

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Behandling af hypothyreose

Birte Nygaard¹

Forekomst i Danmark

Prævalensen af klinisk hypothyreose er i Danmark 2,7% (4,1% hos kvinder versus 1,3% hos mænd) [1], og incidensen er ca. 48/100.000/år for kvinder og 17/100.000/år for mænd. Incidensen stiger med alderen [2]. Incidensen af subklinisk hypothyreose er ukendt, men formodes at være 5-10 gange højere end for klinisk hypothyreose [3]. I 2017 indløste 152.350 personer i Danmark recept på levothyroxin (L-T4), 1.129 personer fik i perioden fra maj 2017 til juni 2018 udleveret magistrelt fremstillet liothyronin (L-T3), og 189 personer fik udleveret magistrelt fremstillet udtræk fra svineskjoldbruskkirtler (tyroid) [4]. Hertil kommer et ukendt antal, som køber medicin til selvbehandling via internettet eller får det ordineret af udenlandske læger.

Symptomer på hypothyreose

Patienter kan være asymptomatiske, men følgende symptomer er typiske:

- Træthed og initiativløshed, »tung i kroppen«, øget søvnbehov
- Kuldeintolerans
- Hukommelsesbesvær
- Smertes i muskler og led

1) Medicinsk Afdeling, Herlev Hospital

- Vægtøgning/manglende evne til vægttab
- Obstipation
- Tør hud
- Kvinder med uregelmæssig menstruation samt infertilitet.

Da symptomerne kan ligne de fysiologiske ændringer i relation til alder, menopause, stress m.m., kan hypothyreose overses. Omvendt kan symptomer, der ligner hypothyreose, være uløst af anden sygdom eller tilstand.

Diagnosen

Diagnosen hypothyreose kan ikke stilles på det kliniske billede, men kan kun stilles via en blodprøve. Primært måles serumkoncentrationen af thyreoideastimulerende hormon (s-TSH). Hvis den er over øvre referenceværdi, bør den altid gentages (typisk efter fire uger, dog før ved meget høj s-TSH) for at udelukke forbigående s-TSH-forhøjelse. Der bør suppleres med måling af serumkoncentrationen af thyroxin (s-T4) målt som frit T4 eller som total T4 med samtidig måling af graden af binding af T4 til T4-bindende proteiner [3]. Der er ikke altid sammenhæng mellem graden af symptomer og graden af påvirkning af s-TSH eller s-T4.

Såfremt der findes s-TSH over

øvre normalgrænse og s-T4 er under nedre normalgrænse, er diagnosen *klinisk hypothyreose*. Hvis s-TSH er over øvre normalgrænse, men s-T4 er normal, er diagnosen *subklinisk hypothyreose*. Der kan suppleres med måling af thyroideaantistoffer for at diagnosticere autoimmun tyreoiditis, som er den hyppigste årsag til hypothyreose (Boks 1).

s-TSH kan være falsk normal i tilfælde af hypofysesygdom (som er sjælden), men her vil der som oftest også være symptomer på over- eller underproduktion af de øvrige hypofysehormoner.

Boks 1. Sådan stilles diagnosen hypothyreose.

Mål s-TSH to gange med ca. fire^a ugers mellemrum.
Mål T4 ved den anden s-TSH-måling

Klinisk hypothyreose

- s-TSH er over øvre normalgrænse og s-T4 er under nedre normalgrænse

Subklinisk hypothyreose

- s-TSH er over øvre normalgrænse, men s-T4 er normal

Suppler evt. med måling af thyroideaantistoffer

a) Måles tidligere ved svært forhøjet s-TSH.

Øvre normalgrænse for s-TSH

s-TSH har gennem en årrække været diskuteret. Der er ikke evidens for en generel nedsættelse af øvre referencegrænse, som fortsat ligger på 4-5 mE/l, alt efter hvilken TSH-analyse der anvendes. Der er enighed om, at øvre grænse for s-TSH hos gravide bør være 2,5 mE/l, såfremt den gravide behandles med L-T4 eller har thyroideaantistoffer. Evidensen for den anbefaling er dog lav [3, 5, 6].

Måling af s-T3

Serumkoncentrationen af trijodthyronin (s-T3) anbefales ikke som led i diagnosticering eller behandlingskontrol af lavt stofskifte. Årsagen er, at denne måling kan være misvisende, idet der ved en række tilstande ses falsk lav s-T3 (f.eks. ved akut/kronisk sygdom eller faste) [7]. Dette gælder også måling af frit T3, da mængden af frit T3 i blodet er lille (0,04% af total T3), og måling heraf er kompliceret [8]. Det har været overvejet, om s-T3-måling kunne være bedre i forhold til livskvalitet end måling af T4 eller TSH [9]. Imidlertid er der ikke fundet sammenhæng mellem måling af s-T3 (frit eller total) og symptomer eller mellem ændringer i symptomer og ændringer i s-T3-værdier, heller ikke hos patienter, som sættes i T3-behandling [10].

Behandling

Klinisk hypothyreose

Ved klinisk hypothyreose anbefales L-T4 som monoterapi (se Figur 1), startende med 50-100 µg daglig [3, 11]. Vedligeholdelsesdosis er ofte 50-200 µg L-T4 daglig svarende til 1,6 µg/kg/døgn. Hos yngre i øvrigt raske personer kan startes direkte i vedligeholdelsesdosis. Hos ældre samt personer med langvarigt myksødem eller iskæmisk hjertesygdom bør startes med en lavere dosis, typisk 25 µg L-T4 hver eller hver anden dag. Dosis fordobles efter 2-3 uger og finjusteres med s-TSH-måling hver 4.-6. uge, til man opnår en TSH-værdi i normalområdet (Boks 1 og Figur 1).

Boks 2. Subklinisk hypothyreose – hvem skal behandles [3]?

Hvem bør behandles?

- Gravide og fertile kvinder med graviditetsønske
- Yngre patienter^a med s-TSH vedvarende over 10 mE/l
- Yngre patienter^a med let forhøjet s-TSH (fra øvre referenceværdi til 10 mE/l) og gener forenelige med hypothyreose

Hvem kan behandles?

- Personer med let forhøjet s-TSH (fra øvre referenceværdi til 10 mE/l) og med ledsagende dyslipidæmi eller struma. Behandlingen evalueres efter 6 mdr. og seponeres, hvis der ikke er effekt

Hvem bør ikke behandles?

- Asymptomatiske personer med let forhøjet s-TSH
- Personer med symptomer men normalt s-TSH

a) Alder er vejledende, og der bør foretages en individuel, klinisk vurdering ud fra antallet og graden af komorbiditet(er).

Subklinisk hypothyreose

Ved subklinisk hypothyreose er behandling omdiskuteret, idet effekten er usikker, og der er risiko for overbehandling [5, 12] (Boks 2 og Figur 1).

Forventet effekt

Ved substitutionsbehandling med L-T4 vil symptomerne på hypothyreose remittere hos langt hovedparten af patienterne. Ved svær hypothyreose vil der dog typisk gå min. 6 mdr. fra alle stofskiftetal er normaliseret, til alle symptomer er forsvundet.

Mulige bivirkninger

Bivirkninger til L-T4 er primært relateret til over- eller underdosering med deraf følgende symptomer på hyper- eller hypothyreose [5].

Der har løbende været beskrevet en lang række bivirkninger (primært casebaserede) til hjælpestofferne i L-T4-præparater. Dog kræves der udtalt intolerans for en eller flere af hjælpestofferne for at udvikle bivirkninger. Mistænkes en sådan intolerans, kan der forsøges skift mellem de tilgængelige præparater (aktuelt er Eltroxin®, Euthyrox® og Tirosint® markedsført i Danmark).

Manglende effekt af behandling

Fortsat ustabile s-TSH-værdier
Stofskiftetal varierer fra dag til dag og hen over døgnnet med højeste værdi af s-TSH midt på natten [13]. Det er

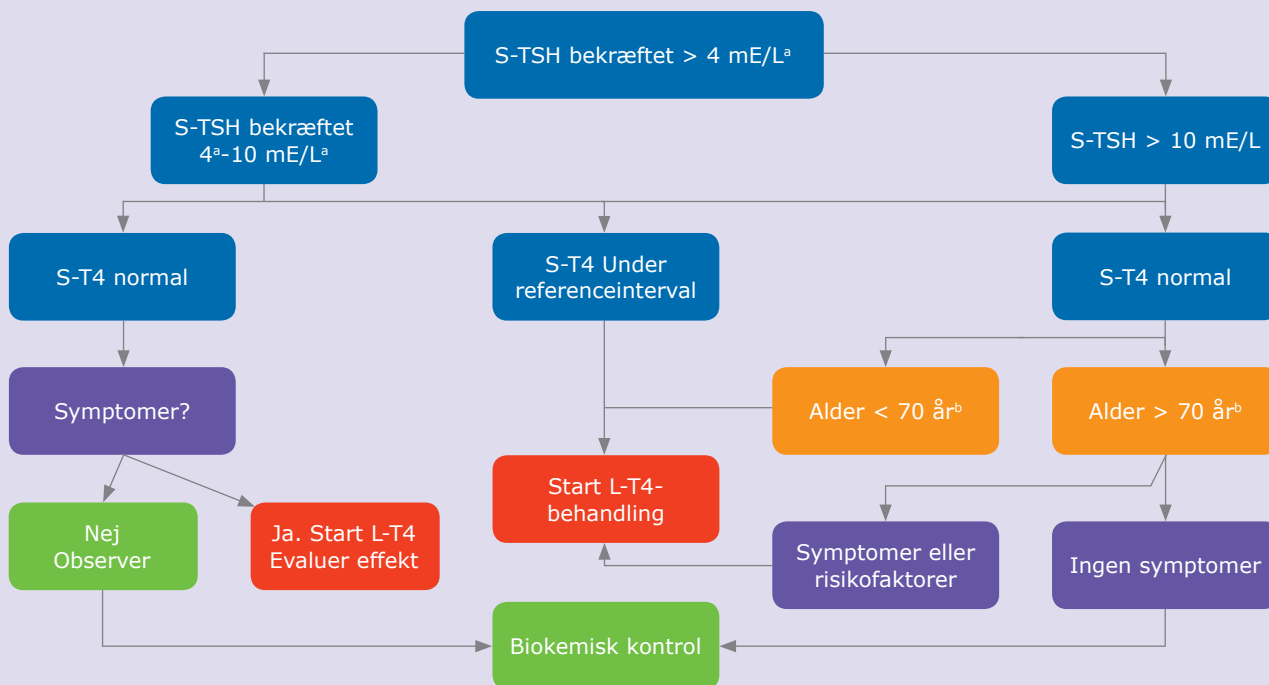
derfor forventeligt, at der ses mindre udsving i blodprøveværdier [14]. Større svingninger kan skyldes interaktion med anden medicin, malabsorption eller infektion med *Helicobacter pylori* [5, 15].

Den hyppigste årsag til udsving er manglende kompliance [16]. Dette kan verificeres ved opslag i Fælles Medicinkort ved gennemgang af udleveret medicin. Generelt anbefales det at indtage L-T4 fastende om morgenen. Et lidt simplere regime (medicin taget til natten eller til måltid) med anvendelse af doseringsæske og indtagelse af evt. glemte doser (T4 har en halveringstid på syv dage) vil oftest give bedre compliance og stabilisere stofskiftetallene.

Fortsatte symptomer

Ved persisterende symptomer trods stabil, normal s-TSH bør anden sygdom/tilstand overvejes, bl.a. er der en kendt overhyppighed af anden autoimmun sygdom (fx diabetes type 1, vitiligo, morbus Addison og reumatoid arthritis) hos patienter med autoimmun thyroideasygdom [17]. Stress, menopause og depression bør også overvejes.

Samtidig er det velkendt, at almindelige symptomer som træthed, fornemmelse af nedsat energi og kognitiv funktion og muskulære symptomer ses hos 15-20% af personer med normalt stofskifte. Bevidstheden om at

Figur 1. Behandling algoritme for ikkegravide patienter med forhøjet s-TSH [3].

a) 4 mE/l repræsenterer øvre grænse i TSH-referencintervallet.

b) Alder er vejledende og der bør foretages en individuel, klinisk vurdering ud fra antallet og graden af komorbiditet(er).

have en livslang sygdom er også en mulig årsag til nedsat livskvalitet [17].

Data viser dog, at flere L-T4-behandlede patienter har almene symptomer (ca. 25%) trods længerevarende normal thyroideafunktion. Således synes et mindretal på 5-10% at have persisterende gener, som potentielt kan være relateret til hypothyreose trods biokemisk eutyroidisme [17]. Dette underbygges af danske registerdata, som viser en øget frekvens af psykiatrisk sygdom [18] og behov for førtidspension [19] i denne gruppe patienter sammenlignet med baggrundbefolkningen.

Anden medicinsk behandling

Liothyronin

Idet den normale skjoldbruskkirtel producerer både T4 og en mindre mængde T3 (det aktive hormon), har der gennem en årrække været en teori om, at patienter behandlet med T4 mangler den T3, som den syge skjoldbruskkirtel ikke kan producere.

Der er en teori om, at ligevægten mellem TSH og T3/T4-ratio på vævs- og celleniveau ændres, når der alene behandles med L-T4 [20, 21], og en anden teori er, at der er genpolymorfier relateret til gener, som koder for dejodinase-3 eller cellulære membrantransporter, som medfører lavere optagelse af T4 og T3 over cellemembranen og en mindre dannelse af aktivt T3 ved dejodering af T4 på celleniveau [22, 23]. Data er dog ikke entydige [17].

En metaanalyse og systematisk gennemgang af randomiserede, kliniske kontrollerede studier af effekten af supplerende L-T3-substitutionsbehandling på livskvalitet har ikke kunnet påvise en generel gevinst ved kombinationsbehandling med L-T4/L-T3 kontra monobehandling med L-T4 [24], men enkelte randomiserede studier har vist en effekt på en selekteret gruppe patienter, hvor der ses bedring i livskvalitet med henblik på træthed, energi og kognitiv funktion [25], eller

hvor patienterne i et dobbeltblindet randomiseret studie i højere grad valgte kombinationsbehandling over for monobehandling (48% versus 27%) [17, 25].

På det foreliggende anbefaler europæiske og danske guidelines [3, 17], at behandling med L-T3 ikke er rutinebehandling til hypothyreose, men kan forsøges hos patienter med persisterende hypothyroide klager. Dette forudsat at: 1) anden årsag til symptomer er udelukket, 2) stofskiftet er stabilt (normal s-TSH i min. 6 mdr.), 3) det gives i humanfysiologiske doser, som svarer til et T4/T3-forhold på ca. 17/1 [17], og 4) behandlingen seponeres, såfremt der ikke er klinisk effekt efter 3-6 mdr. Aktuelt er L-T3 ikke markedsført i Danmark og kan derfor kun fås magistret (2,5 og 5 µg) eller via en udleveringstilladelse (20 µg). Behandlingsforsøg med kombinationsbehandling med L-T3 og L-T4 foregår primært i endokrinologisk ambulatorium, men kan også foregå hos

den praktiserende læge, som har forudsætninger herfor.

L-T3 har kort halveringstid, hvilket giver svingninger i stofskiftet over døgnet, og L-T3 passerer placenta dårligere end L-T4, hvorfor denne behandling ikke bør gives til patienter, som har hjerterytmeforstyrrelser eller er gravide.

Udtræk fra dyreskjoldbruskkirtler

Historisk anvendtes udtræk af dyrs skjoldbruskkirtler til behandling af hypothyreose, før man kunne producere syntetisk L-T4. Dette tolkes aktuelt blandt nogle patientsammenslutninger som værende mere »naturligt« og derfor bedre end L-T4 eller kombination af L-T4 og L-T3.

Der foreligger et enkelt randomiseret studie (n = 70) [26], som sammenligner L-T4 med udtræk af svine-

skjoldbruskkirtler: tyroid. Studiet viser ingen forskel i symptomer eller neurokognitiv funktion, men præference for denne behandling frem for L-T4 (49% versus 19%). Der foreligger ikke studier, der sammenligner udtræk fra dyreskjoldbruskkirtler med kombinationsbehandling af L-T4/ L-T3.

I Danmark er en mindre gruppe patienter i behandling med tyroid, primært via læger i udlandet eller danske læger i privatklinikker uden overenskomst med Sygesikringen. Der gives ofte en dosis, som medfører, at s-TSH supprimeres svarende til subklinisk eller klinisk tyrotoksikose. Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin anbefaler ikke, at denne behandling anvendes.

Bivirkninger af L-T3 og udtræk af dyreskjoldbruskkirtler svarer til bivirkninger ved høj dosering af L-T4 el-

ler symptomerne på endogen tyrotoksikose [27].

Visitation

De fleste patienter med hypothyreose (klinisk og subklinisk) diagnosticeres og behandles i primærsektoren. Henvisning til speciallæge anbefales, jf. den nationale behandlingsvejledning [3], ved:

- Fertile kvinder med graviditetsønske
- Gravide
- Tvivl om diagnosen
- Patienter hvor behandlingsmål ikke kan nås
- Udtalt klinisk og biokemisk hypothyreose.

Korrespondance

Birte Nygaard, Birte.Nygaard@regionh.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.irf.dk

Eftersyn af tilbud til patienter med lavt stofskifte

Hanne Lomholt Larsen¹

I dette nummer af Rationel Farmakoterapi kan I læse om behandling af hypothyreose. Artiklen udspringer af det eftersyn af behandling af patienter med lavt stofskifte, som Sundheds- og Ældreministeriet har gennemført [1]. Eftersynet skete i samarbejde med Lægemedelstyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed og Sundhedsstyrelsen.

Baggrunden for at iværksætte eftersynet har været en række henvendelser fra patienter og patientforeninger, som har givet udtryk for utilfredshed med den behandling, som de har modtaget i det etablerede sundhedssystem, og hvor de blandt andet har oplevet, at de er blevet afvist, fordi de har brugt tyroid, som ikke anbefales

af de danske faglige selskaber ved behandling af hypothyreose.

Eftersynet viste, at der kunne være behov for en præcisering af, hvordan diagnosen hypothyreose stilles, hvem der skal behandles, med hvilke lægemidler og hvornår.

Artiklen i dette nummer gennemgår således den seneste viden på området og giver generelle anbefalinger for, hvordan patienter med lavt stofskifte bør behandles, og hvilke yderligere tiltag der kan overvejes hos patienter, der fortsat har symptomer på trods af, at de biokemisk er velbehandlet.

Eftersynet pointerer også, at patienter, som trods relevant levothyroxinbehandling stadig har symptomer, ikke bør afvises i regionalt regi, når de viderehenvises. Samtidig må patienter heller ikke afvises i det etablerede sundhedssystem, alene på baggrund

af, at de tager medicin, inkl. tyroid eller andet, som ikke er anbefalet af fx sundhedsmyndighederne.

En række interessenter, herunder patientforeninger, lægefaglige selskaber inkl. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab, er blevet hørt i forbindelse med eftersynet.

Hele rapporten om eftersynet kan læses på <https://www.sum.dk/Aktuelt/Publicationer/Eftersyn-af-tilbud-til-patienter-med-lavt-stofskifte-sept-2018.aspx>

Korrespondance

Hanne Lomholt Larsen, hlla@sst.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.irf.dk

1) Indsats for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen

Referencer

- Knudsen N, Bülow I, Jørgensen T et al. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur J Endocrinol* 2000;143:485-91.
- Carle A, Laurberg P, Pedersen IB et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006;154:21-8.
- Dansk Endokrinologisk Selskabs Nationale behandlingsvejledning 2017. www.endocrinology.dk.
- Eftersyn af tilbud til patienter med lavt stofskifte. Sundheds- og Ældreministeriet, 2018.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;315-89.
- Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev* 2011:670-93.
- Welsh KJ, Soldin SJ. Diagnosis of endocrine disease: how reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *Eur J Endocrinol* 2016;175:R255-R263.
- Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R et al. The role of functional thyroid capacity in pituitary thyroid feedback regulation. *Eur J Clin Invest* 2018;48:e13003.
- Medici BB, la Cour JL, Michaelsson LF et al. Neither baseline nor changes in serum triiodothyronine during levothyroxine/liothyronine combination therapy predict a positive response to this treatment modality in hypothyroid patients with persistent symptoms. *Eur Thyroid J* 2017;6:89-93.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical practice guidelines for and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-35.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
- Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid* 2015;25:954-61.
- Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008;18:303-8.
- Brachman T, Sperlbaum A, Schmiegel W. Levothyroxine therapy and impaired clearance are the strongest contributors to small intestinal bacterial overgrowth: Results of a retrospective cohort study. *World J Gastroenterol* 2017;23:842-52.
- Yavuz DG, Yazıcı D, Keskin L et al. Out-of-reference range thyroid-stimulating hormone levels in levothyroxine-treated primary hypothyroid patients: a multicenter observational study. *Front Endocrinol* 2017;8:215.
- Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V et al. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71.
- Thvilum M, Brandt F, Almind D et al. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid* 2014;24:802-8.
- Thvilum M, Brandt F, Brix TH et al. Hypothyroidism is a predictor of disability pension and loss of labor market income: a Danish register-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3129-35.
- Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest* 2015;125:769-81.
- Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S et al. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299:817-9.
- Panicker V, Saravanan P, Vaidya B et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1623-9.
- Carlé A, Laurberg P, Faber J et al. Hypothyroid patients encoding combined MCT10 and DIO2 gene polymorphisms may prefer T3+T4 combination treatment - a blinded randomized clinical study. *Eur Thyroid J* 2017;6:143-51.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-9.
- Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:895-902.
- Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1982-90.
- Nygaard B, Røder ME, Karmisholt J et al. Kombinationsbehandling med thyroxin og trijodthyronin til patienter med hypothyreose. *Ugeskr Læger* 2018;180:V04170328.

Referencer

- Eftersyn af tilbud til patienter med lavt stofskifte. Sundheds- og Ældreministeriet, 2018.