

Thyroideadatabasen (THYDA)

Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for benigne thyroideasygdomme



Dokumentalistrapport

Version 1.0

December 2021

Thyroideadatabasen

© RKKP 2021

Udarbejdet af:
Dokumentalist Jesper Roed Sørensen og
Thyroideadatabasens styregruppe. Styregruppens
sammensætning fremgår af rapportens afsnit
Styregruppen for Thyroideadatabasen.

Udgiver:
Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram
Hedeager 3
8200 Aarhus N

www.rkkp.dk

Databasens RKKP-kontaktperson:
Lene Korshøj, kvalitetskonsulent, cand.scient.san
email: lenkor@rkkp.dk
Telefonnummer: 24969387

Version 1.0

Versionsdato: December 2021

Indholdet kan frit citeres med tydelig kildeangivelse

Indhold

Forord	4
Styregruppen for Thyroideadatabasen	5
Introduktion	6
Baggrund for databasen	6
Prævalens af godartede thyroideasygdomme	6
Indikatorer og standarder for behandling af godartet thyroideasygdom	8
Metode	9
Afgrænsning af patientpopulationen	9
Inklusionskriterier	9
Eksklusionskriterier	10
Litteratursøgning	10
Evidensgradering	10
Evidens for indikatorer i Thyroideadatabasen	12
Radiojod	12
Indikator 1: Biokemisk opfølgning	12
Indikator 2a: Thyrotoksikose – Graves' sygdom (TRAb-positive)	14
Indikator 2b: Thyrotoksikose – Nodøs toksisk struma (TRAb-negative)	14
Indikator 3: Myxødem – Forhøjet TSH (TRAb-negative)	16
Indikator 4: Opfølgende medicinsk behandling pga. myxødem	18
Kirurgi	20
Indikator 5: Fiber-/videolaryngoskopi	20
Indikator 6: Recurrensparalyse	22
Indikator 7: Postoperativ blødning	24
Indikator 8: Postoperativt antibiotikaforbrug	25
Indikator 9: Postoperativt alfacalcidolforbrug	27
Overordnet vurdering af evidensen	28
Øvrige indikatorer (indgår ikke i THYDA)	29
Ultralydsskanning	29
Referenceliste	31

Forord

Formålet med denne evidens-/dokumentalistrapport er at beskrive baggrunden for og formålet med Thyroideadatabasen (THYDA), som omfatter patienter med en benign thyroideasygdom.

Behandling af patienter med godartet sygdom i skjoldbruskkirtlen (gl. thyroidea) ifa. thyrotoksikose eller struma foregår i et samarbejde mellem endokrinologiske-, nuklearmedicinske- og øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger på lokalt, regionalt og nationalt niveau og finder sted på adskillelige sygehusmatrikler i Danmark.

Alle patienter i Danmark skal tilbydes ensartet og korrekt behandling efter gældende retningslinjer. Derfor er det vigtigt, at der foregår en fortløbende monitorering af procedurer, resultater og senfølger fra de behandlinger som patienter tilbydes, således vedvarende høj og ensartet kvalitet kan fastholdes.

Det overordnede mål med databasen er at udvikle viden, som kan bidrage til at skabe ensartede gode sundhedsresultater og patientforløb for hele landet ved hjælp af en central opsamling af data og fremstilling af resultater. En national styregruppe bestående af repræsentanter fra de faglige miljøer i Danmark dækkende både universitets- og regionale hospitaler har fastlagt kvalitetsindikatorer for udredning, opfølgning samt komplikationer for behandlingsformerne radiojod (radioaktiv jod med I131) samt thyroideakirurgi for godartet thyroideasygdom. I dokumentalistrapporten beskrives de indikatorer, som Thyroideadatabasen ønsker at evaluere og udvikle kvaliteten på baggrund af. Evidensen for indikatorerne præsenteres sammen med rationalet for valg af indikatorer.

På Styregruppens vegne

Christian Godballe
Formand for Thyroideadatabasen

Steen Joop Bonnema
Formand for Thyroideadatabasen

Styregruppen for Thyroideadatabasen

Formandskab:

Christian Godballe, professor, overlæge, ph.d., Odense Universitetshospital

Steen Joop Bonnema, professor, overlæge, dr. med., ph.d., Odense Universitetshospital

Regionale styregrupperepræsentanter:

Thomas Brix, overlæge, ph.d., Odense Universitetshospital

Eva Ebbenhøj, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Christoffer Holst Hahn, overlæge, Rigshospitalet

Rikke Beck Jensen, overlæge ph.d., Rigshospitalet

Preben Homøe, professor, overlæge, dr. med., ph.d., Sjællands Universitetshospital

Peter Iversen, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Jesper Karmisholt, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital

Nils Knudsen, overlæge, dr. med., ph.d., Bispebjerg og Frederiksberg hospital

Judit Kolovics, overlæge, Slagelse Sygehus

Diana Lerkevang Grove Laugesen, afdelingslæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Stefano Londero, overlæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Henrik Baymler Pedersen, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Dokumentalist:

Jesper Roed Sørensen, 1. reservelæge, ph.d., Odense Universitetshospital

RKKP's Videncenter (Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram):

Gitte Juel Holst, klinisk epidemiolog, ph.d., Aarhus

Lene Korshøj, kvalitetskonsulent, cand.scient.san, Aarhus

Lisbeth Munksgård Baggesen, datamanager, ph.d., Aarhus

Introduktion

Baggrund for databasen

Behandling af patienter med thyrotoksikose eller struma foregår som et samarbejde mellem endokrinologiske-, nuklearmedicinske- og øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger i Danmark fastlagt til et lokalt, regionalt og nationalt niveau (specialeplanerne SST; <https://www.sst.dk/da/viden/specialeplanlaegning/gældende-specialeplan>) og finder sted på adskillelige sygehusematrikler.

Alle patienter i Danmark skal tilbydes ensartet og korrekt behandling efter gældende retningslinjer. Derfor er det vigtigt, at der foregår en fortløbende monitorering af procedurer, resultater og senfølger fra de behandlinger som patienter tilbydes, således en vedvarende høj og ensartet kvalitet kan fastholdes.

Det overordnede mål med databasen er at udvikle viden, som kan bidrage til at skabe gode sundhedsresultater og et godt patientforløb i hele landet ved hjælp af central opsamling af data og fremstilling af resultater. Der fokuseres specifikt på behandling med radiojod og kirurgi, hvor fokus er at sikre god udredningskvalitet, tilfredsstillende sundhedstilstand efter behandling og høj patientsikkerhed ved et minimum af komplikationer. På længere sigt forventes andre mere sjældent anvendte behandlingsformer inkorporeret i databasen som f.eks. laser- og radiofrekvensablation.

Prævalens af godartede thyroideasygdomme

Skjoldbruskkirtlen (latin glandula thyroidea) har dannelsen af stofskiftehormon ifa. triiodothyronin (T_3) og thyroxin (T_4) som en central funktion. Begge hormoner er nødvendige for cellulære funktioner som vækst og differentiering^{1,2}.

I Danmark diagnosticeres 80 nye tilfælde pr. 100.000 personer årligt med højt stofskifte også kaldet hyperthyroidisme eller thyrotoksikose svarende til ca. 5.000 nye tilfælde årligt. Diagnosen stilles ud fra lavt niveau af thyroideastimulerende hormon (TSH). En del af disse patienter behandles medicinsk med antithyroid medicin, men såvel radiojod som kirurgi benyttes til behandling af hyperthyroidisme afhængigt af hvilken skjoldbruskkirtelsygdom der ligger til grund. For thyroidea-sygdomme generelt er kvinde-mand ratioen 5:1.

En undergruppe af patienter med thyrotoksikose har Graves' sygdom, som er en autoimmun sygdom karakteriseret ved hyperthyroidisme forårsaget af stimulation af TSH-receptoren med autoantistoffer. Herved øges udskillelsen af thyroideahormon, og ofte samtidig ses vækst af skjoldbruskkirtlen³. Diagnosen bekræftes med blodprøver visende tilstedeværelse af TSH-receptor antistoffer (TRAb), lav TSH, høj T_3 eller T_4 ³. Sygdommen fører ubehandlet til vægttab, osteoporose, lavenergifrakturer, atrieflimren, embolier og kardiovaskulær dysfunktion⁴⁻⁶.

Graves' sygdom behandles ved at reducere dannelsen af thyroideahormon med antithyroid medicin, eller ved at reducere mængden af thyroideavæv med kirurgi eller radiojod. Antithyroid medicin er sædvanligvis førstevalget, og virker ved at hæmme enzymet thyroideaperoxidase og derved dannelsen af thyroideahormon. Denne behandling har ofte effekt i løbet af 2-4 uger og behandlingsvarigheden er typisk 12-18 måneder. Efter dette tidsrum er Graves sygdom gået i remission hos 50-60 %. Den resterende del af patienterne skal enten fortsætte med antithyroid medicin på ubestemt tid eller behandles med radiojod eller kirurgi⁷. Behandlingsvalget afhænger af en række individuelle og kliniske faktorer.

Ved radiojod er målet at få kontrol over thyrotoksikosen og subsidiært reducere strumastørrelsen³. Kirurgisk fjernelse af skjoldbruskkirtlen foretrækkes fremfor radiojod, hvis patienten har en meget stor struma eller aktiv Graves'orbitopati⁸. Kendetegnet ved kirurgisk behandling er, at det er hurtigt, effektivt og sikrer en histologisk diagnose, men indebærer også vanlige operationsrisici som recurrensparalyse, blødning og hypoparathyroidisme⁸.

En anden gruppe thyroideasygdomme kendetegnet ved forstørret skjoldbruskkirtel pga. knudedannelse (knudestruma) findes hos ca. 12 % af kvinder og et mindre antal mænd i Danmark⁹⁻¹¹. Knudestruma kan forårsage tryksymptomer, som har negativ indflydelse på sygdomsspecifik livskvalitet^{12,13}. De hyppigst rapporterede tryksymptomer er abnorm synkefunktion, klumpfornemmelse og/eller fremmedlegemefornemmelse¹⁴⁻¹⁶. Disse gener forklares ved tryk på spiserøret, øget transitid af fødeemner samt evt. reduktion i luftrørets diameter¹⁷⁻²⁶. Nogle knuder kan have en forhøjet og ukontrolleret produktion af thyroidea-hormon, hvilket tillige skaber et thyrotoksisk problem. Til behandling af patienter med thyrotoksiske knuder eller atoksisk struma (dvs. uden ledsagende thyrotoksikose) benyttes enten radiojod eller kirurgi, idet valget af den specifikke behandling afhænger af en række individuelle faktorer⁸.

Målet med behandling af struma er at reducere størrelsen af skjoldbruskkirtlen og dermed trykket på de omkringliggende struktur. I dag benyttes kirurgi eller radiojod til det formål, men nyere behandlingsformer som laser- og radiofrekvensablation forventes at spille en større rolle i fremtiden.

Indikatorer og standarder for behandling af godartet thyroideasygdom

Styregruppen for THYDA har udvalgt et sæt af indikatorer med tilhørende standarder til at måle kvaliteten af den landsdækkende radiojod- og kirurgiske behandling af patienter med benigne thyroideasygdomme. Indikatorerne er valgt som konsensus fra styregruppens side, hvorefter standard for hver indikator er valgt ud fra den foreliggende evidens. Nedenfor vises en indikatoroversigt over det samlede sæt af kvalitetsindikatorer. I alt er der ni indikatorer, hvoraf indikator 2 opgøres i to under-indikatorer. Således udgør indikatorsættet i alt 10 separate indikatorer.

Indikatorskema for Thyroideadatabasen (THYDA)

Nr.	Indikatorområde	Indikatorbeskrivelse	Standard	Type
1	Opfølgning	Biokemisk opfølgning Andelen af radiojodpatienter der får taget mindst to TSH-målinger \leq 6 måneder efter seneste radiojod-behandling.	≥ 95 %	Proces
2a	Behandlingssvigt	Thyrotoksikose - Graves' sygdom (TRAb-positive) Andelen af radiojodpatienter med Graves' sygdom der har persisterende thyrotoksikose 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling.	≤ 25 %	Resultat
2b	Behandlingssvigt	Thyrotoksikose - Nodøs toksisk struma (TRAb-negative) Andelen af radiojodpatienter med nodøs toksisk struma der har persisterende thyrotoksikose 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling.	≤ 25 %	Resultat
3	Myxødem	Myxødem - Forhøjet TSH (TRAb-negative) Andelen af radiojodpatienter med en negativ TRAb-værdi der udvikler myxødem indenfor 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling.	≤ 25 %	Resultat
4	Opfølgning	Opfølgende medicinsk behandling pga. myxødem Andelen af radiojodpatienter med forhøjet TSH, der modtager myxødem-induceret medicinsk levothyroxin-behandling indenfor 6-15 mdr. efter seneste radiojodbehandling.	≥ 90 %	Resultat
5	Opfølgning	Fiber/video-laryngoskopi Andelen af kirurgiske patienter der får foretaget en fiber/video-laryngoskopi senest en måned efter operationen.	≥ 95 %	Proces
6	Komplikationer	Recurrensparalyse Andelen af kirurgiske patienter der præoperativt har eller postoperativt får målt midlertidige og permanente recurrensparalyser målt indenfor 1 år efter operationen.	≤ 5 %	Resultat
7	Komplikationer	Postoperativ blødning Andelen af kirurgiske patienter der får blødning 0-4 dage efter operationen.	≤ 3 %	Resultat
8	Antibiotikaforbrug	Postoperativt antibiotikaforbrug Andelen af kirurgiske patienter der får udskrivet antibiotika 4-14 dage efter operationen.	≤ 10 %	Resultat
9	Alfacalcidolforbrug	Postoperativt alfacalcidolforbrug Andelen af kirurgiske patienter der får udskrivet et alfacalcidol-præparat pga. hypoparathyroidisme indenfor 0-12 mdr. og 12-24 mdr. efter total eller defakto total thyroidektomi.	0-12 mdr.: ≤ 10 % 12-24 mdr.: ≤ 5 %	Resultat

Metode

Afgrænsning af patientpopulationen

THYDA omfatter patienter med en benign thyroideasygdom, som har modtaget radiojod- eller kirurgisk behandling med henblik på vævsreducing af skjoldbruskkirtlen og/eller kontrol af en hyperthyroid sygdom. THYDA består således af to grundpopulationer: en radiojod-population og en kirurgi-population.

Inklusionskriterier

Patientpopulationerne dannes ud af patienter registreret med minimum én af følgende diagnoser ved LPR-kontakt:

Benign sygdom i skjoldbruskkirtlen (DE01-DE07)

- **DE010-DE018** Jodmangelrelaterede lidelser i skjoldbruskkirtlen og beslægtede tilstande
- **DE02, DE029** Kompenseret jodmangelbetinget myxødem
- **DE030-DE039** Anden hypothyroidisme
- **DE040-DE049** Anden atoksisk struma
- **DE050-DE059** Thyrotoksikose
- **DE060-DE069** Betændelse i skjoldbruskkirtlen
- **DE07-DE079** Anden forstyrrelse i skjoldbruskkirtlen

ELLER

En tumor i skjoldbruskkirtlen:

- **DD349** Godartet tumor i skjoldbruskkirtlen UNS
- **DD440** Ikke specificeret tumor i skjoldbruskkirtlen

ELLER

For kirurgi-populationen:

- **DZ031XD** Observation pga. mistanke om kræft i skjoldbruskkirtlen

Kirurgi-populationen dannes ved at kombinere minimum én af ovennævnte benigne thyroideasygdomme eller mistanke om kræft i skjoldbruskkirtlen med en registreret procedurekode ved LPR-kontakt for:

Operation på skjoldbruskkirtlen:

- **KBAA20** Enkeltstående resektion af skjoldbruskkirtel
- **KBAA20A** Enkeltstående resektion af intrathorakal skjoldbruskkirtel
- **KBAA25** Dobbeltstående resektion af skjoldbruskkirtel
- **KBAA25A** Dobbeltstående resektion af intrathorakal skjoldbruskkirtel
- **KBAA30** Resektion af isthmus i skjoldbruskkirtel
- **KBAA40** Enkeltstående lobektomi af skjoldbruskkirtel
- **KBAA40A** Enkeltstående lobektomi af intrathorakal skjoldbruskkirtel

- **KBAA43** Kompletterende enkeltsidig lobektomi af skjoldbruskkirtlen
- **KBAA43A** komplementerende enkeltsidig lobektomi af intrathorakal skjoldbruskkirtel
- **KBAA50** Lobektomi og resektion af kontralaterale lap af skjoldbruskkirtel
- **KBAA50A** Lobektomi og resektion af kontralaterale lap af intrathorakal skjoldbruskkirtel
- **KBAA60** Total thyroidektomi
- **KBAA60A** Total thyroidektomi ved intrathorakal skjoldbruskkirtel

Radiojod-populationen dannes ved at kombinere minimum én af ovennævnte benigne thyroideasygdomme med en registreret procedurekode ved LPR-kontakt for:

Radiojod-behandling af skjoldbruskkirtlen:

- **BWGG1A** Lavdosis isotopterapi med radiojod

Eksklusionskriterier

- Patienter med kræft i skjoldbruskkirtlen (LPR: DC739) registreret senest 3 måneder efter kirurgi/radiojodbehandling
- Patienter med erstatningscpr-nummer
- Patienter der ikke har bopæl i Danmark
- Patienter som er < 18 år

Litteratursøgning

Med henblik på at afdække evidensen for hver indikator i databasens indikatorsæt er der foretaget systematiske litteratursøgninger i følgende kilder:

- PubMed og Cochrane Library på "thyroid disease" i kombination med termer fra de enkelte indikatorer.
- Alene engelsksproget litteratur fra 1975 og frem med tilgængelige abstracts er vurderet.
- Identifikation af referencer ud fra nationale og internationale guidelines for de enkelte indikatorer.

I alt er screenet og gennemgået 8554 titler, 720 abstracts og 260 full-tekst artikler for indikatorerne mhp. på udvælgelsen af evidens.

Evidensgradering

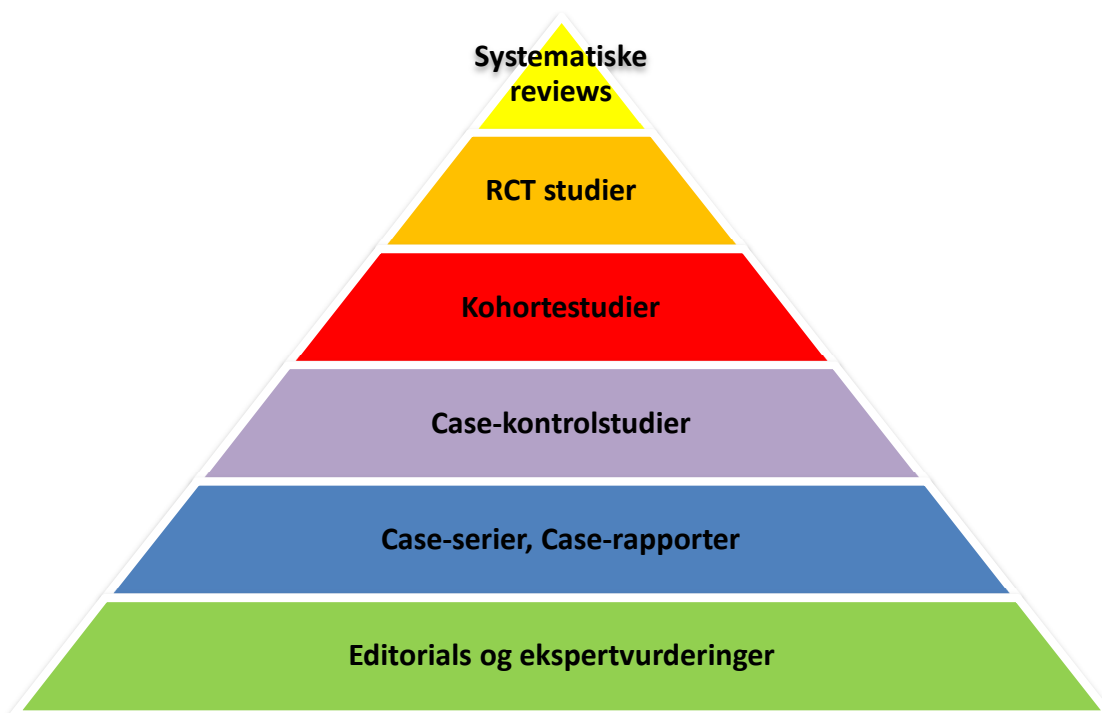
Det samlede evidensniveau for dokumentationen tilknyttet hver indikator er vurderet ud fra nedenstående oversigt (Tabel 1) med udgangspunkt i GRADE guidelines for niveauet af evidens, som anvendes af Cochrane centret²⁷. Til hver indikator er den evidens-genererende litteratur, vurderet ud fra "Cochrane risk of bias tool"²⁸ samt evidenspyramiden (Figur 1) som strækker sig fra systematiske reviews og metaanalyser som højeste niveau af evidens, kohorte-studier

og case-kontrolstudier som moderat niveau af evidens og case-serier til ekspert anbefalinger som laveste niveau af evidens.

Tabel 1: Niveau af evidens

Niveau af evidens	Datakilder
Høj	Data fra multiple kliniske randomiserede studier eller metaanalyser med stor tiltro til effektestimatet (standarden)
Moderat	Flere studier med en del begrænsninger i design. Videre forskning vil sandsynligvis fører til signifikante ændringer i vores tiltro til effektestimatet og kan ændre estimatet (standarden)
Lav	Et eller flere studier med svære mangler i design. Videre forskning vil med høj sandsynlighed fører til signifikante ændringer i vores tiltro til effektestimatet og forventes at ændre estimatet (standarden)

Tabeller er oversat og tilpasset til dansk efter Guyatt G, Grade guidelines, J Clin Epidemiol (2011)²⁷



Figur 1: Evidenspyramide

Evidens for indikatorer i Thyroideadatabasen

Radiojod

Indikator 1: Biokemisk opfølgning

Andelen af radiojodpatienter der får taget mindst to TSH målinger \leq 6 måneder efter seneste radiojod-behandling

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	- Hyppig blodprøvekontrol i de første 6 måneder efter radiojodbehandling sikrer tilfredsstillende effekt af behandling og fortløbende monitorering af stofskiftet	$\geq 95\%$
Ulempe	- Ingen	

Sammenfatning af evidens

Målet med radiojodbehandlingen er at opnå enten normalisering af stofskiftet eller hypothyroidisme inden for de første 6 måneder og evt. på sigt en skrumpning af skjoldbruskkirtlen, hvilket sker for størstedelen af patienterne²⁹⁻³¹. Dette afhænger bl.a. af givet radiojod dosis, thyroideavolumen, patientens alder og stofskifte ved behandlingsstart^{32,33}.

Behandling med radiojod kan være uforudsigelig med flere mulige udfald: recidiv/manglende effekt, euthyroidisme og hypothyroidisme. Af samme grund bør patientens stofskifte monitoreres³⁴. For patienter med Graves' sygdom er risikoen for permanent hypothyroidisme $>70\%$ fem år efter behandling, mens den er betydeligt lavere ved toksisk nodøs struma^{35,36}

Biokemisk stofskiftekontrol er et centralt element i opfølgning af radiojod behandling. I den nationale behandlingsvejledning anbefales kontrol af TSH, T3 og T4 efter 3, 6 og 12 uger samt 6 måneder efter radiojod⁸.

Konklusion

- Det anbefales, at patienter får undersøgt stofskiftet biokemisk (primært TSH-måling) efter radiojod-behandling (Evidensgrad: moderat).
- Den nationale behandlingsvejledning for radiojod-behandling af benigne thyroidea-sygdomme anbefaler blodprøver efter 3, 6 og 12 uger samt 6 måneder efter behandlingen (Evidensgrad: lav).
- Biokemisk kontrol efter radiojod, sikrer hurtig behandling af hhv. myxødem eller persisterende thyrotoksikose pga. behandlingssvigt.

Konsensus og anbefalinger

- Styregruppen anbefaler, at TSH-måling indgår som et vigtigt instrument i opfølgningen af stofskiftet efter radiojodbehandling, og at der er større fordele ved intervention end ved at undlade denne.
- Blodprøverne anvendes som en procesindikator, der evaluerer, om patienterne får foretaget minimum to TSH-målinger inden for 6 måneder efter radiojod behandling.
- Styregruppen anbefaler minimum to TSH-målinger for at sikre god behandlingsmonitorering efter radiojod. To målinger er et pragmatisk valg, som afvejer ressourcer ift. behandlingskonsekvens, idet der ikke foreligger studier, som specifikt sammenligner værdien af forskellige kontrolintervaller.
- ≥ 95 % af patienterne får foretaget ≥ 2 TSH-målinger i løbet af de første seks måneder efter radiojod behandling.

Indikator 2a: Thyrotoksikose – Graves' sygdom (TRAb-positive)

Andelen af radiojodpatienter med Graves' sygdom der har persisterende thyrotoksikose 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling

Evidensgrad	Moderat	Standard
Fordel	- Identificering af utilstrækkelig joddosering og dermed risiko for recidiv efter behandling - Sikre tilfredsstillende sundhedstilstand efter behandling via ensartet behandling efter gældende retningslinjer	≤ 25 %
Ulempe	- Der risikeres unødigt høj dosering af radiojod til en større gruppe patienter, såfremt der monitoreres på behandlingsvigt alene	

Indikator 2b: Thyrotoksikose – Nodøs toksisk struma (TRAb-negative)

Andelen af radiojodpatienter med nodøs toksisk struma der har persisterende thyrotoksikose 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	- Identificering af utilstrækkelig radiojoddosering og dermed risiko for recidiv efter behandling - Sikre tilfredsstillende sundhedsstilstand efter behandling via ensartet behandling efter gældende retningslinjer	≤ 25 %
Ulempe	- Der risikeres unødigt høj dosering af radiojod til en større gruppe patienter, såfremt der monitoreres på behandlingsvigt alene	

Sammenfatning af evidens:

Ved thyrotoksiske sygdomme er målet med radiojod behandling enten at gøre patienten euthyroid eller ablatere skjoldbruskkirtlens hormonproducerede væv for efterfølgende at substituere med levothyroxin. Behandlingsvigt, dvs. persisterende thyrotoksikose efter radiojod medfører behov for genoptagelse af antithyroid medicin, genbehandling med radiojod eller skift til thyroideakirurgi. Behandlingsvigt i databasen defineres som enten udskrivelse af antithyroid medicin, ny behandling med radiojod eller total thyroidektomi.

Effekten af radiojod afhænger ikke kun af dosis radiojod, men også af en række andre faktorer som mængden af TRAb antistoffer, rygestatus, sværhedsgraden af thyrotoksikose, og forudgående brug af antithyroid medicin^{37,38}.

Langtidsstudier dokumenterer, at udvikling af myxødem er uundgåeligt hos en vis andel af patienter, der er behandlet med radiojod, og især hos patienter med Graves' sygdom. Dette er baggrunden for, at denne indikator er stratificeret for hhv. Graves' sygdom og nodøs toksisk struma.

Valget af radiojoddosis er en balance mellem to forhold der er indbyrdes modsatrettede: 1) andelen af patienter med myxødem bør ikke være unødigt høj, 2) andelen af patienter med persisterende thyrotoksikose bør ikke være unødigt høj. Iht. litteraturen ses persisterende thyrotoksikose ved Graves' sygdom hos 17-38 % af patienterne 6 måneder efter radiojod^{37,39,40}. Ved nodøs toksisk struma ses persisterende thyrotoksikose hos 22 % efter 6 måneder, og efter 1 år hos 17-20%^{39,41}. Danske og udenlandske data, viser at ca. en tredjedel af patienterne har behov for en genbehandling efter første gangs radiojod for at opnå eu- eller hypothyroidisme^{42,43}.

Kvalitetsindikatorerne 2a og 2b afspejler dermed ikke blot kvaliteten, men også afdelingernes valg af radiojod dosis ud fra en bevidst behandlingsstrategi.

Konklusion:

- Det anbefales at monitorere thyrotoksiske patienter efter radiojod behandling ift. udvikling af behandlingssvigt (Evidensgrad: lav).
- Den nationale behandlingsvejledning for radiojod behandling angiver persisterende thyrotoksikose efter radiojod behandling som et relevant behandlingsmål (Evidensgrad: lav).
- Ved monitorering af persisterende thyrotoksikose sikres hurtig igangsættelse af relevant behandling, dvs. antithyroid medicin, fornyet radiojod behandling eller kirurgi (Evidensgrad: lav).

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen vurderer, at persisterende thyrotoksikose efter radiojod behandling afspejler et relevant mål for behandlingskvalitet
- Persisterende thyrotoksikose efter behandling anvendes som en resultatindikator og baseres på start af antithyroid medicin, fornyet behandling med radiojod eller total thyroidektomi ud fra registerdata.
- Fra styregruppens side vælges at ≤ 25 % bør have thyrotoksikose 6-12 måneder efter radiojod behandling. Kvalitetsindikatorerne 2a og 2b afspejler ikke blot kvaliteten, men også afdelingernes valg af radiojod dosis ud fra en bevidst behandlingsstrategi i erkendelse af at euthyroidisme og thyroideaablation i visse situationer (typisk ved Graves' sygdom) anses for ligeværdige mål for radiojod behandling.

Indikator 3: Myxødem – Forhøjet TSH (TRAb-negative)

Andelen af radiojodpatienter med en negativ TRAb-værdi der udvikler myxødem indenfor 6-12 mdr. efter seneste radiojodbehandling

Evidensgrad	Moderat	Standard
Fordel	<ul style="list-style-type: none">- Risikoen for at erstatte én toksisk eller tryksymptomgivende sygdom i thyroidea med anden sygdom ifa. myxødem afdækkes- Det er led i en fortløbende monitorering af komplikationer og senvirkninger til behandling med radiojod- Medvirkende til at tydeliggøre nationale forskelle i valg af behandlingsstrategi for radiojod, og dosis heraf	< 25 %
Ulempe	<ul style="list-style-type: none">- Det er uklart, hvad den optimale behandlingsstrategi for radiojod er	

Sammenfatning af evidens:

Ved thyrotoksiske sygdomme er målet med radiojod behandling at opnå stofskiftekontrol, optimalt euthyroidisme uden behov for mediciner. I visse situationer, fx hos patienter som ikke tåler antithyroid medicin eller ved Graves' sygdom, kan målet imidlertid være at opnå hurtig udvikling af myxødem (behandles med levothyroxin) og derved undgå recidiv af thyrotoksikosen.

Ved patienter med atoksisk struma er målet med radiojod behandlingen at opnå symptomlindring ved en reduktion af strumavolumenet, og uden at der udvikles myxødem. Radiojod dosis kan beregnes på flere måder, hvori bl.a. kan indgå thyroidea-volumen, jodoptagelse, og jodhalveringstiden^{37,38}. En beregnet radiojod dosis, sammenlignet med en fast dosis, har vist at øge effektiviteten med ca. 10 % point hos patienter med toksisk nodøs struma uden at øge risikoen for hypothyroidisme⁴⁴. Andre studier har ikke vist nogen væsentlig forskel mellem en beregnet versus fast dosis⁴⁵. Litteraturen på området er heterogen og varierer ift. studiedesign, inklusionskriterier, samt radiojod dosis og observationsperiode. Effekten af radiojod afhænger udover dosis – desuden af en række andre individuelle parametre, fx alder sværhedsgrad af thyrotoksikose, antithyroid medicin, autoimmunitet, etc.^{37,38}. Det er derfor vanskeligt at give præcise estimater for en standard til denne indikator.

Som følge af radiojod behandling er andelen af patienter med TRAb negativ thyroideasygdom, som udvikler myxødem 11-32% efter seks måneder^{46,47}, efter ét år 2-55 %^{30,31,36,46,48-57} og i løbet af en ti-årig periode er risikoen 15-73 %^{36,47,49,58}. Studierne varierer betydeligt ift. radiojod dosis, men generelt er der en positiv korrelation mellem dosis af radiojod og risikoen for myxødem.

Ifølge den nationale behandlingsvejledning for radiojod udvikler 20-35 % af patienter med toksisk eller atoksisk struma myxødem i årene efter behandlingen, som den mest dominerende bivirkning⁸. Tidlig intervention af myxødem er vigtigt for at reducere risikoen for sygelighed og præmatur død⁵⁹⁻⁶¹.

For patienter med Graves' sygdom er risikoen for myxødem betydelig med > 80 % i løbet af 25 år og i nogle situationer er hurtig opnåelse af myxødem endda målet med behandlingen. Indikatoren er derfor ikke relevant for denne gruppe.

Konklusion:

- Den nationale behandlingsvejledning for radiojod behandling angiver udviklingen af myxødem efter radiojod behandling af TRAb negative patienter som en relevant bivirkningsmarkør (Evidensgrad: lav).
- En høj andel af patienter som udvikler myxødem kan afspejle, at radiojod dosis er for høj.
- Ved at monitorere på forekomsten af myxødem sikres mulighed for hurtig igangsættelse levothyroxin og minimering af andelen af patienter med ubehandlet hypothyroidisme.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen vurderer, at myxødem efter radiojod behandling hos TRAb negative patienter afspejler et relevant mål for behandlingskvalitet, og at der er en større fordel ved at have et resultatmål end ved at undlade dette.
- Myxødem efter behandling anvendes som en resultatindikator og baseres på forhøjede værdier af TSH.
- Der kan ikke anbefales et præcist estimat for denne indikator, da den bl.a. afhænger af selektion af patienter og mål for behandlingen (strumareduktion og/eller thyrotoksikose kontrol).
- Fra styregruppens side er ud fra konsensus valgt ≤ 25 % af patienterne udvikler myxødem inden for 6-12 måneder efter behandling. Der fokuseres alene på TSH, som er en langt bedre markør for myxødem end T3 og T4.

Indikator 4: Opfølgende medicinsk behandling pga. myxødem

Andelen af radiojodpatienter med forhøjet TSH, der modtager myxødem-induceret medicinsk levothyroxin-behandling indenfor 5-15 mdr. efter seneste radiojodbehandling

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	- Fokus på andelen af patienter som modtager levothyroxinbehandling for permanent hypothyroidisme efter radiojod - Sikre at der foregår en fortløbende monitorering af komplikationer og senvirkninger efter behandling	≥ 90%
Ulempe	- Ingen. Såfremt der indtræder myxødem som følge af radiojod, skal det behandles	

Sammenfatning af evidens:

Efter radiojod findes, som vist i indikator 4, en risiko for at udvikle permanent myxødem krævende livslang hormonsubstitution med levothyroxin. 6-18 måneder efter radiojodbehandling ses myxødem hos 20-74 % af patienterne, afhængig af grundsygdom, radiojod dosis og individuelle faktorer^{48,52,62-65}. Forbigående myxødem tidligt efter radiojod kan forekomme, hvorfor perioden for monitorering først starter efter 5 måneder, så der sikres tid til at trappe ud af antithyroid medicin. Graves' patienter, i modsætning til nodøs struma, har en markant højere risiko for at udvikle myxødem idet hele kirtlen bestråles. Desuden gives ofte større doser ved Graves' sygdom pga. større risiko for behandlingssvigt. Ved radiojod behandling af patienter med atoksisk eller toksisk knudestruma modtager dele af skjoldbruskkirtlen kun en beskeden stråledosis, hvorfor risikoen for permanent myxødem er betydeligt lavere. En høj forekomst af myxødem efter radiojod behandling af nodøs struma afspejler derfor brug af unødigt høj radiojod dosis.

Insufficient behandlet myxødem er associeret til øget morbiditet og overdødelighed⁵⁷. Opfølgning efter behandling med radiojod skal sikre, at patienter sættes i relevant levothyroxin behandling, såfremt myxødem udvikles. Dette er i fuld overensstemmelse med den nationale behandlingsvejledning for hypothyroidisme⁶⁶.

Konklusion:

- Det anbefales, at patienter med forhøjet TSH efter radiojod behandling får udskrevet levothyroxin (Evidensgrad: moderat).
- Den nationale behandlingsvejledning for hypothyroidisme foreskriver igangsættelse af behandling med levothyroxin ved myxødem (Evidensgrad: moderat).

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen anbefaler, at monitorere frekvensen af patienter med myxødem, som får udskrevet levothyroxin efter radiojod behandling. Fordelene vejer tungere end ulemperne ved at foretage monitorering.

- Andelen af patienter, der modtager levothyroxin anvendes som procesindikator. Denne evaluerer på, om der foregår sufficient opfølgning efter behandling med radiojod.
- Udviklingen af myxødem viser sig ved forhøjet TSH. Styregruppen har valgt en standard på > 90 %, da tilgængeligheden af biokemiske undersøgelser er god i Danmark udført enten på medicinske afdelinger eller via egen læge.

Kirurgi

Indikator 5: Fiber-/videolaryngoskopi

Andelen af kirurgiske patienter der får foretaget en fiber-/videolaryngoskopi senest en måned efter operation på skjoldbruskkirtlen

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	<ul style="list-style-type: none">- Tidlig identifikation af skader på nerver samt stemmebånd, hurtig opstart af rehabilitering og prognostisk information til patienter- Led i en fortløbende monitorering af komplikationer samt sikring af høj patientstikkerhed	≥ 95 %
Ulempe	<ul style="list-style-type: none">- Falsk positive resultater, som ville være svundet spontant under observationsperiode- Omkostninger ved undersøgelse og unødige henvisninger til opfølgning	

Sammenfatning af evidens:

Der foreligger god evidens for at stemmegener er en hyppig følge af thyroideakirurgi i uger til måneder efter operation og at de påvirker patienters livskvalitet negativt^{67,68}. Generne forårsages af multiple faktorer, som stramning af prætrakealmuskulatur, skader på stemmebånd ifb. med intubation, funktionelle stemmegener, kontaktgranulomer og mere alvorlige skader med påvirkning af nervus laryngeus superior eller nervus laryngeus recurrens^{67,69-73}.

For at skelne mellem ovenstående og give mulighed for tidlig intervention ifa. laryngologisk/foniatrisk behandling anbefaler styregruppen at der foretages en diagnostisk fiber-/videolaryngoskopisk undersøgelse af endolarynx inden for én måned efter operation. Fiberlaryngoskopi har vist højere sensitivitet ift. undersøgelse af stemmebåndenes funktion fremfor en indirekte laryngoskopi (sensitivitet 88 % vs. 67 % sammenlignet med videolaryngostroboskopi), da det er lettere at opnå et godt overblik over stemmebåndenes bevægelighed med fiber-/videolaryngoskopi^{74,75}. Evidensen for denne intervention er svag.

Den amerikanske Øre-, næse- og halsorganisation har længe anbefalet fiber-/videolaryngologisk undersøgelse af patienter med stemmeklager efter operationen, men ikke nødvendigvis til alle patienter⁷⁶, pga. manglende omkostningseffektivitet⁷⁶⁻⁷⁸. I Danmark foretages al thyroideakirurgi på øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger og der findes problemfri adgang til fiber-/videolaryngoskopi, hvorved omkostningen ved det enkelte indgreb er begrænset⁷⁷. Dette i modsætning til andre lande hvor thyroideakirurgi ofte er placeret i andre specialer uden direkte adgang til laryngologisk undersøgelse. Herved forventes indgrebets omkostninger er være lavere i Danmark end i den amerikanske beregning. Dertil vides at stemmegener er stærkt underrapporterede efter thyroideakirurgi, så ved at diagnosticere alle patienter (>95%) identificeres flere kliniske relevante tilfælde og patienterne kan afhjælpes til færre stemmegener. Omkostningerne forsøges mindsket ved at tillade lokal variation således at undersøgelsen skal foreligge inden for en måned efter operation.

Konklusion:

- Det anbefales at monitorere på brugen af fiber-/videolaryngoskop efter operation på skjoldbruskkirtlen (Evidensgrad: Lav).
- Brugen af fiber-/videolaryngoskopi afspejler opfølgning af strukturer central for stemmeproduktion og derunder paralys af nervus laryngeus recurrens efter operation (Evidensgrad: lav).
- Ved at monitorere på brugen af fiber-/videolaryngoskopi sikres mulighed for hurtig henvisning til rehabilitering og prognostisk information til patienter med stemmegener.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen anbefaler at bruge fiber-/videolaryngoskopi frem for indirekte laryngoskopi, mhp. at monitorere stemmebåndsforandringer ift. at sikre ensartet diagnostik. Fordelene vejer tungere end ulemperne ved denne ændring.
- Brugen af fiber-/videolaryngoskopi er en procesindikator og baseres på registerdata.
- ≥ 95 % af patienterne får foretaget fiber-/videolaryngoskopi senest 1 måned efter operation. Der vælges en måned for at håndtere lokal variation i adgang til diagnostik.

Indikator 6: Recurrensparalyse

Andelen af kirurgiske patienter, der præoperativt har eller postoperativt får målt midlertidig eller permanent recurrensparalyse indenfor 1 år efter operationen

Evidensgrad	Høj	Standard
Fordel	- Systematisk oplysning omkring frekvens af en alvorlig komplikation som recurrensparalyse er vigtig ift. monitorering og håndtering af kirurgisk kvalitet og patientsikkerhed	≤ 5 %
Ulempe	- Ingen	

Sammenfatning af evidens:

Under operation på skjoldbruskkirtlen identificeres nervus laryngeus recurrens som standard. Nerven muliggør adduktion (samling) af stemmebåndene og dermed produktion af en grundtone, der er basis for almindelig tale. Der foreligger god evidens for at komplet lammelse af nervus laryngeus recurrens (recurrensparalyse) er en sjælden, men potentiel alvorlig komplikation til benign thyroideakirurgi med incidenser varierende fra 2,1-4%^{79,80}, og afhænger af kirurgiske faktorer som afdelingers antal af operationer, den enkelte kirurgs antal operationer, tilgængeligheden af systematisk stemmebåndsundersøgelse efter operation, typen af operation (hel eller delvis fjernelse af skjoldbruskkirtlen, samt re-operation) og dertil sygdomsrelaterede faktorer som Gravers sygdom (OR 1,8 for paralyse)⁸¹. Observationstidspunktet, hvor paralyser registreres er også centralt, da midlertidige lammelser ofte forsvinder inden for de første 3-6 måneder efter operation.

En udfordring i dansk kontekst ift. monitorering af postoperativ recurrensparalyse er detaljegraden i de centrale registre, som alene muliggør registrering af komplet lammelse af stemmebåndene via diagnosekoden (DJ380c Paralyse af stemmebånd efter operation) uden en systematik til at fjerne koden igen. Dermed bliver indikatoren en samling af midlertidige og permanente paralyser, da alle diagnosekoder for recurrensparalyser tæller med i perioden op til et år efter operation. Der er fra styregruppens side valgt ≤ 5 % som mål for indikatoren, da der med ”Indikator 6: Fiber-/videolaryngoskopi i” forventes diagnosticeret flere recurrensparalyser ift. tidligere, samt en forventning om fejlkodning, da delvise lammelser af nervus recurrens (recurrensparalyser) også risikerer at blive kodet som recurrensparalyser pga. en manglende mulighed for korrekt kodning. Ovenstående værdier for standarden er dermed ikke direkte sammenlignelig med litteraturen brugt til at fastlægge standarden. Indikatoren opdeles ikke i subgrupper for sygdomme ift. Gravers' sygdom og intrathorakal struma, da data ikke understøtter denne opdeling for permanente paralyser. Gravers' sygdom har en signifikant OR på 2,7-4,7 og Intrathorakal struma en non-signifikant OR på 1,6-6,8 for midlertidig påvirkning af n. laryngeus recurrens i månederne efter operation⁸¹⁻⁸³.

Stemmebåndenes evne til at producere en grundtone og almindelig tale kan påvirkes på flere andre måder end nervus recurrens paralyse efter thyroideakirurgi, men det er fra styregruppens side fravalgt at monitorere dette pga. manglende pålidelige parametre i de centrale registre^{68,69,71}. Dermed fokuseres ikke på velkendte delvise lammelser af stemmebåndene (recurrensparalyse), påvirkning af n. laryngeus superior, postoperative ødemer af stemmebånd samt funktionelle stemmelidelser velvidende at de alle også kan påvirke stemmeproduktionen og forringe livskvalitet.

Konklusion:

- Det anbefales at afdelinger som foretager thyroideakirurgi også monitoreres på frekvensen af recurrensparalyse efter operation (Evidensgrad: lav).
- Ved monitorering på recurrensparalyse sikres kontinuerlig opmærksomhed på en alvorlig komplikation til kirurgi på skjoldbruskirtlen og mulighed for monitorering af kirurgisk kvalitet.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen vurderer at frekvensen af recurrensparalyse efter operation er et relevant mål for behandlingskvalitet og at der er større fordel ved at have et resultatmål end ved at undlade dette.
- Recurrensparalyse anvendes som en resultatindikator og baseres på registerdata.
- $\leq 5\%$ af patienterne har diagnosekoden recurrensparalyse efter operation. Da det er ikke muligt at fjerne en kode igen i registersystemet ved genvinding af nervefunktion, vælges en højere frekvens end vanligt set.

Indikator 7: Postoperativ blødning

Andelen af kirurgiske patienter der får operationskrævende blødning ≤ 4 dage efter operationen

Evidensgrad	Høj	Standard
Fordel	- Fortløbende oplysning omkring frekvensen af en alvorlig komplikation som postoperativ blødning er centralt ift. monitorering af kirurgiske kvalitet	≤ 3 %
Ulempe	- Ingen	

Sammenfatning af evidens:

Postoperativ blødning efter hemi- eller total thyroidektomi er en sjælden, men potentiel livstruende komplikation, som kan kompromittere luftveje og central blodcirkulation. Omkring 1,0-4,2 % af patienterne oplever blødning efter kirurgi og 1,2-2,1% har behov for akut kirurgisk evakuering af et komprimerende hæmatom^{80,84-92}. Langt hovedparten af patienterne oplever blødning inden for 24 timer fra operationstidspunktet, men mellem 2,4 - 21% oplever det senere end 24 timer efter operation^{87,93}.

Ved at monitorere på postoperative komplikationsrater kan ageres på udsving i den lokale blødningsrisiko, velvidende at blødningsrisikoen tilskrives multiple faktorer. Særligt er tilstedeværelsen af intrathorakal struma (OR 3,3 for blødning)⁹⁰, Graves' sygdom (OR 1,6-3,7 for blødning)^{90,93-97}, supplerende lymfeknudefjernelse, total thyroidektomi, høj alder, re-operation, mandligt køn og antal thyroideaoperationer den enkelte kirurg og hospital opererer årligt vigtige faktorer ift. risikoen for postoperativ blødning krævende re-operation^{80,84,96-99}.

Der foretages alene sternal split få gange årligt for sygdom i thyroidea, da det kun er nødvendigt ved meget store og vanskeligt lokaliserede strumaer. Der foreligger derfor sparsom evidens for resultaterne af sådanne operationer. De studier, som findes, viser en høj morbiditet sammenlignet med cervical thyroidektomi⁹⁹. Gruppen er derfor fravalgt til monitorering, da enkeltpatienter vil veje uforholdsmæssigt meget i rapporten.

Fra styregruppens side er valgt at en standard på ≤ 3% for postoperativ blødning krævende re-operation. En blødning skal være registreret inden for fire dage efter operation.

Konklusion:

- Det anbefales at afdelinger som foretager thyroideakirurgi også monitoreres på frekvensen af blødning efter operation (Evidensgrad: lav).
- Ved monitorering på frekvensen af operationskrævende blødning sikres kontinuerlig opmærksomhed på en alvorlig komplikation til kirurgi på skjoldbruskkirtlen.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen vurderer at frekvensen af blødning efter operation er et relevant mål for behandlingskvalitet og at der er større fordel ved at have et resultatmål end ved at undlade det.
- Operationskrævende blødning anvendes som en resultatindikator og baseres på registerdata.

Indikator 8: Postoperativt antibiotikaforbrug

Andelen af kirurgiske patienter der får udskrevet antibiotika 4-14 dage efter operationen

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	<ul style="list-style-type: none">- Systematisk oplysning omkring den kirurgisk vurderede risiko for overfladisk eller dyb sårinfektion- Sikring af vedvarende høj og ensartet kvalitet samt fokus på reduktion i brug af antibiotikaproylakse	≤ 10 %
Ulempe	<ul style="list-style-type: none">- Regionale forskelle ift. den enkelte patients risiko for sårinfektion og lokale resistensmønstre afdækkes ikke. Herved kan ensretning evt. være uhensigtsmæssigt	

Sammenfatning af evidens:

Postoperative sårinfektioner kan inddeles i hhv. overfladiske og mere alvorlige dybe sårinfektioner. De overfladiske er sjældne og afhænger af flere faktorer som f.eks. god kirurgisk teknik, et sterilt kirurgisk miljø samt patientrelaterede faktorer som høj alder, immunsuppression, svær overvægt, tidligere operationer i området og generel hygiejne i perioden efter operation. Infektioner behandles ofte af flere enheder som almen praksis, skadestuer og øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger, hvorved systematisk opsamlet information ikke er tilstede og den reelle risiko ved operation ikke kendes. Et Amerikansk registerstudium med over 100.000 thyroideaoperationer har anslået raten af overfladiske sårinfektioner til 0,3%¹⁰⁰, hvorimod de dybe og alvorlige sårinfektioner er ekstremt sjældne (<0.1%)¹⁰¹. Dette bekræftes i et kinesisk studium med over 1000 thyroideaopererede patienter¹⁰¹. I Skandinavisk sammenhæng er andelen af postoperative infektioner tidligere vist at være omkring 1,6 % uden at skelne mellem overfladiske og dybe infektioner⁸⁸. Den samlede risiko for infektion kan vanskeligt vurderes ud fra registerinformation, og vi nødsages derfor til at anvende afledte variable for monitorering. Fra styregruppens side er valgt at måle på udskrivelsen af antibiotika i en periode fra 4-14 dage periode efter operation.

Indikatoren kommer til at afspejle den kirurgisk vurderede risiko for postoperativ sårinfektion samt tilstedeværelsen af overfladisk og dyb sårinfektion i både hospitals- og primærsektor. I monitoreringsøjemed er målet at mindske ordinationen af unødige antibiotika under hensyn til den underliggende populationsrisiko for at udvikle sårinfektion.

Konklusion:

- Det anbefales at monitorere på udskrivelsen af antibiotika efter operation på skjoldbruskkirtlen (Evidensgrad: Lav).
- Brugen af antibiotika afspejler den kirurgisk vurderede risiko for overfladisk eller dyb sårinfektion samt evt. infektion opdaget efter udskrivelse.
- Ved at monitorere på brugen af antibiotika efter operation kan patientens risiko for sårinfektion og lokale resistensmønstre afdækkes.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen vurderer at brugen af antibiotika efter operation på skjoldbruskkirtlen er relevant at monitorere på ift. at sikre god kirurgisk kvalitet og begrænse brug af unødige antibiotika. Fordelene ved monitorering opvejer ulemperne ved indførelse.
- Perioperativt antibiotika er en procesindikator baseret på indløsning af recept på antibiotika fra apoteker og udlevering af medicin i sygehusmedicinregistret.
- $\leq 10\%$ af patienterne får udskrevet antibiotika inden for 4-14 dage efter operation Der vælges 10% for at håndtere lokal variation imellem afdelinger.

Indikator 9: Postoperativt alfacalcidolforbrug

Andelen af kirurgiske patienter, der får udskrevet et alfacalcidol-præparat pga.

hypoparathyroidisme 0-12 måneder efter operation og 12-24 måneder efter total eller defakto total thyroidektomi

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	- Systematisk oplysning omkring frekvens for en alvorlig komplikation ifa. postoperativ hypoparathyroidisme - Led i sikring af høj patientsikkerhed med et minimum af komplikationer	0-12mdr ≤ 10 %
Ulempe	- Ingen	12-24mdr ≤ 5 %

Sammenfatning af evidens:

Under total eller defakto total thyroidektomi er kroppens fire parathyroideahormonproducerende kirtler i risiko for enten utilsigtet at blive fjernet eller få beskadiget deres karforsyning. Der risikeres midlertidig eller mere sjældent permanent hypoparathyroidisme. Vanligt behandles med kalk og D-vitamin for at stabilisere blodbanens kalkniveau, men det kan blive nødvendigt med en aktivt D-vitamin analog som behandling. Konsekvensen af permanent hypoparathyroidisme er en reduktion i livskvalitet, da parathyroideahormon er et led i calciumomsætningen og involveret i multiple organsystemer inklusiv centralnervesystem, muskel og skelet, nyrefunktion samt syn.

Via flere systematiske reviews, metaanalyser og store registerstudier med over 100.000 patienter er risikoen for hypoparathyroidisme velkendt internationalt, hvor 20-31 % af patienterne oplever en grad af midlertidig hypocalcæmi og 1-5 % får permanent hypocalcæmi^{80,102-105}. Heraf er intrathorakal struma en selvstændig risikofaktor med OR 1,70-1,77^{83,106} og thyrotoksikose/Graves' sygdom med OR 1,75-2,8^{81,82,102,104} ift. udvikling af midlertidig og permanent hypocalcæmi. Antallet af årlige operationer samt den enkelte kirurgs erfaring med specielt Graves' patienter er centralt for at reducere antallet af patienter med permanent hypoparathyroidisme^{80,98}.

Ift. rapporten begrænses muligheden for monitorering af hypoparathyroidisme til indløste recepter på aktivt D-vitamin (Alfacalcidol), da der ikke foreligger landsdækkende adgang til alle blodprøver. Fordelen af en indløst recept er at det afspejler at patienten føler nødvendighed for medicin. Modsat kan antallet med permanent hypoparathyroidisme overestimeres, da det ikke forudsætter et udtrappingsforsøg før patienten indgår i databasen.

Der foreligger ikke evidens til sammenligning, idet standarden baseres på indløste recepter på alfacalcidol. Der er fra styregruppen side valgt lave værdier for indikatoren midlertidig hypocalcæmi i perioden 0-12 måneder efter operation, da litteraturen primært afspejler lavt calcium niveau som er mere udbredt end udskrivelse af alfacalcidol. Modsat vælges et lidt højere niveau for permanent hypocalcæmi i perioden 12-24 måneder sammenlignet med litteraturen for at tage højde for at udtrappingsperioden af medicin endnu ikke er igangsat.

Konklusion:

- Det anbefales at afdelinger som foretager total thyroidektomi i enhver form også monitoreres på frekvensen af hypoparathyroidisme efter operation (Evidensgrad: lav).
- Ved monitorering på indløsning af recept på alphacalcidol efter operation sikres kontinuerlig opmærksomhed på en alvorlig komplikation til kirurgi på skjoldbruskirtlen, mulighed for monitorering af kirurgisk kvalitet samt sikring af endokrinologisk opfølgning efterfølgende.

Konsensus og anbefalinger:

- Styregruppen angiver at udskrivelsen af alphacalcidol efter operation er et relevant mål for behandlingskvalitet og at der er større fordel ved at have et resultatmål end ved at undlade det.
- Udskrivelse af alphacalcidol i 1. år og 2. år efter operation afspejler tidlig og permanent hypoparathyroidisme og anvendes som en resultatindikator baseret på registerdata.
- $\leq 10\%$ af patienterne får udskrevet alphacalcidol det første år efter kirurgi, hvorimod $\leq 5\%$ får udskrevet alphacalcidol i perioden 1-2 år efter operation.

Overordnet vurdering af evidensen

Evidensen, til grundlag for THYDA, omfatter et højt antal retrospektive kohortestudier fra enkeltcentre med lang inklusionsperiode og stor variation i behandlingsprincip og dosis af radiojod. Generelt er der et meget begrænset antal store randomiserede klinisk kontrollerede studier. Herved bliver den samlede evidens, som understøtter indikatorerne ofte lav og studierne kan være præget af bias. Modsat er der empirisk god erfaring med parametrene i indikatorerne og ofte bygges indikatorvalget på konsensus og sund fornuft, hvorved den manglende evidens ikke er et praktisk problem. Enkelte af de kirurgiske variable understøttes dog af omfattende systematiske reviews og metaanalyser samt overordentligt store kirurgiske databaser, hvorfor evidensniveauet for denne del er højt.

Øvrige indikatorer (indgår ikke i THYDA)

Ultralydsskanning

Andelen af radiojodpatienter med atoksisk struma der får en ultralydsskanning senest 1 år før start på førstkommande radiojod-behandling

Evidensgrad	Lav	Standard
Fordel	<ul style="list-style-type: none">- Ultralydsskanning giver overblik over antal knuder/cyster samt deres malignitetsrisiko- Mulighed for at vurdere thyroideavolumen til dosisberegning samt selektare patienter til f.eks. kirurgi- Muliggør ensartet og korrekt behandling efter retningslinjerne	≥ 90 %
Ulempe	<ul style="list-style-type: none">- Ekstra undersøgelsesmodalitet ud over skintigrafi- Forudsætter trænet personale samt udstyr er tilgængeligt	

Sammenfatning af evidens

Ultralydsskanning (US) af skjoldbruskkirtlen er et let tilgængeligt, non-invasivt, hurtigt og præcist værktøj, som kan bruges i udredning af patienter med atoksisk struma ift. en knudes størrelse, struktur, indhold og placering i skjoldbruskkirtlen. Modaliteten er lettilgængelig på thyroideacentre, radiologiske afdelinger og øre-, næse- og halskirurgiske afdelinger i Danmark, hvorved barrieren for undersøgelse er lav.

Information fra en US er vigtig til selektion af behandlingsvalg værende radiojod, kirurgi, laserbehandling, radiofrekvensablation eller ethanolablation samt ift. vurdering af malignitetsrisiko ud fra EU-TIRADS kriterier¹⁰⁷. Tilstedeværelsen af malignitetssuspekterede knuder ændrer præferencen mod kirurgisk behandling¹⁰⁸. Tillige understøtter US en mere sikker lokalisering af undersøgelsesnålen ved biopsi af en thyroideaknude.

Der foreligger sparsom litteratur, som understøtter denne variabel, men der ses stigende frekvens af US applikation henover tid, således de ældste studier angiver knap 60% af patienter modtager US¹⁰⁹, hvorimod i de seneste studier modtager >90% af patienterne US før behandling^{110,111}. Dertil kan US bruges i dosisberegningen af radiojod ud fra måling af thyroideavolumen, i tråd med den danske vejledning for radiojod⁸. Stigningen i brug af US skyldes formodentligt en øget tilgængelighed af denne modaliteten¹⁰⁹⁻¹¹³.

Konklusion

- Det anbefales, at patienter med atoksisk struma får en US før radiojod-behandling mhp. at selektare patienten til relevant behandling (Evidensgrad: moderat).
- Den nationale behandlingsvejledning for radiojod-behandling af benigne thyroideasygdomme understøtter US før radiojodbehandling som led i dosisberegning af radiojod (Evidensgrad: lav).

Konsensus og anbefalinger

- Styregruppen vurderer, at US er et vigtigt diagnostisk redskab i den kliniske udredning af patienter med atoksisk struma, og at fordelene vejer tungere end ulemperne ved at udføre US.
- US anvendes som procesindikator, som evaluerer, om US foretages inden for 1 år forinden radiojodbehandlingen gives.
- ≥ 90 % af patienter med atoksisk struma bør have foretaget US før radiojodbehandling. Da nogle US foregår i privat regi, vælges ikke en højere standard.

Beslutning efter vurdering af høringsvar til databasen

- Styregruppen har besluttet at denne indikator vedr. US ikke skal indgå i THYDA på nuværende tidspunkt. Endokrinologer vil ved næste NBV-møde drøfte placeringen af US i det diagnostiske scenarie for patienter med atoksisk struma. Derefter revurderes om US eventuelt skal indgå som indikator i THYDA på sigt.

Referenceliste

1. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash CN, Kinlaw WB, Wong NC, Freake HC. Advances in our understanding of thyroid hormone action at the cellular level. *Endocrine reviews*. 1987;8(3):288-308.
2. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *The New England journal of medicine*. 1994;331(13):847-853.
3. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
4. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(12):724-734.
5. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):704-728.
6. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(8):431-443.
7. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV, Thyrotoksikose. Published 2018. Accessed 27.07.21, 2021.
8. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV, Radioiodbehandling af benigne thyroideasygdomme. Published 2016. Accessed 09.08.21.
9. Carle A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(4):465-479.
10. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1344-1351.
11. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine reviews*. 2003;24(1):102-132.
12. Bianchi GP, Zaccheroni V, Solaroli E, et al. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2004;13(1):45-54.
13. Cramon P, Bonnema SJ, Bjorner JB, et al. Quality of life in patients with benign nontoxic goiter: impact of disease and treatment response, and comparison with the general population. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(3):284-291.
14. Scerrino G, Inviati A, Di Giovanni S, et al. Esophageal motility changes after thyroidectomy; possible associations with postoperative voice and swallowing disorders: preliminary results. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2013;148(6):926-932.
15. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, et al. Long-term outcome of functional post-thyroidectomy voice and swallowing symptoms. *Surgery*. 2009;146(6):1174-1181.
16. Lombardi CP, Raffaelli M, D'Alatri L, et al. Video-assisted thyroidectomy significantly reduces the risk of early postthyroidectomy voice and swallowing symptoms. *World journal of surgery*. 2008;32(5):693-700.
17. Shin JJ, Grillo HC, Mathisen D, et al. The surgical management of goiter: Part I. Preoperative evaluation. *The Laryngoscope*. 2011;121(1):60-67.
18. Nettekville JL, Coleman SC, Smith JC, Smith MM, Day TA, Burkey BB. Management of substernal goiter. *The Laryngoscope*. 1998;108(11 Pt 1):1611-1617.
19. Brinch A, Døssing H, Nguyen N, et al. The impact of esophageal compression on goiter symptoms before and after thyroid surgery. *European Thyroid Journal*. 2018;DOI: 10.1159/000493542, [E-pub ahead of print].
20. Glinioer D, Verelst J, Ham HR. Abnormalities of esophageal transit in patients with sporadic nontoxic goitre. *European journal of nuclear medicine*. 1987;13(5):239-243.

21. Jorgensen F, Hesse B, Gronbaek P, Fogh J, Haunso S. Abnormal oesophageal function in patients with non-toxic goiter or enlarged left atrium, demonstrated by radionuclide transit measurements. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24(10):1186-1192.
22. Sorensen JR, Markoew S, Dossing H, Hegedus L, Bonnema SJ, Godballe C. Changes in Swallowing Symptoms and Esophageal Motility After Thyroid Surgery: A Prospective Cohort Study. *World journal of surgery*. 2017;42(4):998-1004.
23. Bonnema SJ. Upper airway obstruction due to goiter: an overlooked problem! *Journal of postgraduate medicine*. 2008;54(2):82-83.
24. Thusoo TK, Gupta U, Kochhar K, Hira HS. Upper airway obstruction in patients with goiter studies by flow volume loops and effect of thyroidectomy. *World journal of surgery*. 2000;24(12):1570-1572.
25. Jauregui R, Lilker ES, Bayley A. Upper airway obstruction in euthyroid goiter. *The Journal of the American Medical Association*. 1977;238(20):2163-2166.
26. Albareda M, Viguera J, Santiveri C, et al. Upper airway obstruction in patients with endothoracic goiter enlargement: no relationship between flow-volume loops and radiological tests. *European Journal of Endocrinology*. 2010;163(4):665-669.
27. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-394.
28. Green JPHS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The cochrane collaboration*. 2011(5.1.0).
29. Nwatsock JF, Taieb D, Tessonier L, Mancini J, Dong AZF, Mundler O. Radioiodine thyroid ablation in graves' hyperthyroidism: merits and pitfalls. *World J Nucl Med*. 2012;11(1):7-11.
30. Erkan ME, Demirin H, Asik M, et al. Efficiency of radioactive I-131 therapy in geriatric patients with toxic nodular goiter. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(6):714-717.
31. Erdogan MF, Kucuk NO, Anil C, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun*. 2004;25(11):1083-1087.
32. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):94.
33. Sfiligoj D, Gaberscek S, Mekjavic PJ, Pirnat E, Zaletel K. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun*. 2015;36(6):560-565.
34. Peacey SR, Kumar S, Wright D, King R. The follow-up of radioiodine-treated hyperthyroid patients: should thyroid function be monitored more frequently? *Journal of endocrinological investigation*. 2012;35(1):82-86.
35. Bakos B, Takacs I, Nagy Z, et al. Long term efficacy of radioiodine treatment in hyperthyroidism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2013;121(8):494-497.
36. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2004;61(5):641-648.
37. Aung ET, Zammitt NN, Dover AR, Strachan MWJ, Seckl JR, Gibb FW. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):192-199.
38. Plazinska MT, Sawicka-Gutaj N, Czarnywojtek A, et al. Radioiodine therapy and Graves' disease - Myths and reality. *PloS one*. 2020;15(1):e0226495.
39. Finessi M, Bisceglia A, Passera R, et al. Predictive factors of a worse response to radioactive Iodine-131 treatment in hyperthyroidism: outcome analysis in 424 patients. A single centre experience. *Endocrine*. 2021.
40. Gibb FW, Zammitt NN, Beckett GJ, Strachan MW. Predictors of treatment failure, incipient hypothyroidism, and weight gain following radioiodine therapy for Graves' thyrotoxicosis. *Journal of endocrinological investigation*. 2013;36(9):764-769.
41. Holm LE, Lundell G, Dahlqvist I, Israelsson A. Cure rate after 131I therapy for hyperthyroidism. *Acta Radiol Oncol*. 1981;20(3):161-166.

42. Custro N, Ganci A, Scafidi V. Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(2):106-110.
43. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Archives of internal medicine*. 1999;159(12):1364-1368.
44. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14424.
45. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JW, Stokkel MP, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2009;161(5):771-777.
46. Aktas GE, Turoglu HT, Erdil TY, Inanir S, Dede F. Long-Term Results of Fixed High-Dose I-131 Treatment for Toxic Nodular Goiter: Higher Euthyroidism Rates in Geriatric Patients. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2015;24(3):94-99.
47. Saki H, Cengiz A, Yurekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2015;24(3):100-104.
48. Lewis A, Atkinson B, Bell P, et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. *Ulster Med J*. 2013;82(2):85-88.
49. Kahraman D, Keller C, Schneider C, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clinical endocrinology*. 2012;76(2):297-303.
50. Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH. Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(5):543-549.
51. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clinical endocrinology*. 2005;62(3):331-335.
52. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3611-3617.
53. Alevizaki CC, Alevizaki-Harhalaki MC, Ikkos DG. Radioiodine-131 treatment of thyrotoxicosis: dose required for and some factors affecting the early induction of hypothyroidism. *European journal of nuclear medicine*. 1985;10(9-10):450-454.
54. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope (1)(3)(1)I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012;15(1):7-13.
55. Boelaert K, Syed AA, Manji N, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. *Clinical endocrinology*. 2009;70(1):129-138.
56. Filesi M, Travascio L, Montesano T, et al. The relationship between 24 h/4 h radioiodine-131 uptake ratio and outcome after radioiodine therapy in 1402 patients with solitary autonomously functioning thyroid nodules. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23(3):229-234.
57. Franklyn JA, Daykin J, Holder R, Sheppard MC. Radioiodine therapy compared in patients with toxic nodular or Graves' hyperthyroidism. *QJM*. 1995;88(3):175-180.
58. Tabuenca-Dopico O, Boente-Varela R, Lamas-Ferreiro JL. Study of factors that influence the outcome of (131)I treatment in hyperthyroidism secondary to nodular goitre. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(6):356-361.
59. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2019;180(6):407-416.

60. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Over- and Under-Treatment of Hypothyroidism Is Associated with Excess Mortality: A Register-Based Cohort Study. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(5):566-574.
61. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedus L. Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. *Clinical endocrinology*. 2021;94(6):1017-1024.
62. Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, He ZM, Jing J, Chen TH. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study. *Thyroid*. 2011;21(6):647-654.
63. Yau JS, Chu KS, Li JK, et al. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one-year outcome in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2009;15(4):267-273.
64. Kendall-Taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism: long term follow up study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6441):361-363.
65. Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. *Ann Acad Med Singap*. 1997;26(1):128-131.
66. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV, Hypothyroidisme. Published 2020. Accessed 10.08.21.
67. Kovatch KJ, Reyes-Gastelum D, Hughes DT, Hamilton AS, Ward KC, Haymart MR. Assessment of Voice Outcomes Following Surgery for Thyroid Cancer. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2019.
68. Sorensen JR, Printz T, Iwarsson J, et al. The Impact of Post-thyroidectomy Paresis on Quality of Life in Patients with Nodular Thyroid Disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2019;194599819855379.
69. Vicente DA, Solomon NP, Avital I, et al. Voice outcomes after total thyroidectomy, partial thyroidectomy, or non-neck surgery using a prospective multifactorial assessment. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(1):152-163.
70. Ryu J, Ryu YM, Jung YS, et al. Extent of thyroidectomy affects vocal and throat functions: a prospective observational study of lobectomy versus total thyroidectomy. *Surgery*. 2013;154(3):611-620.
71. Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, et al. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Annals of surgery*. 2002;236(6):823-832.
72. Soylu L, Ozbas S, Uslu HY, Kocak S. The evaluation of the causes of subjective voice disturbances after thyroid surgery. *American journal of surgery*. 2007;194(3):317-322.
73. Maeda T, Saito M, Otsuki N, et al. Voice quality after surgical treatment for thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(7):847-853.
74. Lacoste L, Karayan J, Lehuede MS, et al. A comparison of direct, indirect, and fiberoptic laryngoscopy to evaluate vocal cord paralysis after thyroid surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1996;6(1):17-21.
75. Kocak S, Aydintug S, Ozbas S, Kocak I, Kucuk B, Baskan S. Evaluation of vocal cord function after thyroid surgery. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1999;165(3):183-186.
76. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;148(6 Suppl):S1-37.
77. Lang BH, Wong CK, Tsang RK, Wong KP, Wong BY. Evaluating the cost-effectiveness of laryngeal examination after elective total thyroidectomy. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(11):3548-3556.
78. Burckardt ES, Baird BJ, Van Stan JH, Burns JA. Endoscopic laryngeal findings in patients undergoing thyroid and parathyroid surgery. *The Journal of laryngology and otology*. 2021;135(3):264-268.
79. Godballe C, Madsen AR, Sorensen CH, et al. Risk factors for recurrent nerve palsy after thyroid surgery: a national study of patients treated at Danish departments of ENT Head and Neck Surgery.

- European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2014;271(8):2267-2276.
80. Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent Hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and Haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie.* 2019;404(4):421-430.
 81. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens).* 2010;9(4):318-325.
 82. Kwon H, Kim JK, Lim W, Moon BI, Paik NS. Increased risk of postoperative complications after total thyroidectomy with Graves' disease. *Head & neck.* 2019;41(2):281-285.
 83. Li W, Li H, Zhang S, Tao Y, Wang X, Cheng J. To explore the risk factors and preventive measures affecting the treatment of retrosternal goiter: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(44):e23003.
 84. Doran HE, Wiseman SM, Palazzo FF, Chadwick D, Aspinall S. Post-thyroidectomy bleeding: analysis of risk factors from a national registry. *The British journal of surgery.* 2021.
 85. Moran K, Grigorian A, Elfenbein D, et al. Energy vessel sealant devices are associated with decreased risk of neck hematoma after thyroid surgery. *Updates Surg.* 2020;72(4):1135-1141.
 86. Siu JM, McCarty JC, Gadkaree S, et al. Association of Vessel-Sealant Devices vs Conventional Hemostasis With Postoperative Neck Hematoma After Thyroid Operations. *JAMA Surg.* 2019;154(11):e193146.
 87. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2012;99(3):373-379.
 88. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie.* 2008;393(5):667-673.
 89. Farooq MS, Nouraei R, Kaddour H, Saharay M. Patterns, timing and consequences of post-thyroidectomy haemorrhage. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 2017;99(1):60-62.
 90. Dehal A, Abbas A, Hussain F, Johna S. Risk factors for neck hematoma after thyroid or parathyroid surgery: ten-year analysis of the nationwide inpatient sample database. *Perm J.* 2015;19(1):22-28.
 91. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, et al. Post-thyroidectomy hemorrhage: a national study of patients treated at the Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2009;266(12):1945-1952.
 92. Akram S, Elfenbein DM, Chen H, Schneider DF, Sippel RS. Assessing American Thyroid Association Guidelines for Total Thyroidectomy in Graves' Disease. *The Journal of surgical research.* 2020;245:64-71.
 93. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery.* 2013;154(6):1283-1289; discussion 1289-1291.
 94. Quimby AE, Wells ST, Hearn M, Javidnia H, Johnson-Obaseki S. Is there a group of patients at greater risk for hematoma following thyroidectomy? A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2017;127(6):1483-1490.
 95. Chen E, Cai Y, Li Q, et al. Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(7):1837-1844.
 96. Fan C, Zhou X, Su G, et al. Risk factors for neck hematoma requiring surgical re-intervention after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2019;19(1):98.
 97. Liu J, Sun W, Dong W, et al. Risk factors for post-thyroidectomy haemorrhage: a meta-analysis. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2017;176(5):591-602.

98. Maurer E, Vorlander C, Zielke A, et al. Short-Term Outcomes of Surgery for Graves' Disease in Germany. *J Clin Med*. 2020;9(12).
99. Pieracci FM, Fahey TJ, 3rd. Substernal thyroidectomy is associated with increased morbidity and mortality as compared with conventional cervical thyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205(1):1-7.
100. Brauer PR, Burkey BB, Reddy CA, Lamarre ED. Risk Assessment in Thyroid Lobectomy and Total Thyroidectomy using Over 100 Thousand Cases. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2021:34894211007219.
101. Qin Q, Li H, Wang LB, Li AH, Chen LJ, Lu Q. Thyroid surgery without antibiotic prophylaxis: experiences with 1,030 patients from a teaching hospital in China. *World journal of surgery*. 2014;38(4):878-881.
102. Qin Y, Sun W, Wang Z, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Transient and Permanent Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Front Oncol*. 2020;10:614089.
103. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2014;140(4):346-351.
104. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *The British journal of surgery*. 2014;101(4):307-320.
105. Shinall MC, Jr., Broome JT, Nookala R, et al. Total thyroidectomy for Graves' disease: compliance with American Thyroid Association guidelines may not always be necessary. *Surgery*. 2013;154(5):1009-1015.
106. Chen Z, Zhao Q, Du J, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021;49(3):300060521996911.
107. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237.
108. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV, Knuden i thyroidea. 2020.
109. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(1):112-117.
110. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152-159.
111. Dietlein M, Wegscheider K, Vaupel R, Schmidt M, Schicha H. Management of multinodular goiter in Germany (Papillon 2005): do the approaches of thyroid specialists and primary care practitioners differ? *Nuklearmedizin*. 2007;46(3):65-75.
112. Diehl LA, Garcia V, Bonnema SJ, et al. Management of the nontoxic multinodular goiter in Latin America: comparison with North America and Europe, an electronic survey. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(1):117-123.
113. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clinical endocrinology*. 2000;53(1):5-12.