

# Behandling av hypothyreose

**Bakgrunn.** Hypothyreose er en vanlig sykdom. Forekomsten hos kvinner er 5–6 % og hos menn 1–2 %. Primær hypothyreose er den dominerende formen (> 98 %). Autoimmun tyreoiditt og tyreoiddestruksjon som følge av radiojodbehandling eller tyreoidektomi er de vanligste årsakene til primær hypothyreose.

**Materiale og metode.** Basert på en litteraturstudie presenteres diagnostiske kriterier og internasjonalt aksepterte retningslinjer for behandlingen av hypothyreose.

**Resultater og fortolkning.** Kombinasjonen av høyt nivå av tyreoidestimulerende hormon (TSH) og lavt nivå av fritt tyroksin er diagnostisk for primær hypothyreose. Påvisning av autoantistoffer mot enzymet tyreoperoksidase (anti-TPO-antistoffer) taler for autoimmun tyreoiditt. Ved alvorlige sykdommer av ulik art skjer det forandringer i metaboliseringen av tyreoidhormonene som gjør tolkingen av tyreoidaprøvene vanskelig.

Det er enighet om at hypothyreose primært skal behandles med tyroksin. Behandlingsmålet er et TSH-nivå på 0,5–1,5 mIE/l. De fleste har da verdier av fritt tyroksin i øvre tredel av referanseområdet, mens noen har lett forhøyet nivå av fritt tyroksin. Dersom behandlingsresultatet ikke er tilfredsstillende, kan tyroksindosen økes til TSH-nivået ligger på 0,2–1,0 mIE/l. Behandling med tyroksin pluss trijodtyronin er bare aktuelt dersom nøye justering av tyroksindosen ikke gir ønsket resultat.

En klinisk diagnose skal alltid bekreftes biokjemisk før tyroksinbehandling startes. Litteraturen gir ikke holdepunkter for at pasienter med slapphet, tretthet, overvekt, hyperkolesterolemi og andre «hypothyreosesymptomer» har nytte av tyroksinbehandling dersom tyreoidfunksjonsprøvene er normale.

Follikkelcellene i tyreoida produserer 100 % av det tyroksin som sirkulerer i blodet, men bare 10–20 % av det sirkulerende trijodtyronin. De øvrige 80–90 % av trijod-

---

**Egil Haug**  
egil.haug@ioks.uio.no  
Hormonlaboratoriet  
Aker universitetssykehus  
0514 Oslo

---

Haug E.

## Treatment of hypothyroidism.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 935–7.*

**Background.** Hypothyroidism is a common disease with a prevalence of 5–6% in women and 1–2% in men. Primary hypothyroidism is the most common form (> 98%) autoimmune thyroiditis and thyroid destruction caused by radioiodine treatment or thyroidectomy are the most common causes.

**Materials and methods.** On the basis of relevant literature, an overview of diagnostic criteria and guidelines for treatment is presented.

**Results and interpretation.** An elevated TSH and a low free thyroxine level are diagnostic for primary hypothyroidism. The presence of anti-TPO antibodies indicates an autoimmune thyroiditis as the cause. In patients with non-thyroidal illness, a range of test abnormalities may be observed, making the interpretation of the test results difficult.

Thyroxine is the preferred treatment of hypothyroidism. The therapeutic goal is to achieve a TSH level between 0.5–1.5 mIU/l. Most patients will then have thyroxine values in the upper 1/3 of the reference range, some will have elevated thyroxine values. If necessary, the thyroxine dose can be increased to give a TSH level between 0.2 and 1.0 mIU/l. In patients not satisfactorily treated with thyroxine alone, treatment with thyroxine combined with triiodothyronine may be tried.

A diagnosis made on clinical grounds must always be verified biochemically before thyroxine treatment is started. The present literature does not support the treatment of patients complaining of «symptoms of hypothyroidism» such as tiredness, lethargy, weight gain and intolerance to cold, provided that their thyroid function tests are normal.

---

☞ Se også side 893

tyronin dannes ved monodejodering av tyroksin utenfor tyreoida. Det skjer hovedsakelig i lever (ca. 70 %) og nyrer, katalysert av et intracellulært enzym, en 5'-dejodase (type 1). En annen 5'-dejodase (type 2) finnes i sentralnervesystemet, hypofysen, hjertet og musklene, og sørger for en lokal trijodtyroninproduksjon som gjør disse organene omtrent uavhengige av trijodtyroninnivået i blodet. Normalt vil 30–40 % av tyroksinet dejoderes til det biologisk mer aktive trijodtyronin, mens 40–50 % dejoderes (5-dejodase) til revers trijodtyronin, som er biologisk inaktivt, og 20 % nedbrytes. I mål-

cellene blir derfor tyroksin aktivert til trijodtyronin eller inaktivert til revers trijodtyronin, avhengig av venenes metabolske situasjon. Det er årsaken til at tyroksin betegnes som et prohormon for trijodtyronin.

## Thyreoidhormonenes virkningsmekanisme

Thyreoidhormonene virker ved å binde seg til spesifikke kjernereseptorer (1). Reseptorene har høyest affinitet for trijodtyronin, og på molar basis er trijodtyronin 5–6 ganger mer potent enn tyroksin. Tre ulike typer av tyreoidhormonreseptorer er kjent –  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  og  $\beta 2$ . Konsentrasjonen og vevsfordelingen av de ulike reseptortypene varierer, og i tillegg har de ulike typene forskjellig affinitet for trijodtyronin. Dette forklarer hvorfor kroppens organer har forskjellig følsomhet for virkningene av tyreoidhormonene.

Thyreoidhormonreseptorene er transkripsjonsfaktorer som binder til regulatoriske områder på målgenene. Når trijodtyronin binder til reseptorene, fører det til endret mRNA-syntese og deretter til endret proteinsyntese, og slik formidles tyreoidhormonenes cellulære virkninger.

## Forekomst av hypothyreose

Hypothyreose er en vanlig sykdom, som forekommer 4–5 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn. Den store Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) viste at 4,8 % av kvinnene og 0,9 % av mennene fikk behandling for hypothyreose. I tillegg ble hypothyreose påvist hos 0,9 % av kvinnene og 0,4 % av mennene (2).

Primær hypothyreose er den dominerende formen for hypothyreose (> 98 %). De vanligste årsakene til primær hypothyreose hos voksne er vist i tabell 1 (3, 4).

## Diagnose av hypothyreose

Det er i dag enighet om at kombinasjonen høyt TSH-nivå og lavt nivå av fritt tyroksin er diagnostisk for primær hypothyreose. Det er viktig å huske at primær hypothyreose kan være forbigående, som ved subakutt tyreoiditt og post partum-tyreoiditt. Er man usikker på om hypothyreosen er permanent eller forbigående, er det trygt å kontrollere analyseresultatene etter noen uker. Påvisning av sirkulerende autoantistoffer mot enzymet tyreoperoksidase, anti-TPO-antistoffer, taler for diagnosen autoimmun tyreoiditt. Subklinisk hypothyreose er omtalt i en annen artikkel i dette nummer av Tidsskriftet (5).

Hos pasienter med hypothyreose på grunn av sykdom i hypofysen (sekundær) eller

hypothalamus (tertiær) er de typiske funne normal eller lav TSH-konsentrasjon og lavt nivå av fritt tyroksin. Det gjør at diagnosen ofte kan være vanskelig. Ved mistanke om sentral hypotyreose bør hypofysefunksjonen undersøkes.

#### Thyreoideafunksjonsprøver ved alvorlig sykdom

Ved alvorlig sykdom finner man ofte en rekke endringer i de vanlige thyreoideafunksjonsprøvene. Dette kalles i engelsk litteratur for «the nonthyroidal illness syndrome» (3). Den første forandringen hos pasienter som får en alvorlig sykdom er at trijodtyroninkonsentrasjonen synker. Derfor brukes også betegnelsen «det lave trijodtyronin-syndromet» om tilstanden. Samtidig vil konsentrasjonen av revers trijodtyronin i blodet øke. Ved svært alvorlige sykdommer synker også konsentrasjonen av tyroksin, mens TSH-konsentrasjonen vanligvis holder seg innenfor referanseområdet.

Årsakene til disse forandringene er flere (6, 7). Fallet i trijodtyroninkonsentrasjonen skyldes redusert 5'-dejodering av tyroksin til trijodtyronin. De høye konsentrasjonene av kortisol og frie fettsyrer, som er vanlig ved alvorlige sykdommer, reduserer aktiviteten til 5'-dejodase (type 1). Dette fører samtidig til redusert 5'-dejodering av revers trijodtyronin, og derfor stiger konsentrasjonen av denne forbindelsen. Langvarig kortisolstigning og økt dopaminproduksjon fører også til nedsatt TSH-sekresjon og følgelig redusert sekresjon av tyroksin og trijodtyronin (6).

Forandringene oppfattes som en fysiologisk tilpasning til pasientens alvorlige sykdom, for å hindre unødvendig energiforbruk og økt vevskatabolisme (3, 6). Av den grunn betraktes behandling med tyroksin som uaktuelt. Det er kliniske studier som støtter denne oppfatningen (8). Det er imidlertid også noen som mener at tyroksinbehandling skal gis i slike situasjoner (9).

Vanskeligheten er å identifisere dem som både har en alvorlig sykdom og reell hypotyreose. Ved alvorlig sykdom er det vanlig å bruke et utvidet referanseområde for TSH. Verdier mellom 0,05 og 10,0 mIE/l indikerer at pasienten mest sannsynlig er eutyroid. Verdier > 10 mIE/l taler for at pasienten har primær hypotyreose, og forhøyet nivå av anti-TPO taler ytterligere for diagnosen primær hypotyreose.

#### Bestemmelse av trijodtyronin ved mistanke om hypotyreose

Konsentrasjonen av fritt trijodtyronin i plasma er en dårlig og iblant misvisende indikator på hypotyreose. Det skyldes to forhold: – I den første fasen av primær hypotyreose er konsentrasjonen av fritt trijodtyronin som regel normal eller til og med lett forhøyet. – Ved alvorlig sykdom synker konsentrasjonen av fritt trijodtyronin dramatisk, uten at det indikerer at pasienten har hypotyreose.

**Tabell 1** Årsaker til primær hypotyreose hos voksne

Autoimmun tyreoiditt (Hashimotos tyreoiditt)
<sup>131</sup> I-behandling av hypertyreose
Tyreoidektomi for hypertyreose eller tumor
Medikamentell behandling av hypertyreose
Post partum-tyreoiditt (forbigående hos 60–70%)
Medikamenter (litium, amiodaron, jod)
Sentral hypotyreose (hypofysær eller hypotalamisk)
Subakutt tyreoiditt
Jodmangel
Generalisert thyreoideahormonresistens

Bestemmelse av fritt trijodtyronin har derfor vanligvis ingen plass i diagnosen av primær hypotyreose.

#### Behandling av hypotyreose

I 1891 behandlet den engelske legen George Murray en pasient med myksødem med intramuskulære injeksjoner av thyreoideae ekstrakt fra sau. Dette markerte det første gjennombruddet i behandlingen av en sykdom som man til da ikke hadde hatt noen botemidler mot og som ofte hadde dødelig utgang. Murray oppdaget også at pasientene

**Tabell 2** Situasjoner hvor det kan bli nødvendig å endre vedlikeholdsdosen av levotyroksin natrium (L-tyroksin)

Doseøkning
<i>Medikamenter som øker tyroksinmetabolismen</i>
Fenobarbital
Fenytoin
Karbamazepin
Rifampicin
Sertralin
Klorokin
<i>Medikamenter som reduserer T-absorpsjonen</i>
Kolestyramin
Sukralfat
Aluminiumhydroksid
Ferrosulfat
<i>Økning i TBG-konsentrasjonen</i>
Østrogenbehandling
Graviditet (økt østrogenproduksjon)
<i>Malabsorpsjon</i>
Cøliaki
<i>Dosereduksjon</i>
Økende alder (reduert tyroksinmetabolisme)

kunne behandles med thyreoideavev peroralt. Han begynte derfor å behandle hypotyreosepasienter med tørket ekstrakt av thyreoideavev fra storfe og sau, og i mer enn 60 år var tabletten laget av tørket thyreoideae ekstrakt behandlingen ved hypotyreose.

#### Tyroksinbehandling

I dag er det internasjonal enighet om at pasienter med hypotyreose primært skal behandles med syntetisk levotyroksin natrium (L-tyroksin) (4, 10, 11). Bakgrunnen for det er at:

- 80–90 % av trijodtyroninet i sirkulasjonen dannes ved dejodering av tyroksin i lever og andre vev.
- Dejoderingen av tyroksin til trijodtyronin eller revers trijodtyronin er metabolsk regulert og tilpasset kroppens behov.
- Tyroksin har lang halveringstid i blodet og kan doseres en gang daglig.

Innføringen av sensitive metoder til måling av TSH har vist at 0,100–0,150 mg L-tyroksin/døgn normaliserer TSH-konsentrasjonen i blodet hos de aller fleste pasienter med primær hypotyreose. Dagsdosen tilsvarer 1,60–1,70 µg L-tyroksin/kg kroppsvikt. Behandlingen startes vanligvis med 0,025 mg L-tyroksin/døgn. Dosen økes så med 0,025 mg L-tyroksin/døgn hver 6.–8. uke inntil vedlikeholdsdosen er funnet. Hos pasienter med iskemisk hjertesykdom må doseøkningen skje spesielt forsiktig.

Behandlingsmålet er å gjøre pasientene klinisk eutyroide og å normalisere TSH- og tyroksinkonsentrasjonen i blodet (12). L-tyroksindosen økes til TSH-konsentrasjonen ligger mellom 0,5 og 1,5 mIE/l. Konsentrasjonen av tyroksin ligger da hos de fleste pasienter i øvre tredel av referanseområdet, men hos noen pasienter vil tyroksinkonsentrasjonen være lett forhøyet. Dette skyldes at thyreoidea normalt er ansvarlig for 10–20 % av kroppens trijodtyroninproduksjon, og den produksjonen må «erstattes» av en høyere tyroksinkonsentrasjon.

Ved behandlingskontroll bør blodprøve til bestemmelse av TSH-nivå og nivået av fritt tyroksin tas om morgenen, og pasienten bør ikke ta dagens L-tyroksindose før etter prøvetakingen. Det er nødvendig fordi konsentrasjonen av fritt tyroksin er økt med 15–20 % de første 8–9 timene etter inntak av L-tyroksindosen. Det er også viktig å huske at etter en doseendring går det 6–12 uker før TSH-nivået i blodet reflekterer den nye L-tyroksindoseringen.

#### Kombinasjonsbehandling med tyroksin pluss trijodtyronin

Noen pasienter med hypotyreose føler seg ikke bra, selv om de er behandlet med L-tyroksin i doser som har ført til normalisering av TSH-konsentrasjonen. Ofte vil disse pasientene føle seg bedre dersom de får økt L-tyroksindosen, slik at TSH-konsentrasjon

er i området 0,2–1,0 mIE/l. Det er viktig at L-tyroksindosen ikke er så høy at det fører til forhøyet trijodtyroninkonsentrasjon, fordi det øker risikoen for osteoporose (13).

Det er fornyet interesse for behandling med tyroksin pluss trijodtyronin. I de 50–60 årene hvor tørket thyreoideavev var eneste behandling, fikk pasientene de facto kombinasjonsbehandling, fordi thyreoideavev inneholder begge hormoner. Vanskelighetene bestod i å standardisere tablettene. Selv om slike preparater også finnes på markedet i dag, så er syntetiske preparater å foretrekke. Det er nylig publisert en studie som tyder på at kombinasjonsbehandling med L-tyroksin pluss L-trijodtyronin i større grad enn monobehandling med L-tyroksin fører til bedret stemningsleie og bedret nevropsykologisk funksjon (14). Resultatene i studien trenger å bekreftes i andre studier.

Det kan være aktuelt å forsøke kombinasjonsbehandling med tyroksin pluss trijodtyronin til pasienter som til tross for optimal tyroksindosering (TSH-nivå mellom 0,2 og 1,0 mIE/l) ikke føler seg friske. I slike situasjoner anbefales det å erstatte 50 µg tyroksin med 10 µg trijodtyronin. Tanken er at det vil sikre tilstrekkelig trijodtyronintilførsel til alle kroppens vev. Dersom trijodtyronindosen bare adderes til tyroksindosen, vil det kunne føre til at pasienten blir overdosert.

Den daglige dosen ved kombinasjonsbehandling vil antakelig være omtrent 0,100 mg L-tyroksin + 10 µg L-trijodtyronin. Det gir et tyroksin-trijodtyronin-ratio som tilsvarende forholdet mellom de mengdene av tyroksin og trijodtyronin som thyreoidea skiller ut per dag. Trijodtyronin absorberes raskt og kan gi plagsom hjertebank, varmfølelse og svetting en times tid etter tablettinntaket. Man burde derfor hatt en trijodtyronintablett av typen «langsom frigjøring», slik at stoffet blir frigjort langsomt fra tablettmatriks. En slik tabletttype finnes ikke i Norge i dag. Plagene reduseres om L-trijodtyronintabletten tas om morgenen etter frokost, fordi det fører til forsinket absorpsjon. Et annet alternativ er å dele dagsdosen i to, en halvdel om morgenen og en halvdel om ettermiddagen. Døgndoser av L-trijodtyronin > 10 µg gir ofte bivirkninger og bør unngås.

#### *Misbruk av tyroksin og/eller trijodtyronin*

Generelt er det ikke indisert å starte behandling med L-tyroksin og/eller L-trijodtyronin hos personer med normal thyreoideafunksjon (11). Behandling med tyroksin og/eller trijodtyronin har vært gitt til eutyreoide pasienter med kronisk tretthet, overvekt, hyperkolesterolemi eller premenstruelt syndrom – uten at det har vært dokumentert effekt av slik behandling (11). Det er nylig publisert en placebokontrollert studie hvor eutyreoide pasienter med «hypotyreose-symptomer» som tretthet, økt søvnbehov, vektøkning, hårtap, kuldeintoleranse og tørr

hud ble behandlet med L-tyroksin. Behandlingen var ikke mer effektiv enn placebo når pasientenes kognitive funksjon og psykiske velbefinnende ble testet (15).

#### *Justering av L-tyroksindosen*

Når vedlikeholdsdosen er funnet, er det tilstrekkelig å kontrollere plasmakonsentrasjonen av TSH og fritt tyroksin to eller tre ganger i året. Den vanligste årsaken til økning i TSH-nivå er dårlig etterlevelse hos pasienten. Av og til ser man at både TSH- og tyroksinkonsentrasjonen er forhøyet. Dette paradokset skyldes oftest at pasienten få dager før konsultasjonen har tatt større dagsdoser med L-tyroksin enn vanlig, for å skjule at behandlingen har vært sporadisk.

Tabell 2 gir en oversikt over situasjoner hvor det kan bli behov for dosejustering. En generell forholdsregel er at dersom pasienten starter langvarig behandling med et nytt medikament, så bør thyreoideafunksjonen kontrolleres etter et par måneder for å se om dosen av L-tyroksin må endres.

Behandling med østrogen eller androgener fører til henholdsvis økning eller reduksjon i plasmakonsentrasjonen av tyroksinbindende globulin (TBG). Det endrer bindekapasiteten for tyroksin og kan føre til at L-tyroksindosen må økes (østrogen) eller reduseres (androgener) for å bevare normal TSH-konsentrasjon (16).

Under graviditet øker østrogenproduksjonen kraftig, spesielt i første trimester, og derfor øker også TBG-konsentrasjonen sterkt. Det er en av årsakene til at tyroksindosen må økes med omtrent 50 % hos gravide som behandles med tyroksin, og doseøkningen bør skje i første trimester. Hos thyreoideafriske kvinner vil den sterke økningen i choriogonadotropin (hCG) i første trimester stimulere thyreoideas hormonproduksjon, slik at TSH-sekresjonen reduseres eller undertrykkes. TSH kan derfor ikke brukes som mål på thyreoideafunksjonen i den første delen av graviditeten. Hos pasienter med primær hypotyreose er imidlertid thyreoideas kapasitet til å produsere tyroksin sterkt redusert eller helt ødelagt. Det betyr at hos gravide med hypotyreose kan TSH brukes som mål på om substitusjonsdosen er adekvat. Dersom TSH-nivået stiger, er det uttrykk for at tyroksindosen bør økes. Resultatene av de andre funksjonsprøvene kan være vanskelige å tolke, fordi vanlige referanseområder ikke gjelder på grunn av økningen i TBG-konsentrasjonen.

#### **Konklusjoner**

– Diagnosen hypotyreose skal alltid bekreftes biokjemisk.

– Behandlingen er L-tyroksintabletter. Det er viktig for behandlingsresultatet at doseringen er optimal, det vil si at TSH-nivået ligger i området 0,5–1,5 mIE/l. Dersom tyroksinbehandling ikke gir det ønskede resultat, kan kombinasjonsbehandling med tyroksin pluss trijodtyronin forsøkes.

– Behandlingen kontrolleres ved å bestemme nivået av TSH og fritt tyroksin to-tre ganger i året. Blodprøven til TSH- og tyroksinbestemmelse tas om morgenen eller formiddagen før pasienten har tatt dagens tyroksindose.

– Etter at riktig vedlikeholdsdose er funnet, tar det måneder før pasientens plager blir borte, og i noen tilfeller vil pasienten fortsatt ikke føle seg helt frisk selv om behandlingen er optimalt gjennomført.

#### **Litteratur**

1. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1993; 331: 847–53.
2. Bjørø T, Holmen J, Kruger Ø, Midhjell K, Hunstad K, Schreiner T et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. *The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT)*. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639–47.
3. Lazarus JH, Obuobie K. Thyroid disorders – an update. *Postgrad Med J* 2000; 76: 529–36.
4. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619–24.
5. Jorde R. «Subklinisk» thyreoideasykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 112: 938–40.
6. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1827–34.
7. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329–34.
8. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illness and low serum thyroxine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1–8.
9. De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 151–64.
10. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. Thyroid hormone treatment: what and when? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2873–83.
11. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 377–99.
12. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for the use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529–32.
13. Toft AD. Thyroid hormone replacement – one hormone or two? *N Engl J Med* 1999; 340: 460–70.
14. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424–9.
15. Pollock MA, Sturrock A, Marshall K, Davidson KM, Kelly CJG, McMahon AD et al. Thyroxine treatment in patients with symptoms of hypothyroidism but thyroid function tests within the reference range: randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2001; 323: 891–5.
16. Utiger RD. Estrogen, thyroxine binding in serum, and thyroxine therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1784–5.