

# Kombinationsbehandling med thyroxin og trijodthyronin til patienter med hypothyreose

Birte Nygaard<sup>1</sup>, Michael E. Røder<sup>2</sup>, Jesper Karmisholt<sup>3</sup> & Jette Kolding Kristensen<sup>4</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Sektion, Medicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 2) Medicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 3) Endokrinologisk Afdeling, Medicinerhuset, Aalborg Universitetshospital
- 4) Center for Forskning og Uddannelse i Almen Medicin, Klinisk Institut, Aalborg Universitet

Ugeskr Læger  
2018;180:V04170328

Hypothyreose (nedsat produktion af thyroideahormoner (thyroxin (T4) og trijodthyronin (T3)) er en hyppigt forekommende sygdom i Danmark [1] og er oftest betinget af en autoimmun sygdomstilstand i glandula thyroidea. T4 dannes udelukkende i glandula thyroidea. For T3's vedkommende er 20% af det i blodet cirkulerende T3 dannet i glandula thyroidea, mens 80% opstår ved deiodering af T4 i perifert væv – uden for glandula thyroidea [1] (Figur 1). Affiniteten af T3 til nukleære receptorer er ca. ti gange højere end af T4.

Hypothyreose diagnosticeres biokemisk ved måling af thyroideastimulerende hormon, thyrotropin (TSH) og T4 i blodet. TSH-produktionen i hypofysen responderer via negativ feedback på niveauerne af T4 og T3 i blodet samt på et overordnet hypotalamisk respons (Figur 1). Ved hypothyreose ses således høj TSH-værdi og lav T4-værdi målt i blodet.

Historisk behandling af hypothyreose var udtræk af thyroideahormoner fra dyrs thyroideakirtler. I 1960'erne blev syntetiske T4-præparater (L-T4) tilgængelige. 70-80% af oralt administreret L-T4 absorberes, og præparatet har en halveringstid på syv dage. Behandling med L-T4 giver stabile værdier af såvel TSH, T4 som T3, og monoterapi med L-T4 har siden været standardsubstitutionsbehandling ved hypothyreose [2].

Persisterende almene symptomer såsom træthed, depression, manglende energi, nedsat kognitiv funktion og muskulære symptomer synes at være til stede hos 15-20% af personer uden hypothyreose. Tilsvarende gener er beskrevet hos omtrent 25% af L-T4-substituerede patienter med hypothyreose og ledsagende vedvarende normalt TSH-niveau [2]. Således

har befolkningsundersøgelser vist, at 34% af de behandlede patienter med hypothyreose har nedsat livskvalitet versus 26% af formodet eutyroide kontrolpersoner [3], og depression ses hos 18% vs. 12% [4]. I danske studier har man fundet, at en hypothyreose-diagnose er associeret med en øget risiko for at få stillet en psykiatrisk diagnose med en *hazard ratio* (HR) på 1,5 (95% konfidens-interval (KI): 1,12-2,04) og øget risiko for at få førtidspension med en HR på 2,24 (95% KI: 1,73-2,89) [5]. Forklaringer på dette kan være flere: dysreguleret thyroideahormonniveau under L-T4-substitutionsbehandling forekommer hyppigt. Således har man i hollandske data fundet, at TSH-værdierne ligger uden for referenceområdet hos op mod 50% af de patienter, der er i L-T4-substitutionsbehandling [6]. Andre forklaringer kan være komorbiditet (både erkendt og uerkendt), en mulig effekt af autoimmunitet i sig selv eller en psykologisk effekt af at få konstateret en kronisk lidelse [2]. Symptomer på hypothyreose kan være svære at tolke, specielt hos kvinder og ældre personer [7].

I denne artikel belyses vores viden om, hvorvidt kombinationsbehandling med T4 og T3 kan øge livskvaliteten hos patienter med hypothyreose og persisterende gener, trods normalisering af TSH-niveauet på L-T4-behandling. Endvidere diskuteres mulige konsekvenser af kombinationsbehandling med T3 og T4.

## HISTORISK SET – HVORFOR DENNE INTERESSE FOR TRIJODTHYRONINBEHANDLING?

I 1990'erne viste et rottestudie, at thyroidektomerede rotter kun opnåede en normalisering af både T4- og T3-koncentrationer i samtlige væv, hvis de blev behandlet med både L-T3 og L-T4 [8]. En teori var at T3-produktionen i glandula thyroidea var nødvendig for at opretholde optimale vævsværdier af T3 i visse organer (f.eks. hjernen). I 1999 blev der publiceret et mindre studie med 33 patienter, hvor resultaterne understøttede denne teori ved at vise en bedring af humør og neuropsykologisk funktion ved kombination af L-T4 og L-T3 vs. monobehandling med L-T4 [9].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der ses nedsat livskvalitet hos ca. 25% af de patienter, der er behandlet med syntetiske thyroxinpræparater (L-T4) for hypothyreose, og hos 15-20% af de raske kontrolpersoner.
- ▶ Enkelte studier viser effekt af syntetiske trijodthyroninpræparater (L-T3)/L-T4-kombinationsbehandling hos en mindre selekteret gruppe af patienter, men metaanalyser viser ingen effekt på patienter med hypothyreose som helhed.
- ▶ Der ses øget morbiditet ved supprimerede thyrotropinværdier, og dette bør undgås ved såvel L-T4- som L-T3-behandling.

## HVAD TALER IMOD BEHANDLINGSEFFEKT AF AT KOMBINERE SYNTETISKE TRIJODTHYRONINPRÆPARATER MED SYNTETISKE THYROXINPRÆPARATER?

I en metaanalyse fra 2006, hvor man inkluderende 11 randomiserede kliniske forsøg (RCT) (n = 1.216 patienter), fandt man ingen effekt på livskvalitet, energi, depression, angst, træthed, vægt eller smerter af at kombinere L-T3 med L-T4 [10]. Metaanalysen er dog efterfølgende blevet kritiseret på en række punkter, og enkeltstudierne imellem er der ingen konfluens, hvad angår årsagen til hypothyreosen, graden af hypothyreose og tilstedeværelse af autoimmunitet, samt om der var persisterende symptomer.

## HVAD TALER FOR BEHANDLINGSEFFEKT AF AT KOMBINERE SYNTETISKE TRIJODTHYRONINPRÆPARATER MED SYNTETISKE THYROXINPRÆPARATER?

I et dansk RCT, der blev publiceret efter metaanalysen, undersøgte man patienter, der havde Hashimotos tyroiditis (n = 59) og TSH-niveau > 20 mIE/l på diagnose-tidspunktet samt persisterende symptomer trods stabil L-T4-behandling. Dette studie viste en signifikant bedring i syv af 11 livskvalitetsscorer, og der var præference for L-T3/L-T4-kombinationsbehandling hos 49% og for L-T4-monoterapi hos 15% (p = 0,002) [11]. Efterfølgende blev studierne i metaanalysen og yderligere til studier reanalyseret i forbindelse med etablering af en europæisk guideline om emnet. Patientpræference var opgjort i syv af 13 studier (n = 228), 48% foretrak L-T3/L-T4-kombinationsbehandling, mens 27% foretrak L-T4-monoterapi (p < 0,02) [2]. Metodologisk er der dog samme overordnede kritikpunkter ved denne analyse som anført ved metaanalysen.

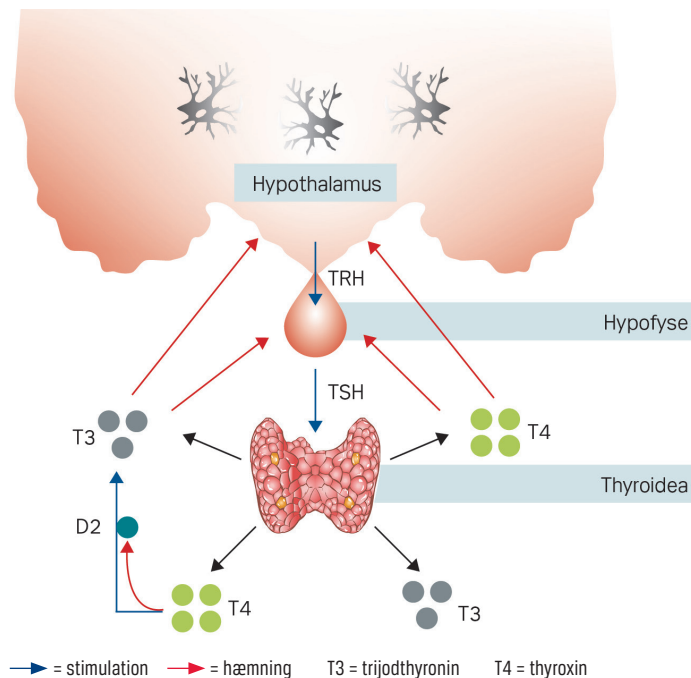
## MULIGE ÅRSAGSMEKANISMER FOR BEHANDLINGSEFFEKT AF SUPPLERENDE BEHANDLING MED SYNTETISKE TRIJODTHYRONINPRÆPARATER

En teori til forklaring af en mulig effekt af supplerende L-T3 baseres på en generel ændring i ligevægten mellem TSH og T3/T4-ratio på vævs- og celleniveau. I et rottestudie [12] steg T3/T4-ratioen i hjernevæv fra 75% til 330%, når rotterne blev hypothyroide. Samtidig er det kendt, at patienter, der er i L-T4-behandling og ikke har egenproduktion af thyroideahormoner, generelt har højere T4-værdier i blodet end personer med normal thyroideafunktion har ved samme TSH-niveau, med en 15-20% lavere S-T3/T4-ratio [13].

Et andet rottestudie har vist en central nedregulering af deiodinase 2-enzymet under behandling med L-T4 som et respons på stigende T4-niveau [14]. Omend man ikke helt kan oversætte en T3/T4-ratio fra rotter til mennesker, er en teori, at nogle patienter

**FIGUR 1**

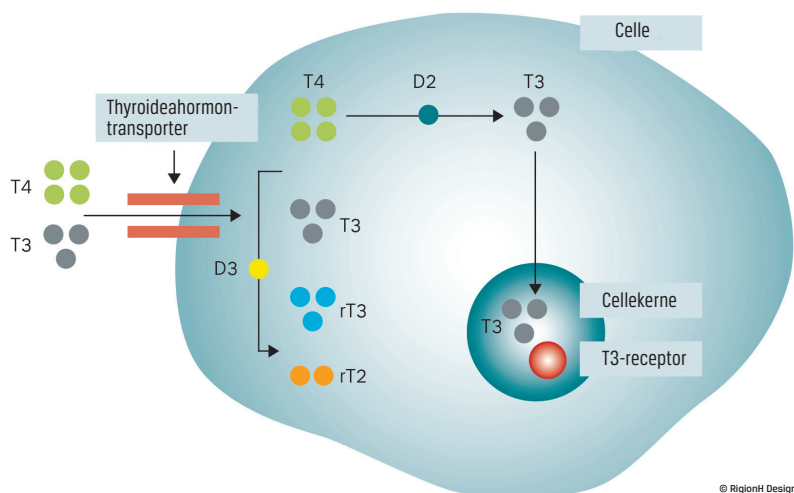
Feedback mellem thyroideahormoner, thyrotropin (TSH), thyrotropin-releasing hormone (TRH) og deiodinase 2 (D2).



mangler T3 på celle-/vævsniveau pga. nedreguleret deiodinase 2-aktivitet udløst af højere T4-niveauer i blodet. En anden teori baseres på genpolymorfier relateret til gener, som koder for deiodinase eller cellulære membrantransporter (Figur 2). Et post mortem-studie af 16 hjerner fra mennesker har vist, at D2-92 Ala-polymorfismen er associeret med ekspresion af gener, som igen er associeret med oxidativt stress og inflammation, hvilket svarer til forstyrrelser, som kan ses ved andre neurodegenerative sygdomme, og teoretisk kunne dette tolkes som en potentiel mekanisme til persisterende symptomer hos denne gruppe patienter [15]. I et befolkningsstudie (n = 552), hvor 16% var homozygote med polymorfien D2-92 Ala i deiodinase 2-genet, er det beskrevet, at homozygote patienter (D2-92 Ala), der var i behandling med L-T4, havde lavere livskvalitet end dem, der ikke var i behandling med L-T4, scoren på et General Health Questionnaire-spørgeskema var 14,1 vs. 12,8 (p = 0,03) [16]. Samtidig havde denne gruppe større effekt af kombinationsbehandling med L-T3. Der var ikke sammenhæng mellem tilstedeværelse af polymorfien og S-T3 eller S-T4. En poststudieanalyse af D2-92 Ala og MCT10 (cellulær membrantransporter) hos patienter, der var inkluderet i det danske RCT [11] (n = 45) viste, at præferencen for kombinationsbehandling ved en eller begge mutationer var henholdsvis 63% og 100% vs.

 **FIGUR 2**

Optagelse af thyroideahormoner fra blodbanen til hjerneceller gennem cellemembranen via thyroideahormontransporter (konstaterede potentielle polymorfismer, der nedsætter optagelse af thyroideahormon), dejodiner af thyroxin (T4) til trijodthyronin (T3) via dejodinase 2 (D2) (konstateret polymorfismer, der nedsætter D2-aktiviteten) og derefter optagelse i cellekernen og aktivering af thyroideahormonreceptoren. Dejodinase 3 (D3) omdanner T4 til revers T3 (rT3) og T3 til diiodthyronin (T2).



42% af patienterne, der ikke havde nogen af de anførte mutationer (Jongheere-Terpstra trend-test,  $p = 0,009$ ) [17].

I et nyligt publiceret befolkningsstudie med 12.625 personer og 364 patienter, der blev behandlet med T4 for hypothyreose, fandt man dog ikke en sammenhæng mellem D2-92 Ala og livskvalitet [6].

Teorien om sammenhæng mellem polymorfier, L-T4-behandling og livskvalitet er fortsat en hypotese, som skal afklares i klinisk kontrollerede forsøg.

**MÅLING AF FRIT TRIJODTHYRONIN I BLODET** Kliniske studier har ikke vist en sammenhæng mellem ændringer i frit T3/frit T3-indeks og livskvalitet ved kombinationsbehandling med L-T3 og L-T4 [11, 18, 19]. Samtidig er det velkendt, at størsteparten af de p.t. anvendte rutineanalysemetoder til analysering af frit T3 er behæftet med betydelige fejlkilder [20]. Der er således ikke belæg for, at monitorering af frit T3 hos disse patienter har klinisk betydning.

#### EVIDENS FOR ANVENDELSE AF UDTRÆK FRA THYROIDEAKIRTLE FRA DYR

Der foreligger et enkelt RCT med anvendelse af udtræk fra glandula thyroidea fra grise, hvor man fandt en præference på 49% for dette vs. 19% for L-T4-behandling, men ingen forskel i symptomer, neurokognitiv funktion eller livskvalitet efter 16 ugers behandling [21]. Der foreligger ingen studier, hvor man har sammenlignet udtræk af dyreskjoldbruskkirtler med L-

T3/L-T4-kombinationsbehandling. De fleste dyr, inklusive grise, har en for mennesker ufysiologisk høj T3/T4-ratio, således at forholdet mellem T4 og T3 i udtræk fra grise er 4,2:1, mens det hos mennesker er 14:1, hvilket betyder, at der gives en højere dosis T3, når der anvendes udtræk af griseskjoldbruskkirtler, med følgende risiko for overdosering af T3 [22].

#### KONSEKVENNS VED KOMBINATIONSBEHANDLING MED SYNTETISKE TRIJODTHYRONINPRÆPARATER OG SYNTETISKE THYROXINPRÆPARATER

Den primære risiko er overdosering, der medfører klinisk eller subklinisk hypertyreose. Danske befolkningsstudier viser association mellem supprimeret S-TSH og risiko for atrieflimren, relativ risiko (RR): 1,16 (95% KI: 0,99-1,36) stigende til 1,41 (95% KI: 1,25-1,59) med alderen samt en risiko for død generelt på 1,23 (95% KI: 1,16-1,30) [23]. Der er ligeledes fundet øget risiko for osteoporose med en association mellem en enkelt lav S-TSH-måling og hoftefraktur med HR 1,16 (95% KI: 1,07-1,26) [24] samt øget risiko for demens, RR: 2-3 [25]. En særlig bekymring er risiko for udvikling eller progression af brystcancer, og i et nyligt publiceret svensk befolkningsstudie fandt man, at S-T3 var positivt associeret med død af brystcancer [26]. Der foreligger ikke studier med patienter, der er i kombinationsbehandling eller monoterapi med L-T3, og endepunkter, som beskriver sammenhæng mellem S-TSH-atrieflimren, osteoporose, demens eller brystkræft, ligesom der ikke foreligger studier, hvor man belyser, om der er forskel på konsekvensen af supprimeret TSH alt efter om det er udløst af genuin tyrotoksikose, L-T4-behandling, en kombination af L-T4- og L-T3-behandling eller behandling med udtræk af svineskjoldbruskkirtler. Der foreligger ikke videnskabelig eller teoretisk belæg for, at der skulle være forskel på ovenstående grupper – det gælder således for alle typer behandling, at mål for behandlingen er at undgå supprimeret S-TSH.

En bekymring har været, om L-T3-behandling i sig selv gav risiko for ovenstående bivirkninger. Der foreligger et enkelt retrospektivt kohortestudie med 400 patienter, der var blevet behandlet med L-T3 og sammenlignet med matchede patienter, der var blevet behandlet med L-T4 i perioden 1997-2014. Gruppen af L-T3-behandlede havde lavere S-TSH (1,07 versus 2,08 m E/l). Aldersjusterede data viste ingen øget risiko for kardiovaskulær sygdom, atrieflimren, frakturer eller brystkræft. Men man fandt, at L-T3-behandling var forbundet med en øget risiko for behandling med antipsykotisk medicin (HR: 2,26; 95% KI: 1,64-3,11) proportionalt med antallet af udskrevne recepter på L-T3. Publikationen indeholder ikke data om patienter med supprimeret S-TSH-niveau kontra patienter med normalt S-TSH-niveau [27].

## ANBEFALINGER OG GUIDELINES

I guidelines fra det europæiske [2] og amerikanske thyroideaselskab [22], Dansk Endokrinologisk Selskab [28] og Dansk Selskab for Almen Medicin [29] anbefaler man fortsat L-T4 som standardbehandling til patienter med hypothyreose.

Samtidig er der en stigende interesse for yderligere klarlægning af de regulatoriske mekanismer, der er knyttet til stofskiftet på cellulært plan, og en erkendelse af, at dette kan have en betydning for en subgruppe af patienter med hypothyreose. Specifikt er der fokus på studier af polymorfier relateret til dette.

## KONKLUSION

De foreliggende data tyder på, at kombinationsbehandling med L-T4 og L-T3 kan have klinisk effekt hos en lille undergruppe af patienter, skønsmæssigt 5-10%, og kan anvendes uden risiko, hvis overbehandling undgås. Det er dog ikke muligt med vores nuværende viden a priori at afklare, hvilke patienter med hypothyreose som muligvis kunne have gavn af kombinationsbehandling med L-T3 og L-T4.

## SUMMARY

Birte Nygaard, Michael E. Røder, Jesper Karmisholt & Jette Kolding Kristensen:

Combination therapy of thyroxine and triiodothyronine in hypothyroid patients

Ugeskr Læger 2018;180:V04170328

Decreased quality of life is described more often in hypothyroid patients, who are treated with a synthetic form of thyroxine (L-T4), than in euthyroid controls. A combination of L-T4 and a synthetic form of triiodothyronine (L-T3) has been suggested; however, previous meta-analyses on unselected patients did not find any effect. Recent studies demonstrate, that the overall hypothalamic-pituitary-thyroid-tissue homeostasis could be more complex than previously suggested. Polymorphisms in deiodinase and thyroid hormone transporter genes could theoretically explain, why a minor subgroup of hypothyroid patients seem to have an effect of L-T4/L-T3 combination therapy.

**KORRESPONDANCE:** Birte Nygaard. E-mail: birte.nygaard@regionh.dk

**ANTAGET:** 17. januar 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. maj 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Carlé A, Laurberg P, Pedersen IB et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006;154:21-8.
2. Wiersinga WM, Duntas L, Fadéyev V et al. 2012 ETAGuidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55-71.
3. Saravanan P, Chau W-F, Roberts N et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2002;57:577-85.
4. Panicker V, Evans J, Bjoro T et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on

- and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol* 2009;71:574-80.
5. 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.
  6. Wouters HJ, van Loon HC, van der Klauw MM et al. No effect of the Thr92Ala polymorphism of deiodinase-2 on thyroid hormone parameters, health-related quality of life, and cognitive functioning in a large population-based cohort study. *Thyroid* 2017;27:147-55.
  7. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N et al. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* 2014;171:593-602.
  8. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F et al. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995;28:2828-38.
  9. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-9.
  10. 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.
  11. 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 crossover study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:895-902.
  12. Donzelli R, Colligiani D, Kusmic C et al. Effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on tissue thyroid hormone concentrations in rat. *Eur Thyroid J* 2016;5:27-34.
  13. Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with »euthyroidism« in levothyroxine monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4964-73.
  14. 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.
  15. McAninch EA, Jo S, Preite NZ et al. Prevalent polymorphism in thyroid hormone-activating enzyme leaves a genetic fingerprint that underlies associated clinical syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:920-33.
  16. 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.
  17. Carle 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.
  18. Saravanan P, Visser TJ, Dayan CM. Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,3'-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3389-93.
  19. Medici BB, la Cour JL, Michaelsson LF et al. Neither baseline nor changes in serum T3 during L-T4/L-T3 combination therapy predict a positive response to this treatment modality in hypothyroid patients with persistent symptoms. *Eur Thyroid J* 2017;6:89-93.
  20. Welsh KJ, Soldin SJ. Diagnosis of endocrine disease: How reliable are free thyroid and total T3 hormone assays? *Eur J Endocrinol* 2016;175:255-63.
  21. 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.
  22. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force On Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
  23. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2372-82.
  24. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures—the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014;29:2040-50.
  25. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:733-7.
  26. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L et al. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:483-90.
  27. Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17-year observational population-based study – the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:918-25.
  28. Dansk Endokrinologisk Selskab, National behandlingsvejledning: <http://endocrinology.dk/index.php/2-thyroidea-sygdomme/4-hypothyreose> (24. jan 2018).
  29. Dansk Selskab for Almen Medicin: hypo- og hyperthyreose 2016. <http://vejledninger.dsam.dk/thyreose> (24. jan 2018).