

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

Behandling af hyper- og hypothyreose

Af Birte Nygaard*

Hypertyreose

I Danmark diagnosticeres årligt omkring 5.000 nye tilfælde af hypertyreose svarende til en incidens på 80/100.000. Kvinde-mand ratioen er 5:1. Diffus toksisk struma (Graves' sygdom) ses hyppigst hos unge, og multinodøs toksisk struma samt solitært toksisk adenom ses med stigende forekomst efter 50-årsalderen. Livstidsrisiko for udvikling af hypertyreose i Danmark er 10,5 % for kvinder og 2,4 % for mænd.

Graves' sygdom er en autoimmun sygdom med potentiel reversibilitet, mens den multinodøse struma og det solitære adenom skyldes autonom funktion af knuder i kirtlen og derfor ikke er reversible, medmindre de hyperaktive adenomer destrueres. Rygning er en risikofaktor ved såvel Graves' sygdom (OR 2,5; 95 % CI 1,8-3,5) som ved nodøs toksisk struma (OR 1,7; 95 % CI 1,1-2,5) og har især stor betydning for udvikling af Graves' oftalmopati. Behandlingsmulighederne er medicinsk behandling med antityroid medicin, radioaktivt jod eller kirurgi.

Medicinsk behandling

Følgende tre lægemidler er godkendt til behandling af hypertyreose i Danmark: Thiamazol, carbimazol og propylthiouracil (PTU). Carbimazol er et prodrug til

thiamazol. Propylthiouracil tilhører en anden stofgruppe og kan anvendes ved allergi mod thiamazol.

Lægemidler til behandling af hypertyreose

Indholdsstof	Handelsnavn
Thiamazol	Thycapzol Thiamazol
Carbimazol	Neomercazol
Propylthiouracil	Propylthiouracil

Præparatvalg

Der foreligger ikke en RCT, som sammenligner effekten af thiamazol og PTU. Med baggrund i muligt øget bivirkningsfrekvens af PTU anbefales thiamazol som førstevalgspræparat.

Ved graviditet anbefales PTU i 1. trimester pga. lille øget risiko for de sjældne medfødte misdannelser aplasia cutis, choanal og øsofageal atresi ved behandling med thiamazol. Et case kontrol studie har vist en OR 17,75 (95 % CI 3,49-121,40) for choanal atresi ved thiamazol-eksponering under graviditeten. Den absolutte baggrundsrisiko for choanal atresi er ca. 1/10.000, hvorfor den reelle absolutte risiko for choanal atresi forsigtigt kan estimeres til ca. 2 promille for børn eksponeret for thiamazol under graviditeten. I 2. og 3. trime-

ster anbefales thiamazol pga. lille risiko for føtal leverpåvirkning ved behandling med propylthiouracil – beskrevet på kausistisk basis. Såfremt patienten forud for graviditet er i behandling med en lille dosis thiamazol, kan man dog vælge at fortsætte denne i hele graviditeten.

Hvilken startdosis er den optimale?

Den optimale startdosis hos patienter med hypertyreose diskuteres ofte med fortalere for henholdsvis højdosis (30 mg thiamazol / 600 mg PTU eller mere) for at opnå hurtig effekt af behandling, kontra lavdosis-behandling (10-15 mg thiamazol / 200-300 mg PTU) for at få færrest mulige bivirkninger. Der foreligger en enkelt randomiseret undersøgelse, hvor 40 patienter med Graves' sygdom blev prospektivt randomiseret til enten 10 eller 40 mg thiamazol. Ved en dosis på 10 mg dagligt var 68 % eutyroide efter 3 uger og 85 % efter 6 uger sammenlignet med 83 % og 92 % behandlet med 40 mg dagligt ($p < 0,001$). Initialt doseres thiamazol $\times 2$ dgl. med vedligeholdelsesdosis $\times 1$ dgl. For PTU er initialdosis $\times 3$ dgl. og vedligeholdelsesdosis $\times 1-2$ dgl. pga. kortere $T_{1/2}$. Ved svær til moderat hypertyreose anbefales det at anvende 30 mg thiamazol (600 mg PTU), mens lavdosis-thiamazol 10-15 mg (200-300 mg PTU) anbefales ved let hypertyreose.

* Medicinsk afdeling O, Herlev Hospital

Kan recidiv-risikoen reduceres ved at kombinere behandling af antityroid medicin med thyreoideahormon?

Der foreligger i Danmark to modeller for behandling:

1. Titreringsregime dvs. lavest mulig antityroid dosis, som kan holde patientens stofskifte normalt. Ved denne behandling opnås færre bivirkninger, men den kræver muligvis tættere kontrol.
2. *Block-replace*, hvor der anvendes høj dosis-antityroid medicin, og når stofskiftet er stabiliseret, tillægges levothyroxin. Denne model har den fordel, at det er lettere at holde stofskiftet stabilt, idet egenproduktionen sættes helt ud af spil.

Der foreligger et systematisk review, som evaluerer denne problematik. Der blev ikke fundet signifikant forskel i recidivrate mellem kombinationsbehandling med *block-replace* [51 %] sammenlignet med titreringsregime [54 %] (RR 0,93; 95 % CI 0,84-1,03). Der blev ej heller fundet forskel ved initial antityroid-behandling efterfulgt af levothyroxin-behandling sammenlignet med antityroid-behandling alene (RR 1,09; 95 % CI 0,86-1,39). En ulempe ved *block-replace*-regime er, at hvis patienten bliver gravid, skal levothyroxin seponeres, og thiamazoldosis straks reduceres for at undgå for stor påvirkning af fosteret fra thiamazol.

Hvor længe skal patienter med Graves' sygdom behandles?

I et systematisk review fandt man signifikant færre patienter, som fik recidiv, hvis de blev behandlet i 18 måneder eller mere [37 %] sammenlignet med patienter behandlet i 6 måneder [58 %] (RR 0,63; 95 % CI 0,41-0,99), men der blev ikke fundet forskel på behandling i mere end 18 måneder [44 %] sammenlignet med 12-18 måneders behandling [50 %] (RR 0,88; 95 % CI 0,67-1,16).

Kan værdien af TSH-receptor-antistoffer anvendes til monitorering af, hvornår antityroid medicin kan stoppes?

TSH-receptor-antistoffer er den udløsende årsag til Graves' sygdom. Måling af TSH-receptorantistof (TRAb) som pa-

rameter for, hvornår behandlingen kan stoppes, har været foreslået, men en tærskel ved øvre normalgrænse giver kun en positiv prædiktiv værdi for recidiv på 55 % og en negativ prædiktiv værdi på 62 %. Kombination af høje værdier af TRAb > 10 mE/l (normal < 1,0 mE/l) især i kombination med rygning synes at have en prognostisk relevans – således, at TRAb > 10 kombineret med rygning øger risiko for recidiv.

Bivirkninger

I et systematisk review beskrives udslet hos 12 % behandlet med thiamazol. Frekvensen af denne bivirkning er ikke beskrevet for propylthiouracil, men anses for at være i samme niveau, måske lidt højere. I et enkelt kohorte-studie er risiko for agranulocytose beskrevet til 0,35 % ved thiamazol *versus* 0,37 % ved propylthiouracil. Mindre alvorlige bivirkninger som hud-manifestationer (fx kløe), artralgi og gastrointestinale gener ses hos ca. 5 %. For såvel thiamazol som PTU ses hepatotoksicitet hos 0,1-2 %, og sjældne bivirkninger som vaskulitis, cholestase og hypoglykæmi er beskrevet.

Bivirkningerne ved thiamazol synes dosisrelaterede, mens bivirkningerne ved propylthiouracil er mindre klart relateret til dosis. Patienter, som ikke tåler det ene stof, kan skifte over til det andet, men ca. 50 % vil udvikle bivirkninger også for dette stof. Der foreligger ikke specifikke studier på bivirkningsprofilen af carbimazol, men denne anses for at være tilsvarende thiamazol, idet carbimazol er et prodrug til thiamazol.

Anden behandling

Radioaktiv jod-behandling med I^{131} anvendes som definitiv behandling med det formål at destruere skjoldbruskkirtlen helt eller delvist, for på den måde at få normaliseret stofskiftet – eller sætte kirtlen helt ud af funktion, således at stofskiftet efterfølgende styres ved behandling med levothyroxin. Normalisering af stofskiftet ses median 6 uger (spændvidde 3 uger til 24 måneder) efter behandling, dog varierende afhængigt af den anvendte radiojoddosis. Radioaktiv jodbehandling anvendes til nodøs struma (både multinodøs og soli-

tært adenom), efter at stofskiftet er stabiliseret, medmindre der er tale om lette tilfælde uden symptomer. Problemet er, at effekten af radioaktivt jod er langsomt indsættende (måneder). Anvendes endvidere til Graves' sygdom med stor struma, recidiv efter tidligere medicinsk behandling, patienter, som ikke tåler antityroid behandling, og patienter, hvor stofskiftet er svært at styre med antityroid behandling. Den vigtigste bivirkning er udvikling af hypothyreose, som ses hos ca. 25 % ved behandling af solitære adenomer og multinodøs struma og hos 50-100 % på længere sigt efter behandling for Graves' sygdom. Forværring af thyreoidea-relateret oftalmopati kan ses efter radiojod-behandling af Graves', hvilket kan forbygges ved samtidig behandling med binyrebarkhormon. Derudover kan der ses strålethyreoiditis (5 %) samt hos patienter med nodøs struma konvertering til Graves' sygdom med udvikling af TSH-receptor-antistoffer (5 %).

Trods en teoretisk risiko for udvikling af cancer relateret til den givne stråledosis er det ikke beskrevet som et betydende problem selv i meget store serier.

Hypothyreose

I Danmark er incidensen af hypothyreose 47/100.000 per år, svarende til ca. 2.500 nye tilfælde per år. De hyppigste årsager til hypothyreose er kronisk autoimmun thyreoiditis, tidligere behandling med radioaktivt jod eller tidligere thyreoidea-kirurgi. Hypothyreose kan også være medicininduceret (amiodaron og lithium), opstå efter en graviditet (postpartum thyreoiditis) eller være forbigående som ved subakut thyreoiditis. Hypothyreose behandles med levothyroxin, og der foreligger ikke systematiske studier, der vurderer effekten af denne behandling. For at undgå kardial påvirkning ved for hurtig optrapning anvendes hos ældre og hjertesygge en langsom optitrering.

Graviditet udgør en særlig problemstilling

Patienter med svær hypothyreose er ofte infertile, og diagnosen stilles af og til i relation til infertilitetsudredning. Bliver

Behandlingsstrategi ved hypertyreose

- Primær behandling med titreringsregime
- Højdosering (30 mg thiamazol dgl.) behandling anvendes til patienter med svær hypertyreose, reduceret dosis til lettere hypertyreose
- Patienten orienteres om risiko for agranulocytose – en sjælden, men mulig dødelig bivirkning
- Patienten opfordres til at ophøre med at ryge
- Ved ukompliceret Graves' sygdom behandler man i 12-18 måneder. Ved recidiv genoptages behandlingen, og definitiv behandling (radioaktivt jod/operation) overvejes
- Ved nodøs struma anvendes antityroid behandling til stabilisering af stofskiftet og derefter definitiv behandling (radioaktivt jod/operation)
- Ved svært styrbart stofskifte anvendes *block-replace*-regime
- Ved stor struma og kraftig aktivitet i sygdommen overvejes definitiv behandling
- Ved graviditet anvendes altid titreringsregime
- Der anbefales kontrol af stofskiftet med ca. 4 ugers mellemrum de første par måneder efter start på behandling med regulering af dosis, herefter ca. hver 3. måned, såfremt stofskiftet er stabilt.
- Symptomatisk behandling med betablokker (typisk propranolol) kan anvendes initialt.
- Tilskud af kalk og D-vitamin anbefales (typisk 800-1.000 mg calcium i kombination med 20 µg vitamin D dagligt)

Se i øvrigt den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab på: www.endocrinology.dk/index.php/2-thyroid-sygdomme/2-thyrotoksikose

en patient med svær hypertyreose alligevel gravid, vil et persisterende lavt stofskifte i graviditeten påvirke udviklingen af fostret, således at der er risiko for mental retardering og misdannelser. Der foreligger dog ikke randomiserede undersøgelser, som belyser dette. En enkelt undersøgelse tyder på, at børn, født af mødre med let forhøjet TSH i første trimester af graviditeten, havde diskrete, men målbare intellektuelle forstyrrelser. Således lå IQ, vurderet i 7-årsalderen, gennemsnitligt 7 point lavere end hos matchede kontroller.

Det er således særdeles vigtigt, at patienter med graviditetsønske venter til efter, stofskiftet er normaliseret. Hos patienter i behandling for hypertyreose bør stofskiftet kontrolleres hver 4-6 uge gennem graviditeten, idet der ofte vil være et øget behov for levothyroxin på 25-50 % typisk i 1-2 trimester – der stiles mod en s-TSH < 2,5 mE/l. Ved nykonstateret hypertyreose i graviditet anbefales hurtig optimering i levothyroxin; der er generelt ikke indikation for provokeret abort.

Bivirkninger

Kan ses ved overbehandling i form af subklinisk/klinisk hypertyreose. De primære risici ved overbehandling med levothyroxin er osteopose og atrieflimren. I et systematisk review blev postmenopausale kvinder undersøgt (gennemsnitsalder 61 år, behandlet med levothyroxin 171 µg/dag i 9,9 år medførende supprimeret s-TSH). Levothyroxin-behandling reducerede signifikant knoglemassen (BMD) sammenlignet med kontroller (forskul i BMD mellem levothyroxin-behandlede og kontroller: - 9,0 % (95 % CI -2,4 % til -15,7 %). Atrieflimren er beskrevet i et kohortestudie med patienter over 60 år og lav TSH. Efter 10 år fandtes følgende incidenser af atrieflimren: 28 per 1.000 personår med lav TSH mod 11 per 1.000 personår med normal TSH-værdi; P = 0,005; RR 3,1; 95 % CI 1,7-5,5).

Bivirkninger til hjælpestoffer i levothyroxin tabletter?

De hjælpestoffer, der anvendes i levothyroxin-præparaterne Eltroxin og

Euthyrox, er almindeligt anvendt i lægemidler. Der er ikke evidens for en generel intoleransproblematik i forhold til Eltroxin. Ved sjældne tilfælde ved mistanke om intolerans/allergi over for hjælpestofferne i Eltroxin, kan Euthyrox anvendes (og omvendt), idet disse indeholder forskellige hjælpestoffer.

Ved skift mellem Eltroxin og Euthyrox kan der være en lille forskel i biotilgængeligheden af den aktive substans levothyroxin. Dermed er det muligt, at patienter får enten for lidt eller for meget af den aktive substans levothyroxin og derfor oplever symptomer forenelige med enten over- eller underdosering. Det er derfor vigtigt, at lægen måler niveauet af TSH ved overgang til en nye formulering, især hos de patienter som oplever bivirkninger. Bemærk dog, at pga. den lange halveringstid for levothyroxin (ca. 7 dage) bør der gå ca. 5-6 uger, fra patienten er startet på den nye formulering eller har ændret dosis, før måling af TSH-niveauet udføres. Ovennævnte forskel i biotilgængelighed menes at være årsagen til, at en stor gruppe patienter oplevede bivirkninger, da formuleringen af Eltroxin blev ændret i 2009.

Kombinationsbehandling med liothyronin

Nedsat livskvalitet og påvirket kognitiv funktion er en hyppig klage hos patienter i behandling for hypertyreose. Studier tyder på, at 20-25 % af patienter behandlet med levothyroxin for hypertyreose har disse symptomer mod ca. 15 % af en normalbefolkning; således tolkes det, at 5-10 % har nedsat livskvalitet, som kan relateres til hypertyreose eller behandling af dette. Kombinationsbehandling med levothyroxin og liothyronin har været foreslået som et bedre match til den naturlige produktion i thyreoidea, som består af såvel levothyroxin som liothyronin. Argumentet for denne behandling er, at der ikke alle steder i kroppen findes lige store mængder af de-iodinase-enzymet (specielt ikke i hjernen), som omdanner levothyroxin til det aktive hormon liothyronin. Der foreligger 2 metaanalyser af i alt 11 studier, som ikke fandt signifikante forskelle mellem kombinationsbe-

handling og monobehandling ved vurdering med spørgeskemaer mhp. symptomer på depression, angst eller træthed. Man fandt dog i to studier, at signifikant flere patienter, i et blindet forsøgsdesign, foretrak kombinationsbehandlingen frem for behandling med levothyroxin alene. Et dansk studie har efterfølgende vist en statistisk signifikant effekt vurderet på 7 af 11 parametre til vurdering af depression og livskvalitet i relation til kombinationsbehandling sammenlignet med levothyroxin-behandling, og 49 % foretrak kombination mod 15 %, som foretrak monobehandling med levothyroxin ($p = 0,002$). Nylige europæiske guidelines beskriver manglende evidens for kombinationsbehandling til alle patienter med hypothyreose som helhed, men finder dog holdepunkter for, at en mindre gruppe kan have gavn af dette.

Det anbefales, at patienter med stabilitet, normalt stofskifte på levothyroxin (min. 6 måneder), men fortsat nedsat livskvalitet eller kognitive symptomer forsøgsvis kan behandles med kombination af levothyroxin og liothyronin, såfremt anden årsag til symptomerne er udelukket. Haves ingen effekt af behandlingen efter 3 måneder, skal denne seponeres. Der anbefales et forhold mellem levothyroxin og liothyronin på 17/1 svarende til fysiologiske niveauer.

Hvis en patient f.eks. får 150 µg – omlægges dosis til 125 µg levothyroxin samt 5 µg liothyronin til natten og 2,5 µg om morgenen. Liothyronin laves mestret på Glostrup apotek som 5 µg tabletter med delekærv.

Et nyligt studie har sammenlignet behandling med levothyroxin med præparat, som indeholder ekstrakt af svinethyreidea. Behandling med svinethyreidea-ekstrakt gav ikke signifikante ændringer i livskvalitet, men medførte et lille vægttab, og 48,6 % foretrak denne behandling frem for levothyroxin-behandling. Der foreligger ikke studier, der sammenligner behandling med thyreideaekstrakt med kombination af levothyroxin og liothyronin tabletter.

Subklinisk thyreoidesygdom

Subklinisk thyreoidesygdom, defineret som normale værdier af T_4 og T_3 , men let forhøjet TSH (subklinisk hypothyreose) eller nedsat TSH (subklinisk hyperthyreose), er meget udbredt i Danmark med en prævalens på knap 10 % for kvinder for såvel subklinisk hypo- som hyperthyreose, lidt lavere hos mænd.

For subklinisk hypothyreose synes incidensen af udvikling til klinisk hypothyreose at være afhængig af alene forhøjet TSH (ca. 3 % per år), og især ved samtidig forhøjet anti-tyroidperoxidase-antistof (anti-TPO) (ca. 5 %/

Behandlingsstrategi ved subklinisk thyreoidesygdom

- Gentag thyreoidaprøverne med nogle måneders interval
- Ved stigende TSH over 6-8 mE/l forstærket af samtidig positiv anti-TPO eller symptomer på hypothyreose, især depressive, anbefales det, at levothyroxin-behandling startes
- Ved gentagen TSH < 0,01 forstærket af symptomer på hyperthyreose, samtidig atrieflimmer, osteoporose, postmenopausal kvinde anbefales det, at behandling overvejes

år). Incidensen for udvikling af hyperthyreose ved nedsat TSH (< 0,01 mE/l) er ca. 2 %/år.

Der er ikke generel konsensus om, hvornår man skal behandle de subkliniske tilstande. Baseret på resultater fra nyere forskning er den generelle opfattelse i Danmark, at ved stigende TSH over ca. 6-8 mE/l forstærket af samtidig positiv anti-TPO eller symptomer på hypothyreose, specielt depressive symptomer, bør T_4 -behandling indledes. Ved graviditet indledes T_4 -behandling ved lavere TSH.

Ved subklinisk hyperthyreose bør behandling indledes ved gentagen TSH < 0,01, forstærket af symptomer på hyperthyreose, samtidig atrieflimmer, osteoporose og generelt ved postmenopausale kvinder. Oftest skal patienten behandles med radioaktivt jod uden forbehandling med antityroid medicin, da det typisk drejer sig om nodøs struma.

Referencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæring på www.irf.dk.

Behandlingsstrategi ved hypothyreose

- Anvend levothyroxin
- Langsom initial optrapning hos gamle og hjertesygge patienter
- Undgå overbehandling, især hos postmenopausale kvinder og hjertesygge
- Undgå at underbehandle, specielt hos gravide
- Ved træthed, nedsat livskvalitet og depressionstendens trods normale stabile laboratorieprøver (og anden årsag til ovenstående er udelukket) kan kombinationsbehandling med T_4/T_3 forsøges – initial i 3 måneder. Overbehandling med suppresseret s-TSH bør dog undgås.