

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

Behandling af thyreoideasygdom

Af Birte Nygaard og Jens Faber*

Hypertyreose

Prævalensen af hypertyreose afhænger af jodindtagelsen. I Danmark, hvor jodindtagelsen tidligere har været moderat lav, er prævalensen på 10 % sammenlignet med én procent på Island, hvor jodindtagelsen er høj. Incidensen er i Danmark 40/100.000 pr. år hos kvinder og 2/100.000 pr. år hos mænd. Ætiologien er hos ca. halvdelen multinodøs toksisk struma, hos ca. 5 % solitært toksisk adenom og ca. 40 % Graves' sygdom (Basedows sygdom). 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 reversibel, med mindre de hyperaktive adenomer destrueres. Rygning er en risikofaktor ved såvel Graves' sygdom (OR 2,5, 95 % CI 1,8 til 3,5) som ved nodøs toksisk struma (OR 1,7, 95 % CI 1,1 til 2,5) og har især stor betydning for udvikling af Graves' oftalmopati. Behandlingsmulighederne er medicinsk behandling med antityreoid medicin, radioaktivt jod eller kirurgi.

Medicinsk behandling

Følgende præparater foreligger aktuelt i Danmark: Tiamazol (Thycapzol), carbimazol (Neo-Mercazole) og propyltiouracil (PTU). Neo-Mercazole indehol-

der et prodrug (carbimazol) til tiamazol. Propyltiouracil tilhører en anden stofgruppe og kan anvendes ved allergi mod tiamazol.

Hvilken startdosis er den optimale? Den optimale startdosis hos patienter med hypertyreose diskuteres ofte med fortløbere for henholdsvis højdosis (30 mg tiamazol/600 mg PTU eller mere) for at opnå hurtig effekt af behandling kontra lavdosis behandling (10-15 mg tiamazol/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 tiamazol. Ved en dosis med 10 mg dagligt var 68 % eutyroide efter 3 uger og 85 % efter 6 uger sammenlignet med 83 % og 92 % behandlet med 40 mg dagligt ($p < 0,001$). Tiamazol doseres $\times 2$ dgl. initialt modsat PTU $\times 3$ dgl., og vedligeholdelsesdosis for tiamazol er $\times 1$ dgl. og PTU $\times 1-2$ dgl. pga. kortere $t_{1/2}$.

Kan recidiv risikoen reduceres ved at kombinere behandling af antityreoid medicin med Eltroxin (levotyroxin)? Der foreligger i Danmark to modeller for behandling: Den »sjællandske«, som anbefaler "titreringsregime" dvs. lavest mulig antityreoiddosis, som kan holde patientens stofskifte normalt. Ved denne behandling opnås færre bi-

virkninger, men den kræver muligvis tættere kontrol. Den »jyske« model, hvor der startes med højdosis antityreoid medicin, og når stofskiftet er stabiliseret, tillægges Eltroxin, såkaldt »block replace« behandling. 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 til 1,03). Der blev ej heller fundet forskel ved initial antityreoidbehandling efterfulgt af Eltroxinbehandling sammenlignet med antityreoidbehandling alene (RR 1,09, 95 % CI 0,86 til 1,39). En ulempe ved block-replacementregime er, at hvis patienten bliver gravid, skal Eltroxin seponeres, og tiamazoldosis straks reduceres for at undgå for stor påvirkning af fosteret fra tiamazol.

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 til 0,99), men der blev ikke fundet

* Medicinsk endokrinologisk afd. J, Herlev Hospital

forskel på behandling i mere end 18 måneder (44 %) sammenlignet med 12-18 måneders behandling (50 %) RR 0,88, 95% CI 0,67 til 1,16).

Kan værdien af TSH-receptorantistoffer anvendes til monitorering af, hvornår antityreoid medicin kan stoppes? Måling af TSH-receptorantistof (TRAb) som parameter for, hvornår behandlingen kan stoppes, har været foreslået, men en grænse 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 mU/L (normal <1,0 mU/L) især i kombination med rygning synes at have en bedre prognostisk værdi.

Bivirkninger

I et systematisk review beskrives udslæt hos 12 % behandlet med tiamazol. Frekvensen af denne bivirkning er ikke beskrevet for propyltiouracil, men anses for at være i samme niveau, måske lidt højere. I et enkelt kohortestudie er risiko for agranulocytose beskrevet til 0,35 % ved tiamazol versus 0,37 % ved propyltiouracil. Mindre alvorlige bivirkninger som hudmanifestationer (fx kløe), artralgi og gastrointestinale gener ses hos ca. 5 %. For såvel tiamazol som PTU ses hepatotoksicitet hos

0,1-2 %, og sjældne bivirkninger som vaskulit, cholestase og hypoglykæmi er beskrevet.

Bivirkningerne ved tiamazol synes dosisrelaterede, mens bivirkningerne ved propyltiouracil 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.

Præparatvalg

Der foreligger ikke RCT, som sammenligner effekten af tiamazol og PTU. Med baggrund i mulig øget bivirkningsfrekvens af PTU (bekræftet i upubliceret dansk randomiseret undersøgelse (personlig meddelelse fra Jens Erik Mølholm Hansen)) anbefales tiamazol som førstevalgspræparat.

Anden behandling

Radioaktiv jodbehandling med I^{131} anvendes som definitiv behandling. Normalisering af stofskiftet ses i median 1,5 måned (range 3 uger til 24 måneder) efter behandling, dog varierende afhængigt af den anvendte radiojoddosis. Radioaktiv jodbehandling anvendes til nodøs struma (multinodøs som solitært adenom), efter at stofskiftet er stabiliseret, medmindre der er tale om milde tilfælde uden symptomer. Problemet er, at effekten af radioaktivt jod er langsomt indsæt-

tende (måneder). Anvendes endvidere til Graves' sygdom med stor struma, recidiv efter tidligere medicinsk behandling, patienter som ikke tåler antityreoid behandling og patienter, hvor stofskiftet er svært at styre med antityreoid behandling. Den vigtigste bivirkning er udvikling af hypothyreose, som ses hos ca. 25 % ved behandling af solitære adenomer og multinodøs struma og i 50-100 % på længere sigt efter behandling for Graves' sygdom. Forværring af thyreoidearelateret oftalmopati kan ses efter radiojodbehandling af Graves' sygdom, hvilket kan forbygges med samtidig behandling med binyrebarkhormon. Derudover kan der ses strålethyreoiditis (5 %) samt hos patienter med nodøs struma konvertering til Graves' sygdom med udvikling af TSH-receptorantistoffer (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. Derfor er der principielt heller ingen nedre aldersgrænse for denne behandling, som vi ellers tidligere havde i Danmark.

Hypothyreose

I Danmark er incidensen af hypothyreose 1,4/10.000 pr. år stigende til 8/10.000 pr. år hos personer over 70 år. Den hyppigste årsag til hypothyreose er kronisk autoimmun thyreoiditis, tidligere radioaktiv jodbehandling eller tidligere thyreoideakirurgi. Andre tilfælde af hypothyreose er medicininducerede (amiodaron og litium) eller forbigående ved subakut thyreoiditis eller postpartum thyreoiditis. Hypothyreose behandles med Eltroxin, og der foreligger ikke systematiske studier, der vurderer effekten af denne behandling. For at undgå kardiell påvirkning ved for hurtig optrapning anvendes specielt hos ældre og hjertesygge en langsom optitrering.

Graviditet udgør en særlig problemstilling. Patienter med svær hypothyreose er ofte infertile, og diagnosen stilles ikke sjældent i relation til infertilitetsudredning. Bliver en patient med svær hypothyreose alligevel gravid, vil det lave stofskifte påvirke

Behandlingsstrategi ved hypertyreose

- Primærbehandling med titreringsregime.
- Højddosis (30 mg tiamazol dgl.) behandling anvendes til af patienter med svær hypertyreose, reduceret dosis til mildere hypertyreose.
- Patienten orienteres om risiko for agranulocytose – en sjælden, men mulig fatal bivirkning.
- Patienten opfordres til at ophøre med at ryge.
- Ved ukompliceret Graves' sygdom behandler man i 12-18 måneder. Ved recidiv genoptages behandlingen eller definitiv behandling (radioaktivt jod/operation) overvejes.
- Ved nodøs struma anvendes antityreoidbehandling til stabilisering af stofskiftet og derefter definitiv behandling.
- Ved svært styrbart stofskifte anvend 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.

udviklingen af fostret, således at der er risiko for mental retardering og misdannelser hos børn født af mødre med svært nedsat stofskifte. Der foreligger dog ikke randomiserede undersøgelser, som belyser dette. En enkelt undersøgelse tyder på, at børn født af mødre med mildt forhøjet TSH i første trimester af graviditeten havde diskret, men målbare intellektuelle forstyrrelser. Således lå IQ vurderet i 7 års alderen i gennemsnitlig 7 point lavere end hos matchede kontroller.

Det er således særdeles vigtigt, at patienter med graviditetsønske venter med at blive gravide, til efter stofskiftet er normaliseret. Hos patienter i behandling bør stofskiftet kontrolleres hver 4.-6. uge gennem graviditeten, idet der ofte vil være et øget behov for Eltroxin på 25-50 % typisk i 1.-2. trimester.

Bivirkninger

Kan ses ved overbehandling i form af subklinisk/klinisk hypertyreose. De primære risici ved overbehandling med Eltroxin er osteopose og atrieflimren. I et systematisk review blev postmenopausale kvinder undersøgt (gennemsnitsalder 61 år, behandlet med Eltroxin 171 µg/dag i 9,9 år medførende supprimeret s-TSH). Eltroxinbehandling reducerede signifikant knoglemassen (BMD) sammenlignet med kontroller (forskul i BMD mellem Eltroxinbehandlede 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 pr. 1.000 personår med lav TSH mod 11 pr. 1.000 personår med normal TSH-værdi; P = 0,005; RR 3,1, 95 % CI 1,7 til 5,5).

Kombinationsbehandling med T₃

En kombinationsbehandling af T₄ og T₃ har været foreslået som et bedre match til den naturlige produktion i thyreoidea, som består af såvel T₄ som T₃. Argumentet for denne behandling er, at der ikke alle steder i kroppen findes lige store mængder af de-iodinaseenzymet (specielt ikke i

Behandlingsstrategi ved hypothyreose

- Anvend Eltroxin.
- Langsom initial optrapning til gamle og hjertesygge patienter.
- Undgå overbehandling, især hos postmenopausale kvinder og hjertesygge.
- Undgå at underbehandle, specielt hos gravide og patienter med depressive symptomer.

Behandlingsstrategi ved subklinisk thyreoideasygdom

- Gentag thyreoideaprøverne med nogle måneders interval.
- Husk, at der ikke er konsensus for behandling eller observation.
- Ved stigende TSH over 6-8 forstærket af samtidig positiv anti-TPO eller symptomer på hypothyreose, måske især depressive, anbefaler vi, at Eltroxinbehandling startes.
- Ved gentagen TSH < 0,01 forstærket af symptomer på hypertyreose, samtidig atrieflimren, osteoporose, postmenopausal kvinde anbefaler vi, at behandling overvejes.

Behandlingsstrategi ved struma

- God information om tilstanden vil ofte medføre, at patienten accepterer milde tryk og kosmetiske gener.
- Ved diffus struma kan Eltroxin med supprimering af TSH forsøges med de forbehold, som er anført under hypothyreosebehandling.
- Ved nodøs struma kan radioaktivt jod give reduktion på 50 %, hvis jodoptagelsen er tilstrækkelig.
- Ved stor struma eller manglende optagelse i adenomer bør patienten vurderes mhp. operation.
- Ved skintigrafisk dominerende kolde knuder eller klinisk suspekte knuder henvises til videre udredning mhp. evt. operation.

hjernen), som omdanner T₄ til det aktive hormon T₃. Dette er specielt diskuteret i relation til patienter med samtidig depression, hvor ældre men dog placebokontrollerede og randomiserede studier har kunnet påvise et forkortet forløb af svær depression ved tilskud af trijodtyronin (T₃) i små mængder (til ellers eutyroide patienter). Der foreligger 2 metaanalyser af i alt 11 studier, som ikke fandt signifikante forskelle mellem kombinationsbehandling 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 Eltroxin alene.

Subklinisk thyreoideasygdom

Subklinisk thyreoideasygdom, defineret som normale værdier af T₄ og T₃, men let forhøjet TSH (subklinisk hypothyreose) eller nedsat TSH (subklinisk hypertyreose), er meget udbredt i Danmark med en prævalens på knap 10 % for kvinder for såvel subklinisk hypo- som hypertyreose.

Mht. til subklinisk hypothyreose synes incidensen af udvikling til klinisk hypothyreose at være afhængig af alene forhøjet TSH (ca. 3 % pr. år), og især samtidig forhøjet anti-tyroidperoxidase-antistof (anti-TPO) (ca. 5 % pr. år), mens incidensen for udvikling af hypertyreose ved nedsat TSH (< 0,01 mU/L) er ca. 2 % pr. år.

Der er ikke generel konsensus om, hvornår man skal behandle de subkli-

niske tilstande. Baseret på resultater fra nyere forskning er det vor opfattelse, at ved stigende TSH over ca. 6-8 mU/L forstærket af samtidig positiv anti-TPO eller symptomer på hypothyreose, specielt depressive symptomer, bør Eltroxinbehandling indledes. Ved graviditet indledes Eltroxinbehandling ved lavere TSH.

Mht. subklinisk hypertyreose bør behandling indledes ved gentagen TSH < 0,01, forstærket af symptomer på hypertyreose, samtidig atrieflimmer, osteoporose og generelt ved postmenopausale kvinder. Oftest skal patienten behandles med radioaktivt jod uden forbehandling med antityre-

oid medicin, da det typisk drejer sig om nodøs struma.

Struma

Hos patienter med diffus atoksisk struma kan en reduktion af strumastørrelsen på 30 % opnås ved at behandle med Eltroxin i doser således, at TSH supprimeres. Desværre ses ofte recidiv efter ophør. Ved nodøs struma har denne behandling ingen effekt. Behandling med radioaktivt jod kan give en reduktion af struma på ca. 50 % med maksimal virkning efter et år, dog er strumaer med lav jodoptagelse og ikke optagende adenomer ikke velegnede til denne



behandling og bør henvises til operation.

Indtaget af jod via føden er nu sufficient i Danmark, og generelt anbefales det ikke at tage yderligere jodtilskud via kosten pga struma.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Korrektion

Ole Frøbert har påpeget et par fejl i artiklen i Rationel Klinik om betablokkere:

1. Artiklen anførte, at betablokkere kan kombineres med calciumantagonister af non-dihydropyridintypen. Det er ikke korrekt. Et typisk non-dihydropyridin er verapamil, og kombination med betablokker er kontraindiceret (med ganske få specialist-relaterede undtagelser) pga. negativ ino- og kronotropi. Så retteligt skulle der vel stå, at betablokkere kan kombineres med calciumantagonister af dihydropyridintypen.

2. Prinzmetal Variant Angina (PVA) og spasmeangina er det samme. Prinzmetal Variant Angina er opkaldt efter den amerikanske kardiolog, Myron Prinzmetal (1908-87).

PVA går under mange navne, hvilket kan gøre det noget forvirrende:

- Prinzmetal's syndrome
- Prinzmetal's variant angina

- Prinzmetal's variant of angina pectoris
- Prinzmetal-Massumi syndrome
- Prinzmetal's angina
- Angina inversa
- Variant angina
- Koronar arteriespasme

Artiklens forfatter, *Tage Lysbo Svendsen*, har beklaget sin skrivefejl. Han skriver:

1. Normalt vil en kombinationsbehandling være en betablokker plus et dihydropyridinderivat. Der findes dog også dem, som hævder, at man godt kan kombinere en betablokker med et non-dihydropyridinderivat.

Med hensyn til Prinzmetals angina går det specifikt på patienter, der har ren spasmeangina med karakteristiske ekg-forandringer med normale koronarkar, ofte hos unge kvinder. Denne form er relativt sjælden.

Derimod har spasmeangina hos is-

kæmikere ikke altid de karakteristiske ekg-forandringer under anfald. Jeg ved godt, at der er nogen, der ikke skelner mellem de to typer, men kalder det hele for spasme eller Prinzmetals angina.

Der er i år kommet 3 nye studieanmeldelser.

Læs mere på www.irf.dk.

- INSPIRE. Forebyggelse af eksacerbationer af kronisk obstruktiv lungesygdom med salmeterol/fluticason eller tiotropium.
- Antibiotika og nasal steroid ved akut maxillær sinusitis: Ingen gevinst.
- HORIZON: Bisfosfonat-drop een gang årligt ved knogleskørhed.