



Uit

**NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET**

Helsevitenskapelige fakultet

Valg av behandling hos pasienter med Graves sykdom

- En kvalitetsundersøkelse ved endokrinologisk seksjon, UNN Tromsø

Stine Emilie Stormo

Rapport: MED-3950 masteroppgave kull 2013

Veileder Professor Johan Svartberg

Profesjonsstudiet i medisin, UiT Norge arktiske universitet, Tromsø 2018



Forord

Endokrinologi vakte stor interesse hos meg på 3. studieår og jeg kontaktet derfor professor Johan Svartberg ved endokrinologisk seksjon UNN Tromsø med ønske om et tema for 5.års oppgaven innen endokrinologi. Johan la fram forslaget om en retrospektiv, journalbasert kvalitetsundersøkelse av behandling ved Graves sykdom.

Formålet med denne oppgaven er å gjennomføre en retrospektiv undersøkelse av behandlingsvalget til pasienter diagnostisert med Graves sykdom i tidsperioden 2005-2010. Studien vil legge vekt på valg av behandling, residiv og komplikasjoner til Graves sykdom. Studien er en retrospektiv kvalitetsundersøkelse av behandlingspraksis ved endokrinologisk seksjon, UNN Tromsø.

Det har ikke vært behov for finansiering i forbindelse med studien. I forkant av datainnsamlingen ble det innhentet godkjenning fra personvernombudet for journalinnsyn. Undertegnede har selv utarbeidet datamaterialet ved å samle data fra pasientjournaler i DIPS. Veileder har innhentet nødvendige godkjenninger for prosjektet, utarbeidet innsamlingsmetode, og veiledet til hvordan strukturere og bruke innsamlet data.

Jeg ønsker å rette en stor takk til min veileder professor Johan Svartberg for tett oppfølging, og god veiledning og tilgjengelighet gjennom hele arbeidsprosessen til denne oppgaven.

Bodø 31.05.2018

Stine Emilie Stormo

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	III
2	Innledning	1
2.1	Thyroidea og thyroideahormoner	1
2.2	Graves sykdom	2
2.2.1	Oftalmopati ved Graves sykdom	3
2.2.2	Behandling av Graves Sykdom	4
3	Materiale og metode	6
3.1	Inklusjonskriterier.....	6
3.2	Variabler.....	6
3.3	Statistikk.....	7
4	Resultater	8
4.1	Studiepopulasjonen.....	8
4.2	Behandling ved Graves sykdom.....	8
4.3	Residiv ved Graves sykdom.....	9
4.4	Oftalmopati ved Graves sykdom	10
5	Diskusjon	11
6	Oppsummering	14
7	Referanser	15
8	Kunnskapsevaluering.....	18

1 Sammendrag

Bakgrunn: Graves sykdom er en autoimmun tilstand karakterisert av hypertyreose, struma, oftalmopati og pretibial myxødem, ofte med symptomer i form av vektnedgang, hjertebank, varmeintoleranse, søvn- og konsentrasjonsvansker med mer. Insidens av tilstanden ses hyppigst hos kvinner i 30-50 års alder. Medikamentell behandling med tyreostatika anses som førstevalg i behandling av Graves sykdom, men residivraten etter behandlingen er høy og medfører behov for ytterligere behandling hos en stor andel pasienter. Formålet med oppgaven er å gjennomføre en retrospektiv undersøkelse av behandlingsvalget til pasienter diagnostisert med Graves sykdom i tidsperioden 2005-2010, med vekt på valg av behandling, residiv og komplikasjoner til Graves sykdom.

Materiale og metode: Studien inkluderte 310 pasienter med nydiagnostisert Graves sykdom i perioden 2005-2010 ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i Tromsø. Pasientene ble undersøkt retrospektivt via journalgjennomgang med innhenting av informasjon om år for diagnose, alder, kjønn, behandlingsvalg, thyroideastoffskifteverider, røyk, oftalmopati, residiv og andre autoimmune tilstander. Datamaterialet ble overført til SPSS der det ble utført deskriptiv statistikk, samt korrelasjonsanalyser.

Resultater: Studiepopulasjonen bestod av fire ganger flere kvinner enn menn, gjennomsnittsalder ved diagnose var 43,2år, og medikamentell behandling ble valgt i 83,2 prosent av tilfellene som første behandling etter diagnose av Graves sykdom. Det ble observert residiv hos 51,9 prosent av pasientene etter medikamentell behandling. 28,1 prosent av studiepopulasjonen hadde oftalmopati ved diagnose eller utviklet oftalmopati i behandlingsforløpet. Studien viste sterk positiv korrelasjon, $p < 0,01$, mellom høy TRAS-verdi og oftalmopati ved diagnostetidspunktet.

Konklusjon: Studiepopulasjonen var som forventet dominert av det kvinnelige kjønn, men insidensen var betydelig lavere enn forventet. Det ble overveiende gitt medikamentell behandling ved diagnose av Graves sykdom som anbefalt etter retningslinjene, og residiv etter medikamentell behandling ble observert hos omlag halvparten av pasientene.

2 Innledning

Graves sykdom er den vanligste årsaken til høyt stoffskifte (1), og i perioden 2005-2010 ble 310 pasienter diagnostisert med Graves sykdom ved endokrinologisk seksjon på Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø. Formålet med denne oppgaven er å gjennomføre en retrospektiv undersøkelse av behandlingsvalget til disse pasientene, med vekt på valg av behandling, residiv og komplikasjoner til Graves sykdom.

2.1 Thyroidea og thyroideahormoner

Glandula thyroidea ligger på halsens fremside, lokalisert like kaudalt for larynx. Kjertelen veier 10-20gram og er formet som en sommerfugl som omgir trakeas anteriore del. I glandula thyroidea dannes thyroideahormonene trijodtrionin (T3) og tyroxin (T4). Det som skiller de to hormonene fra hverandre er antallet jod-atomer hver av disse inneholder, der T3 inneholder tre jod-atomer, og T4 inneholder fire jod-atomer. T4 dannes utelukkende i glandula thyroidea, mens T3 også dannes i perifere vev. Dannelsen i perifere vev skjer via dejodering av T4 til aktiv T3 eller til revers/inaktiv T3, avhengig av plasseringen på jod-atomet som fjernes. Dejodering i perifere vev skjer ved hjelp av en enzymgruppe kalt Deiodinase (2).

I serum er det meste av thyroideahormonene bundet til proteiner, hovedsakelig TBG (thyroxine-binding globulin), men en andel er også bundet til TTR (transtyretin), albumin og lipoproteiner (3). I thyroidea dannes T4 i større grad enn T3, og T4 har bedre affinitet til transportproteiner i blodet enn T3. Dette medfører lengre halveringstid for T4 enn T3, med halveringstid på henholdsvis 6 dager og 1 dag. Transportproteinene vil fungere som et lager for thyroideahormoner i serum, og vil samtidig ha en bufrende effekt som bidrar til å hindre store endringer i konsentrasjonene av fritt T3 og T4 i serum. Dette er viktig da det er den frie fraksjonen i serum som avgjør thyroideahormonenes biologiske aktivitet (4).

Thyroideahormonenes aktivitet medieres via binding til kjernereseptorer som stimulerer til nydannelse av proteiner, men de har også en direkte virkning på celler. Kjernereseptorene binder hovedsakelig T3, og T4 kalles av denne grunn et prohormon som i seg selv har lite biologisk aktivitet. Thyroideahormonene har mange virkningsområder i kroppens ulike vev. Blant annet er de viktig i fosterlivet og de første leveårene i vekst og modning av sentralnervesystemet. De stimulerer til lengdevekst, og hypothyreote barn vil uten behandling utvikle vekstretardasjon. Barn med hypertyreose vil på den andre siden få en periode med uttalt lengdevekst, men siden hypertyreosen også medfører rask modning av bein og tidlig

lukking av epifyseskivene vil også disse barna bli kortvokste. Thyroideahormonene virker på metabolismen og øker den basale metabolske raten. De potenserer effekten til katekolaminer som gir økt sympatikusaktivering, og stimulerer metabolisme av proteiner, fett og karbohydrater. Under påvirkning av økt thyroideahormonsekresjon ses økt cardiac output, hjertefrekvens og respirasjonsfrekvens (5).

Gjennom en hypothalamus-hypofyse-thyroid-akse reguleres hormonsekresjonen fra thyroidea. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) skilles ut fra hypothalamus og stimulerer hypofysen til sekresjon av thyroideastimulerende hormone (TSH). TSH vil videre regulerer syntese og sekresjon av thyroideahormonene fra glandula thyroidea. Thyroideahormoner i blodet har negativ feedback på hypothalamus og hypofysen, og denne mekanismen vil derfor være sensitiv for små endringer i sekresjonen av thyroideahormoner fra thyroidea til blodet. TSH-sekresjonen er pulsatil, men som følge av thyroideahormonenes lange halveringstid, gjenspeiles ikke denne pulsatile sekresjonen i konsentrasjonen av thyroideahormoner i blodet. Det foregår også regulering av thyroideahormoner i perifere vev. Denne reguleringen baserer seg på rask konvertering av T4 til T3 etter behov i de ulike vevene (6).

2.2 Graves sykdom

Graves sykdom er en autoimmun tilstand assosiert med hypertyreose, struma, oftalmopati og i enkelte tilfeller pretibial myxødem. Hypertyreose er det mest karakteristiske ved sykdommen, men behøver likevel ikke være tilstede, da det kan forekomme Graves oftalmopati uten biokjemi som indikerer hypertyreose. Kvinner har ti ganger høyere prevalens av Graves sykdom sammenlignet med menn, og det ses også økt forekomst av blant røykere (7, 8). Graves sykdom kan ramme mennesker i alle aldre, men insidensen ses høyest mellom 30 og 50 års alder (9).

Ved Graves sykdom dannes det autoantistoffer, hovedsakelig TRAb, rettet mot TSH-reseptoren på thyroidea, men også mot andre vev der TSH-reseptor uttrykkes. Stimuleringen disse autoantistoffene utøver på TSH-reseptoren resulterer i økt syntese og sekresjon av thyroideahormoner, samt vekst av glandula thyroidea som kan medføre struma. Den økte sekresjonen av thyroideahormoner gir økt serum-konsentrasjon og videre negativ feedback på hypothalamus- og hypofysens sekresjon av henholdsvis TRH og TSH. Siden autoantistoffene ikke er en del av den normale reguleringen av thyroideahormoner, vil de dermed ikke påvirkes til tross for nedregulering av TRH og TSH, og thyroidea fortsetter å stimuleres til hormonsekresjon. Dette gir et blodbilde med lav TSH, høy FT4 og påvisning av

autoantistoffet TRAS. Ved scintigrafi ses et økt, men jevnt opptak av technetium som indikasjon på en overaktiv glandula thyroidea.

Symptombilde avhenger av alvorlighetsgraden av Graves sykdom, samt av hvilken del av sykdommen som er mest fremtredende hos den aktuelle pasienten. Hypertyreosen i seg selv kan gi mange og uttalte symptomer. Fra sentralnervesystemet ses typisk søvnproblemer, angst, irritabilitet og konsentrasjonsvansker. Som følge av økt basal metabolsk rate vil varmemetabolismen øke og pasienten opplever varm hud og generell varmeintoleranse. Økt metabolisme og varmemetabolisme vil også gi perifer vasodilatasjon og redusert total perifer resistans, samtidig som puls og cardiac output øker for å tilfredsstille et økt perifert oksygenbehov og økt hjertekontraksjon. Det oppstår dermed et økt systolisk blodtrykk, ofte hypertensivt, og et redusert diastolisk blodtrykk, som videre gir et utvidet pulstrykk. Et annet kardiovaskulært funn som kan forekomme, spesielt hos eldre med Graves sykdom, er atrieflimmer, og antikoagulasjonsbehandling kan bli nødvendig for å hindre arteriell emboli. Den økte metabolismen, samt økt ventrikkelmotilitet med hyperdefekasjon, diare og malabsorpsjon til følge, kan gi vekttap, men også økt appetitt. Pasientene kan utvikle fin tremor og muskelsvakhet, håret tynnes ut og mange opplever dyspné. Respirasjonsfrekvensen øker som følge av økt behov for gassutveksling ved økt metabolisme. Høy mengde thyroideahormoner kan stimulere til økt dannelse av LDL-reseptorer som gir lav total kolesterol, samt stimulere til beinresorpsjon som medfører osteoporose og risiko for patologiske frakturer (5).

2.2.1 Oftalmopati ved Graves sykdom

Autoantigenet ved Graves sykdom er TSH-reseptoren som primært uttrykkes på thyrocyttene i thyroidea, men også i andre vev som på adipocytter, fibroblaster og osteocytter (10). Uttrykket av TSH-reseptorer på flere av øyets vev, blant annet fibroblaster og adipocytter, er trolig noe av grunnen til utviklingen av Graves oftalmopati (11). Autoantistoffstimulering (TRAS) fører til aktivering av B- og T-celler, til økt celleproliferasjon, inflammasjon og fibroblast-sekresjon av hydrofile glykosaminoglykaner (GAG) i orbita (12). Akkumuleringen av GAG gir en endring i det osmotiske trykket som medfører væskeakkumulering, muskelsvelling og økt trykk i orbita. Resultatet er en volumøkning av de ekstraokulære øyemusklene, retroorbitalt bindevev og fettvev, og siden orbitas benvegger er uettergivelige vil volumøkningen gi proptose av øyet, også kalt eksoftalmus. Eksoftalmus ses ofte bilateralt og symmetrisk, men kan forekomme unilateralt og asymmetrisk.

Studier der man har sett på risikofaktorer for utvikling av oftalmopati viser at kvinner, i tillegg til å ha økt risiko for Graves hypertyreose, også har økt risiko for Graves oftalmopati (13). Røyk øker risiko for utvikling og forverring av oftalmopati, og pasienter med Graves sykdom rådes derfor til røykeslutt (8). I tillegg ses sammenheng i utvikling og forverring av oftalmopati ved radiojodbehandling, en av de tre behandlingene som gis ved Graves sykdom, og denne behandlingsformen er derfor kontraindisert hos pasienter med Graves oftalmopati.

Ved Graves hypertyreose vil omlag 25 prosent av pasientene ha Graves oftalmopati, og enda flere vil ved bildediagnostikk ha forstørrede retrookulære muskler som tegn på oftalmopati (14, 15). Av pasientene som får Graves oftalmopati og hypertyreose vil 20 prosent ha oftalmopati før hypertyreosen forekommer, 40 prosent vil få oftalmopati og hypertyreose samtidig, og 20 prosent vil utvikle oftalmopati innen 6 måneder etter diagnose av Graves hypertyreose. De resterende 20 prosent vil utvikle oftalmopati som følge av behandlingen for Graves hypertyreose, oftest etter radiojodbehandling (16).

De vanligste kliniske presentasjonene ved Graves oftalmopati er proptose, periorbital ødem og periorbitalt erytem. Proptosen kan videre gi retraksjon av øyelokkene som disponerer for ulcerasjoner av hornhinnen. Noen pasienter opplever kun en klinisk presentasjon av oftalmopati, mens andre har mer uttalte symptomer. Vanlige symptomer ved Graves oftalmopati er følelse av irritasjon på øyet og økt tåreproduksjon, rødhet, ubehag eller smerte i eller bak øyet, tåkesyn, lysskyhet, dobbeltsyn og i noen tilfeller tap av syn (12). Ved sjenerende Graves oftalmopati eller ved uttalte symptomer kan det tilbys behandling i form av steroider, bestråling av muskulatur og bindevev i orbita, eller kirurgi. Denne behandlingen kommer i tillegg til eventuell behandling av Graves hypertyreose.

2.2.2 Behandling av Graves Sykdom

Ved Graves sykdom er det hovedsakelig tre ulike behandlingsformer; medikamentell behandling, radiojodbehandling og kirurgisk behandling. I tillegg gis det beta-blokkere som symptomatisk behandling av hypertyreose (17).

Medikamentell behandling

Ved medikamentell behandling gis tyreostatika, Karbimazol eller Propyltiouracil (PTU), med formål å slå ut thyroideas funksjon og dermed hemme produksjonen av thyroideahormoner. Karbimazol er i dag førstevalg som følge av mindre bivirkninger sammenlignet med PTU (18, 19). Likevel anbefales PTU foran Karbimazol for gravide i første trimester grunnet økt risiko

for medfødte misdannelser ved bruk av Karbimazol (20). Behandlingen kan gis etter to ulike prinsipper; blokk og erstatt behandling der det gis tyreostatika i kombinasjon med thyroideahormonerstatning, eller titrert behandling der dosen tyreostatika er dosert etter biokjemisk respons og dermed uten behov for tilførsel av eksogent thyroideahormon (21). Behandlingsvarighet er ca. 12-18 måneder med jevnlig kontroll av TSH, FT3 og FT4, samt målinger av TRAS. Medikamentell behandling anses som førstevalg i behandling av Graves pasienter, spesielt hos yngre, pasienter med Graves oftalmopati, ny-diagnostiserte, og hos pasienter med stort struma som tegn på høy aktivitet. Risiko for residiv etter medikamentell behandling regnes å være omlag 50 prosent. Relativt vanlige komplikasjoner til medikamentell behandling er utslett, feber, leddsmerter og allergi. Agranulocytose er en fryktet, men svært sjelden komplikasjon til behandlingen (19). Alternativ til medikamentell behandling er behandling med radiojod eller kirurgisk behandling med tyroidektomi.

Radiojodbehandling

Radiojodbehandling gir lokal stråleskade av glandula thyroidea som etterhvert vil medføre at produksjonen av endogene thyroideahormoner vil opphøre og pasienten blir hypotyreot (22). Dette gir behov for tilførsel av eksogen tyroxin resten av livet. Behandlingen medfører en risiko for forverring av oftalmopati, og er av den grunn kontraindisert hos pasienter med Graves oftalmopati. Kvinner i fertil alder som mottar denne behandlingsformen må anvende prevensjon under og 12 måneder etter behandling for å unngå graviditet, da graviditet også er en kontraindikasjon ved radiojodbehandling (19).

Kirurgisk behandling

Ved kirurgisk behandling fjernes glandula thyroidea slik at produksjonen av thyroideahormoner opphører. Dermed må pasienten få tilført eksogen tyroxin resten av livet. Denne behandlingsformen brukes hovedsakelig når det er behov for rask og sikker behandlingseffekt, hos yngre pasienter med aktiv Graves og stor kjertel, pasienter med endokrin oftalmopati og hos pasienter der struma gir kompresjon av trakea eller vokser intratorakalt. De mest omtalte komplikasjonene ved kirurgisk behandling av Graves sykdom er skade på nervus recurrens som medfører recurrensparese, og hypoparathyroidisme der parathyroidea er tatt ut sammen med glandula thyroidea under inngrepet. I tillegg er blødning og infeksjon mulige komplikasjoner ved all kirurgi (19).

3 Materiale og metode

Studien er en retrospektiv, journalbasert kvalitetsundersøkelse der datamaterialet for studien er hentet ut fra det elektroniske pasientjournalssystemet DIPS ved UNN Tromsø. I forkant av datainnsamlingen ble det innhentet godkjennelse fra personvernombudet for innsyn i pasientenes journaler. Alle data ble anonymisert og overført til dataprogrammet SPSS for utførelse av deskriptiv statistikk.

3.1 Inklusjonskriterier

Alle pasienter henvist til UNN Tromsø der Graves sykdom ble diagnostisert i tidsperioden 2005 til 2010 er inkluderte i studien. Pasientene ble fulgt fra diagnosetidspunkt fram til juni 2017.

3.2 Variabler

Variablene ble definert på forhånd av datainnsamlingen og inkluderte: alder ved diagnose, kjønn, labverdier for thyroideastoffskiftet og autoantistoffet TRAS, røyk, primærbehandling, residiv og residivbehandling, oftalmopati ved debut og utvikling av oftalmopati, og de autoimmune tilstandene type 1 diabetes og primær binyrebarksvikt.

For laboratorieprøvene TSH, FT4, FT3 og TRAS ble verdiene ved diagnosetidspunktet registrert. Ved manglende labverdier ved diagnosetidspunkt ble verdier nærmest diagnosetidspunktet og de mest avvikende prøvesvarene registrert. Det er forsøk unngått å registrere verdier som er fra etter oppstart av behandling. TSH-verdier som er innenfor referanseområdet er ekskludert fra analysene da de med høy sannsynlighet er målt etter oppstart av behandling. Nedre grense for TSH ble satt til 0,05mIE/L da det er laveste verdi som registreres på laboratoriet ved UNN Tromsø. Eventuelle TSH-verdier under 0,05mIE/L vil være analysert ved andre laboratorier, og ble registrert som 0,05mIE/L. FT4 ble oppgitt uten desimal, med øvre grenseverdi på 99 pmol/L. FT3 ble oppgitt med en desimal, med øvre grenseverdi på 50 pmol/L. I tillegg til å registrere TRAS-verdien ved diagnose ble det registrert om pasienten var TRAS-positiv eller ikke. Bakgrunnen for at en valgte å registrere også TRAS-positiv var mangel på TRAS-verdier hos mange pasienter tross for at det i journalen ble oppgitt TRAS-positiv pasient, eller at pasienten hadde høy TRAS-verdi like etter oppstart av behandling. $TRAS < 2$ IU/L ble registrert som TRAS-negativ, $TRAS \geq 2$ IU/L ble registrert som TRAS-positiv. Høyeste analysesvar for TRAS-verdi ved laboratoriet

til Universitetssykehuset i Nord-Norge var 40 IU/L. Ved manglende verdier for thyroideastoffskiftet og TRAS ble dette registrert som «missing» i datasettet.

Eventuell røyking ble registrert ved diagnosetidspunktet. Dersom opplysninger om røyk ikke var oppgitt i pasientens journal ble dette registrert som «ukjent». Ved røykeslutt under ett år før diagnosen ble pasienten registrert som røyker. Ved røykeslutt over ett år før diagnosen ble pasienten registrert som ikke-røyker.

Primærbehandling ble definert som den første behandlingen pasientene fikk etter diagnose av Graves sykdom. Primærbehandlingen som ble gitt ble inndelt i kategoriene «medikamentell behandling», «radiojod» og «kirurgisk behandling». Noen få pasienter med relativt normale prøver ble fulgt opp i en periode og en del fikk ved et senere tidspunkt aktiv behandling. Titrert medikamentell behandling ble registrert under «medikamentell behandling». For pasienter behandlet medikamentelt fram til kirurgisk behandling, ble kirurgisk behandling registrert som primærbehandling dersom den medikamentelle behandling ble gitt sammenhengende i under ett år. Ved medikamentell behandling i over ett år med påfølgende kirurgi, ble medikamentell behandling registrert som primærbehandling, og kirurgi som residivbehandling. Bakgrunnen for dette er at den medikamentelle behandlingen vanligvis gis over en tidsperiode på ett år. Alle residiv til og med 3.gangs residiv, samt aktuell behandling ved residiv, ble registrert. Ved over tre residiv er ikke dette registrert i datasettet. Pasienter kan vær fulgt opp andre steder etter å ha blitt diagnostisert med Graves sykdom ved UNN Tromsø.

3.3 Statistikk

Datamaterialet ble overført til SPSS der det ble utført deskriptiv statistikk, samt korrelasjonsanalyser.

4 Resultater

4.1 Studiepopulasjonen

For de 310 pasientene diagnostisert med Graves sykdom i tidsperioden 2005-2010 var gjennomsnittsalder ved diagnose 43,2 år. Hele 249 (80,3%) av pasientene i studiepopulasjonen var kvinner, 61 (19,7%) var menn. Oftalmopati ble registrert hos 54 (17,4%) pasienter ved diagnostidspunktet, og 124 (40%) av pasientene var røykere. Gjennomsnittsverdien for TSH, FT4 og FT3 ved diagnose av Graves sykdom var henholdsvis 0,05 mIU/L, 45,9 pmol/L og 19,4 pmol/L, og 277 (89,4%) av pasientene var TRAS positive. Totalt 7 (2,3%) pasienter hadde type 1 diabetes. Bare 1 (0,3%) pasient hadde primær binyrebarksvikt i tillegg til Graves sykdom, denne pasienten hadde også type 1 diabetes. Se tabell 1. Den årlige insidensen av Graves sykdom i Troms og Finnmark i den aktuelle tidsperioden var 0,23 per 1000 innbygger. Årlig insidens av Graves sykdom for kvinner i samme område i denne perioden var 0,37 per 1000 kvinne.

Tabell 1 Basaldata på 310 pasienter som debuterer med Graves sykdom ved Universitetssykehuset i Tromsø 2005-2010.

	Total	Kvinner	Menn
Antall	310	249 (80,3)	61 (19,7)
Alder, år	43,2 (13,5)	42,5 (13,5)	46,1 (13,3)
Røykere, ja ^a	124 (40%)	100 (40%)	24 (39%)
TSH, mIU/L	0,05 (0)	0,05 (0)	0,05 (0)
FT3, pmol/L ^b	19,4 (12,0)	18,7 (11,9)	22,2 (12,0)
FT4, pmol/L	45,9 (23,9)	44,5 (23,6)	51,4 (24,2)
TRAS, positiv	277 (89,4%)	222 (89,2%)	55 (90,2%)
Oftalmopati, ja	54 (17,4%)	44 (17,7%)	10 (16,4%)
Type 1 diabetes, ja	7 (2,3%)	4 (1,6%)	3 (4,9%)
Primær binyrebarksvikt, ja	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0%)

Mean (SD), eller antall (prosent)

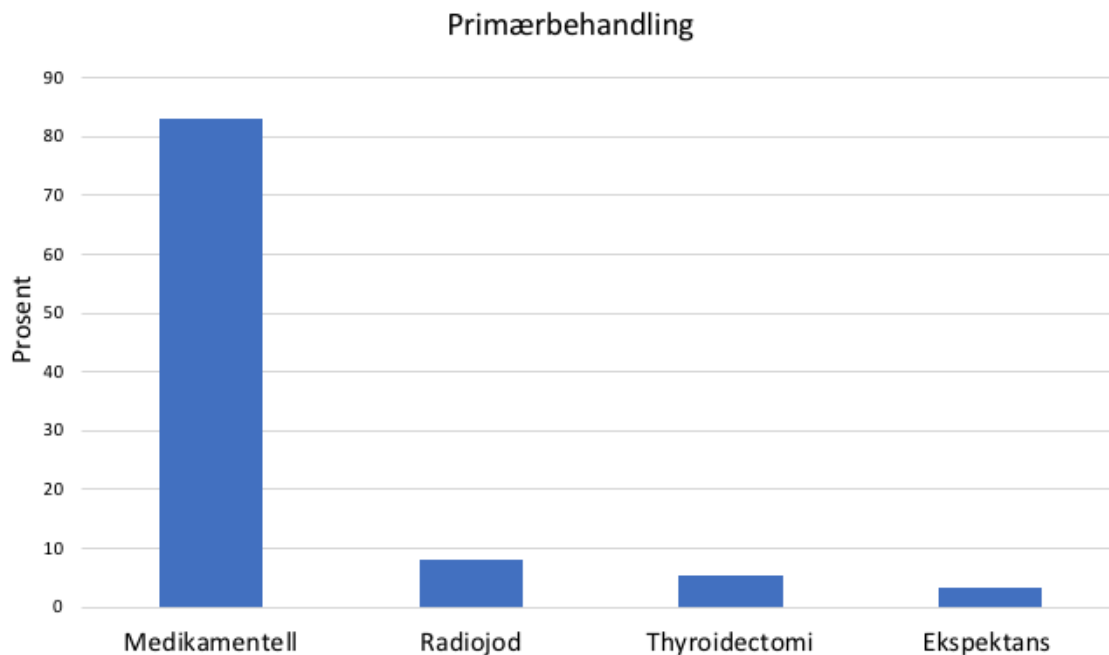
^a Vedrørende variabelen «røyk» var det 68 missing i datasettet.

^b Vedrørende variabelen «FT3» var det 131 missing i datasettet.

4.2 Behandling ved Graves sykdom

Av de totalt 310 pasientene som fikk diagnosen Graves sykdom ved UNN Tromsø i tidsperioden 2005-2010 mottok 258 (83,2%) av pasientene medikamentell behandling, 25 (8,1%) radiojodbehandling, og 17 (5,5%) kirurgisk behandling med tyroidektomi som primærbehandling. 10 (3,2%) pasienter mottok ingen aktiv behandling. Se figur 1.

Figur 1: Fordelingen av primærbehandling gitt ved Graves sykdom diagnostisert i tidsperioden 2005-2010 ved UNN Tromsø.



En noe større andel menn fikk medikamentell behandling sammenlignet med kvinner, 86,9 prosent respektive 82,3 prosent. På den andre siden fikk en noe større andel kvinner radiojodbehandling eller kirurgisk behandling med tyroidektomi sammenlignet med menn, 8,4 prosent respektive 6,6 prosent, samt 6,0 prosent respektive 3,3 prosent.

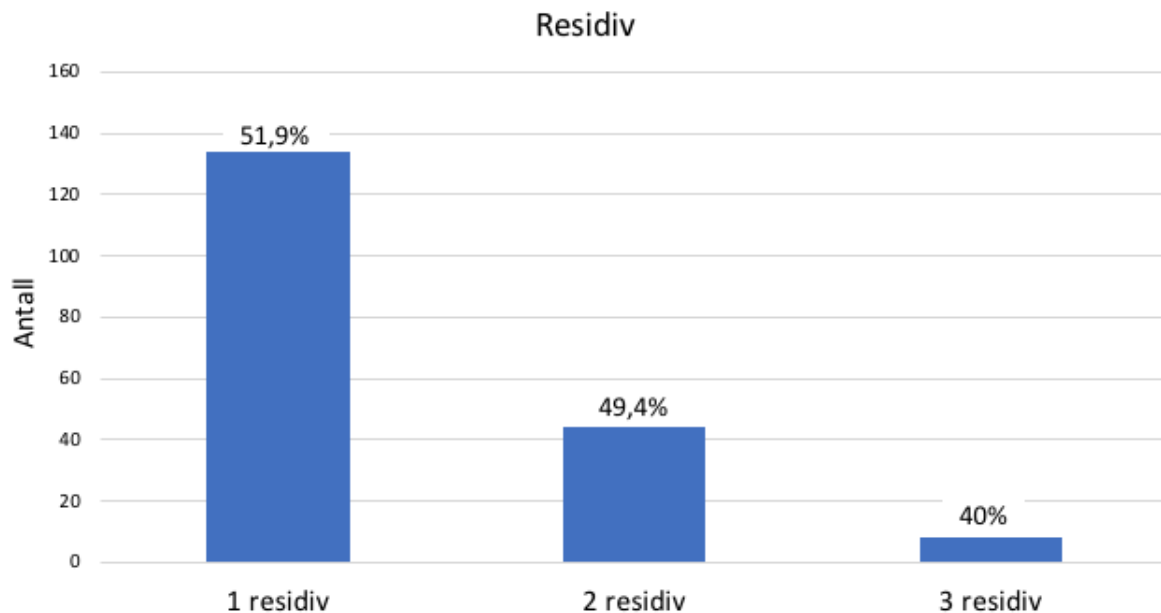
4.3 Residiv ved Graves sykdom

Som beskrevet under «Behandling av Graves sykdom» ble 258 pasienter gitt medikamentell behandling som primærbehandling. Av denne gruppen fikk 134 pasienter førstegangs residiv, noe som tilsvarer residiv på 51,9 prosent ved medikamentell behandling som primærbehandling for denne studiepopulasjonen, se figur 2. Residiv etter medikamentell behandling sett i forhold til kjønn viste at 52,7 prosent av kvinnene og 49,1 prosent av mennene som fikk medikamentell behandling som primærbehandling, fikk residiv.

Av de 134 pasientene som fikk residiv etter medikamentell primærbehandling ønsket 89 pasienter medikamentell residivbehandling. Blant disse ble det registrert andregangs residiv hos 44 (49,4%) pasienter. For de 44 pasientene med andregangs residiv valgte ytterligere 20 pasienter en tredje runde med medikamentell behandling, og blant disse ble det registrert tredjegangs residiv hos 8 (40%) pasienter, se figur 2. Ved tredjegangs residiv ble det gitt

medikamentell behandling til 3 pasienter. Det er ikke registrert mer enn tre residiv per pasient i denne studien.

Figur 2: Residiv etter medikamentell behandling ved Graves sykdom i tidsperioden 2005-2017 ved UNN Tromsø.



4.4 Oftalmopati ved Graves sykdom

Ved diagnose av Graves sykdom hadde 54 (17,4%) av pasientene i studiepopulasjonen oftalmopati. Sett i forhold til kjønn var det oftalmopati hos 17,7 prosent av kvinnene og 16,4 prosent av mennene, se tabell 1. Trettitre (12,9%) pasienter utviklet oftalmopati i behandlingsforløpet, 13,7 prosent av kvinnene og 9,8 prosent av mennene i studiepopulasjonen.

Assosiasjonsanalyse viste sterk positiv korrelasjon, $p < 0,01$, mellom høy TRAS-verdi ved diagnose og oftalmopati ved debut. Det var dog ingen signifikans da vi så på sammenhengen mellom høy TRAS-verdi og utvikling av oftalmopati i behandlingsforløpet. Analysene viste heller ingen assosiasjon mellom røyking og oftalmopati hos pasientene i studiepopulasjonen, men her er det mange missing data.

5 Diskusjon

Behandlingsvalgene ved Graves sykdom er klart definert, men behandlingspraksis er varierende. Formålet med denne oppgaven var å gjennomføre en retrospektiv undersøkelse av behandlingsvalget til pasienter diagnostisert med Graves sykdom ved UNN Tromsø i perioden 2005-2010, med vekt på valg av behandling, residiv og komplikasjoner til Graves sykdom.

Endokrinologisk seksjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø er eneste spesialist innen endokrinologi i Troms og Finnmark. De fleste pasienter som diagnostiseres med Graves sykdom fra området vil derfor være henvist og journaldokumentert ved UNN Tromsø. Det er dermed stor grunn til å tro at studien inkluderer nesten alle diagnostiserte med Graves sykdom i den aktuelle perioden. Fra boken Thyroideasykdommer – årsaker, diagnostikk og behandling utgitt i 2002, angis insidensen av Graves sykdom for kvinner å være 3 per 1000 per år (7). Basert på data hentet fra Statistisk Sentralbyrå for årlig folketall i Troms og Finnmark 2005 til 2010 (23) og vår studiedata fra samme periode, fant vi at insidens av Graves sykdom for kvinner i Troms og Finnmark var 0,37 pr 1000 kvinne. Insidensen av Graves sykdom hos kvinner ses derfor betydelig lavere i vår studiepopulasjon fra Nord-Norge sammenlignet med den nasjonale insidensen i Norge. Den totale insidensen for studiepopulasjonen vår ble beregnet til 0,23 per 1000 per år, og er dermed i overensstemmelse med data fra Sverige fra perioden 2003-2005 der insidens var beregnet å være 21,4 pr 100 000 pr år, tilsvarende i overkant av 0,21 per 1000 per år (21).

Ved Graves sykdom ses høyest insidens i aldersgruppen 30-50 år og tilstanden forekommer 10 ganger hyppigere hos kvinner sammenlignet med menn (7, 9). For vår studie basert på 310 pasienter med Graves sykdom hentet fra Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø var gjennomsnittsalder ved diagnose 43,2år og kvinnene utgjorde 80,3 prosent av studiepopulasjonen. Dette tilsvarer fire ganger flere kvinner enn menn som ble diagnostisert med Graves sykdom i den aktuelle tidsperioden. Kjønnforholdet for studiepopulasjonen var altså ikke som en skulle forvente ut fra det som omtales i litteraturen, men studien reflekterte likevel den økte forekomsten av Graves sykdom hos kvinner sammenlignet med menn.

Både nasjonalt og internasjonalt anses medikamentell behandling som førstevalg ved Graves hypertyreose (19). For de 310 diagnostiserte, ble omlag 80 prosent av pasientene behandlet medikamentelt, mens ca 8 prosent ble behandlet med radiojod og ca. 5 prosent operert med tyroidektomi. Det er i denne studien ikke sett på hvilke faktorer som avgjorde valg av

radiojod eller kirurgi foran medikamentell behandling etter diagnose av Graves hypertyreose. Residiv etter medikamentell behandling av Graves sykdom er velkjent. For vår pasientgruppe så vi at omlag halvparten fikk residiv etter medikamentell behandling, et tall en kunne forvente ut fra litteraturen som omtaler residiv på rundt 50 prosent etter medikamentell behandling (19). For pasientene i studien der det ble gitt medikamentell behandling også ved residiv av Graves sykdom, var residivrate mellom 40 til 50 prosent etter første- og andre residivbehandling.

Oftalmopati regnes å ramme ca. 25 prosent av pasientene med Graves hypertyreose (14). Omlag 17 prosent av pasientene i vår studiepopulasjon hadde oftalmopati ved diagnose og ytterligere 13 prosent utviklet oftalmopati i behandlingsforløpet. Dette utgjør oftalmopati hos en fjerdedel av studiepopulasjonen, og stemmer godt overens med hva som omtales i litteraturen. Det er beskrevet en økt risiko for oftalmopati hos kvinner (13), men studien viste at en nesten like stor andel menn hadde oftalmopati ved diagnose. En noe større andel kvinner enn menn utviklet dog oftalmopati under behandlingsforløpet. Det var en sterk signifikant positiv korrelasjon mellom høy TRAS-verdi og oftalmopati ved diagnose av Graves sykdom. Høy TRAS-verdi er et tegn på høy autoimmun aktivitet som kan øke risiko for utvikling av oftalmopati hos pasientene (24), hvilket er i overenstemmelse med vårt resultat. Førti prosent var røykere, en kjent risikofaktor for utvikling og forverring av oftalmopati ved Graves sykdom (8). Vi fant ingen assosiasjon mellom røyking og oftalmopati i vår studiepopulasjon, men grunnet rimelig stor andel manglende data vedrørende røykestatus er vår studie lite egnet til å studere denne assosiasjonen. Grunnet liten studiepopulasjon ses det uhensiktsmessig å studere sammenhengen mellom effekt av behandling og utvikling av oftalmopati.

For pasienter med en organspesifikk autoimmun tilstand ses det generelt høyere risiko for utvikling av andre autoimmune tilstander. For eksempel er det beskrevet en høyere prevalens av thyroidea sykdommer hos pasienter med type 1 diabetes sammenlignet med resten av befolkningen (25). I vår studie så vi likevel lav forekomst av de autoimmune tilstandene type 1 diabetes og primær binyrebarksvikt.

Som omtalt i første avsnitt er endokrinologisk seksjon ved Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø den eneste spesialiserte seksjonen for endokrinologi i Troms og Finnmark, og de fleste pasienter diagnostiserte med Graves sykdom i den aktuelle perioden i området regnes dermed å være inkluderte. Dette gav oss mulighet til å beregne insidens av Graves sykdom for

Troms og Finnmark. Øvrige fordeler innebærer få behandlere med samordnet behandlingspraksis.

Studien har også svakheter. Det er en liten studiepopulasjon, og for en del av variablene hadde vi ikke fullstendige data. Datamaterialet er innhentet retrospektivt fra pasientjournaler noe som medfører risiko for feilrapportering, særlig når det kommer til registrering av variablene røyk, oftalmopati og residiv da det er stor variasjon i hvor godt disse variablene er dokumentert i journalene. Pasientene kan etter stilt diagnose være fulgt opp ved andre sykehus, og eventuelle residiv eller utvikling av oftalmopati vil da ikke være registrert i datasettet.

6 Oppsummering

Studien viste at de nasjonale retningslinjene for valg av behandling ved Graves sykdom i stor grad etterleves da det overveiende ble gitt medikamentell behandling til pasientene etter stilt diagnose. Dette medførte dog, som forventet, høy residivfrekvens og behov for ytterligere behandling. Som omtalt i litteraturen var det en større andel kvinner som ble diagnostisert med Graves sykdom også i vår populasjon. Frekvensen av oftalmopati var også som forventet, og studien støttet opp teorien om at høy sykdomsaktivitet, derav høy TRAS, er knyttet til økt risiko for oftalmopati. Insidensen av Graves sykdom for kvinner var dog betydelig lavere i vår studiepopulasjon enn forventet. Resultater fra studien vil primært være av betydning for den fortsatte virksomheten ved endokrinologisk seksjon, spesielt med fokus på oppfølging av pasienter som får medikamentell behandling.

7 Referanser

1. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2594-605.
2. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text.* 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 52.
3. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text.* 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 97.
4. Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, Cavalieri RR. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. *Endocrinology.* 1987;120(5):1742-9.
5. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 956.
6. Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 958.
7. Jorde R. Hyperthyreose. *Thyroideasykdommer - årsaker, diagnostikk og behandling.* 2 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2002. p. 54-64.
8. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269(4):479-82.
9. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552-65.
10. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest.* 2005;115(8):1972-83.
11. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, Dutton CM, Heufelder AE, Jyonouchi SC, et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2557-62.
12. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-38.
13. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(4):367-72.
14. Werner SC, Coleman DJ, Franzen LA. Ultrasonographic evidence of a consistent orbital involvement in Graves's disease. *N Engl J Med.* 1974;290(26):1447-50.
15. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2830-3.
16. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(4):426-34.
17. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456-520.
18. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2157-62.
19. Koren-Dahll L, Nedrebø B. Graves' hypertyreose. *Nasjonale Veileder i Endokrinologi.* 1 ed. Oslo: Norsk Endokrinologisk Forening; 2015. p. 29-33.
20. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, 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(7):2396-403.
21. Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine.* 2017;56(3):568-78.
22. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1073-7.

23. Folkemengde og befolkningsendringar Statistisk Sentralbyrå: ssb.no; 2018 [cited 2018 01.05.18].
24. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring 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(1):69-75.
25. Wu P. Thyroid Disease and Diabetes. *Clinical Diabetes* 2000;18.

8 Kunnskapsevaluering

Referanse: Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2157-62		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	Ib
		Grade:	Middels til høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å sammenligne behandling med methimazole (MMI) 30mg/d med behandling med propyltiouracil (PTU) 300mg/d og methimazole (MMI) 15mg/d når det gjelder effekt og bivirkninger ved Graves sykdom.	<p>Inklusjonskriterier: Pasienter med ubehandlet Graves sykdom ved ett av de fire inkluderte sykehusene i tidsperioden oktober 2003 til juli 2004.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Alder <16år, graviditet, residiv etter subtotal tyroidektomi eller radiojodbehandling, tidligere antityroid behandling, alvorlige komplikasjoner som hjertesvikt, og glukokortikoider eller legemidler som kan påvirke glandula thyroidea.</p> <p>Datagrunnlaget: 396 pasienter med ubehandlet GD ble initialt rekruttert til studien. 93 pasienter ble ekskludert fra endelig analyse grunnet bivirkninger ved kontroll uke 4, manglende oppmøte eller frafall. Prosentandelen av pasienter som ble ekskludert var mindre i gruppen med MMI 15mg enn for de andre gruppene pga signifikant mindre forekomst av bivirkninger. 303 pasienter, fordelt på de 4 sykehusene, ble til slutt inkludert i studien. For analyse av bivirkninger var 371 pasienter undersøkt, 25 pasienter trakk seg.</p> <p>Pasientene ble randomisert i 3 grupper: MMI 30mg/d i to doser, PTU 300mg/d i tre doser, eller MMI 15mg/d i en enkelt dose. Observasjonstid 12 uker med kontroll i uke 2, 4, 8 og 12 der bivirkninger ble undersøkt via intervju og klinisk undersøkelse. ASAT, ALAT, γ-GT og blodverdier ble målt ved hver kontroll. Serum FT4 og FT3 med eller uten TSH ble analysert ved kontroll uke 4, 8 og 12. Når FT4 og FT3 var innen referanseområde ble medikamentdosen nedjustert som følgende: MMI fra 30 til 15mg; fra 15 til 10 mg; og PTU fra 300mg til 150mg. Deretter ble det gitt egnede doser ATD for å opprettholde normal thyroideahormonkonsentrasjoner, samt betablokker ved behov. Dosen ATD ble fortsatt uten å øke i 12 uker selv om TH ikke falt innen normalområde.</p>	<p>MMI 30mg/d normaliserte FT4 hos flere pasienter enn PTU 300mg/d og MMI 15mg/d for hele gruppen ved uke 12 (96,5 vs 78,3%; P = 0,001; og 86,2%; P = 0,023, respektivt). Når pasientene ble inndelt i to grupper ut fra initial FT4, så en at gruppen av pasienter med alvorlig hypertyroidisme (FT4, 7ng/dl eller mer, 64 pasienter) normaliserte MMI 30mg/d FT4 mer effektivt enn PTU 300mg/d ved uke 8 og uke 12 og MMI 15mg/d ved uke 8, respektivt (P<0,05). Ingen påfallende forskjell mellom behandlingene ble observert hos pasienter med initialt FT4 under 7ng/dl.</p> <p>Bivirkninger, spesielt mild hepatotoksisitet, var høyere med PTU og signifikant lavere ved MMI 15mg/d sammenlignet med MMI 30mg/d.</p>	<p>Sjekkliste: Er formålet med studien klart formulert? <i>Ja, hvilket antityroid medikament og dosering er å anbefale ved initialbehandling av Graves hypertyreose.</i></p> <p>Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? <i>Ja</i></p> <p>Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? <i>Ja</i></p> <p>Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? <i>Ukjent.</i></p> <p>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? <i>Nei, dette var en åpen, prospektiv, randomisert studie.</i></p> <p>Var gruppene like ved starten? <i>Ja, foruten om gruppestørrelse. Størrelsen på de tre gruppene ble estimert ved statistisk kalkulerings.</i></p> <p>Ble gruppene behandlet likt? <i>Ja</i></p> <p>Styrke: Studiedesign, prospektivt. Svakhet: Liten studiepopulasjon, åpen og ikke blindet randomisert studie.</p>
Konklusjon			
MMI 15mg/d er å anbefale i behandling av mild til moderat Graves sykdom, mens MMI 30mg/d er anbefalt ved alvorlige tilfeller hypertyroidisme. PTU anbefales ikke som initialbehandling grunnet høy frekvens av bivirkninger og relativt dårlig effekt på reduksjon av hypertyreose.			
Land			
Japan			
År data innsamling			
2003-2004	<p>Statistiske metoder: Kjikkvadrat-test, Fisher's exact probability test, ANOVA.</p>		

Referanse: Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease real life data. Endocrine. 2017;56(3):568-78.			Design: Kohortestudie	
			Dokumentasjonsnivå	I Ib
			Grade:	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Å beskrive epidemiologien, behandlingsstrategien og middels langsiktig utfall etter antithroid legemiddelbehandling, radiojod og kirurgi ved Grave sykdom.	<p>Inklusjonskriterier: Pasienter diagnostisert med Graves sykdom i tidsperioden juli 2008-juni 2013.</p> <p>Eksklusjonskriterier: Frafall med manglende oppfølging.</p> <p>Datagrunnlaget: 659 pasienter der det ble gitt behandling for nydiagnostisert Graves sykdom over en 5 års periode med median oppfølgingstid på 42,9 måneder. Alder, kjønn, postkode, biokjemisk status (TSH, FT4, FT3, TRAS, TSH, anti-TPO), behandling, utfall og status ved sykdom ved siste tilgjengelighet, ble registrert fra elektroniske journaler.</p> <p>Utfallet av medikamentell behandling ble bestemt ut fra biokjemisk respons (FT4 og TSH) og klinikernes tolkning av prøvesvarene, og ble registrert som følgende; Kontrollert sykdom (biokjemisk normalisering under pågående behandling eller innen 1 måned etter behandlingsslutt), sykdom i remisjon (sykdommen var under kontroll med medikamentell behandling og kontrollen opprettholdt i minst en måned etter behandlingsslutt), ukontrollert sykdom (persisterende abnormal biokjemi til tross for medikamentell behandling eller intoleranse for medikamentell behandling), og ukjent (data for respons på behandling ikke tilgjengelig). Ved residiv ble pasientene gitt ny runde med medikamentell behandling, eller medikamentell behandling i påvente av radiojodbehandling eller kirurgi.</p>	Aldersjustert insidens av Graves sykdom for voksne i Sheffield, UK var 24,8 per 100.000 per år. Sett bort fra 35 pasienter som ble ekskludert grunnet frafall, fikk 93,1% (n=581) sykdommen under kontrollert med antithyroid medikamentell behandling. Av disse gikk 73,6% (n=428) i remisjon etter behandlingen; 5,2% var fortsatt under behandling; 13,3% hadde ukontrollert sykdom til tross for pågående medikamentell behandling; og 7,9% ble gitt kirurgi eller radiojodbehandling mens sykdommen var under kontroll med antityroide legemidler. 36,7% av de 428 pasientene som gikk i remisjon, fikk residiv. Av de 144 pasientene som fikk radiojodbehandling fikk 5,6% residiv med behov for ytterligere behandling. Av de 119 pasientene som ble behandlet kirurgisk hadde 5,2% langsiktig hypoparatyroidisme og ingen hadde dokumentert langsiktig recurrensparese.	<p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>Ja</i></p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <i>Ja</i></p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <i>Ja</i></p> <p>Var studien prospektiv? <i>Nei, dette var en retrospektiv kohortestudie.</i></p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <i>Ja</i></p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>Ja</i></p> <p>Er det utført frafallsanalyser? <i>Ja</i></p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>Ja, oppfølgingstiden var i snitt 42,9mnd, og formålet med studien var en middels langsiktig utfall.</i></p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? <i>Ukjent.</i></p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? <i>Nei</i></p> <p>Styrke: Relativt stort utvalg, mulighet til å regne insidens, resultater i studien ligner resultater fra andre studier.</p> <p>Svakhet: Retrospektiv kohorte som gjør at det kan foreligge manglende dokumentasjon, risiko for seleksjonsbias i sammenligningen av kirurgi- og radiojodgruppen.</p>	
Konklusjon	I oppfølgingen gjennomgikk 39,9% av pasientene kirurgi eller radiojodbehandling med liten sykkelighet. Opp til 2/3 av pasientene som oppnådde remisjon fikk ikke residiv. Data om effekt og risiko knyttet til behandling av Graves sykdom i denne studien kan være til hjelp for klinikere og pasienter ved beslutninger angående behandling.			
Land	England			
År data innsamling	2008-2013			
	Ved kirurgisk behandling ble det utført total tyroidektomi eller subtotal tyroidektomi.			
	Statistiske metoder: Pearson χ^2 test, Fisher's test, Mann-Whitney U test, Kaplan-Meier metoden, binær logistisk regresjon.			

Referanse: Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Torring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. Eur J Endocrinol. 2008;158(1):69-75.			Design: RCT	
			Dokumentasjonsnivå	Ib
			Grade:	Høy til middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Å sammenligne effekten av de vanlige typene behandling ved Graves hypertyreose har på TSH-reseptor autoimmunitet.	Inklusjonskriterier: Pasienter med nydiagnostisert Graves sykdom i alderen 20-55år. Eksklusjonskriterier: Tidligere thyroideasykdom. Datagrunnlag: 179 pasienter ble randomisert til medikamentell behandling, tyroideakirurgi eller radiojodbehandling (radiojod ble kun gitt til pasienter ≥ 35 år). Tyroxin ble gitt i passende mengder for å holde pasientene eutyreot. Antithyroide medikamenter ble gitt i 18 måneder. TSH-reseptor antistoff (TRAb) i serum ble målt før og i 5 påfølgende år etter behandlingsoppstart. Av de 179 pasientene ble 48 pasienter ekskludert fra analysene grunnet manglende eller normal TRAS, frafall, ønske om annen behandling enn den som var blitt tildelt via randomisering, utvikling av intoleranse for medikamentell behandling, residiv av hyperthyreose etter kirurgi med behov for radiojod, manglende effekt av medikamentell behandling med behov for kirurgi.	Ved medikamentell behandling (n=48) og kirurgi (n=47) viste studien en gradvis reduksjon av TRAb i serum, med ikke påvisbar TRAb hos 70-80% av pasientene etter 18 måneder. Etter avsluttet terapi fikk rundt 40% av de som ble medikamentelt behandlet reaktivering av TSH-reseptor autoimmunitet og ble hypertyreot igjen. Radiojodbehandling (n=36) førte til forverring av autoimmunitet mot TSH reseptor første året etter behandling, og antallet pasienter som fikk i remisjon av TSH-reseptor autoimmunitet med bortgang av TRAb fra serum under oppfølgingstiden var betydelig lavere enn ved de andre behandlingstypene.	Sjekkliste: Er formålet med studien klart formulert? <i>Ja</i> . Er en randomisert kontrollert studie et velegnet design for å besvare spørsmålet? <i>Ja</i> . Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randiseringsprose-dyre? <i>Ja</i> Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? <i>Ja</i> Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? <i>Klinikerne ble blindet</i> . Var gruppene like ved starten? <i>Nei, radiojod ble kun gitt til pasienter ≥ 35år</i> . Ble gruppene behandlet likt? <i>Ja</i> . Styrke: Studiedesign, prospektiv Svakhet: Liten studiepopulasjon, stort frafall i oppfølgingstiden.	
Konklusjon	For de fleste pasientene med Graves sykdom ses en gradvis remisjon av TSH-reseptor autoimmunitet under medisinsk- eller etter kirurgisk behandling, uten forskjell mellom behandlingstypene. Remisjon av TSH-reseptor autoimmunitet etter radiojodbehandling er mindre vanlig.			
Land	Sverige			
År data innsamling	Ukjent	Det ble utført analyse på totalt 131 pasienter, etter 5 års oppfølging hadde 35 pasienter falt fra. Statistiske metoder: Mann-Whitney, Kruskal-Wallis test, Kjikvadrat-test.		

Referanse: Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):1073-7.			Design: Pasientserie
			Dokumentasjonsnivå III
			Grade: Middels til lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Å utarbeide en behandlingsprotokoll for radiojodbehandling av Graves hypertyreose der målet er å oppnå hypotyreose innen ett år etter behandling med kun en enkelt dose av radiojod.	Inklusjonskriterier: Alle pasienter behandlet med radiojod for Graves sykdom ved Thyroid Treatment Center på Brigham and Women`s Hospital fra 1993-1999. Eksklusjonskriterier: Ingen kjente. Datagrunnlaget:	For de 261 pasientene var 225 (86%) eutyreot eller hypotyreot 1 år etter behandling, 36 (14%) pasienter hadde persisterende hypertyreose og behov for ny behandling. Pasientene med persisterende hypertyreose var yngre (P<0,01), hadde større glandula thyroidea (P<0,01), høyere verdi for opptak av radiojod (¹²³ I) i thyroidea før behandling (P<0,01), høyere konsentrasjon av T4 i serum (P<0,01) og hadde større sannsynlighet for å ha vært behandlet med antityroide medikamenter før administrering av radiojod (¹³¹ I) (P<0,01). Fem av disse pasientene utviklet forbigående hypotyreose etterfulgt av tyreotoksikose. Det var en asymptotisk, invers sammenheng mellom den gjenværende dosen av radiojod (¹³¹ I) etter 24t og persisterende hypertyreose, som medførte behandlingssvikt på 5-10% til tross for at det ble gitt opp til 14,8MBq/g.	Sjekkliste: Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? <i>Ja</i> Var det sikret at utvalget ikke var selektert? <i>Ja</i> Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? <i>Ja</i> Er svarprosenten høy nok? <i>Ja</i> Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? <i>Nei, men de ble kategorisert etter behandling gitt før radiojodbehandlingen.</i> Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? <i>Ja</i> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? <i>Ja</i> Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <i>Ja</i> Var registreringen av data prospektiv? <i>Ja</i>
Konklusjon	Over en 7 års periode ble 261 pasienter (219 kvinner, 42 menn) fulgt opp. Det ble registrert alder ved diagnose, kjønn og størrelse på glandula thyroidea sett i forhold til normal (20g) estimert av endokrinolog. Pasientene ble kategorisert ut fra om de hadde fått PTU, MMI, eller ingen behandling før radiojodbehandling. FT4-verdi nærmest første diagnose ble registrert. Tilstedeværelse av oftalmopati ble vurdert klinisk. Pasientene ble behandlet med en enkelt dose radiojod (¹³¹ I) der dosestørrelsen ble kalkulert ut fra 24t opptaksverdi av radio (¹²³ I) i gl. thyroidea gitt en dag før behandling. Pasientenes thyroideastatus 1 år etter radiojodbehandling ble sett i forhold til alder, forbehandling med antityroide medikamenter, thyroideas størrelse før behandlingen, og dose av radiojod igjen i thyroidea 24timer etter behandling.	En dose radiojod (¹³¹ I) som resulterer i akkumulering av 296MBq i thyroidea 24timer etter administrering er en effektiv behandling for de fleste pasienter med Graves hypertyreose. Yngre pasienter med større glandula thyroidea, høye serumkonsentrasjoner av T4, høye 24t opptaksverdier av radiojod (¹²³ I) i glandula thyroidea, og de som ble forbehandlet med antityroide medikamenter i mer enn 4 måneder, har høyere risiko for behandlingssvikt. En høyere dose av radiojod (¹³¹ I) kan være å anbefale for disse pasientene.	Var objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? <i>Ja</i> Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? <i>Ja</i> Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? <i>Ja</i> Var registreringen av data prospektiv? <i>Ja</i> Styrke: Prospektiv studie, ikke-selektert utvalg, viser til annen litteratur som styrker studien. Svakhet: Liten studiepopulasjon, pasientene var ikke i samme stadium av sykdommen.
Land			
USA			
År data innsamling			
1993-1999	For å evaluere nytten av protokollen, ble utfallet vurdert retrospektivt ett år etter administrering av radiojod (¹³¹ I). Statistiske metoder: uavhengig t-test, kjikvadrat-test.		

Referanse: Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, 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(7):2396-403.			Design: Kohortestudie
			Dokumentasjonsnivå I Ib
			Grade: Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Å undersøke om in utero eksponering av antityreostatika (MMI eller PTU) i første trimester resulterer i høyere forekomst av majore medfødte misdannelser sammenlignet med spedbarn født av en kontrollgruppe av gravide kvinner som ikke ble medikamentelt behandlet for Graves sykdom under første trimester.</p>	<p>Inklusjonskriterier: Gravitet hos kvinner med Graves sykdom. Eksklusjonskriterier: Behandling for Graves sykdom utover MMI eller PTU gitt i svangerskapet. Datagrunnlaget: 6744 gravide med Graves sykdom ble fulgt i studien. Det var 5967 levende fødte. Kvinnene ble klassifisert i tre grupper avhengig av om de fikk MMI (n=1426), PTU (n=1578), eller ingen medikamentell behandling (n=2065) for Graves sykdom i første trimester. De 2065 kvinnene som ikke hadde fått noen medikamentell behandling dannet kontrollgruppen. De gjenværende kvinnene hadde blitt behandlet med kaliumjodid, levotyroxin, eller mer enn ett medikament under første trimester. De antityroide medikamentene ble evaluert for assosiasjon med medfødte misdannelser. Thyroideahormonstatus ble vurdert gjennom første trimester ved å måle FT4. Det var en obstetriker tilstede under hver fødsel. Kvinnene ble intervjuet angående medfødte misdannelser diagnostisert av obstetriker ved bruk av et spørsmålsskjema for å samle data om utfall av gravitet, gestasjonsalder ved fødsel, fødselsvekt, og tilstedeværelse og type av majore eller minore medfødte defekter hos barnet.</p> <p>Statistiske metoder: Logistisk regresjon, Fisher's test.</p>	<p>Den samlede forekomsten av større anomalier i MMI-gruppen var 4,1% (50 av 1231), og det var signifikant høyere sammenlignet med de 2,1% (40 av 1906) i kontrollgruppen (P=0,002), men det var ingen økning i den samlede forekomsten av større anomalier i PTU-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen (1,9%;21 av 1399; P=0,709). 7 av de 1231 nyfødte i MMI-gruppen hadde aplasia cutis congenital, 6 hadde omphalocoele, 7 hadde en symptomatisk omphalomesenteric duct anomaly, og en hadde øsofagusatresi. Hypertyroidisme i første trimester økte inne forekomsten av medfødte misdannelser.</p>	<p>Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>Ja</i> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <i>Ja</i> Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <i>Ja</i> Var studien prospektiv? <i>Ja</i> Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? <i>Ja</i> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>Ja</i> Er det utført frafallsanalyser? <i>Nei, frafall på 197 pasienter av ukjent årsak.</i> Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>Ja</i> Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? <i>Det er tatt hensyn til alder, thyroideahormonnivå</i> Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? <i>Ukjent, men av liten betydning da endepunktet var majore medfødte misdannelser</i></p> <p>Styrke: Studiedesign, prospektiv, stor studiepopulasjon Svakhet: Mulighet for konfundering, mulighet for seleksjonsbias – forskjell i gruppene som sammenlignes.</p>
Konklusjon			
In utero eksponerin for MMI under første trimester økte forekomsten av medfødte misdannelser, og det var signifikant økt forekomst av aplasia cutis congenita, omphalocoele og symptomatisk omphalomesenteric duct anomaly.			
Land			
Japan			
År data innsamling			
1999-2010			