

KLINISK VEJLEDNING FOR ALMEN PRAKSIS

Hypo- og hyperthyreose hos voksne

Diagnostik, behandling og opfølgning i almen praksis

**Hypo- og hyperthyreose hos voksne
– diagnostik, behandling og opfølgning i almen praksis**

Copyright© Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2016

1. udgave, 1. oplag, 2016

ISBN (trykt version) 978-87-93213-38-8

ISBN (elektronisk version) 978-87-93213-41-8

Manuskript, arbejdsgruppe

Jette Kolding Kristensen (formand for arbejdsgruppen),
praktiserende læge, lektor, ph.d., Region Midt

Karen-Dorthe Bach Nielsen, praktiserende læge, ph.d.,
Region Midt

Poul Erik Holst, praktiserende læge, Region Sjælland

Peder Reistad, praktiserende læge, Region Hovedstaden

Dorte Navntoft, praktiserende læge, Region Midt

Erling Larsen, uddannelseslæge, FYAM, Region Nord

Forlagsredaktion

Birgitte Dansgaard, Komiteen for Sundhedsoplysning

Grafisk tilrettelæggelse

Peter Dyrvig Grafisk Design

Skrivegruppens forord

Thyreoidelidelser i form af hypo- og hyperthyreose kan i vid udstrækning diagnosticeres, behandles og kontrolleres i almen praksis. Det er kliniske problemstillinger, der er hyppigt forekommende og medfører mange diagnostiske og behandlingsmæssige overvejelser. Eftersom thyreoidelidelser kan have meget varieret og uspecifik symptomatologi, er et vedvarende og indgående kendskab til den person, som sidder overfor dig i din praksis, ofte en fordel, men ikke altid nok til, at man kan varetage al udredning, kontrol og behandling i almen praksis. Et godt samarbejde med andre specialister kan gøre en stor forskel for visse patientgrupper.

Thyreoidelidelser kan have stor indflydelse på livskvaliteten. Ubehandlet kan tilstandene medføre andre alvorlige helbredsproblemer – for eksempel atrieflimren ved hyperthyreose – og infertilitet og depression ved hypothyreose.

DSAM præsenterer her sin første vejledning om hypo- og hyperthyreose samt de subkliniske varianter af disse tilstande. Vejledningen er målrettet almen praksis og beskriver derfor ikke nærmere udrednings- og behandlingsformer, der primært hører hjemme i sekundærsektoren. Undervejs har vi været i dialog med og fået kommentarer fra specialister fra sekundærsektoren, så der er sikret sammenhæng med andre vejledninger gældende for sekundærsektoren.

Arbejdsgruppen har bestået af fem speciallæger i almen medicin og en almen medicinsk uddannelseslæge. Tilsammen har vi repræsenteret de fem regioner i Danmark, hvilket har givet os et indblik i, hvor forskelligt disse tilstande håndteres på tværs af landet. Særlig stor variation ses i forhold til, hvilke blodprøveanalyser relateret til thyreoidea, som almen praksis får fra laboratorierne. Efter arbejdsgruppens mening medfører dette en unødigt kompleksitet og risiko for fejltolkninger, hvorfor vi vil opfordre til harmonisering af analyser og analysemetoder på landsplan.

Arbejdsgruppen har været assisteret af en metodegruppe, der har stået for den systematiske litteraturgennemgang og kritisk evalueret den eksisterende litteratur på området. Det har været en uvurderlig hjælp.

Det er arbejdsgruppens ønske, at denne vejledning vil være til gavn for patienter, læger og andet sundhedspersonale i almen praksis.

Indhold

Skrivegruppens forord	3
Vejledningens målgruppe og omfang	6
Udarbejdelse af vejledningen	6
Ordforklaringer	6
Hypothyreose	6
Hyperthyreose	6
Thyreoidealidelser – mange former og udtryk	8
Opsporing af thyreoidealidelser	9
Hvem bør tilbydes undersøgelse for thyreoidealidelse?	9
Hvornår skal vi IKKE opspore thyreoidealidelser?	12
Høj TSH	13
Hypothyreose	14
Diagnose	14
Årsager	14
Udredning	14
Behandling og kontrol	15
Subklinisk hypothyreose	19
Diagnose	19
Udredning	19
Behandling og kontrol	19
Lav TSH	22
Hyperthyreose	23
Diagnose	23
Årsager	23
Udredning	23
Behandling og kontrol	24
Subklinisk hyperthyreose	28
Diagnose	28
Udredning	28
Behandling og kontrol	28

Bilag 1	30
Måling af THYREOIDEAFUNKTIONEN	30
Thyreoideastimulerende hormon (TSH)	30
Thyroxin (T ₄)	30
T ₄ -uptake/ thyroxinbindende kapacitet	31
Frit T ₄ -index	31
Trijodtyronin (T ₃)	31
T ₃ -test / T ₃ -reaktion	31
Frit T ₃ -index	32
Thyroxinbindende globulin (TBG)	32
Antistoffer mod thyreoideaperoxidase (Anti-TPO)	32
TSH-receptorantistof (P-thyreoideastimulerende immunoglobulin, TRAb)	32
Thyroglobulin (Tg)	32
Diagnosenøgle	33
Bilag 2	34
Thyreoideascintigrafi	34
Ultralydsundersøgelse af glandula thyreoidea	34
Bilag 3	35
Interaktioner, der kan bevirke behov for justering af medicindosis	35
Bilag 4	36
Arbejdsgang ved fund af knude i glandula thyreoidea	36
Referencer	37
Internationale guidelines	37
Nationale guidelines	37
Anden litteratur	37
Generelt om DSAM's kliniske vejledninger	39

Vejledningens målgruppe og omfang

Målgruppen for denne vejledning er læger og øvrigt personale, der er involveret i diagnostik, udredning, behandling og kontrol af voksne (over 18 år) med hypo- eller hyperthyreose. Vejledningen fokuserer på den del af udredning, behandling og kontrol, der iværksættes og håndteres i almen praksis. Undersøgelser og behandlinger, der varetages i sekundærsektoren, beskrives ikke nærmere.

Diagnostik, udredning, behandling og kontrol af hypo- og hyperthyreose blandt børn og gravide er ikke inkluderet i denne vejledning. Håndtering af cancer thyreoidea og struma er heller ikke inkluderet.

Formålet med vejledningen er at indsamle og gennemgå aktuel viden, og ud fra en almenmedicinsk synsvinkel skaffe et overblik over denne. Vejledningen opstiller relevante forslag til, hvordan læge og patient i fællesskab – ud fra individuelle og lokale forhold – kan imødekomme en given problemstilling. Ligesom alle andre kliniske vejledninger fra DSAM angiver den således generelle retningslinjer for god klinisk praksis, men den vil altid kun være en del af det samlede grundlag, der indgår i en beslutningsproces. Vejledningen er et værktøj til prioritering af undersøgelse, behandling og kontrol ud fra behandlingseffekt, omkostninger og risikovurderinger, således at lægen og patienten i fællesskab kan træffe beslutning ud fra patientens eget værdigrundlag. Vejledningen er således én måde at håndtere en klinisk problemstilling på – ikke en juridisk bindende instruks.

UDARBEJDELSE AF VEJLEDNINGEN

Denne vejledning forsøger at besvare en lang række nøglespørgsmål, dvs. spørgsmål som praktiserende læger oplever som væsentlige og relevante i den kliniske hverdag. De er udarbejdet på baggrund af forslag fra praktiserende læger, indsamlet på DSAM's årsmøde og efterfølgende sendt i høring blandt 50 tilfældigt udvalgte læger og uddannelseslæger. Herefter er der foretaget en systematisk litteratursøgning. Der er primært anvendt publicerede guidelines baseret på GRADE. Herudover er der søgt efter systematiske oversigtsartikler og primærlitteratur (originallitteratur, herunder randomiserede forsøg).

ORDFORKLARINGER

Hypothyreose

Synonymer: hypothyroidisme, myksødem, lavt stofskifte og nedsat stofskifte.

Hyperthyreose

I praksis bruges begreberne hyperthyroidisme, hyperthyreose og thyreotoksikose ofte som synonymer, men thyreotoksikose defineres som en øget forekomst af thyreoideahormon i blodet, mens hyperthyroidisme og hyperthyreose defineres som en øget produktion af thyreoideahormon fra gld. thyreoidea.

EVIDENSNIVEAUER OG ANBEFALINGERS STYRKE

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingens styrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Nærmere beskrivelse kan findes på DSAM's hjemmeside www.dsam.dk

Grade type	Definition
Anbefalingens styrke	ANBEFALING
↑↑	STÆRK ANBEFALING FOR De samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne. Gælder for de fleste patienter i de fleste situationer.
↑	SVAG/BETINGET ANBEFALING FOR Fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens kan ikke udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Effekten afhænger af omstændigheder eller patient-præferencer.
↓	SVAG/BETINGET ANBEFALING IMOD Ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.
↓↓	STÆRK ANBEFALING IMOD Evidens af høj kvalitet viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Denne anbefaling anvendes også, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.
✓	GOD PRAKSIS God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.
Evidensens kvalitet	KVALITET
++++	HØJ KVALITET Evidens med lille risiko for bias, som randomiserede forsøg af høj kvalitet, der viser konsistente resultater, der direkte kan appliceres på anbefalingen. Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.
+++	MODERAT KVALITET Evidens baseret på studier med risiko for bias, inkonsistens eller indirekte evidens. Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.
++	LAV KVALITET Evidens baseret på Case-kontrol-undersøgelser og kasuistikker. Der er begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.
+	MEGET LAV Der foreligger ikke relevant evidens, men udelukkende erfaringsbaseret viden. Der er ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Thyreoidelidelser

– mange former og udtryk

Thyreoidelidelser – i form af for højt og for lavt stofskifte – møder vi ofte i det daglige kliniske arbejde i almen praksis. Det er en sammensat gruppe af både forbigående og kroniske lidelser, og de kan give anledning til et bredt spektrum af symptomer og kliniske fund – lige fra vage, uspecifikke symptomer til livstruende sygdom. I almen praksis ser vi thyreoidelidelser hos begge køn, men primært hos kvinder over 40 år.

Hypo- og hyperthyreose har varierende ætiologi fra autoimmunt til infektiøst udløst og som konsekvens af medikamentel eller kirurgisk behandling. Nogle thyreoidelidelser kan antage vekslende faser, hvor der først ses hyperthyreose og siden hypothyreose, herunder subakut thyreoiditis, postpartum thyreoiditis og hashimotos thyreoiditis.

Forekomsten af thyreoidesygdomme er derudover relateret til jodindtagelse. Tidligere har jodindtagelsen generelt været lav i Danmark – med de laveste værdier i den vestlige del af landet. Det har forårsaget en høj forekomst af struma, især blandt midaldrende kvinder. Struma er en synlig eller palpabel forstørret glandula thyroidea. Der er forskellige former – diffus, nodulær eller multinodøs struma – som kan forekomme ved såvel lavt som normalt og for højt stofskifte. Som en konsekvens heraf blev det i 1998 besluttet at jodberige salt i Danmark. Siden er forekomsten af struma reduceret, men det har også medført en beskedent stigning i forekomsten af hyperthyreose blandt yngre mænd og kvinder [Pedersen et al, 2006].

Udredning og behandling af struma omtales ikke yderligere i denne vejledning. Ved mistanke om cancer thyroidea skal der iværksættes akut kræftpakkeforløb, mens struma i øvrigt bør udredes via almindelig henvisning i speciallægergi. Der henvises til bilag 4.

I Danmark diagnosticeres årligt ca. 48/100.000 kvinder og 17/100.000 mænd med hypothyreose, svarende til ca. 2.500 nye tilfælde [Dansk Endokrinologisk Selskab, 2014]. Forekomsten stiger med alderen. Internationale studier har vist forekomst af hypothyreose hos ældre over 65 år på mellem 1 og 10 %. I internationale og danske studier er forekomsten af subklinisk hypothyreose mellem 4 % og 8 % [Gillet, 2004; Bensenor, 2012; Knudsen et al, 2000; Carle et al, 2006].

Hyperthyreose er ligeledes hyppigt forekommende i Danmark. Således diagnosticeres årligt ca. 80/100.000 personer med hyperthyreose, svarende til ca. 5.000 nye tilfælde. Kvinde:mand-ratio er 5:1 [Dansk Endokrinologisk Selskab, 2012].

Internationale studier har vist forekomst af hyperthyreose hos ældre over 65 år på mellem 0,5 % og 3 % [Bensenor, 2012]. Subklinisk hyperthyreose ses oftest blandt kvinder og ældre. Således har danske undersøgelser vist, at blandt 60-65-årige danskere har ca. 8 % af kvinder og 2 % af mænd subklinisk hyperthyreose [Laurberg, 2009].

Thyreoidiehormonerne trijodthyronin (T₃) og thyroxin (T₄) påvirker alle organer i kroppen og kan således give anledning til en lang række af uspecifikke symptomer og kliniske tegn. Der kan være forskel på sværhedsgraden af symptomer og på, hvor dominerende de forskellige symptomer er, således at der rejses mistanke om sygdom i forskellige organsystemer. Dette kan give anledning til overvejelser om mange forskellige differentialdiagnoser. Hos ældre kan symptomerne have lighedspunkter med almindelige tegn på aldringsprocessen [Bensenor, 2012].

OPSPORING AF THYREOIDEALIDELSER

Hvem bør tilbydes undersøgelse for thyreoidaalidelse?

TSH er den bedste markør til opsporing af thyreoidesygdomme. TSH måles ved klinisk mistanke om thyreoidaalidelse, og på vid indikation, idet symptomer på thyreoidaalidelse kan være varierende og diffuse. Systematisk screening for stofskiftelidelser anbefales ikke [Bahn et al, 2011; Bensenor, 2012].

Særlig opmærksomhed anbefales i forhold til midaldrende kvinder, kvinder med uhonoreret graviditetsønske samt gravide. Derudover kræver det også særlig opmærksomhed, hvis der forekommer andre risikofaktorer for thyreoidaalidelse (se tabel side 11). Undersøgelse bør overvejes hvert 1.-3. år, så længe patienten har øget risiko for thyreoidaalidelse.

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

	Hypothyreose		Hyperthyreose	
	Symptomer	Kliniske fund	Symptomer	Kliniske fund
Almene	Træthed Vægtøgning Ankelødemer Kuldsårhed	Evt. struma Hæs, dyb stemme Periorbitalt ødem	Træthed Vægttab Øget appetit Svedtendens Søvnbesvær Indre uro	Struma
Mentale og neurologiske	Koncentrationsbesvær Hukommelsesbesvær Depression Initiativløshed Demens Svimmelhed Kraftsløshed	Langsomme reflekser Karpaltunnelsyndrom Neuropati	Rastløshed Irritabilitet Personlighedsændring	Hyperaktive reflekser Fin tremor
Øjne (Graves)			Dobbeltsyn Fotofobi Svie/irritation Smarter Nedsat syn	Hævelse af øjenomgivelser Nedsatte øjenbevægelser Konjunktival rødmen Exophthalmus
Hud	Hårtab Skrøbelige, tynde negle Tør og grov hud	Udtynding af øjenbryn Forgrovede ansigtstræk Kold, grov, tør hud	Hårtab Negleforandringer Hyperpigmentering	Svedtendens Onykolyse
Muskler og knogler	Muskel- og ledsmerter Stive led		Muskelsvaghed	Muskelatrofi Osteoporose
Hjerte og lunger	Dyspnø Angina pectoris	Sinusbradykardi Hjerteinsufficiens Hyperlipidæmi	Hjertebanken	Takykardi Atrieflimmer
Mave og tarm	Appetitløshed Obstipation	Vægtøgning	Øget appetit Løs afføring	Vægttab
Gynækologiske	Menstruationsforstyrrelser		Menstruationsforstyrrelser	

[Bahn et al, 2011; Garber et al, 2012; Pearch et al, 2012; Seigel & Hodak, 2012; Franklyn & Boelaert, 2012; Menconi et al, 2014; Almandoz & Gharib, 2012; Cooper, 2003; Malt et al, 2013; Lægehåndbogen, Hypothyreose]

TILSTANDE, HVOR DET ER HENSIGTSMÆSSIGT AT MÅLE TSH

Hypothyreose	Hyperthyreose
Autoimmun sygdom <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus type 1 • Reumatoid artrit • Perniciøs anæmi • Myasthenia gravis • Cøliaki • Inflammatorisk tarmsygdom • Anden autoimmun sygdom 	
Kardiovaskulært <ul style="list-style-type: none"> • Bradykardi • Hjerteinsufficiens • Hyperlipidæmi • Iskæmisk hjertesygdom 	Kardiovaskulært <ul style="list-style-type: none"> • Atrieflimmer • Hjerteinsufficiens
Svangerskab <ul style="list-style-type: none"> • Postpartum thyreoiditis 	Svangerskab <ul style="list-style-type: none"> • Postpartum thyreoiditis • Hyperemesis
Psykiatri <ul style="list-style-type: none"> • Depression • Demens 	Psykiatri <ul style="list-style-type: none"> • Bipolær affektiv sindslidelse • Angst • Demens
Medikamentelt induceret <ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron • Lithium • Interferon • Radiojod 	Medikamentelt induceret <ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron
Metabolisk syndrom	Osteoporose
Hypofyse <ul style="list-style-type: none"> • Adenom • Strålebehandling • Kirurgi • Apopleksi 	Hypofyse <ul style="list-style-type: none"> • Adenom
Hud <ul style="list-style-type: none"> • Vitiligo • Alopecia areata 	Hud <ul style="list-style-type: none"> • Vitiligo • Alopecia areata • Bulløs hudsygdom • Urticaria
Kromosomsygdomme <ul style="list-style-type: none"> • Downs syndrom • Turner syndrom 	
Øvrige tilstande <ul style="list-style-type: none"> • Tidligere forekomst af abnorme thyreoideatal eller medicinsk behandling for thyreoidealidelse • Familiær disposition til thyreoidealidelse • Tidligere operation på halsen • Tidligere strålebehandling mod halsen • Familiær disposition til thyreoideacancer 	

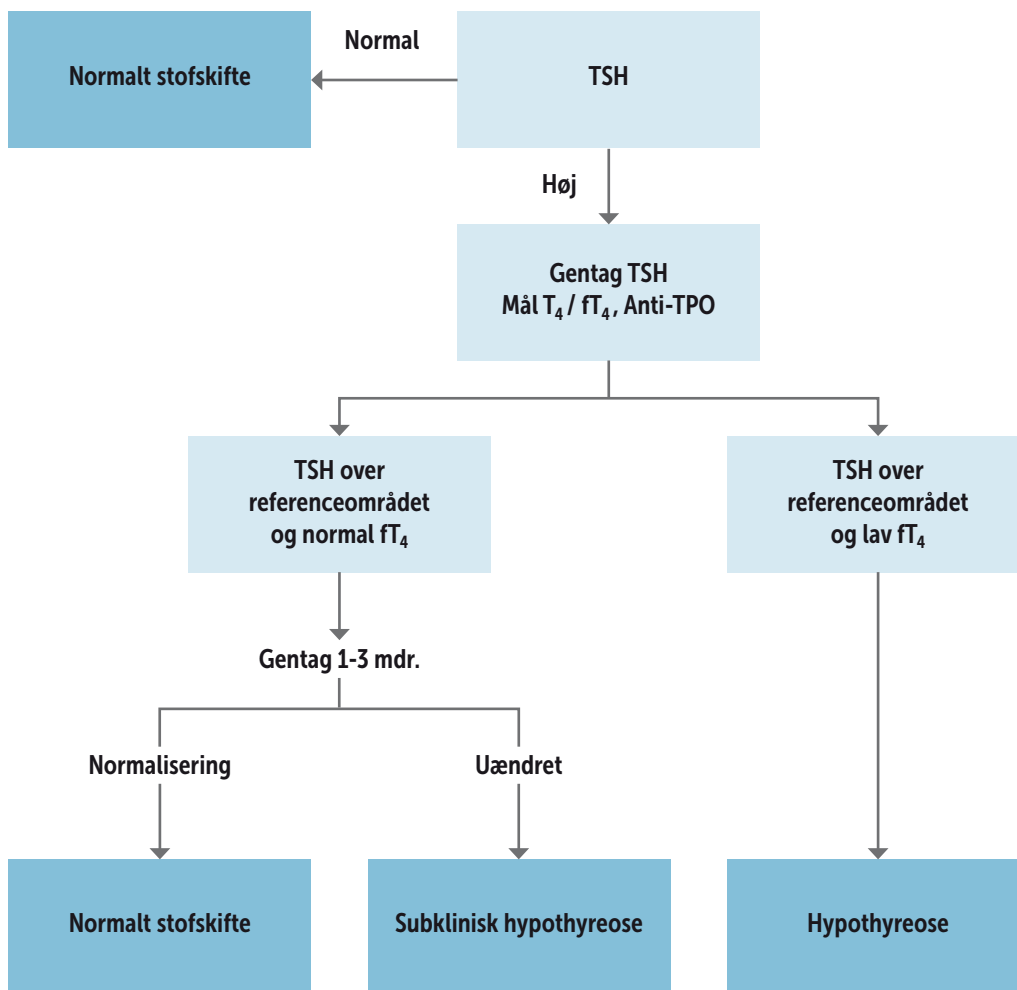
[Bahn et al, 2011; Garber et al, 2012; Pearch et al, 2012; Seigel & Hodak, 2012; Franklyn & Boelaert, 2012; Menconi et al, 2014; Almandoz & Gharib, 2012; Cooper, 2003; Malt et al, 2013; Lægehåndbogen, Hypothyreose; Lægehåndbogen, Hyperthyreose]

Hvornår skal vi IKKE opspore thyreoidealidelser?

Akut kritisk sygdom, såsom sepsis, AMI, akut nyre- og hjertesvigt, svær fejlernæring, ukontrolleret diabetes, cerebrovaskulære sygdomme og malignitet, kan bevirke abnorme thyreoideatal.

Denne tilstand kaldes *Euthyroid Sick Syndrome* og opstår, fordi hypothalamus-hypofyse-glandula thyreoidea-aksen er påvirket af nonthyroid sygdom. Tilstanden ses hyppigst hos ældre grundet multimorbiditet. Thyreoideatallene normaliseres, når patienten bliver rask. Hvis der alligevel undersøges for thyreoidealidelse trods akut sygdom, skal resultatet fortolkes med forsigtighed, medmindre der er mistanke om thyreotoksisk krise (TSH er $< 0,1$ mU/L). Abnorme thyreoideatal kontrolleres, når den akutte fase er overstået.

Høj TSH



Hypothyreose

Diagnose

Hypothyreose defineres som en tilstand med TSH over referenceområdet og nedsat mængde cirkulerende thyreoideahormon thyroxin (T_4 /f T_4) bestemt ved gentagen måling.

Årsager

Hypothyreose kan være forbigående eller permanent:

Forbigående: Det kan dreje sig om subakut thyreoiditis, silent thyreoiditis, post partum thyreoiditis eller hypothyreose efter indtagelse af jod, tang eller visse medikamina (amiodaron, lithium, interferon).

Permanent: Det kan skyldes autoimmun destruktion af glandlen, hvor test for Anti-TPO er positiv (kronisk autoimmun thyreoiditis, Hashimotos sygdom) eller atrofisk thyreoiditis, hvor test for Anti-TPO er normal. Andre hyppige årsager er tidligere radioaktiv jodbehandling, operation eller bestråling på halsen.

Udredning

Hvordan udreder vi patienter med hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	+	Sammen med ny måling af TSH efter 1-3 mdr. måles <ul style="list-style-type: none"> • fT_4 • Anti-TPO
↑	+	Når diagnosen er stillet <ul style="list-style-type: none"> • Vurdering af forekomst af hjerteinsufficiens og iskæmisk hjertesygdom samt forekomst af risikofaktorer for hjertesygdom • Lipider • Ekg • BT • Spørgsmål om rygning

Sammen med den konfirmative måling af TSH og f T_4 anbefales at måle Anti-TPO. Forhøjede Anti-TPO-værdier er specifik for autoimmun thyreoiditis og indikerer permanent hypothyreose. Måling af T_3 har ingen praktisk betydning ved udredning af hypothyreose.

Ved samtidig forekomst af struma henvises til UL-scanning, hvorimod thyreoidea-scintigrafi ikke er indiceret. Patienter med solitær knude bør henvises til specialist-vurdering med henblik på behov for finnålscytologi.

Ved svær hypothyreose, kardielle symptomer eller alder > 50 år bør forekomst af kardielle lidelser vurderes, og der skal iværksættes behandling af evt. kardiell sygdom, før stofskiftebehandling iværksættes. Abnorme lipidtal vil ofte normaliseres, når behandling opstartes, og behandlingsmålet er opnået.

Behandling og kontrol

Hvilke patienter med hypothyreose skal behandles?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	TSH \geq 10 mIU/L og lav fT ₄
↑↑	+++	TSH over normalområdet, men < 10 mIU/L, lav fT ₄ og Kliniske symptomer på hypothyreose <i>eller</i> Positiv Anti-TPO <i>eller</i> Kendt hjertekarsygdom
↑↑	+++	Både gravide og kvinder, der planlægger graviditet, og som har eller har haft positiv Anti-TPO og TSH over normalområdet, bør så tidligt som muligt henvises til endokrinologisk speciallæge.

Patienter med TSH \geq 10 mIU/L har en betydelig risiko for udvikling af hjerteinsufficiens og død af hjerte-kar-sygdom og skal sættes i behandling med L-thyroxin. Er TSH over normalområdet, men < 10 mIU/L, bør behandling også overvejes. I vurderingen heraf inddrages individuelle patientfaktorer (se ovenstående skema). I de tilfælde hvor det vælges ikke at iværksætte behandling, bør patienten følges med regelmæssig kontrol med 1-3 måneders interval.

Hvordan behandler vi patienter med hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	++++	Førstevalgsbehandling er substitution med L-thyroxin Eltroxin®/Euthyrox®). Vedligeholdelsesdosis er oftest ca. 1,6 mikrogram/kg/døgn L-thyroxin.
↑↑	+	Hjerteraske patienter ≤ 70 år: <ul style="list-style-type: none"> • Begynd med 50-100 mikrogram L-thyroxin dagligt. • Dosis korrigeres efter 4 uger til forventet vedligeholdelsesdosis. • Dosis justeres efter klinisk effekt og bestemmelse af TSH hver 4.-8. uge, til behandlingsmålet er nået.
↑	+	Patienter med behandlingskrævende hjertelidelse og patienter > 70 år: <ul style="list-style-type: none"> • Begynd med 50 mikrogram hver 2. dag de første 4 uger. • Herefter øges daglig dosis med 25 mikrogram hver 4. uge, indtil behandlingsmål er nået.
↓↓	+++	Kombinationsbehandling med L-thyroxin (T ₄) og liothyronin (T ₃) anbefales ikke som rutinebehandling.
↑	++	Kombinationsbehandling med L-thyroxin (T ₄) og liothyronin (T ₃) kan dog forsøgsvis prøves ved nedsat livskvalitet eller kognitive symptomer trods stabil normal TSH og fT ₄ .

Thyroxin doseres til natten eller fastende om morgenen for at sikre ensartet absorption. Samtidig indtagelse af kalkpræparater og jern mindsker optagelse af L-thyroxin (bilag 3). Hvis patienten stopper behandlingen, kan den genoptages indenfor de første 6 uger i samme dosis som før. Hvis behandlingen har været ophørt i mere end 6 uger, skal dosis titreres op på vanlig vis.

Bivirkninger ved overbehandling giver sig til kende i form af subklinisk/klinisk hyperthyreose. De primære risici ved overbehandling med L-thyroxin er osteoporose og atrieflimren. Eltroxin® og Euthyrox® indeholder begge L-thyroxin, men er ikke umiddelbart substituerbare. Ved skift mellem Eltroxin® og Euthyrox® kan der være en lille forskel i biotilgængeligheden af den aktive substans L-thyroxin. Dermed er det muligt, at patienter får enten for lidt eller for meget, og derfor oplever symptomer forenelige med enten over- eller underdosering. Da der er forskellige hjælpestoffer i L-thyroxin-præparaterne Eltroxin® og Euthyrox®, kan der i sjældne tilfælde med mistanke om intolerans/allergi overfor hjælpestofferne forsøges præparatskift.

Trods længerevarende normale thyreoidea-funktions-parametre har omkring 5-10 % af patienterne i monoterapi med L-thyroxin symptomer på hypothyreose. Det er uvist, om disse patienter kan have gavn af supplerende behandling med liothyronin (T₃). En metaanalyse og systematisk gennemgang af randomiserede, kliniske studier af effekten af supplerende liothyronin substitutionsbehandling på livskvalitet og symptomer på hypothyreose har ikke kunnet påvise en gevinst ved kombinationsbehandling. Dog har enkelte randomiserede studier vist beskeden effekt [Wiersinga et al, 2012]. Patient-

ter med stabilt, normalt stofskifte på L-thyroxin (min. 6 måneder), men fortsat nedsat livskvalitet eller kognitive symptomer, kan henvises til endokrinologisk speciallæge ved ønske om opstart af kombinationsbehandling. Effekt af denne behandling evalueres efter 3 måneder mhp. eventuel seponering [Wiersinga et al, 2012]. Kombinationsbehandling frarådes til patienter med hjerterytmeforstyrrelser, fertile kvinder med graviditetsønske og er kontraindiceret hos gravide [Wiersinga et al, 2012].

Hvad er målet med behandlingen af hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	TSH i normalområdet.
✓	+	Ingen klinisk relevante symptomer. Når TSH er normaliseret, kan der gå op til 3-6 måneder, før symptomer og kliniske fund er forsvundet.

Størst terapeutisk betydning har behandlingsmål baseret på TSH. Herudover er fT_4 af værdi ved monitorering af L-thyroxin-behandlingen. Blodprøven til bestemmelse af TSH og fT_4 bør tages, før patienten tager dagens L-thyroxin-dosis, idet frit thyroxin er øget med 15-20 % de første 8-9 timer efter indtag af thyroxin. Alternativt kan det være hensigtsmæssigt altid at tage blodprøven på nogenlunde samme tidspunkt på dagen. Niveauet af T_3 anvendes ikke til monitorering, og kan være i den nedre del af referenceområdet eller lejlighedsvis let subnormal, uden at dette skal afstedkomme ændringer i behandlingen.

Hvordan monitorerer vi patienter med hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Patienter i behandling: TSH og fT_4 måles <ul style="list-style-type: none"> • 4-8 uger efter behandlingsstart • 4-8 uger efter dosisændring Når behandlingsmålet er nået, måles TSH og fT_4 : <ul style="list-style-type: none"> • Efter 6 måneder og derefter årligt. Kliniske omstændigheder – fx dårlig compliance – kan være indikation for hyppigere måling.
✓	+	Patienter, hvor der ikke er fundet indikation for behandling: <ul style="list-style-type: none"> • TSH og fT_4 måles med 1-3 måneders mellemrum.

Når behandlingsmålet er nået, følges patienten med en årlig statusundersøgelse. Behov for yderligere kontrolmålinger afhænger af den kliniske situation.

Man kan overveje at forsøge at seponere behandlingen efter 3-6 måneder hos patienter, der er Anti-TPO-negativ, tydende på en forbigående hypothyreose, fx subakut thyreoiditis, silent thyreoiditis, post partum thyreoiditis eller hypothyreose efter indtagelse af jod, tang eller visse medikamina (amiodaron, lithium, interferon).

Hvad indebærer en årsstatus for patienter med hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Måling af: <ul style="list-style-type: none"> • TSH • fT₄
✓	+	Klinisk vurdering af: <ul style="list-style-type: none"> • subjektive symptomer • compliance og vurdering af fortsat indikation for behandling • kardiovaskulære symptomer
✓	+	Øvrige undersøgelser afhænger af den kliniske vurdering.

Hvilke patienter med hypothyreose skal henvises til endokrinologisk speciallæge?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	++	Følgende patientgrupper bør henvises: <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med svær hypothyreose • Patienter med svær iskæmisk hjertekarsygdom • Patienter med struma • Ved mistanke om medikamentelt udløst hypothyreose (lithium eller amiodaron) • Ved behandlingssvigt, så behandlingsmålet ikke opnås og kliniske symptomer og fund ikke afhjælpes • Ved ønske om opstart af kombinationsbehandling med L-thyroxin (T₄) og liothyronin (T₃) • Gravide, der har eller har haft TSH over normalområdet, henvises tidligst muligt • Kvinder med graviditetsønske, der har eller har haft TSH over normalområdet.
↑↑	+++	Patienten bør henvises til yderligere udredning ved endokrinologisk specialist: <ul style="list-style-type: none"> • Hvis TSH er nedsat eller normal og fT₄ er under referenceområdet, kan det dreje sig om hypofysær hypothyreose. • Hvis TSH er normal eller let forhøjet og fT₄ er over referenceområdet, kan det dreje sig om hypofysær hyperthyreose.

Ved tilstandene, som er nævnt i ovenstående skema, er risikoen for komplikationer øget, og dertil kan fortolkningen af blodprøver være vanskelig. Patienter, hvor det er svært at opnå behandlingsmål og afhjælpe kliniske symptomer og fund, kan initialt konfereres med endokrinologisk speciallæge.

Subklinisk hypothyreose

Diagnose

Subklinisk hypothyreose defineres som en tilstand med forhøjet TSH og normalt thyreoideahormon fT_4 hos en patient uden tydelige klinisk relevante hypothyreoidesymptomer eller tegn. Mellem 2-5 % vil i løbet af et år udvikle sig til hypothyreose.

Udredning

Hvordan udreder vi patienter med subklinisk hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Sammen med ny måling af TSH og fT_4 måles: • Anti-TPO.

Positiv Anti-TPO test ved subklinisk hypothyreose prædikerer en øget risiko for progression til klinisk betydende hypothyreose.

Behandling og kontrol

Hvilke patienter med subklinisk hypothyreose skal behandles?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	TSH \geq 10 mIU/L og normal fT_4 .
↑	+++	TSH over normalområdet, men < 10 mIU/L, normal fT_4 <i>og</i> Kliniske betydende symptomer på hypothyreose.
↓	+	Patienter > 80 år: • TSH over normalområdet, men < 10 mIU/L, bør følges med kontrol. Det anbefales at undgå behandling.

Ved TSH \geq 10 mUI/L er tilstanden forbundet med en øget risiko for udvikling af hjertesygdom [Pearch et al, 2012]. Hvis TSH er over normalområdet, men < 10 mUI/L, fT_4 er normal og patienten klager over symptomer, der kan være relateret til hypothyreose, kan iværksættelse af behandling vælges af hensyn til livskvalitet. Ved TSH over normalområdet, men < 10 mIU/L, tages forbehold for, at normalområdet for TSH øges med stigende alder.

Let øget TSH-niveau (4,0-7,0 mUI/L) kan således ses hos helt gamle (> 80 år) som et normal fysiologisk aldersfænomen, der yderligere er forbundet med øget levetid [Pearch et al, 2012].

Hvordan behandler vi, når der er indikation for behandling af patienter med subklinisk hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	++++	Førstevalgsbehandling er substitution med L-thyroxin (Eltroxin®/Euthyrox®). Vedligeholdelsesdosis er oftest ca. 1,6 mikrogram/kg/døgn L-thyroxin.
↑↑	+	Hjerteraske patienter ≤ 70 år: <ul style="list-style-type: none"> • Begynd med 50-100 mikrogram L-thyroxin dagligt. • Dosis korrigeres efter 4 uger til forventet vedligeholdelsesdosis. • Dosis justeres efter klinisk effekt og bestemmelse af TSH hver 4.-8. uge, til behandlingsmålet er nået.
↑	+	Patienter med behandlingskrævende hjertelidelse og patienter >70 år: <ul style="list-style-type: none"> • Begynd med 50 mikrogram hver 2. dag de første 4 uger. • Herefter øges daglig dosis med 25 mikrogram hver 4. uge, indtil behandlingsmålet er nået.

L-thyroxin doseres til natten eller fastende om morgenen for at sikre ensartet absorption. Samtidig indtagelse af kalkpræparater og jern mindsker optagelse af L-thyroxin (se bilag 3). Bivirkninger kan ses ved overbehandling i form af subklinisk/klinisk hyperthyreose. De primære risici ved overbehandling med L-thyroxin er osteoporose og atrieflimren.

Hvad er målet med behandlingen af subklinisk hypothyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	++	TSH i normalområdet.
↑	++	Ingen klinisk relevante symptomer.

Patienter med TSH < 10mUI/L, der primært har opstartet behandling grundet kliniske symptomer, revurderes efter 3 måneder. Hvis der ikke er forbedring i forhold til symptomerne, stoppes behandlingen.

Hvordan monitorerer vi patienter med subklinisk hypothyreose?

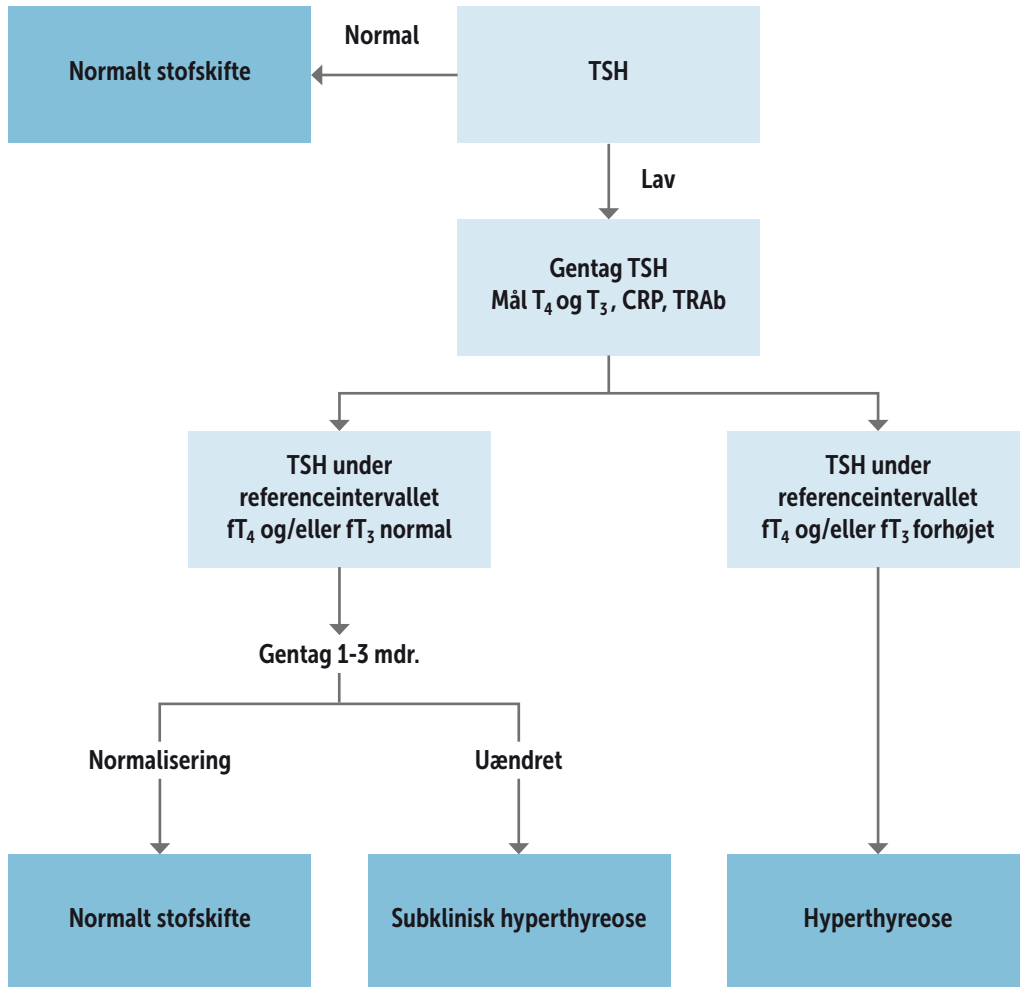
Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	+++	Patienter, hvor der ikke er fundet indikation for behandling: <ul style="list-style-type: none"> TSH og fT₄ måles med 6 måneders mellemrum i 2 år, derefter årligt.
↑↑	+++	Patienter i behandling: TSH og fT ₄ måles <ul style="list-style-type: none"> 4-8 uger efter behandlingsstart 4-8 uger efter dosisændring.
↑↑	+++	Når behandlingsmålet er nået, måles TSH og fT ₄ : <ul style="list-style-type: none"> Efter 6 måneder og derefter årligt. Kliniske omstændigheder – fx dårlig compliance – kan være indikation for hyppigere måling.

Hvilke patienter med subklinisk hypothyreose skal henvises til behandling ved endokrinologisk speciallæge?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	+++	Følgende patientgrupper bør henvises: <ul style="list-style-type: none"> Gravide, der har eller har haft positiv Anti-TPO test og har TSH over normalområdet, henvises tidligst muligt. Kvinder, der planlægger graviditet, der har eller har haft positiv Anti-TPO test, og har TSH over normalområdet.

Gravide eller kvinder i infertilitetsbehandling, der har eller har haft positiv Anti-TPO, har en øget risiko for abort, præterm fødsel og kognitiv svækkelse hos barnet. Håndtering af dette adskiller sig væsentligt fra håndtering af subklinisk hypothyreose hos patienter i øvrigt, og vil for den enkelte praktiserende læge forekomme relativt sjældent. Derfor anbefales det at henvise disse patienter til endokrinologiske speciallæger og/eller gynækologiske speciallæger.

Lav TSH



Hyperthyreose

Diagnose

Hyperthyreose defineres som en tilstand med TSH under referenceområdet og forhøjet mængde cirkulerende thyreoideahormoner thyroxin (T₄) og/eller trijodthyronin (T₃) bestemt ved gentagne målinger.

Årsager

Årsager til hyperthyreose kan inddeles i to grupper:

TRAb-positiv hyperthyreose: En autoimmun tilstand, der kaldes enten diffus toksisk struma, Graves' sygdom eller Basedows sygdom.

TRAb-negativ hyperthyreose: Multinodøs toksisk struma, solitær toksisk adenom, postpartum thyreoiditis, subakut thyreoiditis, medikamentelt udløst (Amiodaron, lithium, interferon).

Differentialdiagnostisk skelnes mellem disse typer ved hjælp af supplerende blodprøver (TRAb, CRP), thyreoideascintigrafi og UL.

Udredning

Hvordan udreder vi patienter med hyperthyreose?

Anbefalingsstyrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Sammen med ny måling af TSH måles: TSH-receptor antistoffer (TRAb).
↑	+	Hvis TRAb er negativ, henvises til thyreoideascintigrafi og evt. efterfølgende til ultralydsundersøgelse af gld. Thyreoidea (såfremt der påvises nodulære områder).
↑	+	Ved mistanke om thyreoiditis måles CRP.
↑↑	+	Vurdering af tegn på hyperthyreose herunder: <ul style="list-style-type: none"> • Exophthalmus? • Struma? • Hjertebanken eller atrieflimmer? • Almentilstand? • Risikoen for osteoporose og sammenfald?

Ultralydsscanning kan belyse skjoldbruskkirtlens anatomi og morfologi, men ikke funktionsniveau. Den bidrager ikke til at differentiere mellem de forskellige årsager til hyperthyreose, men anbefales ved påvisning af nodulære områder (bilag 4). Ultralydsscanning med doppler flow kan dog anvendes til patienter, hvor thyreoidea-scintigrafi (radioaktivt jod) er kontraindiceret, såsom ved graviditet og amning. Markant høj CRP og ømhed af thyreoidea er karakteristisk for subakut thyreoiditis.

Hvilke patienter med hyperthyreose skal henvises til endokrinologisk speciallæge?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+	Det anbefales, at alle patienter med verificeret hyperthyreose henvises til endokrinologisk afdeling med henblik på videre udredning og behandling. Men den praktiserende læge bør initiere behandling straks – se "Behandling og kontrol".

Den endokrinologiske speciallæge vil herefter vurdere behovet for yderligere udredning samt klassificere hyperthyreosen nærmere og beslutte, hvilken behandling der skal iværksættes. Behandlingsmulighederne er medicin, radiojod eller operation. Behandlingsmetode afhænger af den bagvedliggende årsag til hyperthyreose og patientens præferencer. Den hyppigste årsag til hyperthyreose blandt yngre er Graves' sygdom, der er en autoimmunt betinget hyperthyreose. I Danmark er der tradition for medicinsk behandling af Graves' sygdom, hvilket fører til remission hos op til 50-60 % af patienterne. Ved multinodøs toksisk struma vælges ofte radioaktiv jodbehandling eller langtidsbehandling med antithyreoid medicin til ældre og sjældnere operation.

Radioaktiv jodbehandling anvendes som definitiv behandling med det formål at destruere skjoldbruskkirtlen helt eller delvist, for på den måde at normalisere stofskiftet – eller sætte kirtlen helt ud af funktion – således at stofskiftet efterfølgende styres ved behandling med L-thyroxin. Effekten af radioaktivt jod er ofte langsomt indsættende (måneder). Den vigtigste bivirkning er udvikling af hypothyreose. Efter radioaktiv jodbehandling og operation kan det være nødvendigt at give livsvarig substitutionsbehandling med L-thyroxin.

Behandling og kontrol

Hvordan behandler vi patienter med hyperthyreose, fra diagnosen er stillet, indtil de kan ses af endokrinologisk speciallæge?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Symptomatisk behandling mod takykardi, tremor og indre uro: <ul style="list-style-type: none"> • Tbl. Propranolol 10-40 mg x 3-4 dgl. til alment påvirkede patienter, særligt ældre patienter med hvilepuls over 90 eller kendt hjertesygdom. Udtrapning sker over 1 uge, når patienten er euthyreoid igen.
↑↑	+++	Antithyreoid behandling: <ul style="list-style-type: none"> • Tbl. Thiamazol 10 mg x 2 dgl. Ved opstart informeres om de vigtigste bivirkninger (se tekst).
↑↑	+++	Anbefaling af rygeophør: <ul style="list-style-type: none"> • Rygning øger risikoen for recidiv og udvikling af Graves' orbitopati.

Ved behov opstartes patienten i symptomatisk behandling med tbl. Propranolol, der har hurtig effekt på symptomer som tremor, palpitationer, varmeintolerance og nervøsitet.

Ved smertefuld subakut thyreoiditis kan anvendes NSAID til smertelindring. Ved udtalte symptomer som mathed, feber og smerter i thyreoidearegionen med synkeproblemer og udstråling af smerter til kæben og øret, henvises til subakut vurdering og opstart af behandling med prednisolon ved endokrinologisk speciallæge.

Som udgangspunkt opstartes alle patienter initialt i antithyreoid medicinsk behandling. Førstevalg af antithyreoid medicin er tbl. Thiamazol grundet en lavere risiko for bivirkninger sammenlignet med tbl. Propylthiouracil (PTU). Undtagelser er kvinder, der er gravide i første trimester – hvor det foretrækkes ikke at behandle medicinsk – og patienter med thyreotoxisk krise, hvor der behandles med PTU. Patienter tilhørende gruppen af undtagelser henvises til subakut vurdering ved endokrinologisk speciallæge.

Bivirkningerne ved Thiamazol synes dosisrelaterede, mens bivirkningerne ved Propylthiouracil er mindre klart relateret til dosis (se nedenfor). Patienter, som ikke tåler det ene stof, kan skifte over til det andet, men ca. 50 % vil udvikle bivirkninger også for dette stof. Alternativ til Thiamazol er Carbimazol (Neo-Mercazole®), der er et prodrug til Thiamazol. Der foreligger ikke specifikke studier på bivirkningsprofilen af Carbimazol, men denne anses for at være tilsvarende Thiamazol.

Ved opstart med antithyreoid behandling informeres om de vigtigste bivirkninger. Bivirkningerne for både Thiamazol og Propylthiouracil vil hyppigst være allergiske reaktioner med eksantem. I sjældne tilfælde leverpåvirkning, granulocytopeni og feber. Patienten skal informeres om, at vedvarende mavesmerter, kvalme, anoreksi og icterus skal føre til lægekontakt med henblik på kontrol af leverparametre, og ved feber eller halssmerter skal tbl. Thiamazol pauseres og læge kontaktes med henblik på kontrol af leukocyt-differentialtælling, idet agranulocytose er en sjælden bivirkning, som kan være fatal.

Fortsat medicinsk behandling og kontrol forventes at foregå i endokrinologisk regi. Patienten forventes afsluttet til egen læge, når tilstanden er stabil, hvorefter årlig statusundersøgelse ved egen læge fortsætter.

De efterfølgende anbefalinger er til specielt interesserede praktiserende læger

Ved valg af fortsat medicinsk behandling kan dette være i form af:

- Monoterapi: Aftrapning af Thiamazol til den mindste dosering, der kan holde fT_4 og fT_3 i normalområdet.

Eller:

- Block-replacement-terapi: Tillægge L-thyroxin (Eltroxin®/Euthyrox®) i en dosering på 50-150 mikrogram dagligt og uændret Thiamazol.

Ved behandlingsstart og ved dosisændring måles TSH og fT_4 efter 4 uger. Når patienten er euthyreoid, og behandlingsmålet er opnået og stabilt, måles TSH og fT_4 hver 3. måned. Kliniske omstændigheder såsom dårlig compliance kan betyde, at der kan være indikation for hyppigere måling.

Hvad er målet med medicinsk behandling af hyperthyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	++	TSH lav i normalområdet og fT_4 i normalområdet. TSH kan forblive lav i uger til måneder efter opstart af behandling. I denne periode skal behandlingen monitoreres ved fT_4 .
↑↑	+	Ingen klinisk relevante symptomer.

Hvad er den forventede behandlingsvarighed ved Graves' sygdom?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑↑	+++	Den forventede behandlingsvarighed er 12-18 måneder. Når TSH er normaliseret: <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapi kan umiddelbart seponeres. • Ved block-replacement-terapi udtrappes først den antithyreoid behandling (tbl. Thiamazol) over 3 uger, mens L-thyroxin fortsættes uændret i yderligere 1 uge, hvorefter det også seponeres.
↑	+	Måling af TRAb, før den antithyreoid behandling seponeres. Patienten med negativ TRAb har mindre risiko for at få recidiv end TRAb-positive.

Efter ophør med antithyreoid-behandling er der en livslang risiko for recidiv. Denne risiko er størst hos rygere, mænd, TRAb-positive samt patienter med initialt svær T_3 -forhøjelse og stor struma. Grundet risikoen for recidiv efter ophør af den medicinske antithyreoid behandling og risikoen for udvikling af hypothyreose efter radioaktiv jodbehandling og operation anbefales kontrol med uger til måneders interval afhængigt af den kliniske situation.

Patienten forventes afsluttet til egen læge, når tilstanden er stabil, hvorefter årlig statusundersøgelse ved egen læge fortsætter.

Hvad indebærer en årsstatus for patienter med hyperthyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
✓	+	Måling af: <ul style="list-style-type: none"> • TSH • fT₄ og fT₃.
✓	+	Klinisk vurdering herunder: <ul style="list-style-type: none"> • Almentilstand? • Exophthalmus? • Struma? • Hjertebanken eller atrieflimmer? • Risikoen for osteoporose og sammenfald? <p>Øvrige undersøgelser afhænger af den kliniske vurdering.</p>
✓	+	Ved recidiv genhenvises patienten til endokrinologisk speciallæge.

Subklinisk hyperthyreose

Diagnose

Subklinisk hyperthyreose defineres som en tilstand med nedsat TSH og normale thyreoideahormoner, fT_4 og/eller fT_3 hos en patient uden tydelige klinisk relevante hyperthyreoide symptomer eller tegn.

Udredning

Hvordan udreder vi patienter med subklinisk hyperthyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	+	Klinisk vurdering herunder: <ul style="list-style-type: none"> • Almentilstand? • Struma? • Hjertebanken eller atrieflimmer? • Risikoen for osteoporose og sammenfald? Øvrige undersøgelser afhænger af den kliniske vurdering.

Patienter med subklinisk hyperthyreose er oftest asymptomatiske, men tilstanden er forbundet med øget risiko for udvikling af atrieflimmer, hjertesvigt, kognitive deficits, øget mortalitet og osteoporose. Risikoen for, at tilstanden udvikler sig til klinisk hyperthyreose, er mellem 0,5 og 1 % pr. år [Bahn et al, 2011].

Behandling og kontrol

Hvilke patienter med subklinisk hyperthyreose skal henvises til endokrinologisk speciallæge mhp. behandling?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
↑	+	Patienter ≥ 65 år med TSH $< 0,1$ mIU/L.
↑	+	Patienter < 65 år med TSH $< 0,1$ mIU/L og risikofaktorer: <ul style="list-style-type: none"> • Hjertesygdom • Osteoporose • Hyperthyreoide symptomer.

Behandlingen af disse patienter er omdiskuteret. Det primære formål er at forebygge udviklingen af komplikationer som atrieflimmer og osteoporose. Typisk vil den anbefalede behandling være radioaktivt jod. Efter afsluttet behandling følges patienten initialt med kontrol ved endokrinologisk speciallæge. Når patienten afsluttes til almen praksis fortsættes med årlig statusundersøgelse.

Ubehandlede patienter følges i almen praksis med TSH-kontrol hver 3. måned, indtil TSH er normal eller den kliniske tilstand er stabil, herefter med en årlig statusundersøgelse.

Hvad indebærer en årsstatus for patienter med subklinisk hyperthyreose?

Anbefalingens styrke	Evidensens kvalitet	ANBEFALING
✓	+	Måling af: <ul style="list-style-type: none"> • TSH • fT₄ og fT₃
↑	+	Klinisk vurdering herunder: <ul style="list-style-type: none"> • Almentilstand? • Struma? • Hjertebanken eller atrieflimmer? • Risikoen for osteoporose og sammenfald? Øvrige undersøgelser afhænger af den kliniske vurdering.

Bilag 1

MÅLING AF THYREOIDEAFUNKTIONEN

Thyreostimulerende hormon (TSH)

Thyreotropin (TSH) stimulerer thyreoideas sekretion af thyreoideahormonerne thyroxin (T_4) og i mindre grad trijodthyronin (T_3). Dannelsen af TSH sker i hypofysen og reguleres via feedbackmekanismer mellem thyreoidea, hypofysen og hypothalamus. Måling af TSH anvendes til vurdering af thyreoideafunktionen og screening for thyreoidealidelser. Ved hypothyreose er værdien forhøjet. Ved hyperthyreose er værdien supprimeret under nedre referencegrænse. TSH kan derudover være supprimeret ved svære sygdomme udenfor gld. thyreoidea og ved brug af lægemidler (dopamin, kortikosteroider, metformin).

I Danmark er referenceintervallet for TSH ikke standardiseret. Det er således vigtigt, at klinikerer orienterer sig om, hvor patientens blodprøve er analyseret, og hvilket referenceområde det pågældende laboratorium anvender. TSH's referenceområde ændrer sig med alderen, således at normalområdet for TSH øges med stigende alder. Let øget TSH-niveau (4,0-7,0 mUI/L) kan ses hos helt gamle patienter (> 80 år) som et normalt fysiologisk aldersfænomen. Herudover er der betydelig variation i niveauet af TSH for det enkelte individ, således er der en biologisk variation på 23 % samt en døgnvariation med tendens til, at TSH-niveauet er lavest i den sene eftermiddag og højest om natten. Set i lyset af dette vil variationer på op til 40-50 % indenfor normalområdet ikke nødvendigvis afspejle en ændring i thyreoideastatus. Man anbefaler, at blodprøven til bestemmelse af TSH bør tages, før patienten tager dagens L-thyroxin-dosis, idet frit thyroxin er øget med 15-20 % de første 8-9 timer efter indtag af thyroxin. Alternativt kan det være hensigtsmæssigt altid at tage blodprøven på nogenlunde samme tid på dagen. Niveauet af T_3 anvendes ikke til monitorering og kan være i den nedre del af referenceområdet eller lejlighedsvist let subnormal, uden dette skal afstedkomme ændringer i behandlingen.

Brugbarheden af et TSH-resultat afhænger af en intakt hypofysefunktion. I starten af den medicinske antithyreoid behandling af hyperthyreose ses oftest uger til måneder med nedsat TSH trods i øvrigt opnået euthyreoidisme eller endda hypothyreose pga. overbehandling. I denne periode kan TSH derfor ikke bruges som enkeltstående parameter til monitorering af behandlingen.

Thyroxin (T_4)

T_4 dannes kun i gld. thyreoidea. Måling af T_4 anvendes ved mistanke om både hypothyreose og hyperthyreose samt ved opfølgning af behandling. Svær akut sygdom udenfor gld. thyreoidea kan give unormale værdier. Langt størstedelen (99,97 %) af T_4 er bundet til specifikke proteiner i serum. Størsteparten bindes til thyreoideabindende-globulin (TBG) og i mindre grad præalbumin og albumin. Total T_4 er påvirkelig af tilstande, som påvirker proteinkoncentrationen og bindingsaffiniteten. Kun frit T_4 (fT_4) er biologisk aktivt. Internationale vejledninger anbefaler, at fT_4 anvendes ved diagnosticering og monitorering af hypo- og hyperthyreose [Bahn et al, 2011; Gaber

et al, 2012; Pearch et al, 2012]. Langt fra alle laboratorier i Danmark udfører dog denne analyse. I stedet estimeres fT_4 ved hjælp af T_4 -uptake test og frit T_4 -index.

T_4 -uptake/ thyroxinbindende kapacitet

Ved T_4 -uptake-analysen måles de frie bindingspladser på thyroxinbindende globulin (TBG). Svaret afgives som en relativ værdi i forhold til det normale antal bindingspladser. Værdier over referenceområdet tyder på forøget T_4 -bindingskapacitet, enten som følge af øget mængde bindingsprotein (fx ved graviditet eller brug af p-piller) eller som følge af hypothyreose (lav T_4). Værdier under referenceområdet tyder på nedsat T_4 bindingskapacitet enten som følge af reduceret mængde bindingsprotein (fx ved indtagelse af androgener eller corticosteroider) eller som følge af hyperthyreose.

Frit T_4 -index

Frit T_4 -index er et estimat for niveauet af frit T_4 efter korrektion for proteinbindingen. Beregning afhænger af T_4 -uptake-analysen, der kan variere mellem laboratorierne i Danmark – så spørg på dit laboratorium.

Det betyder, at frit T_4 -index beregnes som:

- frit T_4 -index = total T_4 / T_4 -uptake (eller thyroxinbindende kapacitet)

eller

- frit T_4 -index = total T_4 × T_3 -uptake (eller thyroxinbindende kapacitet).

Det anvendes ved vurdering af graden af hyper- eller hypothyreose som supplement til TSH-bestemmelse. Resultatet af et frit T_4 -estimat hos en patient med akut svær non-thyreoid sygdom (euthyroid sick syndrome) bør altid tages med et vist forbehold og om muligt gentages, når den non-thyreoid sygdom er overstået.

Trijodtyronin (T_3)

Størstedelen (90%) af T_3 dannes i de perifere væv ved deiodering af T_4 , herudover dannes en mindre del på samme måde som T_4 . Det tillader en ændring i produktionen af T_3 , som er uafhængig af forandringer i thyreoideafunktionen. T_3 er proteinbundet for 99,7% vedkommende og derfor underlagt de samme problemer, som gælder for T_4 . Måling af T_3 har ingen praktisk betydning ved mistanke om hypothyreose eller ved monitorering af hypothyreose. Derudover er T_3 -analysen ikke førstevalg ved mistanke om hyperthyreose, fordi T_4 og TSH ofte vil være diagnostisk. Størst værdi har måling af T_3 ved monitorering af hyperthyreose, idet ændringer af T_3 oftest ses før T_4 . Ved non-thyreoid sygdom, som fx svær kritisk sygdom som sepsis, AMI og akut nyresvigt er der nedsat omdannelse af T_4 til T_3 .

T_3 -test / T_3 -reaktion

Ved T_3 -test måles de frie bindingspladser på thyroxinbindende globulin (TBG), præalbumin og albumin. Dette er et arbitrært mål for de frie bindingspladser på T_4 og T_3 's bindingsproteiner – jo flere frie pladser, jo lavere værdi og omvendt. T_3 -testen stiger ikke blot ved hyperthyreose, men også ved fx albuminmangel, non-thyreoid sygdom og interaktion med medicin. T_3 -testen falder ved hypothyreose, men også ved øget

mængde TBG, typisk ved graviditet og østrogenbehandling. Bruges primært til at differentiere mellem non- thyreoidal sygdom (høj T₃-test) og hypothyreose (lav T₃-test).

Frit T₃-index

Frit T₃-index er et estimat for niveauet af frit T₃ efter korrektion for proteinbindingen. Beregning afhænger af T₄-uptake-analysen, der kan variere mellem laboratorierne i Danmark – så spørg på dit laboratorium.

Det betyder, at frit- T₃-index beregnes som:

- frit T₃-index = total T₃ / T₄-uptake (eller thyroxinbindende kapacitet)

Det anvendes ved vurdering af graden af hyperthyreose som supplement til TSH-bestemmelse.

Man skal være opmærksom på, at både T₃ og frit-T₃-estimat falder mere end T₄ og frit- T₄-estimat ved non-thyreoid sygdom.

Thyroxinbindende globulin (TBG)

Thyroxinbindende globulin (TBG) er et protein, der dannes i leveren og har til opgave at transportere T₃ og T₄ rundt i blodet. Mængden af TBG stiger ved graviditet, østrogenbehandling, akut og kronisk hepatitis og kan også være medfødt. Reduceret mængde kan ses som en medfødt tilstand, ved indtagelse af corticosteroider og androgener samt ved levercirrhose. TBG anbefales ikke rutinemæssigt anvendt ved diagnostik og monitorering af thyreoideasygdom.

Antistoffer mod thyreoideaperoxidase (Anti-TPO)

Thyreoidea peroxidase antistoffer (Anti-TPO) i serum er en markør for autoimmun sygdom i gld. thyreoidea såsom Hashimotos thyreoiditis, atrofisk og stum thyreoiditis, herunder post partum thyreoiditis. Anti-TPO er meget udbredt i den almene befolkning og kan være svagt positiv hos personer med normale TSH-værdier. Forekomst af Anti-TPO ved subklinisk hypothyreose prædikterer en øget risiko for progression til klinisk betydende hypothyreose.

TSH-receptorantistof (P-thyreoideastimulerende immunoglobulin, TRAb)

Disse antistoffer binder sig til TSH-receptoren og medfører en kronisk stimulering af hormondannelsen i gld. thyreoidea. TRAb kan påvises hos næsten alle patienter (> 90 %) med ubehandlet diffus toksisk struma (Graves' sygdom) og opfattes som patogenetiske. TRAb anvendes både diagnostisk og prognostisk. Ved behandling med antithyreoide midler sker der normalt et fald i TRAb-værdien. Risikoen for recidiv efter seponering er større hos patienter med positiv TRAb.

Thyroglobulin (Tg)

Thyroglobulin (Tg) syntetiseres alene i gld. thyreoidea, hvor det indgår i dannelsen af thyreoidea-hormoner, men det frigives også til blodbanen, hvor serum-Tg kan måles. Analysen er velegnet til kontrol for recidiv efter behandling af thyreoideacancer med total thyreoidektomi, hvor måleligt og stigende serum-Tg vil indikere recidiv.

Tilstedeværelse af Tg-antistoffer (Tg-Ab) kan pga. interferens bevirke falsk lave eller høje værdier af serum-Tg og kan derved have betydning ved fortolkning af Tg-analysen. Tg anbefales ikke rutinemæssigt anvendt ved diagnostik og monitorering af thyreoideasygdom.

DIAGNOSENØGLE

	TSH	T ₄	T ₄ -uptake	T ₃	T ₃ -test
Hypothyreose	↑	↓	↑	-/↓	↓
Subklinisk hypothyreose	↑	-	-	-	-
Hypofysær hyperthyreose	-/↓	↓			
Hyperthyreose	↓	↑	↓	-/↑	↑
Subklinisk hyperthyreose	↑	-	-	-	-
Hypofysær hyperthyreose	-/↑	↑			
Euthyreoid Sick Syndrom	-/↓	-/↓		↓	↑

↓ = under referenceområdet, - = referenceområdet, ↑ = over referenceområdet

Bilag 2

THYREOIDEASCINTIGRAFI

Metoden giver oplysning om gld. thyreoideas størrelse, fungerende og ikke-fungerende thyreoideavæv og lejrning. Thyreoideascintigrafi bidrager til at skelne mellem de forskellige årsager til strumaudvikling baseret på optagelse og fordelingsmønster, men kan ikke sikkert skelne benigne fra maligne strukturer. Kan således ikke bruges til at diagnosticere thyreoideacancer. Ved dominerende 'kolde knuder' anbefales finnåls cytologi. Formålet med undersøgelsen er at klassificere alle former for struma, hyperthyreose og thyroiditis. Thyreoideascintigrafi er ikke indiceret som primær undersøgelse ved hypothyreose.

Undersøgelsen kræver ikke seponering af antithyreoid medikamenter, men L-thyroxin pauseres mindst 4 uger forinden.

ULTRALYDSUNDERSØGELSE AF GLANDULA THYREOIDEA

Ultralydsundersøgelse af skjoldbruskkirtlen giver oplysninger om kirtlens størrelse og karakter. Ved hjælp af ultralyd kan man vurdere områder i skjoldbruskkirtlen, som ikke lader sig påvise ved en scintigrafi. Det anbefales at udføre undersøgelsen ved patienter med en nyopdaget og formodet thyreoidea-relateret hævelse på forsiden af halsen, hvor scintigrafi viser et solitært eller dominerende hypofungerende område. Ved nedsat TSH og mistanke om hyperthyreose anbefales primært thyreoideascintigrafi. Ved mistanke om kræft tages finnåls cytologi.

Bilag 3

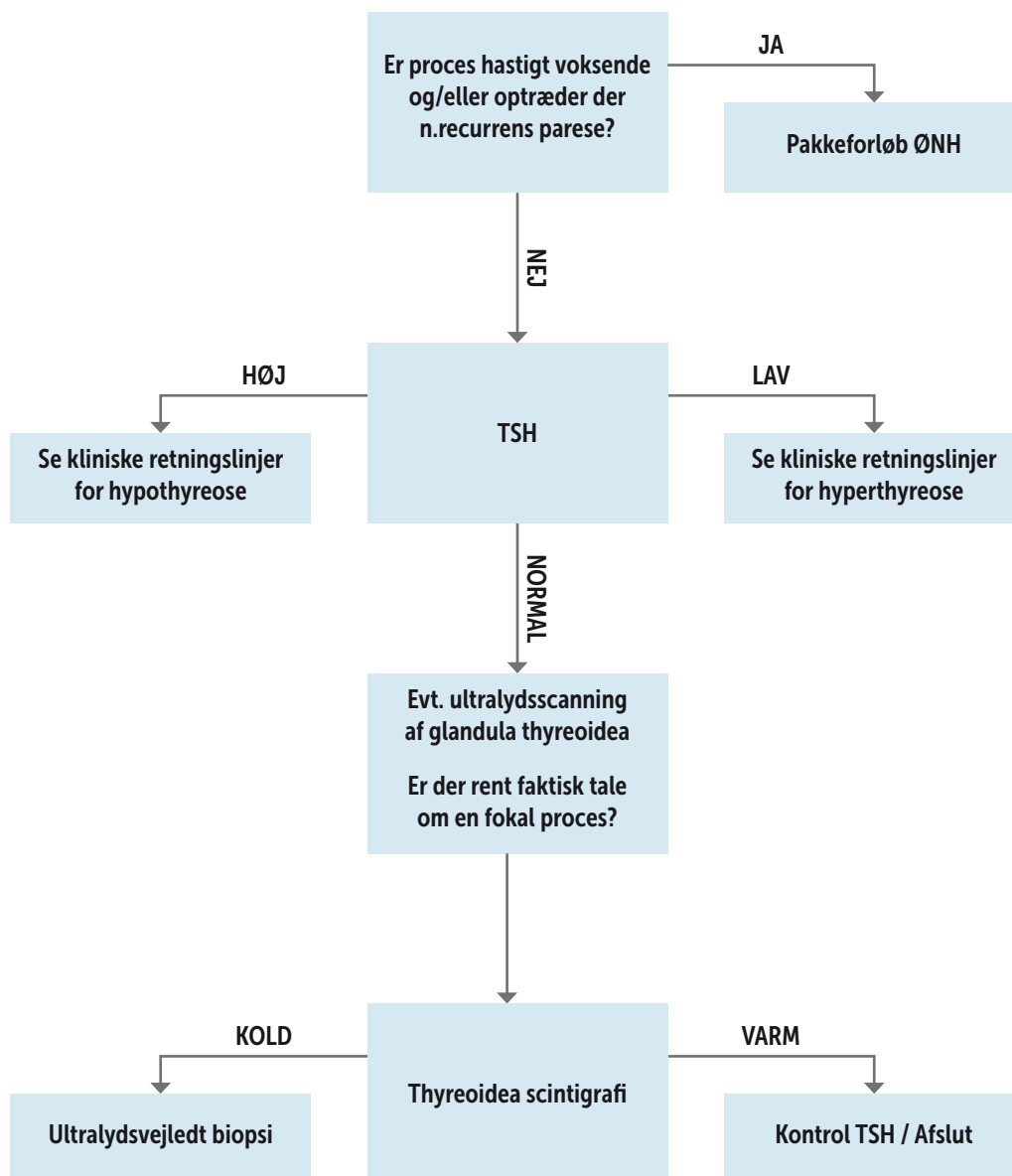
INTERAKTIONER, DER KAN BEVIRKE BEHOV FOR JUSTERING AF MEDICINDOSIS

Muligt behov for øget L-thyroxindosis		
Nedsat L-thyroxin-absorption	Øget L-thyroxin-clearance	Øget L-thyroxin-binding til TBG
Jern Calciumcarbonat Cholestyramin Aluminium (visse antacida) Jod Selen Magnesium Zink	Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Rifampicin	Østrogen P-piller
Muligt behov for justering af medicindosis		
Medicin-effekt forøges af: L-thyroxin	Medicin-effekt reduceres af: L-thyroxin	
Warfarin Amitriptylin	Propranolol	

Bilag 4

ARBEJDSGANG VED FUND AF KNUDE I GLANDULA THYREOIDEA

Fundet tilfældigt ved ultralyd, CT-scan, MR-scan, selvopdaget eller lægeopdaget.



Kilde: NBV Endokrinologi: Udredning af knuden i glandula thyreoidea

Referencer

Internationale guidelines

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS. ATA / AACE Guidelines Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21; 593-646.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey J V, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22:1200–35.
- Pearch SHS, Brabant G, Duntas LH, Minzani F, Peeters R, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical hypothyroidisme. *Eur. Thyroid* 2012; 2; 215-228.

Nationale guidelines

- Dansk Endokrinologisk Selskab. Hyperthyroidisme. En National Behandlingsvejledning 2012.
- Dansk Endokrinologisk Selskab. Hypothyroidisme. En National Behandlingsvejledning 2014.

Anden litteratur

- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am* 2012; 96:203–21.
- Bensenor IM., Olmos RD., Lotufo P. Hypothyroidisme in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions in Aging* 2012; 7; 97- 111.
- Carle A, Laurberg P, Pedersen IB et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(1):21-28.
- Cooper DS, Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-68.
- Franklyn J a, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet* 2012; 379:1155–66.
- Gillet M. Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management *JAMA* 2004; 291: 228-38.
- Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(4):485-91.
- Lægehåndbogen hyperthyreose. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/thyreoidesygdomme/hyperthyreose/>

- Lægehåndbogen hypothyreose. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/thyreoidesygdomme/hypothyreose>
- Laurberg P. Glandula thyreoideas sygdomme. Kapitel 54. Medicinsk Kompendium. 17. udgave: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S, 2009.
- Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, Cardenas YEG, Skøld RO, Thorsen A DE. Helse og sygdom hos voksne med Downs syndrom. Tidsskr Nor Legeforen. 2013; (3):4–8.
- Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. Autoimmun Rev 2014; 13:398–402.
- Pedersen IB, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L et al. Increase in Incidence of Hyperthyroidism Predominantly Occurs in Young People after Iodine Fortification of Salt in Denmark. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 91, 2006, s. 3830-4.
- Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. Med Clin North Am 2012; 96:175–201.
- Wiersinga W, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump M. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T₄ +L₃ in the treatment of hypothyroidisme. European Thyroid Journal 2012; 1;55-71.

Generelt om DSAM's kliniske vejledninger

DSAM har udgivet kliniske vejledninger siden 1999. Vejledningerne er tænkt som en hjælp fra praktiserende kolleger til praktiserende kolleger.

Formålet med vejledningerne er at indsamle og gennemgå aktuel viden på et givet område, og ud fra en almenmedicinsk synsvinkel at skaffe et overblik over denne. Vejledningerne opstiller relevante forslag til, hvordan læge og patient i fællesskab – ud fra individuelle og lokale forhold – kan imødekomme en given problemstilling. De kliniske vejledninger angiver således generelle retningslinjer for god klinisk adfærd, men vil altid kun være en del af det samlede grundlag, der indgår i en beslutningsproces. Vejledningen er et værktøj til prioritering af undersøgelse, behandling og pleje ud fra behandlingseffekt, omkostninger og risikovurderinger, således at lægen og patienten i fællesskab kan træffe beslutning ud fra patientens eget værdigrundlag. En klinisk vejledning er således én måde at håndtere en klinisk problemstilling på – ikke en juridisk bindende instruks.

DSAM's håb er, at de kliniske vejledninger kan bidrage til kvalitetsudvikling af og efteruddannelse indenfor faget. Vejledningerne skal derfor omhandle relevante og hyppigt forekommende kliniske problemstillinger, hvor der råder usikkerhed. Emner for vejledningerne udvælges af DSAM's Koordinationsgruppe for kliniske vejledninger og godkendes af DSAM's bestyrelse. Vejledningerne udarbejdes af praktiserende læger i samarbejde med relevante samarbejdspartnere. DSAM tilstræber, at vejledningerne er evidensbaserede, handlingsorienterede, forståelige og fleksible i forhold til den praktiserende læges hverdag. I forbindelse med udgivelse af nye vejledninger tilstræber DSAM i videst muligt omfang at stimulere implementeringsaktiviteter, men omsætningen af vejledningernes ord til handling vil i altovervejende grad afhænge af lokale aktiviteter og tiltag. Vejledningerne både kan og bør tilpasses lokale forhold.

Yderligere information om DSAM's kliniske vejledninger kan findes på www.dsam.dk