

5. års oppgave i Stadium IV  
medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

**Etterundersøkelse av pasienter behandlet med  
radioaktivt jod mot hyperthyreose ved  
Universitetssykehuset i Nord-Norge  
i perioden 1995 til nov -01**

Skrevet av Marita Jacobsen, kull -99  
Veileder Rolf Jorde, overlege medisinsk avdeling, UNN

Tromsø 15.09.04

# INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1. RESYMÉ</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUKSJON</b>	<b>4</b>
2.1. HENSIKT/PROBLEMSTILLING	4
2.2. BAKGRUNN	5
2.2.1. Årsaker til hyperthyreose	5
2.2.2. Graves sykdom	6
2.2.3. Ophthalmopati	6
2.2.4. Symptomer/funn ved hyper-/hypothyreose	6
2.2.5. Behandling av hyperthyreose	7
2.2.6. Fysiologiske effekter av thyreoideahormonene	8
<b>3. MATERIALE/METODE</b>	<b>10</b>
3.1. INKLUSJONSKRITERIER FOR UNDERSØKELSESPOPULASJONEN	10
3.2. STATISTISKE TESTER	11
<b>4. RESULTATER</b>	<b>12</b>
4.1. ÅRSAKS- OG KJØNNSFORDELING.	12
4.2. ALDERSFORDELING.	13
4.3. REGISTRERTE STOFFSKIFTEVERDIER	13
4.4. TYREOSTATIKA	18
4.5. OPHTALMOPATI	18
4.6. OPPFØLGING AV PASIENTENE	19
4.7. SVAR PÅ SPØRRESKJEMA	20
4.8. SAMMENHENG MELLOM STOFFSKIFTEVERDIER OG SYMPTOMER	21
4.9. BRUK AV THYROXIN-SUBSTITUSJON	22
<b>5. DISKUSJON</b>	<b>23</b>
<b>6. KONKLUSJON</b>	<b>30</b>
<b>8. REFERANSER</b>	<b>31</b>
<b>9. VEDLEGG</b>	<b>33</b>
Vedlegg nr 1	33
Vedlegg nr 2	34
Vedlegg nr 3	35
Vedlegg nr 4	37
Vedlegg nr 5	38
Vedlegg nr 6	40

# 1. Resymé

*Introduksjon:* Radioaktivt jod har vært brukt som behandling mot hyperthyreose ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i en årrekke. Denne 5. års-oppgaven er en etterundersøkelse av hvordan det har gått med pasienter som har fått slik behandling mot hyperthyreose forårsaket av Graves sykdom, toksisk adenom og knutestruma ved Universitetssykehuset i Nord-Norge i regi av Medisinsk Poliklinikk.

*Materiale/metode:* Undersøkelsen er dels basert på gjennomgang av journalene til pasienter som har fått behandling med radiojod i perioden januar 1995 – november 2001, dels på spørreskjema utsendt til pasientene, samt registrering av blodprøvesvar av pasientenes stoffskifte.

*Resultater:* Antall pasienter som hadde fått radiojodbehandling mot hyperthyreose i regi av Medisinsk Poliklinikk fra og med januar 1995 til nov -01 var 286. 131 pasienter ble inkludert i studien, og 118 av disse svarte på tilsendt spørreskjema.

I løpet av det første året etter radiojodbehandling hadde 52,4 % av pasientene med Graves sykdom en periode med for lavt stoffskifte. Ved tidspunktet for gjennomføring av undersøkelsen hadde 11,4 % av en samlet pasientgruppe for høyt stoffskifte, 74 % hadde akseptabelt nivå av stoffskiftet, og de resterende 14,6 % hadde for lavt stoffskifte.

Det var liten sammenheng mellom symptomene pasientene presenterte og de målte verdiene av TSH og fritt T4.

*Diskusjon/konklusjon:* Undersøkelsen har vist at oppfølgingen av pasienter ikke har vært tilfredsstillende, da forholdsvis mange pasienter var åpenbart hypothyreote etter radiojodbehandling og ikke hadde fått substitusjonsbehandling i tide, eller var for lavt doserte når substitusjonen var innsatt.

Ca ¼ av pasientene hadde ikke korrekt substitusjon ved undersøkelsestidspunktet, hvilket gir rom for forbedringer.

Mer tilfredsstillende var det at pasientene så ut til å bli korrigert relativt raskt etter en periode med gale stoffskifteverdier, da de i gjennomsnitt hadde ganske korte perioder med høyt eller lavt stoffskifte.

Det var liten sammenheng mellom symptomene pasientene presenterte og de målte verdiene av TSH og fritt T4. Det er derfor viktig at start og dosering av thyroxinsubstitusjon styres etter biokjemiske verdier av stoffskiftet, i tillegg til symptomene pasientene presenterer.

## 2. Introduksjon

Radioaktivt jod har vært brukt som behandling mot hyperthyreose siden begynnelsen av 40-tallet. Det finnes ingen generelt akseptert protokoll for denne behandlingen. Noen behandlingstinstitusjoner benytter en standard dosering med standard aktivitet målt i MBq, mens andre etterstreber en standard strålingseffekt ved å gi en viss aktivitet radioaktivt jod per gram thyreoideamasse. (1)

Ved UNN har slik behandling vært brukt i mange år. Det brukes ved lidelser som Graves sykdom, toksisk adenom, knutestruma og thyreoideacancer. Alle pasientene får som hovedregel behandling med radioaktivt jod som tilsvarer en aktivitet på 600 MBq. Det har i den perioden det har vært benyttet, ikke vært gjort noen undersøkelse på hvordan det har gått med pasientene som gruppe.

Pasientene følges etter radiojodbehandlingen med blodprøver der det måles fritt T4 (tetrajodothyronin) og TSH (thyreoideastimulerende hormon) hver 14. dag. Det vurderes kontinuerlig om det er indikasjon for oppstart av substitusjonsbehandling med thyroxin. Dette avhenger blant annet av hva som er årsak til hyperthyreosen. Dersom pasienten hadde et toksisk adenom, prøver en gjerne å avvende situasjonen i håp om at pasientens egenproduksjon av hormoner skal ta seg opp igjen. Indikasjonen for medikamentell substitusjon vurderes i slike tilfeller mye på grunnlag av klinikk. Noen pasienter har før radiojodbehandlingen en forholdsvis lav verdi på stoffskifteprøvene, og en avventer da eventuell substitusjonsbehandling i påvente av at verdiene skal falle, for å kunne se at behandlingen har hatt ønsket effekt. Ved Graves sykdom, derimot, startes behandling med medikamentell substitusjon av thyroxin når verdien for fritt T4 kommer ned på 15 pmol/l. Pasientene går deretter vanligvis til kontroll hos egen lege som da overtar ansvaret for videre oppfølging. Det anbefales at pasientene har TSH-verdi som ligger mellom 0,5 og 1,5 mU/l ideelt, og som minimumskrav at verdien ligger innenfor normalområdet for TSH som er 0,2-4,0 mU/l.

### 2.1. Hensikt/Problemstilling

Hensikten med oppgaven var å se hvordan det har gått med pasienter som har vært behandlet med radioaktivt jod mot hyperthyreose forårsaket av Graves sykdom, knutestruma og toksisk adenom ved UNN. Det har vært fokusert spesielt på om pasientene får god nok oppfølging etter behandlingen; om de får thyroxin substitusjonsbehandling tidsnok, om doseringen av thyroxin er riktig og om de har hatt lange perioder med for lavt eller for høyt stoffskifte.

## **2.2. Bakgrunn**

### **2.2.1. Årsaker til hyperthyreose**

Klassifisert etter etiologi. (2)

1) Overproduksjon av thyreoide hormoner.

Graves sykdom. En autoimmun sykdom som skyldes et TSH-reseptor-stimulerende antistoff. Toksisk knutestruma. Deler av thyreoidea kan, ved denne lidelsen, utvikle autonom funksjon, og sekreere for store mengder T3 og T4 uavhengig av TSH.

Follikulært adenom. Store adenomer kan produsere for mye hormon, uavhengig av TSH.

Hypofyseadenom. Dette kan gi for stor produksjon av TSH, som igjen gir overproduksjon av T3 og T4.

Hypofyse insensitivitet. Hypofysen kan være insensitiv overfor negativ feedback fra T4 og T3.

Hypotalamus-sykdom. For stor produksjon av TRH (thyrotropin-releasing hormone), vil gi overproduksjon av TSH og igjen av T3 og T4.

Germinalcelletumorer, som choriocarcinom og blæremola. Disse sekreerer store mengder hCG, som binder til TSH- reseptorene og stimulerer til overproduksjon av T3 og T4.

Teratom i ovariet. Disse svulstene kan inneholde thyreoideavev, som kan gi overproduksjon av hormon.

Follikulært thyreoideacarcinom. Store metastaser fra slik malign sykdom kan produsere overskudd av thyreoideahormon.

2) Ødeleggelse av thyreoideakjertelen.

Hashimotos thyreoiditt. Autoimmun sykdom med autoantistoffer som bidrar til ødeleggelse av kjertelen. Lidelsen ender med hypothyreose, men det kan være forbigående hyperthyreose idet kjertelvevet blir ødelagt og lagrede hormoner lekker ut.

3) Inntak av for store mengder eksogent hormon.

Uansett årsak til hyperthyreoidisme, er verdiene av thyreoideahormoner i serum økt. Både fritt thyroxin (fT4) og trijodotyronin (T3) er forhøyet. Dette er, avhengig av hva som er årsaken til hyperthyreosen, oftest kombinert med redusert nivå av thyreoideastimulerende hormon (TSH). I de sjeldne tilfellene av TSH-sekretende hypofyseadenomer, sekundær hyperthyreoidisme, og sykdom i hypotalamus med overskudd av TRH, tertiær hyperthyreoidisme, finner en imidlertid økt plasma TSH. (2)

### **2.2.2. Graves sykdom**

Dette er den vanligste årsaken til hyperthyroidisme. Serum til over 90 % av pasienter med Graves sykdom inneholder TSH-reseptor-stimulerende antistoff. Når antistoffene binder til reseptorer på cellemembranen til folliklenes epitelceller i thyreoidea, stimuleres hormonsyntese og ekskresjon omtrent på samme måte som ved tilstedeværelse av TSH. (2)

### **2.2.3. Ophtalmopati**

Pasienter med hyperthyreose kan utvikle stirrende blikk, delvis pga økt sympatisk tonus. I tillegg får en del av pasienter med Graves sykdom proptosis, d.v.s. at øyeeplet kommer lenger fram i orbita. Andelen av pasientene som får dette er i enkelte kilder angitt å være så høy som 20-25% (2). Dette antas å skyldes infiltrasjon i orbitalt bløtvev og ekstraokulære muskler av lymfocytter, mucopolysakkarid og ødemvæske. Dette kan føre til fibrose av de ekstraokulære musklene, hemmet øyemotilitet og diplopi. Ved alvorlig ophtalmopati ved Graves sykdom kan trykk på nervus opticus eller keratitt pga problemer med lukking av øynene føre til blindhet.

Patogenesen ved Graves ophtalmopati kan muligens involvere cytotoksiske lymfocytter og cytotoksiske antistoffer mot et antigen som er felles for orbitale fibroblaster, muskler og thyreoideavev. Det har vært fremsatt hypoteser om at cytokiner løslatt fra disse sensitiviserte lymfocytene kan føre til inflammasjon i orbitalt vev, og at dette kan resultere i proptosis, ødem og diplopi. Av ukjent grunn kan Graves ophtalmopati forverres av radiojodbehandling. (2)

### **2.2.4. Symptomer/funn ved hyper-/hypothyreose**

Hyper-

Økt BMR (basal metabolsk hastighet), følelse av å være varm og svett (varmeintoleranse), uro, emosjonell instabilitet, vektnedgang på tross av normalt eller økt matinntak, rask puls, hjertearytmi, hjertesvikt, exophtalmus, prominent thyreoidea, svakhet, hyperkinesi, osteoporose, hårfall, irritabilitet, løs mage. (2, 4, 6)

Hypo-

Nedsatt BMR, lav kroppstemperatur, kuldefølelse, nedsatt appetitt men økt kroppsvekt, forstoppelse pga nedsatt motilitet i tarm, nedsatt hastighet på respirasjon og puls, små QRS-komplekser på EKG, nedsatt libido, manglende eggløsning, økt blodkolesterol,

atherosklerose, fortykket hud og myxødem, tørt hår, håravfall, tretthet, slapphet, økt hyppighet og mengde av menstruasjonsblødninger, heshet, muskelsmerter. (2, 4, 6)

### 2.2.5. Behandling av hyperthyreose

Hyperthyreose kan behandles kirurgisk eller farmakologisk.

Kirurgi blir generelt brukt bare når der er mekaniske problemer pga kompresjon av trachea. (2)

Karbimazol (Neo-Mercazole) og Propylthiouracil er såkalte tyreostatika som hemmer dannelsen av thyreoideahormoner. Begge medikamentene administreres peroralt. De hemmer innbyggingen av jod i tyrosinresiduer i tyreoglobulin. I tillegg hindres kondensering av jodinerde tyrosineneheter, slik at dannelsen av T3 og T4 reduseres. Propylthiouracil virker også ved å hemme omdanningen av T4 til T3 i perifert vev. Behandlingen påvirker ikke hormoner som allerede er dannet, og full effekt kommer vanligvis ikke før etter 3-4 uker. Ved optimal dosering normaliseres konsentrasjonen av thyreoideahormonene. (4)

Den alvorligste bivirkningen er benmargssuppresjon med granulocytopeni. Dette er relativt sjeldent, med insidens på 0,1-1,2 %, og er reversibelt hvis behandlingen stanses. (3)

Radiojod er ofte førstevalg som behandling. Isotopen som benyttes er <sup>131</sup>I. Når dette gis oralt, blir det tatt opp i thyreoidea og prosesseres på samme måte som den stabile formen av jod, der det til slutt inkorporeres i tyreoglobulin. Det sender ut både betapartikler og gammastråling. Gammastrålene passerer gjennom vevet, men betastrålingen har veldig kort utstrekning, og har cytotoxisk virkning som begrenses til cellene i thyreoideas follikler. <sup>131</sup>I har halveringstid på 8 dager, og i løpet av 2 måneder er den radioaktive effekten borte. Det blir gitt i en enkelt dose, men den cytotoxiske effekten på kjertelen er forsinket i 1-2 måneder og når ikke sitt maksimum før det er gått enda 2 måneder. (3)

Hypothyroidisme vil i de fleste tilfeller være utfallet av slik behandling, særlig hos pasienter med Graves sykdom. Dette behandles med eksogent thyroxin. Hos pasienter med toksisk adenom som årsak til hyperthyreoidismen, kan en noen ganger oppnå at pasienten blir euthyreot, da tilført radiojod oppkonsentreres i den delen av kjertelen som er aktiv, d.v.s. i adenomet. Resten av kjertelen kan ha liten eller ingen aktivitet pga den store hormonproduksjonen i adenomet, og dette normale vevet kan i visse tilfeller gjenoppta sin hormonproduksjon etter at adenomet har mistet sin funksjon etter behandlingen.

Radiojod blir ikke brukt hos barn, og unngås også hos gravide pga potensiell skade på fosteret. (3)

## **2.2.6. Fysiologiske effekter av thyreoideahormonene**

### Vekst og utvikling. (2)

Skjelettet. Normal høydevekst er avhengig av optimale mengder av thyreoideahormon. Det antas at hormonene påvirker beinveksten ved å potensere andre hormoner.

Sentralnervesystemet. Utvikling av nervesystemet i løpet av den perinatale perioden setter et absolutt krav til thyreoideahormon. Hormonene må være tilstede for normal hjerneutvikling. Hypothyroidisme kan bl.a. gi abnorm synapseutvikling som gir dårlig kommunikasjon i CNS, defekt myelinisering og forsinket mental utvikling.

Det autonome nervesystemet. Interaksjon mellom thyreoideahormonene og det autonome nervesystemet, særlig den sympatiske delen, er viktig gjennom hele livet. Økt sekresjon av thyreoideahormon forsterker mange av responsene som reguleres av sympatisk aktivitet. Det antas at hormonene kan øke tettheten av beta-adrenerge reseptorer på målorganene. De kan muligens også øke syntesen av stimulatoriske G-proteiner som er knyttet til adrenerge responser. Thyreoideahormoner forsterker i alle tilfelle en rekke responser som er mediert av adrenerge reseptorer, og blokade av disse kan være et alternativ for å behandle negative effekter av hyperthyreose. Det sympatiske nervesystemet er derimot svært dempet i hypothyroid tilstand.

### Metabolisme. (2)

Oksydativ metabolisme. BMR, basal metabolsk hastighet, er et mål på oksygenforbruket under definerte hvilebetingelser. Denne er svært sensitiv for thyreoideahormonene, idet hormonoverskudd kan øke BMR med inntil 50-80 %, mens underskudd kan redusere den med 40 %. Oksygenforbruket er sensitivt for thyreoideastatus i nesten alle vev, med unntak av bl.a. hjerne, testis og milt, og øker som respons på thyreoideahormon. Oksygenforbruket reflekterer mitokondrieaktivitet og er koplet til dannelsen av ATP. Spaltningen av ATP gir energi til cellulære prosesser, og resulterer til sist i varmeproduksjon. Thyreoideahormonene er kalorigene fordi de fremmer varmeproduksjon. Ett av de klassiske tegnene på hypothyroidisme er derfor nedsatt kuldetoleranse, mens en ser økt varmeproduksjon og svette som symptomer på hyperthyroidisme.



Karbohydratmetabolisme. Thyreoideahormonene øker forbruket av karbohydrater. Det øker absorpsjonen av glukose i tarmtraktus, glykogenolysen og glukoneogenesen i hepatocytter, samt oksidasjonen av glukose i lever, fett og muskelceller.

Lipidmetabolismen. Glukose er byggestein for fettsyresyntese i lever og fettceller, og lipogenesisen i disse cellene er avhengig av thyreoideahormon. Mobilisering av fettsyrer fra fettlagrene er hemmet i hypothyreoide individer, og økt hos hyperthyreoide. T3 forsterker de fysiologiske signalene for fettmobilisering uten at hormonet i seg selv har signaleffekt. Det antas å være et prinsipp også for hormonets virkning på fett- og karbohydratmetabolismen at det virker som forsterker til andre signaler.

Proteinmetabolisme. Både syntese og degradering av proteiner akselereres av thyreoideahormon, og reduseres i fravær av dette. Ved stort overskudd av T3 eller T4 er det degraderingseffekten som dominerer, og det kan forekomme en betydelig muskeltkatabolisme (thyreotoksisk myopati.) I forbindelse med mangel av thyreoideahormon forekommer akkumulering av et mukusliknende stoff som består av protein i kompleks med hyaluronsyre og chondroitinsulfat i ekstracellulærommet, først og fremst i huden. På grunn av stoffets osmotiske effekt vil det forårsake vannakkumulering, hvilket gir opphav til ødem i hypothyreoide individer, noe som kalles myxødem.

#### Andre effekter. (2)

Plasma kolesterol. Hyperkolesterolemi er vanlig hos hypothyreoide individer.

Thyreoideahormoner reduserer kolesterolnivået i plasma hos normale individer og normaliserer kolesterolnivået hos hypothyreoide. Hyperkolesterolemi hos hypothyreoide skyldes redusert evne til å skille ut kolesterol i gallen. T3 kan facilitere hepatisk ekskresjon av kolesterol ved å øke tettheten av LDL reseptorer i hepatocytmembraner, slik at opptaket av kolesterol fra blodet øker.

Det kardiovaskulære systemet. Hyperthyroidisme fører til økt antall av og økt affinitet for beta-adrenerge reseptorer i hjertet. Dette medfører økt sensitivitet overfor den inotrope og kronotrope effekten av katecholaminene, og økt kontraktilitet, hjertefrekvens og cardiac output er resultatet. Muskelen endrer også karakteristikk i retning av type II, d.v.s. liten utholdenhet. I tillegg kommer den negative effekten av økt katabolisme av muskelprotein, som nevnt i punkt 4) under metabolisme. (2)

### **3. Materiale/metode**

Undersøkelsen ble godkjent av regional etisk komité.

Liste ble innhentet fra nukleærmedisinsk avdeling, UNN, med personalia på pasienter som hadde fått radiojodbehandling mot hyperthyreose i regi av Medisinsk Poliklinikk fra og med januar 1995.

Journalene på pasientene ble gjennomgått med tanke på inklusjonskriterier og for registrering av ulike variabler, se vedlegg 1. På de pasientene der det fantes journalopplysninger i doculive (den da gjeldende databasen for journaler ved Universitetssykehuset i Nord-Norge) ble disse benyttet, ellers ble opplysninger hentet fra papirjournalene.

#### ***3.1. Inklusjonskriterier for undersøkelsespopulasjonen***

Følgende grupper ble ekskludert:

Personer som fikk radiojodbehandling etter november 2001.

Personer som ble behandlet for reduksjon av struma, cancer thyreoidea eller thyreoiditt, eller som hadde usikker diagnose før behandling.

Personer der det ikke var journalopplysninger med tanke på radiojodbehandling.

Personer der journalen ikke var tilgjengelig.

Personer der det ikke var tilgjengelig opplysninger om stoffskifteprøver.

Personer som var født før 010123.

Personer som var alvorlig syke eller døde.

Personer som ikke lenger befant seg i landet eller hadde ukjent adresse.

Person som brukte cordarone.

Inkluderte pasienter ble tilskrevet med spørreskjema, se vedlegg 2.

I databasen for registrering av blodprøver på UNN, PAS, ble det gjort registrering av pasientenes verdier for fritt T4 og TSH. De siste verdiene før, samt alle verdiene etter radiojodbehandling ble registrert.

Pasientene uten registrert verdi av fritt T4 og TSH i PAS etter 31.05.02 ble, i tillegg til spørreskjema, tilsendt rekvisisjon for å ta disse blodprøvene, se vedlegg 3.

De pasientene som ikke svarte på tilsendt spørreskjema ble ikke purret på. De som svarte på spørreskjemaet, men ikke tok blodprøver ved første henvendelse, ble tilsendt ny blodprøverekvisisjon.

De pasientene som tok blodprøver etter tilsendt rekvisisjon, fikk brev om resultatet av stoffskifteprøvene, se vedlegg 4. Brev ble også sendt til pasientenes egen lege.

Alle opplysningene ble registrert i eget skjema, se vedlegg 5. Dette var utgangspunkt for statistiske beregninger som ble gjort.

Normalverdiene for stoffskiftet regnes på UNN som TSH 0,2-4,0 mU/l, og fritt T4 9-26 pmol/l. I denne undersøkelsen er det for de fleste formål regnet som normalverdi for stoffskiftet dersom TSH ligger mellom 0,05 og 4,00 mU/l. Stoffskiftet er regnet som høyt dersom  $TSH < 0,05$  mU/l, og lavt dersom  $TSH > 4,00$  mU/l.

### **3.2. Statistiske tester**

Korrelasjoner mellom fritt T4- og TSH-verdier og symptomer ble vurdert med Pearsons korrelasjons koeffisient.

Lineær trend over TSH-grupper ble vurdert med lineær regresjon.

Forskjell i thyroxinsubstitusjon mellom ulike grupper ble evaluert med Chi-Square test.

En p-verdi  $< 0,05$  ble regnet som statistisk signifikant.

## 4. Resultater

Antall pasienter som hadde fått radiojodbehandling mot hyperthyreose i regi av Medisinsk Poliklinikk fra og med januar 1995 til nov -01 var 286.

Antall pasienter som ble ekskludert, og årsaken til dette var som følger:

Personer som

- fikk radiojodbehandling etter november 2001; 51 personer.
- ble behandlet for reduksjon av struma, cancer thyreoidea eller thyreoiditt, eller som hadde usikker diagnose før behandling; 8 personer.
- ikke hadde journalopplysninger med tanke på radiojodbehandling; 29 personer.
- ikke hadde tilgjengelig journal; 31 personer.
- ikke hadde tilgjengelig opplysninger om stoffskifteprøver; 3 personer.
- var født før 010123; 21 personer.
- var alvorlig syke eller døde; 10 personer.
- ikke lenger befant seg i landet eller hadde ukjent adresse; 4 personer.
- brukte cordarone; 1 person.

131 pasienter ble altså inkludert i studien.

118 personer svarte på tilsendt spørreskjema.

### 4.1. Årsaks- og kjønnsfordeling.

Antall pasienter som ble inkludert i undersøkelsen var 131. Årsaksfordeling og kjønnsfordeling for de ulike årsakene sees i tabell 1.

Tabell 1. Tabellen viser fordeling av antall pasienter og andel i prosent for ulike årsaker til hyperthyreose blant pasientene i undersøkelsen, samt kjønnsfordeling for de ulike diagnosene. 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Mann		Kvinne		Total	
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent
Årsak 1	14	16	74	84	88	67
2	3	9	31	91	34	26
3			9	100	9	7
Total	17	13	114	87	131	100

## 4.2. Aldersfordeling.

Alderen på pasientene med de ulike diagnosene ved undersøkelsestidspunktet, d.v.s. i 2003, var som vist i tabell 2.

Tabell 2. Viser antall pasienter med de ulike diagnosene, samt deres alder gitt i median, maksimum og minimum i 2003. Delt i kjønn. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Alder							
	Menn				Kvinner			
	Antall	Median	Maks	Min	Antall	Median	Maks	Min
Årsak 1	14	44,5	65,0	23,0	74	52,5	78,0	31,0
2	3	69,0	74,0	64,0	31	62,0	76,0	25,0
3					9	64,0	79,0	54,0

## 4.3. Registrerte stoffskifteverdier

De siste registrerte verdier av fritt T4 og TSH før behandling med radiojod, var som vist i tabell 3. Dersom den siste registrerte verdi var målt mer enn 6 uker før behandlingen, ble verdien utelatt.

Tabell 3. Viser antall pasienter med de ulike diagnosene, og gjennomsnittlig verdi av fritt T4 og TSH, samt standardavvik, fordelt på de ulike diagnosene.

	Fritt T4 (pmol/l)			TSH (mU/l)		
	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik
Årsak 1	88	39,9	17,3	88	0,0	0,3
2	34	22,4	12,3	34	0,1	0,2
3	9	15,3	2,6	9	0,0	0,0

Verdier for TSH og fritt T4 for de ulike diagnosegruppene gjennom det første året etter radiojodbehandling var som vist i tabell 4.

Tabell 4. Viser median, maksimum og minimum for den høyeste TSH-verdien og laveste fritt T4-verdien målt gjennom det første året etter radiojod for de ulike diagnosegruppene. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Max TSH 1. år			Min fT4 1. år		
	Median	Maksimum	Minimum	Median	Maksimum	Minimum
Årsak 1	2,63	58,23	0,00	10	49	2
2	3,68	62,90	0,00	9	17	2
3	2,98	65,40	0,00	10	12	4

For Graves sykdom, er det i tabell 5 og 6 vist frekvensen av ulike TSH- og fritt T4-verdier registrert det første året etter radiojod.

Tabell 5. Viser hvor mange pasienter som hadde en viss maksimums TSH-verdi (mU/l) det første året etter radiojodbehandling. TSH-verdiene er delt i følgende grupper: a) < 0,05, b) 0,05-4,00, c) 4,01-10,00, d) 10,01-20,00 og e) > 20,00. Det sees også hvor mange prosent dette utgjør av antall pasienter som hadde fått registrert en slik verdi, samt kumulativ prosent. Bare for Graves sykdom.

	Frekvens	Prosent	Kumulativ prosent
Max TSH <0,05	12	14,3	14,3
0,05-4,00	37	44,0	58,3
4,01-10,00	14	16,7	75,0
10,01-20,00	8	9,5	84,5
>20,00	13	15,5	100
Total	84		

Tabell 6. Viser hvor mange pasienter som hadde en viss minimums fT4-verdi (pmol/l) det første året etter radiojodbehandling. T4-verdiene er delt i følgende grupper: a) 0-10, b) 11-15, c) 16-26, d) 27-49. Det sees også hvor mange prosent dette utgjør av antall pasienter som hadde fått registrert en slik verdi, samt kumulativ prosent. Bare for Graves sykdom.

	Frekvens	Prosent	Kumulativ prosent
Min fT4 a) 0-10	44	52,4	52,4
b) 11-15	35	41,7	94,1
c) 16-26	4	4,8	98,9
d) 27-49	1	1,1	100
Total	84	100	

For de ulike diagnosegruppene og samlet er det i tabell 7-11 vist antall måneder som var vurderbare, samt antall måneder av de vurderbare der pasientene hadde normalt, høyt, lavt og veldig lavt stoffskifte fra det var gått ett år etter radiojodbehandling. Antall måneder er gitt i verdier for gjennomsnitt, da median-, maksimum- og minimumsverdier sier lite om disse forholdene. Dette fordi sistnevnte verdier gir veldig mange resultater som null måneder som median- eller minimumsverdi for pasientene. Antall måneder vurderbart er her definert som antall måneder fra og med ett år etter radiojodbehandling ble gitt, til den siste stoffskifteprøven som er registrert i studien minus intervaller på 18 måneder eller mer der det ikke er registrert stoffskifteprøver. Vurdering av stoffskiftet er gjort etter følgende definisjoner: Normalt stoffskifte = TSH 0,05-4,0 mU/l. Høyt stoffskifte = TSH < 0,05 mU/l. Lavt stoffskifte = TSH 4,01-10,0 mU/l. Veldig lavt stoffskifte = TSH > 10,0 mU/l.

Tabell 7. Viser antall pasienter med de ulike diagnosene, samt antall vurderbare måneder hos pasienter med de ulike diagnosene angitt som gjennomsnitt. Også angitt standardavvik. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Antall pasienter	Måneder vurderbart	
		Gjennomsnitt	St.avvik
Årsak 1	88	16,5	13,7
2	34	19,3	15,2
3	9	12,9	11,1

Tabell 8. Viser antall måneder der pasientene med ulike diagnoser hadde normalt stoffskifte fra det var gått ett år etter radiojod. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Måneder med normalt stoffskifte	
	Gjennomsnitt	St.avvik
Årsak 1	11,5	12,0
2	16,1	13,1
3	14,2	16,2

Tabell 9. Viser antall måneder der pasientene med ulike diagnoser hadde høyt stoffskifte fra det var gått ett år etter radiojod. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Måneder med høyt stoffskifte	
	Gjennomsnitt	St.avvik
Årsak 1	3,5	6,6
2	2,3	5,7
3	0,4	1,3

Tabell 10. Viser antall måneder der pasientene med ulike diagnoser hadde lavt og veldig lavt stoffskifte fra det var gått ett år etter radiojod. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Måneder med lavt stoffskifte		Måneder med veldig lavt stoffskifte	
	Gjennomsnitt	St.avvik	Gjennomsnitt	St.avvik
Årsak 1	0,8	2,3	0,8	2,4
2	0,9	2,6	0,0	0,0
3	0,6	1,3	0,5	1,5

Tabell 11. Viser antall måneder der en samlet pasientgruppe hadde høyt, lavt eller veldig lavt stoffskifte fra det var gått ett år etter radiojod.

Stoffskifte					
Høyt		Lavt		Veldig lavt	
Gjennomsnitt	St.avvik	Gjennomsnitt	St.avvik	Gjennomsnitt	St.avvik
3,0	6,2	0,8	2,3	0,5	2,0

Det ble registrert hvilke stoffskifteverdier pasientene hadde på omtrent samme tid som de svarte på utsendte spørreskjemaer. Dette er vist i tabellene 12-14. Stoffskifteprøvene som er presentert er dels hentet fra PAS. Dette gjelder for de pasientene der slik verdi var registrert etter 31.05.02. Dels er verdiene tatt fra de nye stoffskifteprøvene pasientene tok etter tilsendt blodprøverekvisisjon. Dette gjelder for de pasientene som ikke hadde relativt nye verdier registrert i PAS, d.v.s. etter 31.05.02. Alle verdiene er presentert som median, maksimum og minimum av samlet materiale.



Tabell 12. Viser hvilke stoffskifteverdier pasientene i de ulike diagnosegruppene hadde på omtrent samme tid som de svarte på spørreskjemaene, med resultatene angitt i median, maksimum og minimum. Årsaker: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	fT4 relatert til sp.skj. (pmol/l)			TSH relatert til sp.skj. (mU/l)		
	Median	Maksimum	Minimum	Median	Maksimum	Minimum
Årsak 1	18	58	9	0,84	19,45	0,00
2	17	24	10	1,25	4,91	0,00
3	16	20	10	1,56	14,60	0,00

Tabell 13. Viser hvilke fritt T4-verdier pasientene hadde på omtrent samme tid som de svarte på spørreskjemaene, med resultatene gitt som antall pasienter som hadde en viss fT4-verdi, samt hvor mange prosent dette utgjør av alle pasientene som hadde fått registrert en slik verdi og kumulativ prosent. fT4-verdiene er delt i følgende grupper: a)0-8, b)9-15, c)16-26, d)27-30, e)31-58 pmol/l.

	Frekvens	Prosent	Kumulativ prosent
fT4 a) 0-8	0	0,0	0
b) 9-15	33	27,1	27,1
c) 16-26	82	67,2	94,3
d) 27-30	5	4,1	98,4
e) 31-58	2	1,6	100
Total	122	100	

Tabell 14. Viser hvilke TSH- verdier pasientene hadde på omtrent samme tid som de svarte på spørreskjemaene, med resultatene gitt som antall pasienter som hadde en viss TSH-verdi, samt hvor mange prosent dette utgjør av alle pasientene som hadde fått registrert en slik verdi og kumulativ prosent. TSH-verdiene er delt i følgende grupper: a)<0,05, b)0,05-0,19, c)0,20-1,59, d)1,60-4,00, e)4,01-10,00, f)10,01-20,00 mU/l.

	Frekvens	Prosent	Kumulativ prosent
TSH a) <0,05	14	11,4	11,4
b) 0,05-0,19	11	8,9	20,3
c) 0,20-1,59	50	40,7	61,0
d) 1,60-4,00	30	24,4	85,4
e) 4,01-10,00	12	9,7	95,1
f) 10,01-20,00	6	4,9	100,0
Total	123	100,0	

#### 4.4. Tyreostatika

Andel av pasientene som ifølge journalene hadde brukt Neo-Mercazole eller Thiouracil før eller etter radiojodbehandling sees i tabell 15 og 16. Når det gjelder bruk før radiojod er det bare de pasientene som hadde brukt disse medikamentene inntil ett år før radiojod, som ble registrert som brukere. De resterende ble registrert som ikke brukere av medikamentene.

Tabell 15. Viser andel pasienter med de ulike diagnosene som hadde brukt tyreostatika før radiojodbehandling. Ang. tyreostatika: 1= har fått, 2= har ikke fått, 3= det manglet opplysninger om det aktuelle i journalen. Ang. årsak: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Tyreostatika før radiojod						
	1		2		3		Total
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall
Årsak 1	24	27,5	62	70,5	2	2	88
2	2	6	31	91	1	3	34
3	1	11	8	89			9
Total	27	21	101	77	3	2	131

Tabell 16. Viser andel pasienter med de ulike diagnosene som hadde brukt tyreostatika etter radiojodbehandling. Ang. tyreostatika: 1= har fått, 2= har ikke fått, 3= det manglet opplysninger om det aktuelle i journalen. Ang. årsak: 1= Graves sykdom, 2= toksisk adenom, 3= knutestruma.

	Tyreostatika etter radiojod						
	1		2		3		Total
	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall	Prosent	Antall
Årsak 1	1	1	83	94,5	4	4,5	88
2			31	91	3	9	34
3	1	11	8	89			9
Total	2	1,5	122	93	7	5,5	131

#### 4.5. Ophtalmopati

Av pasientene med Graves sykdom, var det i journalen angitt ophtalmopati i form av exophtalmus hos 16 %. I journalene til 53,5 % av disse pasientene manglet slike opplysninger. Hos pasienter med toksisk adenom var andelen 3 %, mens det for pasienter med knutestruma, ifølge journalen, ikke var noen som hadde slike funn.

#### 4.6. Oppfølging av pasientene

Trenden for antall stoffskifteprøver som var registrert per pasient i løpet av det første året etter radiojod og deretter vises i tabell 17 og 18.

Tabell 17. Viser, inndelt for de ulike diagnosene, median, maksimum og minimum antall stoffskifteprøver. Også angitt standardavvik.

	Antall prøver 1. år			Antall prøver deretter		
	Median	Maksimum	Minimum	Median	Maksimum	Minimum
Årsak 1	7	22	0	3	17	1
2	8	14	0	4	15	0
3	9	17	3	3	8	1

Tabell 18. Viser median, maksimum og minimum antall stoffskifteprøver første året etter radiojod. Viser også antall måneder som hadde gått fra pasientene fikk radiojod, til siste stoffskifteprøve som ble registrert i forbindelse med undersøkelsen.

	Total tid			Antall prøver 1. år		
	Median	Maksimum	Minimum	Median	Maksimum	Minimum
Alle diagnoser	32	60	10	7	22	0

Når det gjelder hyppigheten for kontroller av stoffskiftet fant en, ut fra pasientenes egne angivelser på spørreskjemaene, at pasientene i gjennomsnitt gikk til kontroll 2 ganger per år. I tabell 19 ser en hvordan hyppigheten av kontroller varierte med nivå på stoffskiftet.

Tabell 19. Viser, inndelt i grupper avhengig av TSH-verdi på svartidspunktet, hvor ofte pasientene anga på spørreskjemaene at de gikk til kontroll hos lege pga stoffskiftet. Tallene angir antall pasienter med en viss TSH-verdi (mU/l) som kontrollerte stoffskiftet inntil en gang, mellom 1 og 2 ganger og mer enn 2 ganger per år.

	Antall kontroller per år		
	Inntil 1	Mellom 1 og 2	Flere enn 2
TSH <0,05	4	5	3
0,05-4,0	16	25	42
>4,0	5	5	6
Total	25	35	51

#### 4.7. Svar på spørreskjema

Resultatene av pasientenes svar på tilsendte spørreskjema (se vedlegg 2) sees i tabell 20, der det også er vist hvordan svarene var fordelt mellom pasienter med ulike TSH-verdier som pasientene hadde da de besvarte spørreskjemaene.

Tabell 20. Viser, for spørsmål 1,2 og 6-20, andel pasienter som svarte ja på det aktuelle spørsmålet. Tabellen viser også hvor stor andel av pasientene i ulike TSH-grupper som svarte ja på spørsmålene. TSH-verdiene er her delt i 3 grupper som vist i tabellen, og pasientene er fordelt på disse gruppene etter hvilke verdier de hadde relatert til tidspunktet for besvarelsen av skjemaene. Alle resultatene er gitt i prosenter, og bare de pasientene som hadde besvart spørsmålet og også hadde en TSH-verdi relatert til spørreskjemaet er tatt med i beregningene.

	Andel som svarte ja på spm (%)	TSH-verdi (mU/l)		
		<0,05	0,05-4,00	4,01-100,00
Spm 1	62	76,9	59,3	66,7
2	90	100	89,7	83,3
6	52	50	52,9	50
7	41	38,5	40,7	44,4
8	61	61,5	60,9	61,1
9	38	38,5	36,0	44,4
10	45	23,0	49,4	38,9
11	27	53,8	21,2	33,3
12	25	15,4	25,6	29,4
13	15	23,1	17,2	0,0
14	43	41,7	48,8	16,7
15	38	46,2	35,6	44,4
16	77	84,6	75,9	77,8
17	46	46,2	47,1	41,2
18	38	46,2	37,9	35,3
19	26	15,4	29,8	16,7
20	67	69,2	67,8	61,1

Basert på spørsmål 1 og 6-20 på spørreskjemaet (se vedlegg 2) ble det konstruert to grupper av symptomer (se vedlegg 6). Den ene gruppen inneholder symptomer som er typisk for hyperthyreose, mens den andre gruppen omfatter symptomer som er typiske ved hypothyreose. For hvert spørsmål pasientene besvarte med ja, fikk de ett poeng. Til sammen utgjorde disse poengene en pasients hyperthyreose- og hypothyreosesum.

I tabell 21 og 22 kan det sees hvilken hyperthyreose- og hypothyreosesum pasienter hadde, sammenliknet med deres TSH- og fritt T4-verdier på svartidspunktet.

*Tabell 21. Viser antall pasienter som hører til i de ulike gruppene med angitte TSH-verdier (mU/l), samt hvilken gjennomsnittlig hyper- og hypothyreosesum disse pasientene hadde. Viser også standardavvik.*

	Hyperthyreosesum			Hypothyreosesum		
	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik
TSH <0,05	14	3,5	1,9	14	4,1	2,5
0,05-4,00	91	3,3	1,8	91	4,2	2,3
4,01-100	18	3,2	1,8	18	3,9	2,4

*Tabell 22. Viser antall pasienter som hører til i de ulike gruppene med angitte fT4-verdier (pmol/l), samt hvilken gjennomsnittlig hyper- og hypothyreosesum disse pasientene hadde. Viser også standardavvik.*

	Hyperthyreosesum			Hypothyreosesum		
	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik	Antall	Gjennomsnitt	St.avvik
fT4 9-15	33	3,2	1,8	33	4,1	2,3
16-19	57	3,1	1,9	57	4,0	2,5
20-58	32	3,8	1,6	32	4,4	2,2

#### **4.8. Sammenheng mellom stoffskifteverdier og symptomer**

I tabell 23 kan det sees hvilken sammenheng som eventuelt fantes mellom gjennomsnittlige fritt T4 og TSH-verdier hos pasientene og gjennomsnittlige hyper- og hypothyreosesummer på det tidspunktet de besvarte spørreskjemaene.

*Tabell 23. Viser beregninger, ved hjelp av Pearsons korrelasjonskoeffisient, på eventuelle sammenhenger mellom hvilke gjennomsnittlige fritt T4 (pmol/l) og TSH-verdier (mU/l) pasientene hadde og hvilke gjennomsnittlige hyper- og hypothyreosesummer de hadde. Sig. = signifikans, N = antall pasienter.*

		Hypersum	Hyposum
fT4 sp.skj.	Pearson Correlation	0,257	0,102
	Sig. (2-tailed)	0,006	0,261
	N	112	0,122
TSH sp.skj.	Pearson Correlation	-0,009	-0,085
	Sig. (2-tailed)	0,925	0,352
	N	113	123

#### 4.9. Bruk av thyroxin-substitusjon

I tabell 24 kan det sees hvilken andel av pasienter med ulike diagnoser som anga at de brukte thyroxin-substitusjon. Hvilken gjennomsnittlig dose pasientene brukte kan sees i tabell 25.

*Tabell 24. Viser hvilken andel, i prosent, av pasientene i de ulike diagnosegruppene som anga at de brukte thyroxin-substitusjon. Viser også andel av alle pasientene samlet som sto på substitusjon.*

	Diagnose			Total (%)
	Graves (%)	Toksisk adenom (%)	Knutestruma (%)	
Thyroxin subst. Ja	97,4	78,1	66,7	89,8
Nei	2,6	21,9	33,3	10,2

For forskjell i thyroxinsubst. mellom gruppene;  $p < 0,001$ .

*Tabell 25. Viser antall pasienter i hver gruppe med ulike TSH-verdier, samt hvilken gjennomsnittlig dose thyroxin pasientene i de ulike gruppene, på omtrent samme tidspunkt, sto på.*

	Antall pasienter	Thyroxindose (mg)	
		Gjennomsnitt	St.avvik
TSH <0,05	13	0,138	0,087
0,05-4,00	78	0,109	0,060
4,01-100	14	0,085	0,036

For lineær trend;  $p = 0,027$ .

## 5. Diskusjon

De fleste pasientene som hadde fått behandling med radiojod, 67 %, hadde diagnosen Graves sykdom. Dette var som ventet, da radiojod er en populær behandlingsmetode for denne sykdommen, samt at det er den langt vanligste diagnosen blant pasienter med hyperthyreoidisme. Enkelte kilder angir at omtrent 80 % av pasienter med hyperthyreoidisme har denne diagnosen (9).

Kvinner utgjorde 87 % av de inkluderte i studien. Dette er nok delvis et resultat av at kvinner, som ved andre autoimmune sykdommer, er mest utsatt for å få Graves sykdom.

Alderen ved tidspunktet for undersøkelsen på pasientene i studien var mellom 23 og 79 år. Også blant kvinner var der pasienter som var relativt unge, altså i fertil alder. En kunne i slike tilfeller risikere graviditet i behandlingsperioden, og graviditet må alltid utelukkes før eventuell behandling. Radiojod kan skade fosterets thyreoidea, noe som igjen kan gi store utviklingsanomalier. Kvinner i fertil alder bør bruke prevensjon i noen måneder etter behandling, og i så tilfelle er radiojod et bedre alternativ enn behandling med karbimazol eller propylthiouracil som må brukes kontinuerlig. Slik farmakologisk behandling ville måtte overvåkes nøye gjennom hele svangerskapet, da medikamentene kan ha suppresserende effekt på fosterets thyreoideafunksjon. Der er ingen indikasjon for at radiojodbehandling i særlig grad påvirker utkommet av senere graviditeter. (6)

Den yngste pasienten i studien var altså 23 år. Mange behandlingssteder gir ikke radiojod til pasienter under 25 år, da det er usikkerhet om hvorvidt behandlingen kan gi økt risiko for thyreoideacancer dersom den gis til yngre personer (7). Thyreoidea er vist å være veldig sensitiv overfor strålingsskader hos barn, og blant annet etter Chernobyl-ulykken ble det påvist en dramatisk økning i insidens av thyreoideacancer hos barn som ble utsatt. Det er i flere studier også påvist økt risiko for thyreoideacancer ved lave doser gammastråling hos de som blir utsatt i lav alder, og denne risikoen reduseres med økende alder (8).

Radiojodbehandling gis derfor ikke til barn i Norge, mens retningslinjer for hyperthyreose publisert av American Thyroid Association ikke inkluderer lav alder som en kontraindikasjon mot radiojod. (6)

Personer over 80 år var ekskludert fra studien.

Før radiojodbehandlingen hadde pasienter med Graves sykdom en gjennomsnittlig verdi for fritt T4 på 39,9, mens det for pasienter med toksisk adenom eller knutestruma var mye lavere

med hhv fT4 på 22,4 og 15,3. Dette er et forventet resultat, og et uttrykk for at pasienter med Graves sykdom har et mer svingende forløp av sykdommen, med perioder med rask stigning av stoffskiftet avløst av perioder med tilnærmet normalisering. De kan derfor risikere å være ganske langt kommet i sin sykdom før de får en diagnose. Pasienter med toksisk adenom eller knutestruma, derimot, har en mer gradvis og jevn utvikling av sykdommen, slik at de fanges opp mens stoffskiftet fortsatt er forholdsvis lavt.

Det er, særlig ved Graves sykdom, ønskelig at pasientene får thyroxinsubstitusjon tidnok for å unngå de negative effektene, både på livskvalitet og fysiologisk, av hypothyreose som oftest følger etter radiojodbehandling.

Ved Graves sykdom var medianen for den laveste fT4-verdien målt gjennom det første året etter behandling 10 pmol/l. 46,5 % av pasientene hadde et akseptabelt stoffskiftenivå med fT4 mellom 11 og 26 pmol/l da stoffskiftet var på det laveste. 52,4 % hadde lavt stoffskifte, med fT4-verdier på det laveste mellom 0 og 10 pmol/l. Tilsvarende var de høyeste TSH-verdiene det første året over 4,00 mU/l hos 41,7 % av pasientene med Graves sykdom.

Verdiene for fritt T4 kan, i en periode etter radiojodbehandling, være mer pålitelig som mål på om pasientene er hypothyreote enn TSH-verdien. Dette skyldes at TSH-verdien har vært supprimert under perioden med hyperthyreose før behandling, og det kan ta tid før denne stiger igjen ved normalisering av eller for lavt stoffskifte. Det er derfor flere pasienter som har for lav verdi av fritt T4, enn som har for høy verdi av TSH. Tidspunktet for når substitusjonsbehandling skal innsettes styres derfor etter verdien for fritt T4.

Det faktum at mange av pasientene hadde for lavt stoffskifte kan enten skyldes at thyroxinsubstitusjon ikke ble satt inn tidnok, eller at disse pasientene brukte for lav dose. I tillegg til alle subjektive plager pasientene kan oppleve ved hypothyreose, gir dette også økt risiko for en rekke sykdommer. Blant annet er det generelt akseptert at hypothyreose etter radiojodbehandling gir økt insidens av forverret opthalmopati ved Graves sykdom (6). Hypothyreose kan også gi alvorlige konsekvenser som for eksempel kardiomyopati og hjertesvikt, hyperkolesterolemi og hypertensjon med økt risiko for hjerte-kar-sykdom (2). Risikoen for slike konsekvenser er imidlertid avhengig av hvor lenge pasienten er hypothyreot.

Selv subklinisk hypothyreose kan muligens gi slike organskader over lengre tid (10), og innsetting av thyroxin substitusjonsbehandling bør ikke styres etter symptomer hos pasienten. Noen studier konkluderer med at thyroxinsubstitusjon bør settes inn selv før hypothyreose kan sees på biokjemiske tester ved Graves sykdom, da en vet at hypothyreose med stor



sannsynlighet vil utvikle seg etter hvert (11, 12). Dette etterstrebes også ved UNN, da substitusjonsbehandling, i alle fall hos pasienter med Graves sykdom, anbefales startet når fritt T4-verdi synker til 15 pmol/l.

Pasienter med Graves sykdom hadde et gjennomsnitt på 11,5 måneder med normalt stoffskifte, her definert som TSH-verdier mellom 0,05 og 4,00 mU/l, av et gjennomsnitt på 16,5 vurderbare måneder. Dette var fra og med ett år etter radiojodbehandlinga til undersøkelsens slutt. For pasienter med toksisk adenom var dette resultatet litt bedre, med 16,1 måneder med normalt stoffskifte av 19,3 måneder vurderbart (gjennomsnitt). Pasienter med knutestruma hadde best resultater med en gjennomsnittlig verdi på 14,2 måneder med normalt stoffskifte av 12,9 vurderbare måneder, også dette gjennomsnitt.

Dette var som forventet, da pasienter med Graves sykdom er mer utsatt for å få residiv av hyperthyreosen enn pasienter med toksisk adenom eller knutestruma, og det er også vist større insidens av hypothyreose etter radiojodbehandling ved Graves sykdom enn ved de andre diagnosene (13). Dette gjør at det er svært viktig med tett oppfølging av pasientene med Graves sykdom. I tillegg kommer den faktor at pasienter med toksisk adenom eller knutestruma har større mulighet for å bli euthyreote etter radiojodbehandling. Det er forøvrig også vist at hypothyreose kan oppstå lenge etter behandlinga, opptil 10 år etter, og det er derfor nødvendig med oppfølging i lang tid. (13)

Det var et gjennomsnitt på bare 3 måneder med høyt stoffskifte, her definert som TSH < 0,05 mU/l, for en samlet pasientgruppe i undersøkelsen. Dette er tilfredsstillende, da det tyder på at de fleste pasientene har fått en mengde med radiojod som var tilstrekkelig for å hindre residiv av hyperthyreosen. En del av disse pasientene med for høyt stoffskifte står på for høy dose thyroxin, og det er derfor ikke mulig i denne undersøkelsen å gi et nøyaktig tall for antall pasienter med residiv. Det er, både for pasientens ve og vel, og ut fra et samfunnsøkonomisk perspektiv ønskelig at behandlingen med radiojod gis i en så stor dose at en hindrer residiv. Samtidig skal en ikke gi for stor dose for å unngå større strålingspåvirkning enn nødvendig, samt at noen av pasientene slik kan unngå hypothyreose.

Resultatene for de ulike diagnosegruppene mht antall måneder med lavt stoffskifte var ganske like. For en samlet pasientgruppe var det gjennomsnittlig en forholdsvis kort periode med lavt og veldig lavt stoffskifte, og dette er isolert sett et tilfredsstillende resultat. Risikoen for alvorlige sykdommer i andre organsystemer som følge av hypothyreose, som nevnt ovenfor, er i høy grad avhengig av hvor lang tid hypothyreosen får stå, og det er derfor viktig at den

blir korrigert raskt. En kort periode som det her er snakk om, vil ikke gi så alvorlige konsekvenser som for eksempel kardiomyopati og hjertesvikt.

27,5 % av pasientene med Graves sykdom hadde fått Neo-Mercazole eller Thiouracil fram til ett år før radiojodbehandlingen, mens tallene for pasienter med toksisk adenom og knutestruma var henholdsvis 6 og 11 %. Dette tyder på at det er vanligere å gi radiojod som førstevalg av behandling til pasienter med toksisk adenom eller knutestruma. Muligens skyldes dette at disse pasientene har en reell mulighet til å bli euthyreote etter radiojodbehandling, og at det derfor både for pasient og behandler er et populært alternativ. Pasienter med Graves sykdom har som nevnt tidligere en fare for å få forverret en ophtalmopati etter radiojodbehandling, og mange vil nok, blant annet av denne grunn, prøve andre behandlingsalternativer først. Det er imidlertid i en studie vist at det var 51 % residiv av hyperthyreose etter behandling med tyreostatika for Graves sykdom (13), og det ville muligens være et bedre valg å gå direkte på radiojodbehandling.

Noen pasienter kan få løslatt store mengder thyreoideahormoner etter behandling med radiojod, en såkalt "thyroid storm", og dette kan gi forverring av hyperthyreosesymptomer. Hos noen pasienter, for eksempel hos eldre pasienter med hjertesykdom eller annen alvorlig sykdom, kan det derfor være indisert med forbehandling med tyreostatika for å redusere mengden av lagrede thyreoideahormoner (6). Antithyreoide medikamenter har en immunosuppressiv effekt, og kunne teoretisk også beskytte mot ophtalmopati (7).

Etter radiojodbehandlingen var det registrert i journalene at 1 % av pasientene med Graves sykdom brukte tyreostatika. Dette er et tilfredsstillende lavt antall, da det kan tyde på at mange av pasientene med høyt stoffskifte etter radiojodbehandlingen står på for høy dose av thyroxin i motsetning til å ha fått residiv av sykdommen.

Det er for øvrig like viktig å unngå hyperthyreose som hypothyreose, da også for høyt stoffskifte kan gi økt risiko for alvorlige sykdommer. Dette gjelder blant annet negativ virkning på hjertet da en kan få hjertesvikt på grunn av for høyt driv, og osteoporose.

Oppfølgingen med tanke på antall registrerte stoffskifteprøver var nokså lik for de ulike pasientgruppene, delt etter hvilken diagnose de hadde. Medianen for en samlet pasientgruppe lå på 7 målinger det første året etter behandlingen, og 3 målinger av stoffskiftet fra og med ett år etter behandlingen til siste registrerte prøve. Medianen for det antall måneder som hadde gått fra de fikk radiojod og til undersøkelsestidspunktet var 32 måneder, så pasientene hadde en median på ca 2 målinger av stoffskiftet per år etter behandlingen. Det er naturlig at

hyppigheten av målinger reduseres etter at stoffskiftet har stabilisert seg, både med tanke på at de har fått full effekt av radiojod, samt at de er noenlunde riktig innstilt når det gjelder dosering av thyroxin.

Antall registrerte stoffskifteprøver i studien er nok for lavt i forhold til den reelle frekvensen for målinger, da mange pasienter kontrollerer stoffskiftet hos egen lege eller ved sitt lokale sykehus, og derfor ikke blir registrert i systemet ved UNN. Det er likevel forventet at forholdet mellom de ulike pasientgruppene er reelt, da det kan antas å være tilfeldig hvilke diagnoser pasienter har som kontrolleres på ulike steder.

På undersøkelsestidspunktet anga pasientene via svar på spørreskjemaet at de kontrollerte stoffskiftet ca 2 ganger per år som gjennomsnitt av alle besvarelser. Når en ser på hyppighet av kontroller i forhold til hvilken TSH-verdi pasientene hadde på undersøkelsestidspunktet, ville en kanskje håpe at de som hadde unormale verdier av stoffskiftet ble kontrollert hyppigst, da disse pasientene har det største behovet. Undersøkelsen viste imidlertid at 50,6 % av pasientene med forholdsvis normalt stoffskifte (TSH-verdi fra 0,05-4,00 mU/l) gikk til kontroll mer enn to ganger per år, mens hhv 25 % og 37,5 % av pasientene med høyt stoffskifte (TSH<0,05 mU/l) og lavt stoffskifte (TSH>4,00mU/l) kontrollerte stoffskiftet så hyppig. Kanskje gjenspeiler dette at mange pasienter er godt innstilt på thyroxindosering nettopp på grunn av hyppige kontroller.

45,9 % av pasientene fikk kontrollert stoffskiftet mer enn 2 ganger per år, og 82,4 % av disse hadde akseptabel TSH-verdi mellom 0,05 og 4,00 mU/l. Blant pasientene som hadde stoffskiftekontroll mellom 1 og 2 ganger i året, og inntil 1 gang per år, var andelen av pasienter med forholdsvis normalt stoffskifte mindre, hhv 71,4 % og 64 %. Dette tyder på at stoffskiftekontroller bør, hos storparten av pasientene, foretas hyppigere enn 2 ganger per år for å unngå hyper- eller hypothyreose.

Ved tidspunktet for besvarelse av spørreskjemaene, hadde 11,4 % av en samlet pasientgruppe TSH < 0,05 mU/l, noe som mest sannsynlig skyldes for høy dosering av thyroxin, eller eventuelt residiv av sykdommen som i utgangspunktet ga hyperthyreose.

74 % hadde en akseptabel TSH-verdi (TSH 0,05-4,00 mU/l), mens 14,6 % hadde TSH-verdi som tydet på lavt eller veldig lavt stoffskifte (hhv TSH 4,01-10,00 mU/l og TSH >10,00 mU/l). Dette skyldes mest sannsynlig for lav dosering av thyroxin. Dette må kunne sies å være for dårlige resultater med tanke på oppfølgingen av pasientene, da en må kunne forvente at de aller fleste skal ha en TSH-verdi mellom 0,05 og 4,00 mU/l.

Ved hjelp av Pearsons korrelasjonskoeffisient ble det regnet på om det var sammenheng mellom hvilke gjennomsnittlige fritt T4 og TSH-verdier pasientene hadde og hvilke gjennomsnittlige hyper- og hypothyreosesummer de hadde. Det var signifikant korrelasjon mellom gjennomsnittlig hyperthyreosesum (dvs summen av typiske symptomer for hyperthyreose) og verdi av fritt T4,  $p=0,006$ . Altså var det sammenheng mellom det å ha høy verdi av fritt T4 og antall typiske symptomer for hyperthyreose en presenterte i spørreskjemaet. Signifikansen i denne korrelasjonen skyldtes i stor grad den ene pasienten som hadde en fritt T4-verdi på 58 pmol/l ved undersøkelsestidspunktet. De samme beregningene etter å ha utelukket denne pasienten ga likevel en trend i sammenhengen, men korrelasjonen var ikke lenger signifikant,  $p=0,07$ .

For de andre variablene, hypothyreosesum og TSH- eller fritt T4-verdi, fant en ikke signifikante korrelasjoner.

Dette tyder på at pasientene hadde biokjemisk stor forskjell i stoffskifteverdier, men liten forskjell i symptomangivelse. Hvilke typer symptomer pasientene opplevde å ha, samsvarte i liten grad med de symptomer en skulle forvente at de hadde ut fra stoffskifteverdier. Det er derfor viktig at start og dosering av thyroxinsubstitusjon styres etter biokjemiske verdier av stoffskiftet, i tillegg til symptomene pasientene presenterer.

Når det gjelder bruk av thyroxinsubstitusjon, anga 97,4 % av pasientene med Graves sykdom at de brukte thyroxin, mens tallene for pasienter med toksisk adenom og knutestruma var hhv 78,1 % og 66,7 %. Dette er en signifikant forskjell,  $p<0,001$ . For Graves sykdom samsvarer dette godt med resultatet i andre studier (11), mens tallet for knutestruma og toksisk adenom er noe høyt i denne studien.

Det er forventet at pasienter med Graves sykdom oftere har behov for thyroxinsubstitusjon enn pasienter med toksisk adenom eller knutestruma, da radiojod vil konsentreres i aktive knuter. Mindre aktive deler av thyreoidea kan derfor gjenoppta sin funksjon etter behandlingen. Effekten av radiojod vil fordeles ujevnt i thyreoidea, og dette kan muligens også forklare hvorfor pasienter med toksisk adenom eller knutestruma trenger gjennomsnittlig lavere dose av thyroxin enn pasienter med Graves sykdom. (11)

Pasientene med for høyt stoffskifte, her definert som  $TSH<0,05$ , anga å stå på thyroxindoser som i gjennomsnitt var større enn dosene brukt av pasienter med normalt eller for lavt stoffskifte. Det ble påvist en lineær trend med signifikant reduksjon av thyroxindose ved

stigende TSH-nivå ( $p=0,027$ ). Dette kan tyde på at problemene med høyt stoffskifte hos mange av pasientene skyldes feil dosering av thyroxin, heller enn residiv av sykdommen. Dette støtter tidligere antagelser.

## 6. Konklusjon

Undersøkelsen har vist at det er rom for forbedringer når det gjelder oppfølgingen av pasienter, da forholdsvis mange pasienter var åpenbart hypothyreote etter radiojodbehandling og ikke hadde fått substitusjonsbehandling i tide, eller var for lavt doserte når substitusjonen var innsatt.

Også en del pasienter var hyperthyreote, de fleste sannsynligvis på grunn av for høy dosering av thyroxin, og til sammen ca ¼ av pasientene hadde ikke korrekt substitusjon ved undersøkelsestidspunktet.

Mer tilfredsstillende var det at pasientene så ut til å bli korrigert relativt raskt etter en periode med gale stoffskifteverdier, da de i gjennomsnitt hadde ganske korte perioder med høyt eller lavt stoffskifte.

Det var liten sammenheng mellom symptomene pasientene presenterte og de målte verdiene av TSH og fritt T4. Det er derfor viktig at start og dosering av thyroxinsubstitusjon styres etter biokjemiske verdier av stoffskiftet, i tillegg til symptomene pasientene presenterer.

## 8. Referanser

- (1) Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C og Schleusener H. Treatment of Graves` Hyperthyroidism with Radioiodine: Results of a Prospective Randomized Study. *Thyroid* 1997; 7: 247-251.
- (2) McPhee S J, Lingappa V R, Ganong W F, Lange J D. Pathophysiology of disease. An Introduction to Clinical Medicine. USA: Lange/McGraw-Hill, 2000.
- (3) Rang H P, Dale M M, Ritter J M. Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
- (4) Simonsen T, Aarbakke J. Illustrert farmakologi. Bergen: Fagbokforlaget, 1998.
- (5) Lorentzen I, Bendixen G, Hansen N E. Medicinsk Kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1999.
- (6) Kaplan M K, Meier D A, Dworkin H J. Treatment of Hyperthyroidism with Radioactive Iodine. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1998; 27: 205-223.
- (7) Wartofsky L. Radioiodine Therapy for Graves` Disease: Case Selection and Restrictions Recommended to Patients in North America. *Thyroid* 1997; 7: 213-216.
- (8) Hall P, Holm L E. Late Consequences of Radioiodine for Diagnosis and Therapy in Sweden. *Thyroid* 1997; 7: 205-208.
- (9) Nussey S S, Whitehead S A: Endocrinology, an Integrated Approach. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=endocrin.box.302](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=endocrin.box.302) (10.09.2004).
- (10) Jorde R. "Subklinisk" thyreoideasykdom. *Tidsskrift for Den norske lægeforening* 2002; 122: 938-940.
- (11) Berg G, Michanek A, Holmberg E og Nystrøm E. *Journal of Internal Medicine* 1996; 239: 165-171.

(12) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves` opthalmopathy after radioiodine treatment? Eur J Endocrinol 1994; 130: 494-497.

(13) Berglund J, Christensen S B, Dymling J F, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmø during the period 1970-1974. Journal of Internal Medicine 1991; 229: 435-442.



## 9. Vedlegg

### Vedlegg nr 1

Oversikt over hvilke opplysninger som ble registrert fra journaler:

Navn, personnummer og adresse på pasienten.

Dato for radiojodbehandling.

Årsak til hyperthyreose.

Siste målte verdi av fritt T4 og korresponderende TSH før radiojodbehandling, og dato for denne målingen.

Om pasienten hadde fått Neo-Mercazole eller propylthiouracil før eller etter radiojodbehandling.

Om pasienten hadde tegn til exopthalmus før radiojodbehandling.

Om pasienten var alvorlig syk, og dermed skulle utelukkes fra studien.

Årsaken til eventuell utelukkelse fra studien ble også registrert.

## Vedlegg nr 2

### Spørreskjema til personer som er behandlet med radioaktivt jod for høyt stoffskifte:

Har du gått opp i vekt det siste året?	Ja	Nei
Bruker du Thyroxin tabletter?	Ja	Nei
Hvis ja, hvor mange tar du hver dag? .....		
Hva er styrken på disse tablettene? .....		
Hvor ofte får du kontrollert stoffskiftet hos din egen lege .....		
Har du lettere for å fryse enn andre?	Ja	Nei
Føler du deg rastløs?	Ja	Nei
Plages du med tørr hud?	Ja	Nei
Har du lettere for å svette enn andre?	Ja	Nei
Plages du av hjertebank?	Ja	Nei
Plages du med løs mage?	Ja	Nei
Har du lett for å skjelve på hendene?	Ja	Nei
Har du gått ned i vekt det siste året?	Ja	Nei
Synes du at neglene dine har lett for å brette?	Ja	Nei
Plages du med prikking i hender eller føtter?	Ja	Nei
Bli du fort sliten?	Ja	Nei
Må du kle deg varmere enn det andre gjør?	Ja	Nei
Plages du med muskelkramper?	Ja	Nei
Plages du med treg mage?	Ja	Nei
20. Følger du deg trett?	Ja	Nei
Navn.....	Dato.....	

### **Vedlegg nr 3**

#### Brev til pasienter som ble bedt om å ta nye blodprøver:

Kjære

På Universitetssykehuset i Nord Norge (tidligere Regionsykehuset i Tromsø) har vi i mange år brukt radioaktivt jod i behandling av høyt stoffskifte (thyreotoksikose). For at vi skal kunne gi best mulig behandling er det viktig for oss å vite hvordan det har gått med de som har fått slik behandling, hvilke stoffskifteprøver de nå har, hva slags medisiner de bruker og hvor ofte de går til kontroll hos egen lege.

I følge vårt arkiv er du blitt behandlet med radioaktivt jod for høyt stoffskifte. Det er i den anledning jeg nå skriver til deg og ber deg fylle ut vedlagte spørreskjema og returnere det i vedlagte frankerte konvolutt.

Jeg ber deg også om å ta en blodprøve på hvordan stoffskiftet er og har vedlagt en blodprøverekvisisjon.

Jeg ber deg ta med denne rekvisisjonen og gå til ditt vanlige legekantor for å få tatt blodprøven. Dersom du bor i Tromsø og det er mer praktisk for deg kan du ta blodprøven på Universitetssykehuset i "Blodprøvetagningen" som er like innefor hovedinngangen. Når jeg har fått svar på blodprøven vil både du og din egen lege få tilbakemelding om resultatet.

Med vennlig hilsen

Brev til pasienter som ikke trengte å ta nye blodprøver:

Kjære

På Universitetssykehuset i Nord Norge (tidligere Regionsykehuset i Tromsø) har vi i mange år brukt radioaktivt jod i behandling av høyt stoffskifte (thyreotoksikose). For at vi skal kunne gi best mulig behandling er det viktig for oss å vite hvordan det har gått med de som har fått slik behandling, hva slags medisiner de bruker og hvor ofte de går til kontroll hos egen lege. I følge vårt arkiv er du blitt behandlet med radioaktivt jod for høyt stoffskifte. Det er i den anledning jeg nå skriver til deg og ber deg fylle ut vedlagte spørreskjema og returnere det i vedlagte frankerte konvolutt.

Svarene du gir vil bli behandlet konfidensielt.

Med vennlig hilsen

Rolf Jorde

Professor

Medisinsk avdeling

Universitetssykehuset i Nord Norge HF

9038 Tromsø

## **Vedlegg nr 4**

### Brev til pasienter som hadde normalt stoffskifte:

Kjære

Takk for at du svarte på spørreskjemaet om stoffskiftet og tok blodprøve.

Blodprøven viste at du nå har et helt normalt stoffskifte. Du kan derfor fortsette med uendret medisindose for stoffskiftet.

Med vennlig hilsen

### Brev til pasienter som hadde for høyt eller for lavt stoffskifte:

Kjære

Takk for at du svarte på spørreskjemaet om stoffskiftet og tok blodprøve.

Blodprøven viste at du nå har et stoffskifte som er litt høyt/lavt. Jeg anbefaler deg ved leilighet å ta kontakt med din egen lege for eventuelt å justere dosen av stoffskiftetablettene.

Med vennlig hilsen

Rolf Jorde

Professor

Medisinsk avdeling

Universitetssykehuset i Nord Norge HF

9038 Tromsø

## Vedlegg nr 5

Skjema i excel hadde følgende registreringer:

Kjønn: mann=1, kvinne=2.

Fødselsåret til pasienten.

Årsak for pasientens hyperthyreose: graves=1, toksisk adenom=2, knutestruma=3.

Siste målte verdi av fritt T4 før radiojodbehandling. Dersom denne verdien var målt mer enn 6 uker før radiojodbehandling ble gitt, ble verdien utelatt og feltet stående åpent. Hos en av pasientene var fritt T4 målt til >75. Denne ble satt til ????

Siste målte verdi av TSH før radiojodbehandling. Dersom denne verdien var målt mer enn 6 uker før radiojodbehandling ble gitt, ble verdien utelatt og feltet stående åpent.

Opplysning om eventuell bruk av Neo-Mercazole eller propylthiouracil før radiojodbehandling: ja=1, nei=2, usikkert=3.

Opplysning om eventuell bruk av Neo-Mercazole eller thiouracil etter radiojodbehandling: ja=1, nei=2, usikkert=3. For punkt 6) og 7) gjelder at dersom pasienten hadde sluttet med medikamentet over ett år før radiojodbehandling, ble dette registrert som om pasienten ikke hadde brukt det.

Opplysning om eventuell exophthalmus før radiojodbehandling: ja=1, nei=2, manglende opplysning=3.

Total tid, d.v.s. antall måneder fra pasienten fikk radiojodbehandling til siste fritt T4- eller TSH- verdi som er registrert.

Antall verdier av fritt T4 og TSH som var registrert i PAS det første året etter radiojodbehandling.

Antall verdier av fritt T4 og TSH som var registrert i PAS etter det første året etter radiojodbehandling.

Den høyeste TSH-verdien som var målt det første året etter radiojodbehandling.

Den laveste fritt T4-verdien som var målt det første året etter radiojodbehandling.

Måneder vurderbart, d.v.s. antall måneder f.o.m. ett år etter radiojod frem til siste prøve av fritt T4 og TSH som var registrert i PAS. Intervaller på over 18 måneder ble trukket fra.

Antall av de vurderbare månedene der stoffskiftet var normalt, her definert som antall måneder med TSH 0,05-4,0.

Antall av de vurderbare månedene der stoffskiftet var høyt, her definert som antall måneder med TSH <0,05.

Antall av de vurderbare månedene der stoffskiftet var lavt, her definert som antall måneder med TSH 4,01-10,0.

Antall av de vurderbare månedene der stoffskiftet var veldig lavt, her definert som antall måneder med TSH >10,0.

Verdi av fritt T4 som relaterte seg til datoen på spørreskjemaet.

Verdi av TSH som relaterte seg til datoen på spørreskjemaet.

Svar på spørsmålene i spørreskjemaet. For spørsmål 1,2 og 6-20 gjelder: ja=1, nei=2.

Spørsmål 3 er registrert med antall tabletter thyroxin pasienten tar per dag, spørsmål 4 er registrert med antall milligram per tablett thyroxin, og spørsmål 5 er registrert som antall måneder pasienten oppgir at det gjennomsnittlig går mellom hver blodprøvekontroll av stoffskiftet.

Alle verdier av TSH som var registrert som <0,05 mU/l, ble i excel-skjemaet registrert som 0.

Der opplysninger manglet ble feltet latt åpent.

For pasienter som ikke hadde svart på spørreskjemaet, ble opplysningene som var innhentet fra journalene likevel brukt, og feltene angående spørreskjemaet ble latt åpne.

## **Vedlegg nr 6**

Oversikt over hvilke spørsmål på spørreskjemaet som ga opphav til gruppene med symptomer som igjen ga hyper- og hypothyreosesum:

Hyperthyreosesum: Ett poeng for hvert ja-svar pasienten har gitt på spørsmål 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16 og 20. Disse spørsmålene gjelder følgende symptomer: rastløshet, svetting, hjertebank, løs mage, skjelving, vekttap, følelse av å være sliten og tretthet.

Hypothyreosesum: Ett poeng for hvert ja-svar pasienten har gitt på spørsmål 1, 6, 8, 14, 16, 17, 19 og 20. Disse spørsmålene gjelder følgende symptomer: vektøppgang, frysing, tørr hud, negler brekker lett, følelse av å være sliten, må kle seg varmere enn andre, treg mage og tretthet.