

# **Implementering av nye retningslinjer for behandling og oppfølging av pasienter med subklinisk hypotyreose i allmennpraksis**

**August Flø**

**Trym R. Meling**

**Ingeborg Solberg**

**Mathilde Kvamme**

**Ingrid R. Haugerud**



**UiO : University of Oslo**

**Prosjektoppgave i KLoK**

**Det Medisinske Fakultet**

**08.11.19**

<b>Sammendrag</b>	<b>2</b>
<b>Tema og problemstilling</b>	<b>3</b>
<b>Kunnskapsgrunnlaget</b>	<b>5</b>
PICO spørsmål	5
Søkestrategi	5
Hva sier kunnskapsgrunnlaget?	7
BMJ Rapid Recommendations	8
Kan vi stole på resultatene?	10
<b>Dagens praksis, tiltak og indikatorer</b>	<b>12</b>
<b>Ledelse og organisering</b>	<b>17</b>
<b>Diskusjon</b>	<b>22</b>
Fordeler med kvalitetsforbedringsprosjektet	22
Utfordringer	24
<b>Konklusjon</b>	<b>25</b>
<b>Referanser</b>	<b>26</b>

## Sammendrag

Vi vil i dette kvalitetsforbedringsprosjektet ta for oss oppdaterte retningslinjer fra BMJ vedrørende behandling og oppfølging av pasienter med "subklinisk" hypotyreose. Retningslinjene legger opp til en mer tilbakeholden forskrivning av thyreoideahormon-substitut (levotyrosin) enn tidligere, for en selektert gruppe av asymptomatiske pasienter med unormale blodprøver (forhøyet TSH, normal fritt-T4). Vi legger en strategi for implementering av disse i et mellomstort fastlegekontor i Oslo, vårt mikrosystem. Med en prevalens av alle former for hypotyreose på mellom 3-9% i den norske befolkning, og med levotyrosin som en av de mest forskrevne medikamentene i Norge, mener vi der er et betydelig potensiale for samfunnsøkonomiske besparelser ved å få en mer målrettet og treffsikker medikamentell behandling. Derfor vil vi vurdere nye retningslinjer og planlegge en evidensbasert implementering i et konkret legekontor i Oslo-området, vårt mikrosystem.

Vi utførte et pyramidesøk i McMaster PLUS, tilgjengelig fra helsebiblioteket.no. Retningslinjen vi har lagt til grunn for oppgaven baserer seg på en systematisk oversikt som inneholder 21 randomiserte kliniske studier, med totalt 2192 pasienter. Vi har vurdert kvaliteten på den systematiske oversikten og holdt innholdet i denne opp mot andre, ofte eldre, retningslinjer.

Vårt mikrosystem er et middels stort legesenter i Oslo med 5 allmennlegespesialister. Til vanlig bruker de NEL sine retningslinjer. De er villige til å endre praksis for behandling av subklinisk hypothyreose for pasientenes beste og for bedre utnyttelse av ressurser. Tiltak vi ønsker å gjennomføre for å endre praksis er å ha et fagmøte med legesenteret og å innføre daglige påminnelser om den nye retningslinjen. Prosessindikatoren vi har valgt er 100% nedgang i antall pasienter som starter opp med levotyrosin på seks måneder hos pasienter over 30 år som ikke er gravide eller ønsker å bli gravide hos de som har TSH under 20 og normal T4.

I forbindelse med implementering av de nye retningslinjene vil vi etablere en prosjektgruppe bestående av en av forfatterne som inntar rollen som prosjektleder, en helsesekretær fra fastlegekontoret, en laboratorie-representant for faglig rådgivning og en fastlege fra vårt mikrosystem som en lokal leder. Vi bygger implementeringen på PUKK-sirkelen og er forberedt på barrierer og motstand i forbindelse med innføring og har rom for noe fleksibilitet of korreksjon underveis.

En endring i fastlegens praksis vil være økonomisk og praktisk lite ressurskrevende i et lite mikrosystem. Fordelene med å redusere nyforskrivning av levotyrosin vil være mange, blant annet redusert overbehandling, ressurs sparing, mindre sykkeliggjøring av pasienter og lavere risiko for polyfarmasi og bivirkninger. For å kunne starte endringen, vil man være avhengig av personlig motivasjon hos fastlegene i mikrosystemet, som gjør dette prosjektet noe sårbart.

# Tema og problemstilling

Hypothyreose er en svært vanlig tilstand i Norge; ifølge prevalenstall fra HUNT 3 undersøkelsen lever anslagsvis 9.2% av kvinner og 3.1% av menn av en eller annen form av sykdommen.<sup>1</sup>

Thyroidea, skjoldbruskkjertelen, produserer thyroideahormon som regulerer metabolismen. Det er i tillegg essensielt for skjelettet og nervesystemets utvikling hos barn, samt for funksjon av gonadene og det kardiovaskulære system.<sup>2</sup> Underaktivitet av kjertelen, hypothyreose, er flere steder i verden forårsaket av mangel på jod, som ifølge WHO er den mest prevalente årsaken til hjerneskade i verden.<sup>3</sup> I industriland er de hyppigste årsakene til hypothyreose autoimmun sykdom,<sup>4</sup> sekvele etter behandling av hyperthyreose og medfødt mangel på kjertelvev.<sup>5</sup>

Sykdommen viser seg klassisk ved symptomer som slapphet, kuldeintoleranse, vektøkning og depresjon.<sup>6</sup> Slik er det imidlertid ikke for alle; der er stor variasjon i klinisk presentasjon.<sup>7</sup> Videre er de nevnte symptomene på ingen måte patognomoniske for hypothyreose; dette har gjort at diagnosen blir basert på biokjemiske analyser,<sup>8</sup> hovedsakelig TSH og fritt-T4.<sup>9</sup>

Hypothyreose behandles med substitusjonsterapi av thyroideahormon med levotyrosin.<sup>10</sup> Tall fra Reseptregisteret viser at det i 2018 var over 212 000 brukere av preparatet i Norge,<sup>11</sup> med andre ord er dette en betydelig pasientgruppe. Det er enighet i det medisinske fagmiljøet om at pasienter med symptomer på hypothyreose, de som har såkalt manifest hypothyreose, bør behandles medikamentelt. Dette for å både bedre deres livskvalitet, samt unngå farlige komplikasjoner som myksoedem.

Men hva med de med subklinisk hypothyreose? Disse pasientene har forhøyet TSH, men fritt-T4 innenfor referanseområdet (henholdsvis 0.5 - 3.6 mIE/L og 8-21 pmol/L).<sup>12</sup> Ofte har de ingen

symptomer, eventuelt generelle plager som forstoppelse og nedstemthet. Disse plagene er uspesifikke, og det er ikke klart i hvilken grad de kan tilskrives hypothyroidisme.<sup>8</sup> Så hvis det ikke er en sikker sammenheng mellom symptomer og blodprøver, når bør pasientene behandles? Dette er et viktig valg da risikoen for progresjon av sykdom til manifest hypothyreose er anslått å være mellom 2 - 5% årlig.<sup>12</sup> Videre mener noen studier å ha vist en assosiasjon mellom subklinisk hypothyreose og koronarsykdom,<sup>13</sup> samt økt mortalitet.<sup>14</sup> Disse komplikasjonene er det selvsagt ønskelig å unngå om mulig, men likedan bør man unngå overbehandling. Dette dilemmaet har ført til uenighet blant retningslinjer i forhold til når de anbefaler behandling av subklinisk hypothyreose. Nasjonal veileder i endokrinologi anbefaler å gjenta blodprøver 2-3 måneder etter at subklinisk hypothyreose oppdages, med medikamentell behandling hvis TSH er vedvarende over 10.<sup>15</sup> UpToDate foreslår behandling hvis TSH er mellom 7 og 10 hos pasienter under 65 år, men observasjon for de som er eldre.<sup>12</sup>

Med andre ord er det ingen klar konsensus leger kan rette seg til. En fastleges avgjørelse på om deres pasient med TSH på 8, uten symptomer tilbys substitusjonsterapi med levotyrosin, blir avhengig av klinisk skjønn. Hvordan bør leger håndtere denne balansegangen? Dette spørsmålet tar forfatterne av BMJ sine nye retningslinjer, Bekkering et. al., for seg. Basert på deres meta-analyse anbefaler de bare behandling med levotyrosin av pasienter med subklinisk hypothyreose hvis de har TSH > 20 eller er kvinner med forhøyet TSH som ønsker å bli gravide.<sup>12</sup> Dette er en svært tilbakeholden tilnærming til håndtering av tilstanden sammenlignet med tidligere retningslinjer. Dermed er det mange pasienter som i dag tar medisiner som de nye retningslinjene mener de ikke burde brukt. Innføring av disse nye retningslinjene kan dermed spare pasienter for en livslang behandling med medisiner de potensielt ikke trenger. Det betyr reduksjon av unødvendig sykdeliggjøring av pasientene (psykologisk påkjenning) så vel som kostnader. Videre kan pasienter spares for bivirkninger og potensielle legemiddelinteraksjoner med annen behandling de mottar.

I denne oppgaven vil vi som gruppe planlegge et kvalitetsforbedringsprosjekt med utgangspunkt i en vurdering av de oppdaterte retningslinjer fra BMJ Rapid Recommendations for behandling av subklinisk hypotyreose.<sup>12</sup> Vi vil vurdere kunnskapsgrunnlaget bak de nye retningslinjene og deretter utforme en strategi for implementering i et konkret mikrosystem; et mellomstort norsk fastlegesenter.

## Kunnskapsgrunnlaget

### PICO spørsmål

Populasjon	Pasienter med subklinisk hypotyreose
Intervensjon	Ikke substitusjonsterapi levotyroksin
Kontroll	Substitusjonsterapi med levotyroksin
Utfall	Thyroidea-relaterte symptomer og livskvalitet

**Tabell 1:** Vårt PICO spørsmål

### Søkestrategi

Vi utførte et pyramidesøk i McMaster PLUS, tilgjengelig fra helsebiblioteket.no.<sup>16</sup> Søket ble utført i august 2019, med søkeordene «subclinical hypothyroidism AND treatment». Vi fikk treff i alle nivåene av pyramiden, med retningslinjer fra blant annet UpToDate, BMJ Best Practice og BMJ Rapid Recommendations.

Retningslinjen fra BMJ Best Practice har ikke inkludert den nyeste tilgjengelige forskningen,<sup>17</sup> herunder den systematiske oversikten og metaanalysen fra 2018 av Feller et al; Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis.<sup>18</sup> Vi valgte derfor ikke å basere oppgaven på denne.

UpToDate er oppdatert på den nyeste forskningen på temaet, og anbefaler som nevnt tidligere at alle med TSH-verdi over 10 mIE/L skal behandles med substitusjonsterapi. Dette begrunnes hovedsakelig med risikoen for progresjon til manifest hypotyreose samt den mulige risikoen for kardiovaskulær sykdom på sikt.<sup>19</sup> Det presiseres at anbefalingen er i tråd med anbefalingen fra en klinisk konsensusgruppe bestående av representanter fra The American Thyroid Association (ATA) og The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) samt med retningslinjene fra The European Thyroid Association fra henholdsvis 2012 og 2013.<sup>20,21</sup> Det vil si at anbefalingene er 6 år gamle og ikke nødvendigvis har tatt det siste på området med i vurderingene.

Den mulige risikoen for kardiovaskulær sykdom knyttet til subklinisk hypotyreose er omdiskutert. Til tross for at der foreligger studier som har vist at substitusjonsterapi kan redusere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, er det svært begrenset med data som tilsier at substitusjonsterapi fører til færre kardiovaskulære hendelser eller redusert mortalitet. Dataene kommer fra observasjonelle studier, som har motstridende konklusjoner. Enkelte antyder at substitusjonsterapi kan ha en protektiv effekt på mortalitet hovedsakelig hos yngre pasienter,<sup>22,23</sup> andre at det ikke fører til en risikoreduksjon i mortalitet uavhengig av alder, eller muligens også økt mortalitet hos eldre.<sup>24,25</sup> Den kliniske konsekvensen av substitusjonsterapi er derfor fortsatt usikker. I tillegg er de kardiovaskulære konsekvensene av oversubstitusjon, spesielt for eldre, ikke godt nok kjent og potensielt farlige.<sup>19</sup>

Vi valgte å basere kvalitetforbedringsprosjektet på retningslinjen fra BMJ Rapid Recommendations: «Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline».<sup>12</sup>

## Hva sier kunnskapsgrunnlaget?

Retningslinjen vi har lagt til grunn for vår oppgave er basert på en systematisk oversikt og metaanalyse av Feller et al; Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis.<sup>18</sup> Den systematiske oversikten inneholder 21 randomiserte kliniske studier, med totalt 2192 pasienter. Hovedutkommemål var generell livskvalitet og thyroidea-relaterte symptomer. For å bli inkludert måtte studiene ha en minimum behandlingsperiode på 1 måned, og en minimum oppfølgingstid på 3 måneder. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var ca. 9,4 måneder, og den lengste oppfølgingsperioden var på nesten 3 år. Gjennomsnittlig baseline TSH-verdi varierte fra 4,4 - 12,8, og to studier med til sammen 99 pasienter inkluderte utelukkende pasienter med TSH-verdier > 10. Studien konkluderte med at substitusjonsterapi ikke var assosiert med bedret generell livskvalitet eller thyroidea-relaterte symptomer.

Når de inkluderte studiene brukte ulike scoringssystemer på samme utkommemål, ble disse resultatene omgjort til «standardized mean differences» (SMDs). Forfatterne brukte Cohens retningslinjer for tolkning av SMDs/effektestimater.<sup>26</sup> Positive verdier indikerte nytte av substitusjonsterapi, og 0,2, 0,5, og 0,8 korresponderte til henholdsvis små, moderate og store differanser. For body mass index (BMI) og blodtrykk indikerte negativ verdi nytte av substitusjonsterapi.



Substitusjonsbehandling (fra 3 til 18 mnd) var assosiert med nedgang i gjennomsnittlig TSH-nivå til referanseområdet sammenlignet med placebo (0,5 – 3,7 mIE/L vs 4,6 – 14,7 mIE/L). Substitusjonsbehandling var ikke assosiert med fordeler knyttet til generell livskvalitet (n=796; SMD, -0,11; 95% KI -0,25 – 0,03; I<sup>2</sup>=66,7%) eller thyroidea-relaterte symptomer (n=858; SMD, 0,01; KI, -0,12 – 0,14; I<sup>2</sup>=0,0%). Risiko for bias var lav og kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget gjennomgått med GRADE-verktøy ble vurdert til moderat til høy.

	Antall pasienter	Standardized mean difference	95% KI	Heterogenitet (I <sup>2</sup> )
Generell livskvalitet	796	- 0,11	- 0,25 – 0,03	66,7%
Thyroidea-relaterte symptomer	858	0,01	- 0,12 – 0,14	0,0%

**Tabell 2:** Hovedresultater fra den systematiske oversikten og metanalysen “Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis” av Feller et al.

## BMJ Rapid Recommendations

BMJ Rapid Recommendations er et samarbeid mellom The BMJ og MAGIC og har som målsetning å tilby klinikere pålitelige og troverdige anbefalinger basert på kunnskap som kan endre praksis. Retningslinjen har sett på fordeler og ulemper ved substitusjonsterapi hos voksne pasienter med subklinisk hypotyreose. Panelet kommer med en sterk anbefaling om å ikke starte substitusjonsterapi hos voksne pasienter med subklinisk hypotyreose, begrunnet med at det ikke er påvist noen vesentlig fordel ved behandlingen.

For pasienter over 65 år utgjør substitusjonsterapi lite til ingen forskjell i generell livskvalitet eller thyroidea-relaterte symptomer; fatigue/trøtthet, depressive symptomer, kognitiv funksjon, muskelstyrke og BMI sammenlignet med ingen behandling. Resultatene er konsistente på tvers av disse utfallene, og kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget er vurdert til å være høy. I tillegg til fraværet av fordeler med substitusjonsbehandling, var ekspertpanelet også bekymret for mulige signaler på at behandlingen kunne være skadelig. Det var kun én studie som rapporterte dødsfall, med en observasjonsperiode på 2 år.<sup>27</sup> Behandlingsgruppen bestod av pasienter over 65 år, og 95% konfidensintervallet var på 5 færre til 62 flere dødsfall per år. Dette intervallet inneholder altså muligheten for både færre og flere dødsfall. På grunn av de nevnte faktorene hadde ekspertpanelet lav sikkerhet i estimatet som omhandlet mortalitet.

Den største studien i metaanalysen er utført av the TRUST Study Group, og inneholder 737 pasienter over 65 år med subklinisk hypotyreose.<sup>27</sup> På grunn av størrelsen dominerer den resultatene av metaanalysen, og BMJ har derfor i sine anbefalinger også sett på resultatene av metaanalysen ekskludert TRUST-studien for å bedre estimere effekten hos yngre pasienter. Det var heller ikke for yngre pasienter vist noe fordel ved substitusjonsterapi, men sikkerheten i estimatene var noe lavere (moderat-høy) enn for pasienter over 65 år. For enkelte av estimatene var sikkerheten enda lavere, for eksempel ble sikkerheten i estimatet for bivirkninger redusert til lav grunnet unøyaktighet og begrenset overførbarhet. Samtidig var panelet likevel bekymret for den begrensede kunnskapen om mulige negative langtidseffekter av substitusjonsterapi, som for eksempel uheldige kardiovaskulære effekter. Panelet var også bekymret for om pasienter kunne oppleve en forsinkelse i utredning og diagnostisering av andre lidelser, herunder blant annet affektive lidelser.

Retningslinjen gjelder ikke for kvinner som forsøker å bli gravid da gravide kvinner med subklinisk hypotyreose kan ha økt risiko for negative utfall for mor og baby. Den gjelder heller

ikke for pasienter med normale T4-nivåer men med TSH > 20 mIE/L, da slike funn tyder på høy risiko for progresjon til manifest hypotyreose. De inkluderte studiene inneholder kun et lite antall pasienter med uttalte symptomer, samt få pasienter under 30 år. Retningslinjen kan derfor ikke komme med anbefalinger for disse pasientgruppene. Retningslinjen gjelder heller ikke for pasienter som allerede mottar substitusjonsbehandling, da panelet kun så på effekten av å starte behandling og ikke på effekter i forbindelse med seponering av behandling. En må også vurdere om retningslinjen er anvendbar på kvinner med høy risiko for ikke-planlagt graviditet.

## Kan vi stole på resultatene?

Vi har vurdert den systematiske oversikten og retningslinjen ved hjelp av sjekklister for vurdering av henholdsvis oversiktsartikler og retningslinjer/fagprosedyrer, hentet fra kunnskapsbasertpraksis.no.<sup>28,29</sup>

Den systematiske oversikten og metaanalysen fremstår å være av høy kvalitet. Formålet med oversikten er klart formulert, og litteratursøket ble utført i relevante databaser, uten språkrestriksjoner. Kvaliteten på de inkluderte studiene ble uavhengig vurdert av to forskere ved hjelp av GRADE-verktøyet, og vurdering for risiko for systematiske skjevheter og metaanalysen er adekvat utført. Vi mener at resultatene kan overføres til vår praksis da pasientpopulasjonen i stor grad tilsvarer den man møter i allmennpraksis, med de begrensningene som er nevnt tidligere. Studien har med flere ulike utkommemål, med hovedvekt på generell livskvalitet og thyroidea-relaterte symptomer. Det er for noen av utkommemålene lavere sikkerhet i kvaliteten på bevisene, som er nevnt tidligere i oppgaven.

Sjekklisten for vurdering av retningslinjer er basert på AGREE II,<sup>30</sup> som er et anerkjent verktøy for kvalitetsvurdering av faglige retningslinjer. Sjekklisten består av 23 spørsmål fordelt på 6 hovedområder; avgrensning og formål, involvering av interessenter, metodisk nøyaktighet,

klarhet og presentasjon, anvendbarhet og redaksjonell uavhengighet. Formålet med retningslinjen er klart formulert, og PICO spørsmålet er godt beskrevet. Populasjonen er også godt beskrevet, og det kommer tydelig frem hvilke pasienter retningslinjen gjelder for. I tillegg redegjøres det for hvorfor retningslinjen ikke eller kanskje ikke er anvendbar for andre pasientgrupper.

Retningslinjene er utformet av et internasjonalt panel bestående av ulike fagpersoner med relevant bakgrunn, blant annet epidemiologer, endokrinologer, indremedisinere og fastleger/spesialister i allmenntidmedisin. Det er også tatt med pasientrepresentanter for å best mulig ta hensyn til pasientperspektivet. Det var ingen finansielle interessekonflikter eller finansielle bidrag. Profesjonelle og intellektuelle konflikter ble forsøkt minimert og er godt beskrevet i et eget vedlegg. Panelet brukte BMJ Rapid Recommendations prosedyrer for utforming pålitelige retningslinjer, og GRADE-systemet for kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er også laget en plan for oppdatering av retningslinjene.

Anbefalingene er spesifikke og entydige, og retningslinjen er godt utformet. Det er lett å navigere i retningslinjen, og det foreligger en visuell oppsummering av anbefalingene som gir en forståelig og kjapp fremstilling av anbefalingene. Det er også utarbeidet digitale, visuelle hjelpemidler som legger frem absolutte og relative fordeler og ulemper ved substitusjonsterapi, som fungerer som gode samvalgsverktøy. Verktøyene inneholder pedagogiske fremstillinger av alle estimatene, inkludert en fremstilling av praktiske utfordringer forbundet med begge utfallene.

# Dagens praksis, tiltak og indikatorer

For å vurdere om den nye retningslinjen fra BMJ kunne innføres i vårt kliniske mikrosystem måtte vi innhente fakta om legesenteret. Vi undersøkte hvordan de håndterte pasienter med subklinisk hypotyreose, og fant ut at de var villige til å endre praksis. Etter en beskrivelse av dagens praksis hos vårt mikrosystem foreslår vi her tre tiltak for å endre deres praksis. Deretter viser vi hvordan vi vil måle om implementering av den nye retningslinjen er vellykket.

## Dagens praksis

Vårt mikrosystem er et middels stort legesenter i Oslo. Det består av 5 leger hvorav alle er spesialister. De har mellom 1200 og 1600 pasienter på listene sine. På legesenteret er det også ansatt 4 helsesekretærer. En av legespesialistene har mange rusmisbrukere på sin liste, ellers er det ingen spesielle kjennetegn ved listene deres. En er spesielt interessert i hud og kreft, en i kardiologi, en i fysikalsk medisin, en i barnemedisin og en i psykiatri og infeksjoner.

De anslår at de ser totalt to pasienter med nyoppstått subklinisk hypotyreose hver i måneden. For å holde seg faglig oppdatert deltar de på kurs og har internundervisning. De forteller at de bruker Norsk elektronisk legehåndbok som verktøy for faglige retningslinjer,<sup>31</sup> også ved subklinisk hypotyreose. Norsk elektronisk legehåndbok anbefaler behandling av alle med TSH over 10. Den anbefaler i tillegg at ved klinisk mistanke om subklinisk hypotyreose hos gravide eller pasienter med fertilitetsproblemer, så skal man behandle pasienten uavhengig av TSH-verdi. Norsk elektronisk legehåndbok anbefaler også behandling uavhengig av TSH-verdi hvis det er funnet høy risiko for kardiovaskulær sykdom. Utover retningslinjene bruker legene

på legekantoret også klinisk skjønn. De tar spesielt hensyn til pasientens ønske, hereditet, kjønn og alder.

## Tiltak

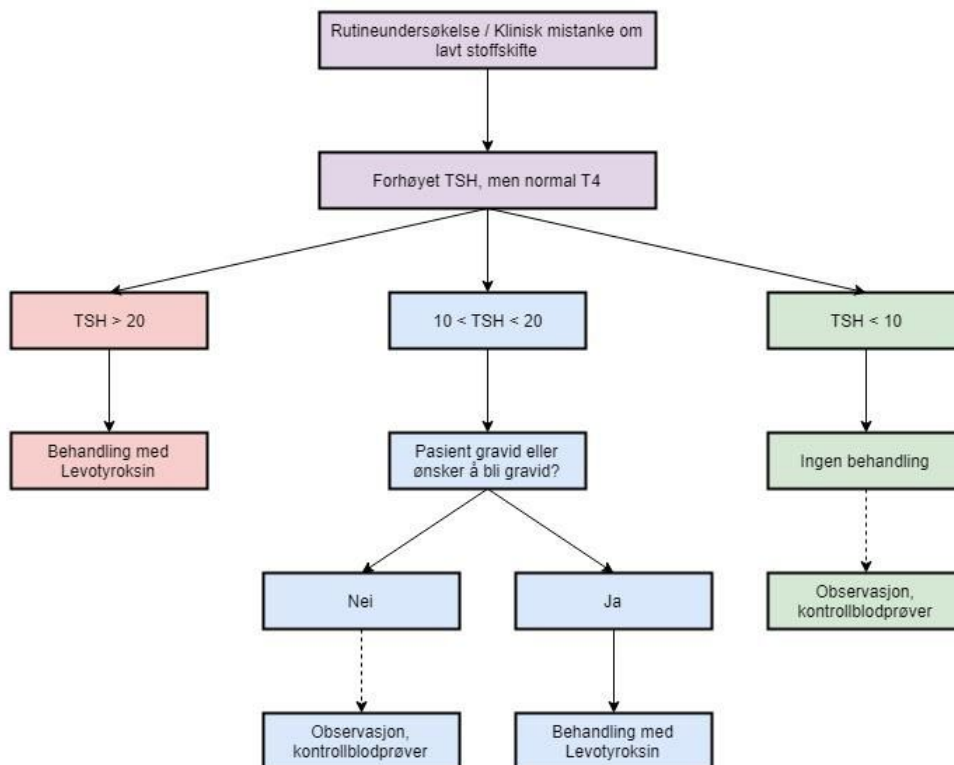
Hvordan det aktuelle legesenteret behandler pasienter med subklinisk hypotyreose samsvarer ikke med den nye retningslinjen vi har funnet hos BMJ. Vårt mikrosystem tilstreber naturligvis å gi best mulig evidensbasert medisinsk behandling til pasientene sine. Dessuten ønsker de å unngå overbehandling, sykeliggjøring av pasientene, samt bruk av unødvendige ressurser både for samfunnets og den enkelte pasientens del. Derfor er de positivt innstilt til å gjøre en endring i fremgangsmåten sin ved møte med pasienter med subklinisk hypotyreose.

Flere tiltak kan settes i verk for å endre legesenterets rutiner ved subklinisk hypotyreose. Å implementere nye rutiner i en allerede godt etablert praksis hvor det finnes leger med lang erfaring kan være krevende. Det er viktig med god dialog angående temaet mellom legene, sekretærene og oss. Det er også viktig at tiltakene er gjennomførbare og akseptert av de som skal utføre dem. Vi ønsker å presentere den nye retningslinjen for dem i et fagmøte, og i tillegg vil vi lage påminnelser for dem i hverdagen for å sikre at praksisen ikke faller tilbake til gamle rutiner. Vi har diskutert følgende tre tiltak med legene på legekantoret som vi mener legger godt til rette for rutineendring:

**Fagmøte:** Vi vil arrangere et lunsjfagmøte slik at praksisen får informasjon om den nye retningslinjen og kunnskapsgrunnlaget den bygger på. Deltagere på dette møtet vil være legene, sekretærene og oss. Det er viktig at alle legene og sekretærene i det kliniske mikrosystemet får kjennskap til prosjektet, årsak til ønske for rutineendring og at de aksepterer tiltak vi ønsker å innføre.

I forkant av møtet vil vi sende en mail til alle deltakere angående hva som skal presenteres. Dette for at de kan være forberedt med eventuelle spørsmål, tanker og innvendinger. Vi tenker også at det er lurt å lage og sende et kort referat til deltakerne etter fagmøtet. Det vil kunne brukes som en oppsummering og en påminnelse om implementeringen av de nye retningslinjene, både for de som var tilstede på møtet, og for de som ikke hadde anledning til å være der.

**Flytdiagram:** Vi tenker å lage et enkelt flytdiagram basert på de nye retningslinjene som kan følges når en pasient har TSH-verdi mellom 10-20 og normal T4. Flytdiagrammet skal skrives ut, lamineres og gis til legene slik at de kan ha det på kontoret sitt. Dette kan fungere både som en påminnelse om de nye retningslinjene i hverdagen, og som informasjon hvis man ikke helt husker akkurat hva som skulle gjelde. Det kan med andre ord være fint å ha i en hektisk hverdag som lege. De laminerte flytdiagrammene kan dessuten også være hensiktsmessig dersom en eventuell vikarlege ikke er oppdatert på de nye retningslinjene som skal følges i denne fastlegepraksisen.



**Figur 1:** Flyttdiagrammet av de nye retningslinjene.

**Varsling i journalsystemet:** Et tredje tiltak vi mener kan være nyttig for å implementere retningslinjene er en konkret varsling i journalsystemet både når TSH-blodprøve bestilles og når det foreligger svar på TSH-blodprøve. Vi vil da at det skal komme en «pop-up» hvor det står «OBS! Det anbefales i utgangspunktet ikke behandling ved TSH < 20 og normal T4. Noter verdier + årsak hvis oppstart levotyroxin». En slik “pop-up” vil være nærmest umulig å overse, og vi mener dette tiltaket et svært effektivt.

Når mikrosystemet har fått informasjon om den nye retningslinjen, laminerte flyttdiagrammer og det er etablert en “pop-up” som påminnelse mener vi at alt ligger til rette for at den nye retningslinjen og de nye rutinene vil bli etterfulgt.



## Indikatorer

I kvalitetsforbedringsarbeid kan man bruke ulike kvalitetsindikatorer som hjelpemiddel for å finne ut om tiltakene virkelig fører til kvalitetsendring. For vårt kvalitetsforbedringsarbeid synes vi det er mest aktuelt å bruke en prosessindikator som mål på dette. Vi har valgt å definere prosessindikatoren slik:

«100% nedgang i antall pasienter som starter opp med levotyrosin i løpet av seks måneder hos pasienter over 30 år som ikke er gravide eller ønsker å bli gravide hos de som har TSH under 20 og normal T4»

For å vurdere om tiltaket vi ønsker å implementere blir fulgt må vi altså finne antall pasienter over 30 år med TSH under 20 som ikke er eller ønsker å bli gravide, som starter opp med tyrosin i løpet av ett år. Legekontoret anslår at de ser ca 2 pasienter hver i måneden med subklinisk hypotyreose. Hvis prosjektet varer i seks måneder vil de anslagsvis møte ca 120 pasienter til sammen. Vi tenker at seks måneder er tilstrekkelig til for implementering av nytt prosjekt. Samtidig tror vi deltakerne kunne gått lei av å føre skjema dersom det strekker for langt ut i tid. Dessuten ønsker vi å finne ut om implementeringen er vellykket på kortest mulig tid.

For å måle dette skal hver enkelt fastlege ha et skjema på sin arbeidsstasjon. Her vil legen notere ned dato og personnummer hos pasienter som settes på levotyrosin. Det er lovfestet plikt å journalføre begrunnelse og blodprøvesvar slik at dette i ettertid er enkelt å finne tilbake til. Da kan man vurdere indikasjonen og føre statistikk, samtidig som dette tar minimalt med tid i den travle kliniske hverdagen. Etter et år kan vi bruke skjemaene og kartlegge hvor mange med TSH-verdi under 20 og normal T4 som startet opp med levotyrosin, og hvorfor de gjorde det. Man kunne argumentert for at denne måten å gjøre det på burde automatiseres, men ettersom de

ikke møter så mange pasienter i uken med subklinisk hypotyreose så synes vi dette er en tilstrekkelig enkel og ressursbesparende måte å gjennomføre tellingen på dette stadiet.

Vi mener at vår prosessindikator er svært relevant og valid for det vi ønsker å implementere ettersom nettopp det vi ønsker å unngå er oppstart av tyroksinbehandling hos pasienter med TSH-verdi under 20 og normal T4. Videre mener vi at denne måten å gjennomføre det på er svært målbar ettersom det dreier seg om tallverdier og oppstart av tyroksin, noe som det er vanskelig å ta feil av og som absolutt ikke kan påvirkes av klinisk skjønn.

Legenes, helsesekretærenes og sykepleierenes opplevelse av rutineendringen er en viktig faktor når det gjelder hvorvidt den nye retningslinjen brukes etter endt prosjekt. Deres opplevelse kan være vanskelig å måle er lite konkret, men er likevel interessant siden den kan si noe om hvor vellykket implementeringen av den nye retningslinjen er og sannsynligheten for hvorvidt den nye retningslinjen følges etter prosjektet er over. Derfor vil vi å ha et møte i etterkant av prosjektet for å høre hvordan deres opplevelse av implementeringen har vært.

## Ledelse og organisering

Som kjent gjøres stort sett diagnostikk, behandling og oppfølging av subklinisk hypotyreose i Norge i allmennpraksis hos fastlegene, det vil si i vår primærhelsetjeneste. Dette må gjenspeiles på ledelses- og organisering nivå i vår implementering av de nye retningslinjene. Vi bør ha en enkel og nøktern tilnærming og en viss fleksibilitet ved innspill, barrierer og motstand underveis i prosjektet. Vi mener det vil være hensiktsmessig å organisere en prosjektgruppe for å lede arbeidet med implementering av de nye retningslinjene i vårt mikrosystem.

Tanken er at denne prosjektgruppen vil bestå av en av de fem forfatterne (medisinstudent) som vil inneha en organisatorisk rolle (inkludert kommunikasjon utad med presse, foreninger og offentlige organer) i tillegg til en overordnet lederfunksjon. I prinsippet kan hvem som helst av de andre i prosjektgruppen ta denne rollen, så lenge de er tilstrekkelig informert og motivert for det. Videre vil det være ønskelig å involvere en engasjert helsesekretær på legekantoret med god oversikt over dagens praksis og de ulike fastlegenes timeplan.

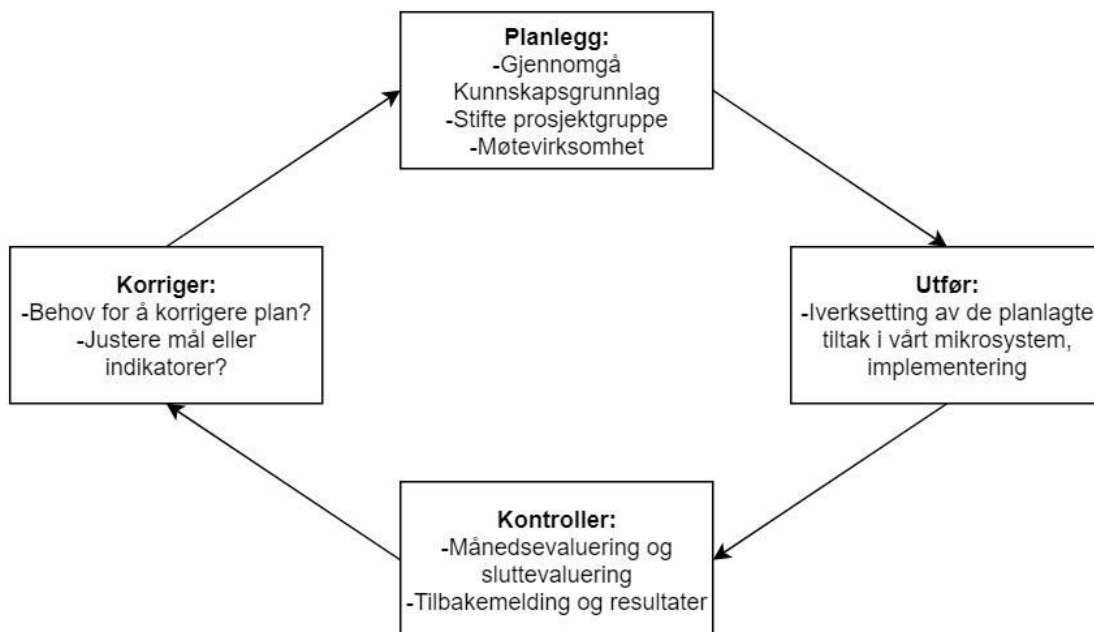
Helsesekretæren vil forenkle kommunikasjon med legene, vil kunne spre informasjonshefter og vil i tillegg ved behov kunne bidra med enkel pasientstatistikk (antall konsultasjoner, blodprøverekvisisjoner m.m.). Vi også ønsker et medlem fra NOKLUS (eller liknende laboratoriepersonalet) med en rådgivende oppgave for å ta del i det faglige ansvaret som først og fremst hviler på prosjektleder (studentrepresentant), spesielt ved prosjektets start og ved kurs/opplæring på fastlegekantoret vil dette være gunstig.

Til sist ønsker vi å involvere en av fastlegene på fastlegekantoret som en lokal leder. Det er trolig avgjørende i implementeringsarbeidet å ha en person med høy tillit blant det andre helsepersonellet for å oppnå god etterlevelse.<sup>32</sup> Dermed er det ønskelig med en lokal leder på kantoret som er spesielt orientert om og engasjert i prosjektet. Den lokale lederen vil være tett på i den daglige driften og være tilgjengelig ved spørsmål fra de andre på fastlegekantoret. Videre vil den lokale lederen være fastlegekantorets talerør inn i prosjektgruppen.

Denne prosjektgruppen vil måtte møtes et par ganger før prosjektets start for å bli enige om en tidsplan som passer for alle involverte. Grunnlaget for prosjektet er lagt i denne oppgaven, men på møtet vil man også avklare og fordele roller og konkrete oppgaver. Man vil få besvart spørsmål og avklart eventuelle uklarheter. Møtene vil sørge for mindre friksjon i implementeringsprosessen og bidra til at prosjektet i større grad oppleves som et samarbeid enn en last og ren forpliktelse for de involverte (inkludert øvrig helsepersonell på fastlegekantoret).

Underveis i prosjektet ser vi for oss en månedlig evaluering med innhenting av data fra mikrosystemet og en samtale med de involverte parter. En vurdering av gangen i prosjektet og aktivt oppsøking av tilbakemelding fra deltakerne vil kunne avdekke utfordringer. Dermed vil vi ha muligheten til å gjøre enkelte korrigeringer. Eksempler på dette kan være ved behov for ytterligere undervisning eller repetisjon ved faglig usikkerhet. Ved klinisk vanskelige problemstillinger som vil kunne dukke opp kan vi gjøre et nytt systematisk kildesøk eller innhente ekstern ekspertise for å etterleve vårt mål om evidensbasert praksis blant fastlegene.

PUKK-sirkelen er et velkjent verktøy i kvalitetsforbedringsarbeid utviklet av Langley og Nolan og er utgangspunktet for kartleggingen og organiseringen av vårt prosjekt.<sup>33</sup> Figuren nedenfor er en enkel illustrasjon av de ulike trinnene i gjennomføringen. De månedlige evalueringene vil ved behov legge grunnlaget for en enkelt syklus i PUKK-sirkelen. Hele prosjektet vil sånn sett gjennomgå mini-sykluser underveis, men vil i utgangspunktet totalt sett kun gjennomgå en syklus i PUKK-sirkelen.



**Figur 2:** PUKK-sirkelen, utviklet av Langley og Nolan.

Vi har som målsetning at fastlegene følger de nye retningslinjene helt, og at vi dermed unngår unødvendig oppstart av substitusjonsbehandling med levotyrosin hos nevnte pasienter med subklinisk hypotyreose. Dette kan være et litt ambisiøst mål og det kan bli behov for noe revisjon av dette. Dersom for eksempel kun noen av fastlegene skiller seg ut negativt vil man kunne innføre tiltak for å adressere dette (kartleggende intervju, lytte til innspill og overvinne barrierer/motstand).

Vår prosessindikator avhenger i stor grad av egenrapportering fra den enkelte fastlege, noe som må sies å være en svakhet. Dersom denne prosessindikatoren byr på særlige utfordringer vil vi måtte vurdere korreksjon her i form av alternative indikatorer jmf. delen om implementering. I større skala ville nedgang i forskrivning av levotyrosin i reseptregisteret kunne være et godt alternativ.

Vi er først og fremst opptatt av absolutte tall for reduksjon i unødvendig igangsetting av levotyrosin-behandling hos de nevnte pasientene. Vi er allikevel også opptatt av legenes subjektive opplevelse av nedgang i forskrivning generelt og deres møte med pasienter i tillegg til eventuelle opplevde komplikasjoner/bivirkninger. Disse faktorene er særlig viktige da de vil kunne ha betydning for compliance blant legene og pasientene i det lange løp. En opplevelse av reduksjon i forskrivning uten medfølgende negative konsekvenser vil forhåpentligvis virke som en motivator for legene.

I implementering av nye retningslinjer og i kvalitetsforbedringsarbeid generelt må man forvente å møte på motstand og barrierer, dette bør ikke undervurderes. Ved å forberede seg på dette vil man være bedre rustet til å håndtere dette underveis og bringe prosjektet videre. Vi forventer noe motstand hos hver enkelt fastlege. Først og fremst fordi legene vil være nødt til å endre sine egne vaner som kan være et resultat av mangeårig etablert praksis. Med god informasjon og påminnelser underveis burde dette allikevel gå greit.

En utfordring er at det kan tenkes at det er mer tilfredsstillende for legen å kunne skrive ut resept på en medisin til pasienter og dermed tilsynelatende kunne “hjelp” disse, noe som forøvrig også kan tenkes å være en faktor i overforskrivning av antibiotika i primærhelsetjenesten. Noen leger vil kanskje også oppleve at retningslinjer er rigide, upraktiske og forenklete og ta fra den enkelte legen dens autonomi og “lege-skjønn”. Her må man være åpne for konstruktive innspill med mulighet for justeringer underveis. Man bør forsøke å samhandle med den enkelte fastlege, men gi klar og god informasjon om hva som er evidensbasert praksis og hva som derimot ikke er i tråd med dette. Lege-skjønn kan utøves, men innenfor retningslinjers handlingsrom.

Pasienter kan også tenkes å utøve motstand mot implementeringen. Noen kan ha en forventning om å få medisin ettersom de jo har “unormale prøvesvar”. Eller fordi de vet om noen andre med påvist subklinisk hypotyreose som har fått medikamentell behandling. Dette må av fastlegen og prosjektgruppen møtes med respekt og skreddersydd informasjon. En mulighet vil være å sende med pasienten et infoskriv på lik linje med “antibiotikafri-resept” med god, men lettfattelig informasjon og en tentativ plan for videre oppfølging.

Vi anser våre tiltak å være såpass enkle at de relativt greit bør kunne tas inn i vårt legekontors daglige drift. Utredningen er den samme som før med samme symptomer og biokjemiske markører som tidligere. Teorien bak retningslinjen er relativt enkel og stort sett kjent fra før. Vi opplever derfor at de nye retningslinjene i stor grad er forenlige med etablert praksis. Implementeringen kan ganske greit prøves ut i liten skala. Vår største utfordring vil nok være å tydeliggjøre fordelene dette innebærer for pasienter og fastlegen selv ettersom dette ofte ikke blir særlig “synlige” resultater på individnivå. Det viktigste for resultatet sin del vil være å overbevise legen og vil kreve en endringsvilje.

## Diskusjon

I dette kvalitetsforbedringsprosjektet har vi valgt oss ut et relativt lite mikrosystem, samt et godt begrenset nedslagsområde. På denne måten vil det være enklere å gi mikrosystemet eierskap til endringsprosessen, samtidig som det er enkelt å sette seg inn i problemstillingen.

For å vurdere om prosjektet bør gjennomføres, vil vi belyse flere aspekter ved dagens praksis. Det finnes dessverre ingen tall på hvor mange i Norge som har tilstanden subklinisk hypotyreose, men ved å bruke Reseptregisterets tall på hvor mange som bruker substitusjonspreparater på 214 000, kan vi ane omfanget av tilstanden.

### Fordeler med kvalitetsforbedringsprosjektet

I et samfunn med god tilgang på helsetjenester, er en viktig oppgave for helsevesenet å fordele disse på en rettferdig måte. Ifølge kunnskapsgrunnlaget for subklinisk hypotyreose, er det lite som tyder på at pasienter med subklinisk hypotyreose har god effekt av substitusjonsmedisiner. I et samfunn med et offentlig helsevesen med begrensede ressurser er det viktig å bruke ressursene kostnadseffektivt. Å gi substitusjonsterapi til pasienter med subklinisk hypotyreose gir lite effekt, og bør derfor nedprioriteres i tråd med de nye retningslinjene. I tillegg til manglende effekter, vil pasienten også unngå mulig psykisk påkjenning av å måtte ta medisiner hver dag, samt utgiften det er (i form av egenandel for individet og subsidier for staten) å skulle bruke disse medisinene potensielt livet ut.

Dette bør også bli satt i en større sammenheng med hvordan vi skal unngå overbehandling av pasienter. Å unngå å igangsette substitusjonsterapi for den voksne populasjonen med subklinisk

hypothyreose vil være en del av løsningen på å redusere problemet med overbehandling vi har generelt i helsevesenet. I en stadig eldre befolkning, vil en potensiell nedgang i nyforskrivninger av levotyroksin være et bidrag til å redusere polyfarmasi hos geriatriske pasienter, og dermed redusere risiko for medikamentinteraksjoner og bivirkninger. Bivirkningene av levotyroksin kan være symptomer på hypertyreose, da pasienten kan bli overdosert på levotyroksin.<sup>19</sup> I tillegg kan pasienter over 65 år ha økt risiko for forverring av angina pectoris og kardielle arytmier.<sup>19</sup>

Det vil trolig være gunstig i et samfunnsøkonomisk perspektiv å på sikt oppskalere prosjektet for å redusere antall nyforskrivninger av levotyroksin. Tiltakene vi har skissert er enkle og lite ressurskrevende, og vil være til hjelp i allmennpraksis som et beslutningsverktøy, fordi det ikke lenger vil være noe tvil om hvilke pasienter som skal behandles og ikke. Det er ikke snakk om å innføre nye prosedyrer eller utredningsverktøy som ville kunne være ressurskrevende både med tanke på kompetanse og materiale. Våre tiltak krever kun kort opplæring, og er lite tidkrevende å igangsette.

En del av pasientene med subklinisk hypothyreose vil kunne ha uspesifikke symptomer som fatigue, dårlig søvnkvalitet eller mage-tarmproblemer. Ved å unngå rask initiering av behandling av pasienter med subklinisk hypothyreose, vil det være mulig med en bedre og mer helhetlig utredning av pasientens plager. Man vil ideelt sett kunne unngå overdiagnostikk og -behandling av (subklinisk) hypothyreose og samtidig unngå underdiagnostikk av andre lidelser som potensielt feilaktig kan tilskrives thyreoideasykdom. Dersom pasienten har en forventning om å få medikamentell behandling er det avgjørende at legen gir god informasjon og begrunne valg av oppfølging.



## Utfordringer

Å starte og utføre et kvalitetsforbedringsprosjekt som tar sikte på å endre praksis, er avhengig av å bli tatt godt imot av det aktuelle mikrosystemet. I vår oppgave, hvor vi har valgt et legekantor med fem praktiserende leger, vil evnen og viljen til endring være svært personavhengig. Fordi dette legesenteret er en samling av selvstendig næringsdrivende, er det ikke en naturlig lojalitet forankret hos ledelsen, ettersom det ikke finnes noen overordnet administrativ eller medisinskfaglig leder. Utfordringen vil derfor være å motivere de ulike legene til endring av sin egen praksis. Startfasen av dette prosjektet vil mangle økonomiske insentiver for deltagende leger, og vil i prinsippet bli drevet på en slags akademisk dugnad.

Å skulle videreutvikle prosjektet vil også kunne være utfordrende, mye på grunn av økonomiske aspekter og de øvrige grunnene nevnt tidligere. Selvstendig næringsdrivende har stor autonomi over hvordan de selv ønsker å utøve sitt yrke, og motivasjonen må også her komme innenfra. Økonomisk vil det være vanskelig å lage insentiver for å redusere nyforskrivning av levotyrosin, da fastlegers takstsystem ofte er knyttet til positive handlinger og ikke utløses av unnløst. Dette kan sees på som en generell svakhet ved finansieringen av fastlegeordningen og vil på flere områder kunne stimulere til overbehandling av pasienter. På den andre siden vil en oppskalering av prosjektet kunne gi tilgang til større økonomiske ressurser samt medisinsk- og teknisk kompetanse dersom man oppnår finansiering fra offentlig helsemyndighet eller ideelle organisasjoner. Det ville da være lettere å innføre eksempelvis helautomatiserte tellemetoder, sette prosjektet inn i en større kontekst for å unngå overbehandling, og å gi prosjektet mer legitimitet ved å forankre det hos anerkjente organisasjoner som Den Norske Legeforening eller Helsedirektoratet.

# Konklusjon

Vi mener prosjektet vil kunne gi gode resultater slik det er presentert i vår oppgave og at det bør gjennomføres på mikrosystem-nivå. Ved vellykkede resultater i mikrosystemet vil man kunne ta med seg erfaringer ut i stor skala med en del åpenbare modifikasjoner (finansiering, mer profesjonell og standardisert kursing, involvering av legeforeninger og helsemyndigheter blant annet). Det har den siste tiden vært et økt fokus på overdiagnostikk og -behandling fra norske helsemyndigheter og dette kunne knyttet implementeringen til. Et slikt prosjekt i stor skala vil være kostnadskreven, men vil ved positive resultater (reduksjon av nyforskrivninger) raskt bli samfunnsøkonomisk gunstig. Ved å positivt endre atferd hos 1 fastlege vil man generelt sett forbedre helsetilbudet til omtrent 1000 listepasient. Dette er også i tråd med vår lege-ed, spesielt velgjørhets- og ikke skade-prinsippet. Man vil unngå sykelliggjøring av friske pasienter og kan muligens også unngå underdiagnostikk av tilstander som kan minne om hypotyreose, men ikke nødvendigvis kan tilskrives subklinisk hypotyreose.

# Referanser

1. Asvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov;169(5):613–20.
2. Hall JE. *Guyton And Hall Textbook Of Medical Physiology*, 12e. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2011.
3. WHO | Micronutrient deficiencies [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.who.int/nutrition/topics/idd/en/>
4. Vinay Kumar Mbbs Md Frcpath, Mbbs AKA, Jon C. Aster Md Phd. *Robbins Basic Pathology (robbins Pathology)*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017.
5. Hypothyroidism | American Thyroid Association Hypothyroidism | American Thyroid Association [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.thyroid.org/hypothyroidism/>
6. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. *Legemiddelhåndboka, Hypotyreose* [Internet]. *Norsk Legemiddelhåndbok*. 2013 [cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T3.3.2/Hypotyreose>
7. Hypothyroidism (Underactive Thyroid) | NIDDK [Internet]. [cited 2019 Nov 4]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/hypothyroidism>
8. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550–62.
9. Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed - A Review for Primary Care. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):83–92.
10. Haug E. Behandling av hypotyreose. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2002 Apr 10;
11. Folkehelseinstituttet. *Reseptregisteret* [Internet]. [cited 2019 Oct 29]. Available from: <http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>
12. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14;365:l2006.
13. Rodondi N, den Elzen WPJ, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365–74.
14. Grossman A, Weiss A, Koren-Morag N, Shimon I, Beloosesky Y, Meyerovitch J. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: A retrospective cohort study. *Am J Med*. 2016 Apr;129(4):423–30.
15. Norsk Endokrinologisk Forening APJ Kiarash Tazmini. *Nasjonal veileder i endokrinologi*. 2015;(1):163.

16. McMaster University. McMaster PLUS [Internet]. Pyramidesøket for helsebiblioteket.no. [cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/>
17. Primary hypothyroidism - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535>
18. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1349–59.
19. UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/subclinical-hypothyroidism-in-nonpregnant-adults>
20. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Dec;18(6):988–1028.
21. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec;2(4):215–28.
22. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):811–7.
23. Andersen MN, Olsen A-MS, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine Substitution in Patients with Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *PLoS ONE*. 2015 Jun 12;10(6):e0129793.
24. Andersen MN, Olsen A-MS, Madsen JC, Kristensen SL, Faber J, Torp-Pedersen C, et al. Long-Term Outcome in Levothyroxine Treated Patients With Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug 29;101(11):4170–7.
25. Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxin in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018;50:65–8.
26. The Cochrane Collaboration. About re-expressing SMD [Internet]. [cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://pregnancy.cochrane.org/sites/pregnancy.cochrane.org/files/public/uploads/re-expressing%20SMD%20new.pdf>
27. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017 Jun 29;376(26):2534–44.
28. Helsebiblioteket. Sjekkliste for vurdering av en oversiktsartikkel. 2016;

29. Helsebiblioteket. Sjekkliste for vurdering av en faglig retningslinje eller fagprosedyre. 2016;
30. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42.
31. Norsk Helseinformatikk AS. Norsk Elektronisk Legehåndbok [Internet]. [cited 2019 Oct 29]. Available from: <https://legehandboka.no/>
32. Flodgren G, Parmelli E, Doumit G, Gattellari M, O'Brien MA, Grimshaw J, et al. Local opinion leaders: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD000125.
33. Langlely GJ, Moen RD, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. *The Improvement Guide: A Practical Approach To Enhancing Organizational Performance*. 2nd ed. San Francisco: Jossey-bass; 2009.