

Medikamenter og thyreoideafunksjon

En rekke medikamenter kan påvirke thyreoideafunksjonen og de biokjemiske funksjonsparametrene. Det er viktig å være klar over disse forholdene ved start av medikamentell behandling. Tilstedeværelse av thyroidea-autoantistoffer kan identifisere personer med økt risiko for medikamentindusert tyreoiditt. Disse forhold kan gjøre det nødvendig med klinisk og biokjemisk overvåking av thyreoideafunksjonen, spesielt hos pasienter som behandles med amiodaron og litium.

Medikamenter kan påvirke thyreoideafunksjonen på forskjellige måter. Det kan inntre så vel hyper- som hypofunksjon av kjertelen, og laboratorieprøvene som brukes til å vurdere thyreoideafunksjonen kan påvirkes. Det vil her bli gitt en kort oversikt over vanlig brukte medikamenter som forårsaker problemer for klinikere ved vurdering av thyreoideafunksjonsprøver, eller som i seg selv kan forårsake thyreoideafunksjonsforstyrrelser.

- Følgende mekanismer kan ligge til grunn:
- Endret syntese og sekresjon av thyroideahormoner fra kjertelen
 - Endret perifer metabolisme av thyroideahormoner
 - Interaksjon med thyroideahormoner intracellulært
 - Påvirkning av serumkonsentrasjoner av hormoner på grunn av endret proteinbinding

Medikamenter kan forårsake endringer på grunn av en eller flere av disse mekanismene (tab 1).

Sylvi Aanderud
 sylvi.aanderud@haukeland.no
 Endokrinologisk seksjon
 Medisinsk avdeling
 Haukeland Sykehus
 5021 Bergen

Hovedbudskap

- Medikamenter kan påvirke thyreoideafunksjonsprøver ved ulike mekanismer som endret syntese i kjertelen, endret proteinbinding og/eller endret perifer metabolisme av thyroideahormoner
- Pasienter som har autoimmune thyroideasykdommer er mest utsatt for å utvikle funksjonsforstyrrelser forårsaket av litium, amiodaron eller alfainterferon
- Medikamentelt utløst hypothyreose kan enkelt behandles med tyroksin. Behandling av medikamentelt induert hypothyreose kan by på store problemer

Thyreoideafunksjonen bør primært vurderes ut fra kliniske symptomer og funn. Diagnostikken er i dag enkel takket være pålitelige laboratoriemetoder. De vanligst brukte thyreoideafunksjonsprøvene er serum-thyreoideastimulerende hormon (TSH) og fritt tyroksin (FT₄). Disse reflekterer funksjonstilstanden i kjertelen. 80 % av tri-

jodotyronin (T₃) dannes ved perifer konvertering av T₄ til T₃. Serum-T₃ vil derfor reflektere den perifere deiodering, som kan påvirkes av en rekke biologiske faktorer og medikamenter, og således er en dårlig parameter på kjertelens funksjonstilstand. Det ansees derfor ikke indisert med rutinemessig konsentrasjonsmåling av T₃ eller fritt T₃ (FT₃). Ved måling av FT₄-nivå trenger man ikke å ta hensyn til at medikamenter kan gi økt konsentrasjon av tyreoglobulinbindingsprotein (TBG), som for eksempel P-piller og østrogener. Man ser vanligvis heller ingen varig endring i frie hormoner forårsaket av medikamenter som påvirker proteinbindingen, for eksempel ved konkurrerende binding. Påvisning av høyt titer av tyreoperoksidase- og/eller TSH-reseptorantistoff er av verdi for å identifisere individer som har en autoimmun thyroideasykdom og derved økt risiko for å utvikle funksjonsforstyrrelse i kjertelen. Antistoffbestemmelse brukes også til en etiologisk diagnose ved en påvist funksjonsforstyrrelse (1).

Antiepileptika

Det har lenge vært kjent at fenytoin og karbamazepin medfører reduksjon i total-T₄ forårsaket av interaksjon med bindingsprotein (TBG), og i FT₄ på grunn av økt levermetabolisering av tyroksin forårsaket av induksjon av ulike leverenzymmer. Pasientene er i regelen eutyreote og har normale TSH-verdier. Utvikling av hypothyreose under behandling med karbamazepin er beskrevet. Pasienter som behandles for hypothyreose må ofte få økt sin tyroksin substitusjonsdose med inntil 50 % for å kompensere for økt metabolisme i forbindelse med antiepileptisk medikasjon.

Det er ikke beskrevet at antiepileptika uten enzyminduserende egenskaper, som valproat, har liknende eller andre effekter på thyreoideafunksjonen (1–3).

Rifampicin

Rifampicin er et mye brukt tuberkulosemiddel og en svært potent induktor av ulike leverenzymmer. Det er beskrevet reduksjon i FT₄-konsentrasjon og en lett økning i T₃-konsentrasjon, mens TSH-nivået er normalt. Under behandling med rifampicin må derfor hypothyreote pasienter som behandles med tyroksin følges med TSH-målinger med tre til seks måneders intervaller de første ett til to år, og dosen økes ved begynnende TSH-stigning. Hvis ikke, kan disse pasientene utvikle symptomgivende hypothyreose (1, 4).

Tabell 1 Medikamenter som påvirker thyreoideafunksjon og thyreoideafunksjonsprøver

	Mekanismer	S-FT ₄	S-T ₃	S-TSH
Fenytoin/ karbamazepin	Økt metabolisme av T ₄ og T ₃	Uforandret/ nedsatt	Uforandret/ nedsatt	Uforandret/ økt
Litium	Nedsatt syntese av T ₄	Uforandret/ nedsatt	Uforandret/ nedsatt	Uforandret/ økt
Amiodaron	Nedsatt konvertering av T ₄ til T ₃ Tyreoiditt (jodindusert)	Uforandret/ økt	Uforandret/ nedsatt	Uforandret/ økt
Interferon	Tyreoiditt	Uforandret/ nedsatt/økt	Uforandret/ nedsatt/økt	Uforandret/ økt/nedsatt

Litium

Litium er mye brukt i behandling av manisk-depressive tilstander, og medikasjonen blir oftest svært langvarig. Litium hemmer opp-taket av jod i kjertelen, samt syntese og sekresjon av thyreoideahormoner. Hypothyreose utvikles hos 15–30% av pasientene som behandles med litium, 25% av disse er tyreoperoksidaseantistoffpositive. Det er også beskrevet hypertyreose hos litiumbehandlede pasienter, sannsynligvis forårsaket av en subakutt tyreoiditt (2, 5). På grunn av risikoen for utvikling av hypothyreose, anbefales kontroll av thyreoideafunksjonsprøver med tre til seks måneders intervaller hos pasienter som får litiummedikasjon fast. Pasienter med påvist tyreoperoksidaseantistoff er spesielt disponerte. Hypothyreose med TSH-verdier over 5–10 mIE/l skal behandles med tyroksin. Det vil ikke være nødvendig å seponere litium på grunn av hypothyreoseutvikling

Amiodaron

Amiodaron er et antiarytmisk medikament som anvendes stadig oftere. Det inneholder mye jod (37%) og er et benzofuranderivat strukturert likt tyroksin. Virkningen på thyreoideafunksjonen blir da kompleks. Amiodaron forårsaker en nedsatt perifer konvertering av tyroksin til trijodotyronin med sekundær TSH-stigning. I løpet av uker inntreer en ny likevekt med stigende FT₄-verdier og fall i T₃-nivå.

Funksjonsforstyrrelser inntreer hos 10–15% av amiodaronbehandlede pasienter. Hypothyreose er vanligst i områder med adekvat jodtilførsel som i Norge (ca. 10%), mens hypertyreose er vanligere i områder med jodmangel. Det er pasienter som på forhånd har thyreoideasykdom, som for eksempel kronisk autoimmun tyreoiditt eller knutestruma, som har størst risiko for utvikling av thyreoidea hyperfunksjon. Denne er enten forårsaket av jodindusert autoimmun tyreoiditt eller hyperfunksjon i knutestruma (type 1), eller destruksjonstyroiditt (type 2) forårsaket av jod og/eller amiodaron. Sannsynligvis er blandingsformer mest vanlig.

Hypofunksjon er vanligvis ikke noe stort problem ettersom pasienten kan behandles med tyroksin substitusjon. Hypertyreose er imidlertid et stort terapeutisk problem og vil også forverre en til grunnliggende kardial arytmi, som kan bli livstruende. De kliniske manifestasjonene for øvrig kan være svake fordi amiodaron også har en viss betablokerende virkning. I tillegg er den perifere de-jodering av T₄ til T₃ nedsatt (6).

Hypertyreose forårsaket av amiodaron lar seg i liten grad påvirke av vanlige tyreostatika. Behandling med litium har vært forsøkt med god effekt (7). Det foreligger imidlertid ingen prospektive studier. Operativ behandling med tyreoidektomi kan enkelte ganger være den eneste utvei.

Steroidbehandling kan være effektivt ved type 2-tyreoiditt (6).

Alfainterferon

Alfainterferon brukes ved behandling av infeksjøs hepatitt, og enkelte maligne sykdommer. Det kan utløse autoimmune tyreoiditt med så vel hyper- som hypofunksjon. Forekomsten er mye høyere hos pasienter som på forhånd er tyreoperoksidaseantistoffpositive, henholdsvis 5% og 46% (8).

Naturmedisiner

Helsekostpreparater fremstilt av sjøplanter og kosttilskudd inneholder jod i så stor mengde (25–250 µg/tablett) at thyreoideafunksjonen kan påvirkes. Spesielt foreligger risiko for jodindusert hypertyreose. Det vanlige jodinntaket i Norge er relativt høyt på 150–300 µg/dag. Det er derfor viktig å ta opp anamnese om ekstra jodinntak hos pasienter med hypertyreose.

Oppfølging av pasienter

Medikamenter som påvirker binding av thyreoideahormoner til bindingsglobulin og stimulerer levermetabolisering, vil kunne gi behov for økt tyroksindose hos pasienter som får fast substitusjonsbehandling. Hos disse pasientene vil man derfor anbefale kontroll av FT₄- og TSH-verdier før oppstart og med to til tre måneders intervaller første ett til to år, og øke tyroksindosen ved stigende TSH-nivå.

Før behandling med amiodaron, lithium eller alfainterferon som kan gi både hypo- og hypertyreose, bør risikoindivider identifiseres med vurdering av mulig struma og kartlegging av thyreoidea-autoimmunitet med måling av antistoffer og thyreoideafunksjonen med måling av FT₄- og TSH-nivå. Dersom pasientene er thyreoidea-antistoffpositive, foreligger økt risiko for utvikling av funksjonsforstyrrelse. Disse pasientene bør helst vurderes av spesialist i endokrinologi på forhånd. Spesielt ved behandling med amiodaron kan det på forhånd være aktuelt å behandle pasienter som er thyreoideareseptorantistoffpositive eller har knutestruma med radiojod, slik at de blir hypothyreote og utvikling av hypertyreose der-ved forebygges.

Under behandling med disse medikamentene anbefales for øvrig kontroll av FT₄- og TSH-verdier med tre til fire måneders intervaller de første ett til to år, samt ved symptomer som gir mistanke om en thyreoideafunksjonsforstyrrelse.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Meier CA, Burger AG. Effects of pharmacologic agents on thyroid hormone homeostasis. I: Braverman LE, Utiger RD, red. Werner and Ingbar's The thyroid. 7. utg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 276–86.
2. Lazarus JH, Obuobie K. Thyroid disorders – an update. Postgrad Med J 2000; 76: 529–36.
3. Isojärvi JT, Turka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 930–4.
4. Christensen HR, Simonsen K, Hegedus L, Hansen BM, Dossing M, Kampmann JP et al. Influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones, and antipyrine metabolism. Acta Endocrinol (Copenh) 1989; 121: 406–10.
5. Deodhar SD, Singh B, Pathak CM, Sharan P, Kulhara P. Thyroid functions in lithium-treated psychiatric patients: a cross-sectional study. Biol Trace Elem Res 1999; 67: 151–63.
6. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. Thyroid 2001; 11: 511–9.
7. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Am J Med 1997; 102: 454–8.
8. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid 1997; 7: 891–6.

Bokomtaler

- 2170** Oestrich IH, Kolstrup N, red
Kognitiv terapi i lægepraksis
- 2172** Haaland KR
Barnet i skilsmisken
- 2174** Lieberman JA, Murray RM, red
Comprehensive care of schizophrenia
- 2174** Moxnes P
Angst og arbeidsmiljø – en studie om samspill
- 2198** Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA, red,
Sleep medicine
- 2214** Martyn CN, Gale CR
Kort og klart om demens og glemsheds
- 2221** Rosenbaum JF, Mischoulon D, red
Natural medications for psychiatric disorders
- 2221** Boaz NT
Evolving health
- 2213** Trakl G
Dødens nærhet

