

Diagnostiska problem vid hypotyreos:

Är lymfocytökning vid finnålspunktion en behandlingsindikation?

När diagnosen hypotyreos är tveksam, bör tyroxinbehandling ske med försiktighet. Behandling med tyroxin kan övervägas under en tydligt begränsad prövotid och först sedan annan tänkbar sjukdom övervägts. Psykiatriska och sociala faktorer kan också finnas bakom symtombilden. Det är ännu oklart vad cytologisk punktion kan tillföra diagnostiken, och fynd av diskret lymfocytökning bör tolkas med stor försiktighet.

Vi ser många patienter med diffusa symptom, trötthet, livsleda och sänkt vitalitet. En del av dem har hel- eller deltidssjukskrivning. Vid utredning kan man ibland finna rubbning i deras ämnesomsättning. Svårigheten kan då bestå i att koppla kliniska symptom till laboratorieprov, och att bedöma om en låg ämnesomsättning föreligger och ska behandlas.

Vid hypotyreos ses bl a frusenhet, trötthet, obstipation och måttlig viktuppgång i kombination med förhöjda TSH och sänkta fria T4. Om hypotyreosen är autoimmunt betingad ses också före-



JAN CALISSENDORFF
biträdande överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes
jan.calissendorff@karolinska.se



LAMBERT SKOOG
professor, avdelningen för patologi och cytologi; båda vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna

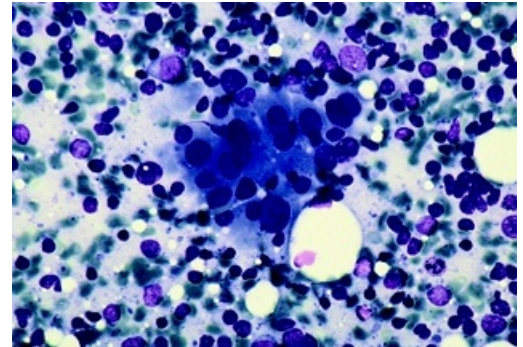
komst av tyreoperoxidasantikroppar (TPO ak). Då inleds behandling med tyroxin även om symptomen är lindriga, om det inte kan vara fråga om tyst tyreoidit i utläkning eller postpartumtyreoidit.

Svårare är det när enbart TSH-stegring finns och de perifera sköldkörtelproverna är normala, dvs subklinisk hypotyreos. Detta ses hos upp till 10 procent av kvinnlig befolkning över 60 år [1]. Patienter med denna kliniska bild löper 50 procents risk att insjukna i overt hypotyreos under en 20-årstid om de också har höga titer TPO ak. Hälften av dessa insjuknar inte utan kan fortsätta medicinskt obehandlade [2].

Är det då rimligt att i detta skede starta tyroxinbehandling? Kan diagnostisk precision förbättras med cytologisk punktion? Wikland och Sandberg ger i Läkartidningen [3] uttryck för denna uppfattning. Något säkert svar finns dock inte utifrån publicerade studier. Vi vet inte heller hur vanligt det är i en frisk population med en ökad förekomst av lymfocyter i tyreoida. Bilden kompleras ytterligare av att inflammation bl a också ses vid Graves' sjukdom.

Det finns kliniskt friska eutyreoida individer med TPO ak och cytologiskt fynd av lymfocytökning. Vi vet att TPO ak finns hos ca 15–20 procent av alla kvinnor. Antikropps-nivån stiger med ökande ålder. TPO ak kan räknas som ett vanligt bifynd som inte kan likställas med aktiv klinisk, symtomgivande sköldkörtelinflammation, utan snarast kan ses som en riskmarkör för autoimmun tyreoidit. Förekommer TPO ak i höga titer kan insjuknande i hypotyreos befaras i högre grad än om antikroppen saknas. Förekommer antikroppen hos eutyreoida ska behandling inte ske. Har patienten subklinisk hypotyreos ökar dock behandlingsindikationen utan att bli absolut.

Vad ett cytologiskt fynd av lätt ökat antal lymfocyter tillför är osäkert, men om dessa patienter har TSH-stegring, normala fria T4 och höga titer av TPO ak bör de informeras om en ökad risk för att utveckla sköldkörtelsjukdom, och



Kronisk lymfocytär tyreoidit. Punktionscytologi. Metaplastiska folliklelepitel omgivna av en lymfatisk population av reaktiv typ.

eventuellt kontrolleras årsvis, i första hand vid sin husläkarmottagning.

En stor genomgång av genomförda studier av patienter med subklinisk hypotyreos gjordes i JAMA 2004 [4, 5]. Rekommendationen är att avstå från rutinbehandling om TSH var < 10 mU/l. Screening bedömdes inte vara indicerad. Man framförde dock skäl att driva diagnostiken mycket aktivt vid graviditet, hos kvinnor över 60 år samt hos patienter som tidigare erhållit radiojodbehandling eller opererats i halsen och vid hereditet för autoimmun sjukdom. Författare anför i dessa fall även en mer behandlingsliberal linje [6].

Har patienten kliniska symptom på hypotyreos och TPO ak och/eller cytologiska fynd av epitelförändringar och klar stegring av antalet lymfocyter ska behandling övervägas. Provbekräftelse under 3–6 månader kan prövas vid tveksamhet. Denna bör utvärderas och klinisk förbättring ska ha skett för att tyroxin-substitution ska fortsätta. Vid problem med fertilitet, missfall etc, och subklinisk hypotyreos ska behandling startas [7]. Denna kan senare omprövas efter förlossning och amningsfas.

Det bör även påpekas att tyroxinbehandling inte är okomplicerad, eftersom 50 procent av patienterna i kliniska studier hade en suboptimal tyroxindos [8]. Vi bekräftade detta nyligen i en genomgång av 179 patienter med tidigare Graves' sjukdom och som efter kirurgi, ra-

diojodbehandling eller medicinsk behandling utvecklade hypotyreoos. Av dessa hade 44 procent en för hög dos (TSH < 0,2 mU/l), och 4 procent en för låg dos (TSH > 4 mU/l) [9]. Överbehandling överväger, och risken är då ökad för arytmier och sannolikt också för kognitiv försämring, och för osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

När laboratorieprov ger tveksamt stöd för diagnosen aktiv sköldkörtelsjukdom bör därför behandling ske med restriktivitet, eller under en tydligt begränsad provotid och först sedan annan tänkbar sjukdom övervägts, såsom depression, ångest, systemsjukdom, malignitet och Addisons sjukdom. Även andra mer sociala orsaker till symtombilden kan finnas, såsom relationsproblem, konflikter på arbetet etc.

Cytologisk punktion ska utföras vid avvikande palpationsfynd på halsen. Det saknas ännu evidens för vad cytologisk punktion kan tillföra vid diagnostiken av subklinisk hypotyreoos, och fynd av diskret lymfocytökning bör tolkas med försiktighet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68.
- Wikland B, Sandberg PO. Finnälscytopologi som komplement vid tyreoida utredning. Läkartidningen 2006;103:229.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004;291:228-38.
- Col NF, Surks MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease: clinical applications. JAMA 2004;291:239-43.
- Gharib H, Tuttle RM, Basskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. Thyroid 2005;15:24-8.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999;341:549-55.
- Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. Trends Endocrinol Metab 2003;14:262-6.
- Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G. Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. Thyroid 2005;15:1279-86.

Missuppfattningar om samverkan med komplementär och alternativ medicin

Thomas Flodin, ordförande för Stockholms läkarförening, skriver i en debattartikel i Läkartidningen 18/2006 (sidorna 1452-3) om den policy som nyligen tagits fram angående landstingets förhållande till komplementär- och alternativmedicin. Policyn är ett försök att möta patienternas behov och önskemål. I all sin enkelhet är policyn unik i det att den öppnar upp för en dialog mellan skolmedicinen och komplementär- och alternativmedicinen.

Flodins debattinlägg bygger på en rad missuppfattningar om vad policyn är och inte är, som vi vill tillrättalägga här.

- Policyn innebär i korthet att:
- Patienten respekteras för sitt val av komplementär och alternativ behandlingsmetod och kan diskutera detta med sin läkare.
 - Hälso- och sjukvårdspersonal erbjuds en tvåveckors orienteringskurs om olika behandlingsmetoder inom komplementär- och alternativmedicin vid Centrum för integrativ medicin, Karolinska institutet.
 - Mötesplatser skapas för en dialog mellan personal inom skolmedicinen och komplementär- och alternativmedicinen.
 - Klinisk forskning inom landstinget i komplementär- och alternativmedicin ska ske i samverkan mellan personal inom hälso- och sjukvården och inom komplementär- och alternativmedicinen.

Policyn handlar *inte* om att föra in nya metoder i hälso- och sjukvården. Den handlar heller inte om tvång på något sätt. Samverkan mellan personal inom hälso- och sjukvården och inom kom-

Replik:

Förslaget är under omarbetning

Stockholms läkarförening har inte varit inbjuden att delta i arbetet med att ta fram det förslag till policy för samverkan med den s k komplementära medicinen som Lena-Maj Anding och Raymond Wigg själva beskriver som unikt.

Vi har i Läkartidningen och i informella samtal med landstingsledningen, inklusive Anding och Wigg, fört fram argument mot policyförslaget såsom det nu är utformat. Detta har resulterat i att

Bojkotta landstingets policy för samverkan med s k komplementärmedicinska utövare



Thomas Flodins debattartikel i LT 18/2006.

komplementärmedicinen sker på frivillig grund från bägge håll. Den politiska ambitionen är att på olika sätt, inom lagstiftningens ram, stödja dem inom hälso- och sjukvården som har ett intresse för området.

Komplementär- och alternativmedicinska utövare bör ha minst 20 veckors heldagsstudier i basmedicin samt vara medlemmar i en branschorganisation, vilket bl a innebär att de har förbundit sig att tillämpa tystnadsplikt, för att komma på fråga.

Policyn har kommit till med patientens bästa i åtanke. Vi vet att 77 procent av stockholmarna vill se en större samverkan mellan hälso- och sjukvården och komplementärmedicinen, enligt studien »Stockholmare och den komplementära medicinen« (2000). Vi hoppas och tror också att en bättre dialog kan föra det goda med sig att olika yrkesgrupper lär av varandra.

För att hinna med en bra dialog med bl a Stockholms läkarförening har vi nu förlängt beredningstiden för ärendet. Policyn förväntas antas i landstingsstyrelsen den 20 juni.

Lena-Maj Anding (mp)
ansvarig för komplementär- och alternativmedicinska frågor inom Stockholms läns landsting

Raymond Wigg (mp)
landstingsråd

förslaget är under omarbetning och att beslut inte förväntas tas förrän i oktober (inte i juni som Anding/Wigg skriver).

I det arbetet vet jag att Stockholms läkarförening kommer att vara delaktig. Jag hoppas då på en konstruktiv och givande dialog.

Thomas Flodin
överläkare, ordförande
i Stockholms läkarförening
thomas.flodin@medhs.ki.se

Klinisk forskning och forskares klinik

Ökad klinisk forskning har efterlysts [1, 2]. Sjukvårdsenheter sägs i alltför hög utsträckning kräva »produktivitet«, och det ges inget utrymme eller tid för forskning i den kliniska miljön. Den formella forskarutbildningen har också en prägel som missgynnar en kliniskt arbetande person, och forskningsexamen ger inte lönemässigt något resultat.

Villkoren för den kliniska forskningen i Sverige har Werkö nyligen jämfört med förhållandena i USA och Storbritannien [3]. En nuvarande svensk defaitistisk hållning bör enligt honom bytas mot en positiv syn och andra länder har funnit nya vägar som Sverige bör följa.

Två problem som Werkö inte berör kan formuleras i två påståenden som delvis hänger ihop:

1. Gränsen mellan klinisk och preklinisk forskning har suddats ut.

Termen »patientnära klinisk forskning« används ibland för att understryka att klinisk forskning bör bedrivas i omedelbar anslutning till den sjuka. Men har det gått inflation i begreppet klinisk forskning? Är de flesta forskare vid medicinska fakulteter i dag kliniska forskare?

I senaste numret av *Forskning & Medicin* [4] intervjuas FoU-ansvariga vid de medicinska fakulteterna rörande fördelningen av de s k Alf-medlen, medel för projekt som skall vara till klinisk nytta. På flera fakulteter menar man sig inte dra några skarpa gränser mellan preklinisk forskning och klinisk forskning. Även prekliniker – de som arbetar på grundvetenskapliga institutioner – har rätt och möjlighet att söka medel om det görs i samarbete med kliniker.

Så vem är en klinisk forskare i dag? Hur långt ifrån patienten, i tid och i rum, kan man vara för att trovärdigt kunna hävda att man genomför klinisk forskning? Om definitionen är vid, kan då inte alla sägas bedriva klinisk forskning på något sätt? Om den biomedicinska grundforskare som arbetar på molekyl- och cellnivå medverkar till att ett nytt läkemedel på sikt tas fram, är vederbörande då klinisk forskare?

2. Många forskare har i dag en begränsad aktuell klinisk verksamhet.

En kollega som övergått från stadigvarande forskning till dagligt kliniskt arbete uttryckte sig så här: »Många universitetsforskare är inte informerade

om dagens klinik, det är ofta alltför många år sedan de själva hade en stadigvarande klinisk tjänstgöring.«

Jag instämmer i påståendet. Och det är ett problem om den egna kliniken är för tunn. Den forskande läkare som under ett tiotal år avlägsnar sig från patienter för andra uppgifter, får svårigheter att fånga upp och ha förståelse för de uppslag och frågeställningar som den regelbundna kliniken ger.

Att ha klinisk kontakt är en färskvara – det finns ett »bäst före-datum« i denna verksamhet. Blir tiden lång sedan man såg sin sista egna patient riskerar man att tappa sin sakkunskap för relevanta kliniska frågeställningar och hur de forskningsmässigt bäst skall belysas.

Det är i sjukvården – utanför universiteten – som de stora patientgrupperna finns. I *Läkartidningens* serie »Klinisk forskning« pekade Åke Thörn på detta förhållande [5]. Han tecknade universitetet och sjukvården som balanserande mot varandra och att de representerar olika perspektiv. Universitetet har sitt fjärrperspektiv med biomedicin, epidemiologi och metod- och teoriutveckling som huvudspår. Sjukvården står för den osorterade populationen i sin livsmiljö med klinisk handläggning och intervention i fokus. I dag, med allt kortare vårdtider på sjukhusen, har kliniken framför

allt flyttat ut i primärvården. Det är där de flesta patientbesöken görs.

Thörn önskar en större närhet mellan perspektiven och menar att båda skulle vinna på ett närmande. Mera realistiska mål skulle ernås och kunskap kunde erbjudas för, som han säger, »verkligt existerande patienter«.

Hans artikel med den goda analysen och distinktionen mellan universitet och sjukvård blev dock föga kommenterad.

Bengt Mattsson

professor i allmänmedicin,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet;
allmänläkare,
Kungshöjds vårdcentral, Göteborg
bengt.mattsson@allmed.gu.se

REFERENSER

1. "Så kan villkoren förbättras för svensk medicinsk forskning" [intervju med Anders Ekblom]. *Sjukhusläkaren* 6/2004.
2. Arner P. Läkarens roll i medicinsk forskning måste snarast förändras. *Läkartidningen* 2003;100:1062-4.
3. Werkö L. Klinisk forskning viktig framtidsfråga. *Läkartidningen* 2006;103:1193-5.
4. Jämställda ambitioner i regionala Alf-avtal. *Forskning & Medicin* 2006;(1):28-30.
5. Thörn Å. Klinisk forskning trampar vatten mellan universitet och sjukvård. *Läkartidningen* 2004;101:3060-4.

Fler originalläkemedel och färre »me too«-preparat vore innovativt

I *Läkartidningen* 20/2006 (sidan 1577) kritiserar Anders Lehmann mig för att i ett debattinlägg i *Läkartidningen* 9/2006 inte anse att läkemedelsindustrin skulle vara tillräckligt innovativ.

Problemet är att industrin efter 1980 tagit fram färre originalläkemedel än tidigare, medan antalet likartade läkemedel som inte nämnvärt skiljer sig från de ursprungliga, s k me too-preparat, ökat. Samtidigt har industrins vinster ökat kraftigt.

Jag tycker inte att det är särskilt innovativt att renframställa en isomer av ett tidigare läkemedel (t ex Teldanex och Losec) eller att byta ut några atomer på en molekyl och sedan lansera det som ett nytt originalpreparat (i dessa fall Telfast

och Nexium). Nya läkemedel bör jämföras med gamla och uppvisa klara fördelar för att kunna registreras. Att bara jämföra med placebo duger inte. Jag tycker i varje fall inte att det är särskilt innovativt.

Alltså: Färre originalläkemedel och fler me too-preparat har kommit ut på marknaden, samtidigt som den totala läkemedelsnotan ökat, och därtill ökat kraftigt.

Jag skulle önska fler originalläkemedel och färre me too-preparat på marknaden. Det vore innovativt!

Anders Jeppsson
läkare, chefsrådgivare, Ministry of Health,
Dar-es-Salaam, Tanzania
anders@hspstz.org