C
- 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, 0000 Vårdnivå D
- Om förbättring vid kontroll efter 1 vecka, fortsatt 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 gång per vecka men den totala dosen på 8 g bör inte överskridas 1 0000, vårdnivå C
- Uttalad korneal påverkan ska föranleda snar kirurgi liksom nylig ögonglobs-subluxation 1 0000, vårdnivå D
- Då synhotet inte undanröjts med högdos steroider bör omedelbar kontakt tas med orbitakirurg med adekvat kompetens för orbital dekompression 1, 0000 Vårdnivå D
- Ingreppet bör genomföras snarast 1, 0000 Vårdnivå D
- Information till patienten i denna utsatta situation bör lyftas fram 1, vårdnivå C
- Orbital dekompression kodas som CAC20 (lateral), CAC30 (medial) och CAC44 (kombinerad)
- Uppföljning bör ske efter 1 vecka för synkontroll och vidare beslut om behandling 1, 0000 Vårdnivå C
- Orbital dekompression i proptosreducerande syfte kan göras när den endokrina oftalmopatin är inaktiv och proptos, ögonlocksretraktion och ögonrörlighet varit stabilt i minst 6 månader 1, 0000 Vårdnivå D
- Orbital dekompression kodas som CAC20 (lateral), CAC30 (medial) och CAC44 (kombinerad)
- Vid kliniskt signifikant ögonmuskelpåverkan med diplopi kan såväl prismakorrektion som ögonmuskelkirurgi vara aktuell. 1, 0000 Vårdnivå B
- Indikation är diplopi där prismakorrektion inte anses tillräcklig 1, 0000 Vårdnivå B
- Eventuell tvångshuvudhållning bör beaktas 1, 0000 Vårdnivå B

- Ögonmuskelstatus bör ha varit stabilt i minst 6 månader och sjukdomen bedömas vara i ett inaktivt skede 1, 0000, vårdnivå B
- Ingreppet bör göras på enhet med ortoptist och skelningskirurg med erfarenhet av endokrin oftalmopati 1, vårdnivå B
- Förändringar på ögonlocken sekundärt till endokrin oftalmopati bör ske inom regionfinansierad vård. 1, vårdnivå B.
- Tyreostatika kan övervägas vid endokrin oftalmopati även om det inte finns en aktiv hypertyreos i botten 2, 0000, vårdnivå B
- Målvärde för TSH vid stabil levotyroxin substitution bör vara mellan 0,4 (nedre referens) -2,0 mIU/L. För ögonpatienter med endokrin oftalmopati gäller 0,4–1,0 mIU/L (när sjukdomen inte är aktiv längre kan samma målvärde som för icke ögonpatienter användas). 1, 0000, vårdnivå B
- Tyreoidekotomi bör övervägas vid medelsvår/ synhotande endokrin oftalmopati 1, 0000 vårdnivå B
- Radioaktivt jodbehandling bör inte genomföras vid medelsvår/svår och synhotande aktiv oftalmopati. 1, 0000 vårdnivå B
- Patienter med påtaglig endokrin oftalmopati bör bedömas avseende behov av psykosocialt stöd 1, vårdnivå B
- Efter medelsvår/ svår eller synhotande endokrin oftalmopati bör utremittering ske till primärvården från endokrinmedicin när sjukdomen är stabil, inaktiv och inte kräver ytterligare åtgärder än ev levotyroxin-förskrivning och tårsubstitut 1, vårdnivå B

18. Pretibialt myxödem

Inga rekommendationer

19. Långtidskonsekvenser av hypertyreos

- En nedsatt ögonfunktion är tröttande och patienten behöver hushålla med sin energi 1, Vårdnivå A
- Vid endokrin oftalmopati bör patienten rekommenderas tårsubstitut av mer högviskös variant för lindring av symtom som gruskänsla och tårflöde och för att minska risken för uttorkning. 1 0000, vårdnivå A
- Vid ljuskänslighet rekommenderas solglasögon. Patienten kan också minska svullnaden runt ögonen genom att sova med huvudet något högre. 2 0000, vårdnivå A
- En rehabiliteringsplan som innehåller bedömning, mål, åtgärder och utvärdering bör göras 1, 0000, vårdnivå A, men kan initieras på vårdnivå B
- En parallell försäkringsmedicinsk bedömning bör göras 1, 0000, vårdnivå A
- Vid komplexa behov bör en samordning ske av rehabiliteringsåtgärderna mellan professioner, verksamheter, huvudmän och andra aktörer 1, 0000, vårdnivå A
- Kodning för upprättande av rehabiliteringsplan AW020, utvärdering av rehabiliteringsplan AW024, Upprättande av sjukskrivnings- och rehabiliteringsplan för återgång i arbete eller annan sysselsättning DV077
- Patienter med dubbelseende bör träffa en ortoptist 1, 0000, vårdnivå B
- Patientens kontaktsköterska på endokrinmedicin följer också för patienten inom ögonsjukvården 1, vårdnivå C

20. Läkemedelsorsakad hypertyreos

- Jodinducerad hypertyreos motiverar inte rutinmässig tillförsel av tyreostatika 1, 000, vårdnivå B
- Tyreostatika ges beroende på svårighetsgraden av hypertyreosen och underliggande sjukdomar hos patienten 1, 000, vårdnivå B
- Profylatisk tyreostatikabehandling kan övervägas till patienter med:
 - stor risk att utveckla jodinducerad hypertyreos
 - underliggande hjärtsjukdom
 - tumörsjukdom där induktionen av hypertyreos kan fördröja behandling 1, 000, vårdnivå B
- Akuta åtgärder bör vid amiodaroninducerad tyreotoxikos (AIT) återkommande övervägas, speciellt hos äldre patienter och/eller vid en nedsatt vänsterkammarfunktion. 1, 000, vårdnivå B
- Patienter med AIT och försämring av vänsterkammarfunktionen eller uttalad underliggande hjärtsjukdom och patienter med medikamentellt behandlingsrefraktär tyreotoxikos, bör utan fördröjning diskuteras avseende total tyreoidektomi i ett multidisciplinärt team bestående av endokrinolog, kardiolog, anestesilog och erfaren endokrinkirurg. 1, 000, vårdnivå C
- AIT hos patienter med livshotande arytmier eller kritisk sjukdom med dålig prognos rekommenderas fortsätta med amiodarone. Patienter med AIT II utan livshotande arytmier, kan också kvarstå på amiodarone, vilket dock kan förlänga tiden till uppnådd eutyroidism, och eventuellt även öka risken för recidiv av tyreotoxikos. Beslut om att fortsätta eller utsätta amiodarone bör fattas gemensamt av endokrinolog och kardiolog. 2, 000, vårdnivå B
- 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, 000, vårdnivå B
- 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, 000, vårdnivå B
- Akut tyreoidektomi bör övervägas vid allvarlig och behandlingsrefraktär AIT (oberoende av vilken typ av AIT). 2, 000, vårdnivå B
- 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, 000, vårdnivå B
- Vid en överfungerande tyreoidea och behov av fortsatt terapi med amiodarone rekommenderas elektiv total tyreoidektomi alternativt utslagsbehandling med radioaktiv jod, såsom vi andra former av spontan hypertyreoidism. 1, 000, vårdnivå B
- Om behovet av definitiv terapi inte är akut, bör eutyroidism eftersträvas innan tyreoidektomi genomförs. 2, 000, vårdnivå B
- Diagnoskod för amiodarone orsakad tyreotoxikos bör sättas till E06.4, T88.7
- Patienter som behandlas med litium bör var 6:e månad monitoreras avseende sin tyreoidafunktion. 1, 000, vårdnivå B
- Litiuminducerad hypertyreos betecknas med specifik diagnoskod och T88.7
- Patienter som behandlas med immunologisk terapi, så som interferon eller checkpointhämmare bör fortlöpande monitoreras avseende sin tyreoidafunktion. Vid uppkomst av hypertyreos bör denna utredas och v.b. behandlas. 1, 000, vårdnivå B
- Hypertyreos inducerad av immunterapi DRG kodas med specifik diagnos för etiologi och T88.7

21. Sekundär hypertyreos och andra ovanliga orsaker till hypertyreos

- Ovanliga orsaker till hypertyreos som TSH-producerande hypofystumör, gravida patienter med tyreidea 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, eventuellt med MDK på vårdnivå D

22. Toxisk periodisk paralys

- 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, ØØØØ, vårdnivå B
- 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 eutyroidism försvinner attackerna av tyreotoxisk periodisk paralys. 1, ØØØØ, vårdnivå B

23. Omvårdnad och patienterfarenheter

- En vårdplan bör alltid upprättas vid första besöket i vården för att säkerställa patientens delaktighet i sin vård 1, Vårdnivå B.
- Detta kodas med KVÅ kod AW013 Upprättande av vårdplan och AW015 uppföljning av vårdplan
- 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, ØØØØ vårdnivå A
- Patienter som har hypertyreos bör erbjudas en kontaktsjuksköterska med tyreoidakunskap i början av vårdprocessen för ökad trygghet samt en stärkt möjligheter till att vara delaktig i den egna vården. 1. ØØØØ vårdnivå B
- 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
- 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
- Skattningskalan Mental Fatigue Scale (MFS) ger en bra vägledning se bilaga 5.
- Patient och närståendeutbildningar bör erbjudas av vården för patienter med hypertyreos 1, ØØØØ vårdnivå B

28. Diagnos och åtgärds-koder

- Patientkontakter bör enhetligt med användande av fullständiga ICD-10-SE, DRG- och KVÅ-koder i enlighet med bilaga 12, vårdnivå A