

Forskning i lavt stofskifte

Resultater af forskning finansielt støttet af LMS bevilling 2018

Birte Nygaard¹
Steen Bonnema²

¹ Overlæge, Klinisk lektor, Phd.

Klinik for hormon og stofskiftesygdomme
Institut for klinisk medicin, Kbh. Universitet
Borgmester Ib Juuls vej 101A
Herlev Gentofte Hospital
2730 Herlev
Tlf.: 25178070
mail: birte.nygaard@regionh.dk

² Overlæge, Professor, Phd., Dr.med.

Endokrinologisk afd.M,
Klørevænget 6, 4.sal
Odense Universitetshospital
5000 Odense
tlf.: 65413437
mail: steen.bonnema@rsyd.dk

Indhold

Forskning i lavt stofskifte	1
Indledning.....	3
Videnskabeligt udkomme.....	4
Baggrund	5
Nedsat livskvalitet – Hvorfor?	5
Risici ved behandling med T3 og GT	7
Håndtering og behandling af patienter med hypothyreose.....	7
Er det særlige grupper af patienter som søger behandling med T4+T3 og GT?	8
Resultater af egne studier	8
Årsager til nedsat livskvalitet og depression tendens.	8
Hypotese 1: Dårlig livskvalitet skyldes genvarianter af betydning for stofskiftet	8
Hypotese 2: Thyroidea-autoimmunitet øger risikoen for at udvikle depression	10
Figur 2 fra artikel (5).....	10
Hypotese 3: Thyroidea-autoimmunitet hos gravide kvinder påvirker barnets sprogudvikling	10
Hypotese 4: Patienter med hypothyreose har øget oxidativt stress	11
Hypotese 5: Livskvalitet ved sygdomsdebut er relateret til sværhedsgraden af hypothyreose.....	11
Figur 3 fra artikel (9).....	12
Håndtering af patienter med hypothyreose	12
Holdningen blandt endokrinologer til ordination af T4+T3 i Danmark	12
Erfaringer fra Canada – Canadisk version af "Thesis studiet"	12
Systematisk litteraturstudie over effekt og bivirkninger ved brug af GT	13
Opfølgningsstudie af danske patienter behandlet med T4+T3	13
Er danske patienter i T4-behandling velbehandlede?.....	13
Hvilken kategori af patienter i Danmark får behandling med T4+T3 eller GT?	14
Konklusion	14
Referencer	15

Indledning

I december 2018 fik vi (professor, overlæge dr.med. Steen Bonnema, Odense Universitetshospital, og klinisk lektor, overlæge Phd. Birte Nygaard, Herlev Gentofte Universitetshospital) bevilget i alt 5.000.000 kr. (1) fra Sundhedsstyrelsen med det overordnede formål at tilvejebringe ny viden om behandling af patienter med lavt stofskifte (hypothyreose).

Mere specifikt var formålet med puljen "at gennemføre kliniske studier, der skulle undersøge, om stofskiftehormon fremstillet af ekstrakt fra grise-skjoldbruskkirtler (kaldet 'naturligt Thyroid') (GT) var bedre end vanlig behandling med de markedsførte præparater". Tildelingen var baseret på to protokoller over studier, som skulle gennemføres ved henholdsvis Odense/Aarhus og Herlev/Gentofte sygehuse.

Disse to randomiserede og blindede overkrydsnings-studier var designet til at undersøge, om anvendelse af GT havde bedre effekt på livskvaliteten end behandling med levothyroxin (T4), som er standardbehandling ved lavt hypothyreose, eller kombinationen T4 + liothyronin (T3). Sidstnævnte behandlingsprincip har gennem en årrække været anvendt af bl.a. danske endokrinologer til en mindre gruppe af patienter med hypothyreose, som trods T4-behandling har persisterende symptomer. Dette behandlingsprincip er i tråd med den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab (2).

Det ene studie (Herlev/Gentofte) skulle undersøge om patienter, som havde kendt god effekt af T4+T3 på livskvaliteten, havde en endnu bedre effekt af GT.

Det andet studie (Odense/Aarhus) var et 3-armet studie af patienter med persisterende symptomer på T4-behandling, således at effekten af T4 vs. T4+T3 vs. GT blev sammenlignet overfor hinanden.

Imidlertid viste det sig at, begge studier krævede en meget omfattende og omkostningsfuld certificering af projektmedicinen for at blive godkendt af Lægemedicinstyrelsen (LMS). Vi gjorde en ihærdig indsats for at få en aftale i stand med udenlandske medicinalfirmaer som fremstiller GT, for derved at tilvejebringe GT forsøgsmedicin, som allerede var certificeret. Denne proces viste sig både proceduretung og tidskrævende. Under hensyn til tidsrammen for det samlede projekt samt de allerede påløbne omkostninger valgte vi derfor at skrinlægge begge projekter. Denne beslutning blev yderligere tilskyndet ved publikation af et amerikansk studie i 2022, hvis forsøgsdesign var næsten identisk med vores egne planlagte studier (3).

Vores forskningsindsats blev derfor, i dialog med LMS, justeret med henblik på at gennemføre andre typer af studier indenfor samme område. Studierne har således haft fokus på at undersøge fysiske og psykiske helbredsrelaterede konsekvenser af hypothyreose og behandlingen heraf, herunder at afdække mulige årsager til nedsat livskvalitet og depression. Endvidere har vi haft til formål at undersøge, hvordan denne patientgruppe håndteres og behandles af læger i Danmark og i udlandet.

Videnskabeligt udkomme

Bevillingen fra Sundhedsstyrelsen har resulteret i 2 Phd afhandlinger fra læge Christian Zinck Jensen (forsvaret i maj 2023) og læge Kamilla Riis (forventet forsvar i maj 2024) samt nedenstående internationalt publicerede artikler:

1. Jensen CZ, Isaksen JL, Ahlberg G, Olesen MS, Nygaard B, Ellervik C, Kanters JK. Association of DIO2 and MCT10 Polymorphisms with Persistent Symptoms in LT4-Treated Patients in UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 22:dgad556. Doi: 10.1210/clinem/dgad556. Online ahead of print.PMID: 37740545 (4)
2. Jensen CZ, La Cour JL, Watt T, Kanters JK, Poulsen HE, Faber J, Ellervik C, Nygaard B. Association of levothyroxine treatment and thyroid peroxidase antibodies with antidepressant use: A Danish population-based longitudinal study. *Thyroid.* 2022 Oct 12. Doi: 10.1089/thy.2022.0335. Online ahead of print.PMID: 36222609 (5)
3. Riis KR, Larsen CB, Medici BR, Jensen CZ, Winther KH, Larsen EL, Ellervik C, La Cour JL, Hegedüs L, Brix TH, Poulsen HE, Knop F, Nygaard B, Bonnema SJ. Hypothyroid women have persistently higher oxidative stress compared to healthy controls. *Eur Thyroid J.* 2023 Nov 3;12(6):e230167. doi: 10.1530/ETJ-23-0167. Print 2023 Dec 1. (6)
4. La Cour JL, Medici BR, Grand MG, Nicolaisdottir DR, Lind B, Faber J, Andersen CL, Nygaard B. Risk of over- and under-treatment with levothyroxine in primary care in Copenhagen, Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2021 Oct 11;185(5):673-679. Doi: 10.1530/EJE-21-0485 (7)
5. La Cour JL, Møllehave LT, Medici BR, Jensen CZ, Bjerregaard AA, Nygaard B Socioeconomic influence on treatment with liothyronine and desiccated thyroid extract in Denmark. *Eur Thyroid J.* 2022 Sep 1:ETJ-22-0149. Doi: 10.1530/ETJ-22-0149.PMID: 36165837 (8)
6. Larsen CB, Winther KH, Cramon PK, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M, Bjorner JB, Hegedüs L, Watt T, Bonnema SJ. Severity of hypothyroidism is inversely associated with impaired quality of life in patients referred to an endocrine clinic. *Thyroid Res.* 2023; 16: 37. Published online 2023 Sep 1. doi: 10.1186/s13044-023-00178-0 (9)
7. Riis KR, Frølich JS, Hegedüs L, Negro R, Attanasio R, Nagy EV, Papini E, Perros P, Bonnema SJ. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: A 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Danish Endocrine Society. *J Endocrinol Invest.* 2021 Nov;44(11):2435-2444. PMCID: PMC8004561 DOI: 10.1007/s40618-021-01555-y (10)

Derudover afventer følgende afsluttede studier publikation:

8. Riis KR, Bonnema SJ, Dreyer AF, Glintborg D, Bilenberg N, Bleses D, Trecca F, Andersen MS. Thyroid autoimmunity in euthyroid pregnant women is associated with slower productive language acquisition. The Odense Child Cohort Study (11). Submitted to *Eur Thyroid J*

9. Riis KR, Larsen CB, Bonnema SJ. Potential risks and benefits of desiccated thyroid extract for the treatment of hypothyroidism: A systematic review. Submitted to Thyroid
10. Jorsal M, Jensen CZ, la Cour JL, Medici BM, Steffensen R, Carle A, Nygaard B. Long term effect and side effect of LT3/LT4 combination treatment in patients having persistent hypothyroid symptoms on LT4 mono treatment. A cross sectional study. Artikel under udarbejdning

Baggrund

Hypothyreose er en hyppig lidelse (ca. 150.000 behandles aktuelt for dette i Danmark), og det er velkendt, at en gruppe patienter har persisterende symptomer trods stabilisering af stofskiftet på T4 behandling (12). Befolkningsundersøgelser har vist, at 34% af behandlede patienter med hypothyreose oplever nedsat livskvalitet vs. 26 % blandt kontrolpersoner (13), og depression ses hos 18 % vs. 12 % (14).

I en metaanalyse fra 2006, inkluderende 11 randomiserede kliniske forsøg (1216 uselekterede patienter i T4-behandling) - *fandtes ingen effekt* af at kombinere T3 med T4 behandling på livskvalitet, energi, depression, angst, træthed, vægt eller smerter (15). I et efterfølgende dansk studie på en selekteret patientgruppe med nedsat livskvalitet fandtes signifikant bedre livskvalitet på 7 af 11 livskvalitets-scores, og ved forespørgsel foretrak 49% af patienterne kombinationsbehandling og kun 15 % T4-monoterapi (16). I flere blindede studier har man ligeledes fundet en patient-præference for T4+T3 kombinationsbehandling (17). Efterfølgende er der lavet flere mindre blindede randomiserede studier, men i opdaterede metaanalyser er konklusionen fortsat, at der ikke findes overbevisende bedre livskvalitet ved T3+T4 kombinationsbehandling end ved standardbehandling med T4 (12).

Kun to kliniske randomiserede studier har undersøgt effekten af GT(3,18) . Det første studie sammenlignede GT med T4. Der fandtes ingen forskel i livskvaliteten mellem de to behandlinger, dog foretrak 49% af patienterne GT, mens kun 19% foretrak T4 behandling (18).

Det andet studie - publiceret for nyligt - havde et design tilsvarende det planlagte danske studie. Ved en sammenligning af T4, kombination T3+T4 og GT fandtes ingen forskel i livskvaliteten; dog syntes patienter med den dårligste livskvalitet at få det lidt bedre ved behandling med GT eller T3+T4. Der var ikke forskel på, om der blev anvendt GT eller T3+T4.

Der er fortsat stor fokus på behandling med T3+T4 eller GT både hos patienter og læger (12), hvilket er baggrunden for, at Sundhedsstyrelsen bevilgede midler til forskning indenfor området.

Nedsat livskvalitet – Hvorfor?

Forskellige hypoteser har været foreslået for at forklare den dårligere livskvalitet og tendens til depression, som er relateret til at have hypothyreose.

En hypotese er, at patienter med persisterende symptomer mangler T3 intracellulært, når de kun får tilført T4. Dette kunne teoretisk være udløst af at en manglende evne til at omdanne T3 ud fra T4 eller af en dårlig transport af stofskiftehormonerne fra blodbanen ind i cellerne. I den sammenhæng har der været fokus på en undergruppe af patienter som har særlige varianter af det gen, som koder for deiodinase 2 enzymet (DIO2, omdanner T4 til T3) samt det gen der koder for den cellulære hormontransport (MCT10, transporterer T4 og T3 ind i cellerne). I et befolkningsstudie (n=552), hvoraf 16% var homozygot (havde genet fra begge forældre) for genvarianten D2-92 Ala i DIO2, fandtes, at homozygote patienter i behandling med T4 havde lavere livskvalitet vurderet ved livskvalitetsspørgeskemaet GHQ (7). Samtidig havde de homozygote patienter en større effekt af kombinationsbehandling med T4+T3. Andre studier (19,20) har ikke kunnet genfinde disse resultater. Consensus statement fra en ekspert arbejdsgruppe under det Europæiske og det Amerikanske Thyroidea Selskab (ETA og ATA) konkluderer: "The impact of the Thr92Ala-DIO2 polymorphisms on the clinical treatment benefit of combination therapy for hypothyroidism in humans is currently unclear" (12). Der er således fortsat behov for ny viden inden for dette område.

En anden hypotese er, at autoantistoffer rettet mod skjoldbruskkirtlen også påvirker centralnervesystemet og derved giver nedsat livskvalitet og depression. Antistoffer mod thyroidea peroxidase (TPOAb) afspejler autoimmunitet mod skjoldbruskkirtlen. Det er velkendt, at dårlig livskvalitet og depression ses hyppigere hos patienter med hypothyreose, trods normale niveauer af stofskiftehormoner i blodet (21,22). Der foreligger flere populationsbaserede tværsnitsstudier, der finder en korrelation mellem depression og TPOAb (23–25), mens andre studier ikke finder en sådan sammenhæng (26–29). Dette spørgsmål er derfor fortsat uafklaret.

En tredje hypotese er, at thyroidea autoimmunitet hos moderen har betydning for fostret under graviditeten. Adskillige studier har vist, at den neurokognitive udvikling af barnet er afhængig af moderens stofskiftehormon-niveau i første del af graviditeten. Af samme grund er det anført i alle kliniske retningslinjer, at gravide kvinder med stofskiftesygdom skal monitoreres under graviditeten for at sikre et normal stofskiftehormon-niveau (30). Det er kun undersøgt i meget beskedent omfang, om moderens thyroidea-autoantistoffer kan have betydning i denne sammenhæng. Disse antistoffer transporteres over moderkagen og kan potentielt påvirke fostret.

En fjerde hypotese er, at ubalance i oxidative og antioxidative processer på cellulært plan kan modificere DNA og RNA (arvemateriale) og derved udløse skadelige og sygdomsfremkaldende mutationer af generne. Der foreligger kun få data vedr. oxidativt stress og stofskiftesygdom, men en nylig undersøgelse viste, at oxidativt stress målt ved biomarkørerne 8-oxoGuo and 8-oxodG faldt med 10-25% efter behandling af patienter med højt stofskifte (31).

En femte hypotese er, at livskvaliteten hos nydiagnosticerede patienter med hypothyreose afhænger af sværhedsgraden af sygdommen. Ved nedsat stofskifte opreguleres DIO2 aktiviteten,

hvorved et normalt plasma T3 kan opretholdes i et vist omfang. Ved let nedsat stofskifte, hvor stimulering af skjoldbruskkirtlen med TSH giver normale plasma værdier af T4 og T3 hæmmes DIO2 af T4 behandling (32). Dette afspejles i, at ca. 15% af T4 behandlede patienter har plasma værdier af T3 som ligger lavt (33,34). Det er velkendt, at fritT3 i blodbanen ofte falder ved start på T4-behandling ved mild sygdom, mens det modsatte ses ved en sværere grad af hypothyreose. Det er ikke særligt godt belyst, hvorledes disse dynamiske ændringer i plasma T3 under T4-behandling korrelerer med livskvaliteten.

Risici ved behandling med T3 og GT

Der har generelt været bekymring for bivirkninger i relation til behandling med T3 og GT, både i relation til overbehandling (lavt TSH) men også i relation til T3 behandling i sig selv (T3 er den aktive del af GT). T3 har kort halveringstid, og denne behandling giver derfor ufysiologiske svingninger i hormonværdierne med risiko for perioder med højt stofskifte. Dette øger risikoen for at udvikle hjerteflimren (atrieflimren) og knogleskørhed. Der har også været bekymring for risiko for udvikling/forværring af brystkræft, hvor T3 er en potentiel vækstfaktor.

I et engelsk kohorte-studie sammenlignedes 400 patienter i behandling med T4+T3 eller GT (normal TSH, 1,07 mU/L) med matchede T4-behandlede patienter (normal TSH, 2,08 mU/L). Der fandtes ingen øget risiko for kardiovaskulær sygdom, atrieflimren, knoglebrud eller brystkræft. Man fandt dog en øget risiko for opstart af antipsykotisk medicin (Hazard ratio 2,26 , konfidensinterval (CI) 1,64-3,11), og denne risiko var proportional med antallet af udskrevne recepter på T3 (35).

I et dansk retrospektivt registerstudie var 2896 patienter (88% kvinder) behandlet med T3. Gennemsnitsalderen var 53 år og opfølgningstiden 3 år. Der var overordnet tale om personer uden anden komorbiditet, og 88% havde mellemlang eller lang uddannelse. Sammenlignet med en kontrol-gruppe bestående af T4-behandlede patienter fandtes ingen sikkert øget risiko for atrieflimren (36). Man kan dog ikke ud fra disse data udelukke bivirkninger hos ældre, hos hvem risikoen for såvel hjertesygdom som knogleskørhed er høj.

Håndtering og behandling af patienter med hypothyreose

Håndtering og behandling af hypothyreose kan variere fra land til land. For at kortlægge disse forskelle har der gennem European Thyroid Association (ETA) været gennemført et spørgeskema (Thesis) i 28 lande. I alt deltog 17.247 behandlende læger. Disse studier er alle publiceret enkeltvis for de enkelte lande.

En samlet vurdering af studierne og indbyrdes forskelle er følgende:

- Flertallet af læger (98,3 %) mener, at T4 er 1. valg til behandling af hypothyreose. Kun 1,2 % angav kombination af T4+T3, 0,3 % angav T3 som monobehandling, og 0,1% angav GT.
- Knap halvdelen (42%) anførte, at de *aldrig* ville overveje at anvende T4+T3.

- Knap halvdelen (40%) anførte, at de *ville overveje* T4+T3 hos patienter med persisterende symptomer på T4 monobehandling. En mindre gruppe ville give T4+T3 på andre indikationer.
- Endokrinologer var mere tilbøjelige end andre specialister til at ordinere T4+T3.
- Læger som behandlede mange stofskiftepatienter var mere tilbøjelige til at ordinere T4+T3 end læger med færre sådanne patientkontakter.
- Læger fra lande med høj BNP var mere tilbøjelige til at ordinere T4+T3 end læger fra lande med lavere BNP (37).

En tilsvarende spørgeskemaundersøgelse er gennemført i regi af det latinamerikanske thyroidea selskab (LATS) (38). Her fandtes, at ca. 48% af de deltagende endokrinologer ville overveje at anvende T4+T3 hos patienter med persisterende symptomer på T4. Dog var 1. valg også her T4.

Der har været stor interesse for, hvordan holdningen blandt læger er i Canada, som er det eneste land, hvor GT er registreret af sundhedsmyndighederne til behandling af patienter med hypothyreose.

Er det særlige grupper af patienter som søger behandling med T4+T3 og GT?

Det har været fremført, at der blandt patienter med hypothyreose er en overhyppighed af individer med en særlig personlighedstype "Somatic symptom disorder" (SSD), som giver øget risiko for somatisering med association til stressfølelse og stort forbrug af sundhedsydelser. SSD er beskrevet hos 4-25% i forskellige befolkningsgrupper. Et nyligt internationalt online spørgeskema-studie blev distribueret til patienter via internationale patientforeninger og internet fora. Blandt de knapt 4000 responderende patienter fandt man, at 58,6% havde SSD (39). En klar begrænsning ved studiet er dog, at det baserer sig på yderst selekterede patienter (39) rekrutteret fra inhomogene grupper på forskellige kontinenter. Det er derfor meget vanskeligt at overføre disse resultater til lokale danske forhold.

Resultater af egne studier

Årsager til nedsat livskvalitet og depression tendens.

Vores forskergrupper har gennemført forskellige studier for at teste de ovenfor nævnte hypoteser og afklare relevante problemstillinger.

Hypotese 1: Dårlig livskvalitet skyldes genvarianter af betydning for stofskiftet

Til at undersøge denne hypotese er anvendt data fra UK-Biobank (et britisk tværsnits-befolkningsstudie). Her indgik 18.761 T4-behandlede patienter, som blev sammenlignet med 360.536 kontrol-personer. Betydningen af at være bærer af en eller flere variationer i et gen, som

er vigtigt for stofskiftehormon-omsætningen, blev undersøgt. Der blev undersøgt fire kandidatgenvariationer, hvor det primære fokus var på rs225014 (Thr92Ala). Denne genvariant er i tidligere mindre undersøgelser fundet at korrelere til livskvaliteten. Betydningen af genvariationerne blev vurderet ud fra spørgeskemaer og test vedrørende livskvalitet, depression og kognition. Dette studie er det hidtil største populationsstudie, der undersøger disse sammenhænge.

Der fandtes (som tidligere vist) en sammenhæng mellem at være i behandling med T4 og nedsat livskvalitet og kognitiv funktion. Der fandtes derimod *ingen* forskel på disse parametre relateret til de undersøgte kandidatgener, hverken hos patienter som fik T4-behandling eller raske kontroller.

Konklusion: Studiet kunne ikke bekræfte, at Thr92Ala eller de øvrige kandidatgener havde betydning for livskvaliteten hos patienter med hypothyreose (4).

Figur 1 fra artikel(4)

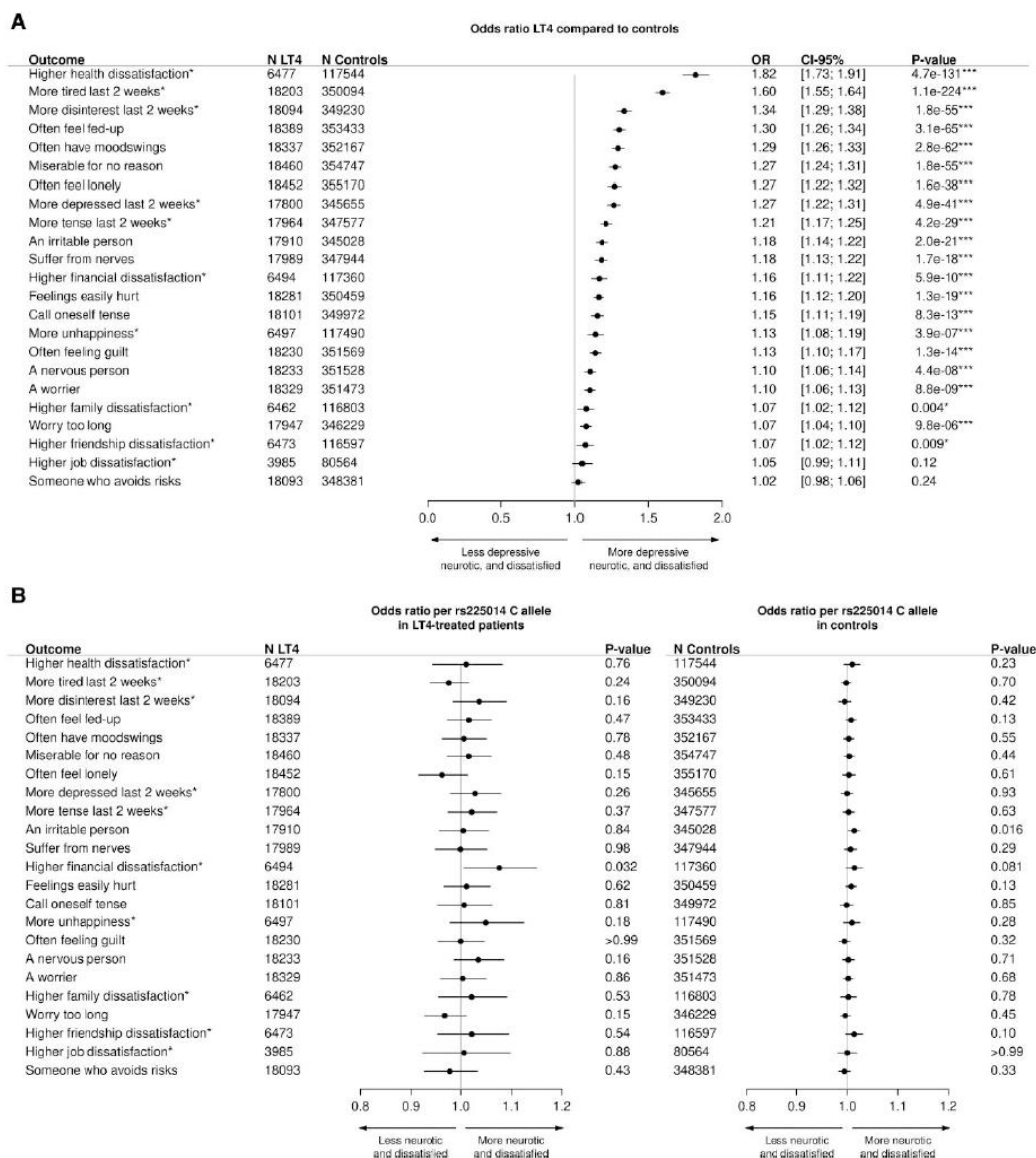


Figure 2. Associations with psychological well-being. N, number of; OR, odds ratio. Outcome with "*" = ordered categorical outcome. P value with "***" indicates statistical significance after Bonferroni correction. All associations were adjusted for sex, age, sex-age interaction, and genetic principal components 1 to 10.

Hypotese 2: Thyroidea-autoimmunitet øger risikoen for at udvikle depression

Til dette studie anvendtes data fra et dansk tværsektionsstudie (Danish General Suburban Population Study, GESUS 2010-2013), hvor der bl.a. er målt TPOAb i blodet, som afspejler thyroidea-autoimmunitet. De inkluderede personer er efterfølgende monitoreret i det danske receptregister med henblik på, om der blev indløst recepter på medicin mod depression.

12.894 personer indgik i studiet, af disse udgik 2353 (18%) pga et nuværende eller tidligere forbrug af antidepressiv medicin. I alt blev 10.541 personer fulgt i median 7,8 år, hvoraf 7,4 % fik udskrevet antidepressiv medicin i perioden. Behandling med T4 *var relateret* til nuværende eller tidligere brug af antidepressiv medicin med 33% større risiko (Ods Ratio (OR) 1.33 [CI 1.10–1.62]. Tilstedeværelse af TPOAb *var ikke relateret* til nuværende eller tidligere brug af antidepressiv medicin eller nyt behov for antidepressiv medicin i opfølgningsperioden (HR 1.38 [CI 1.03–1.85]).

Konklusion: Studiet viser, at TPOAb ikke i sig selv er en risiko for depression.

Figur 2 fra artikel (5)

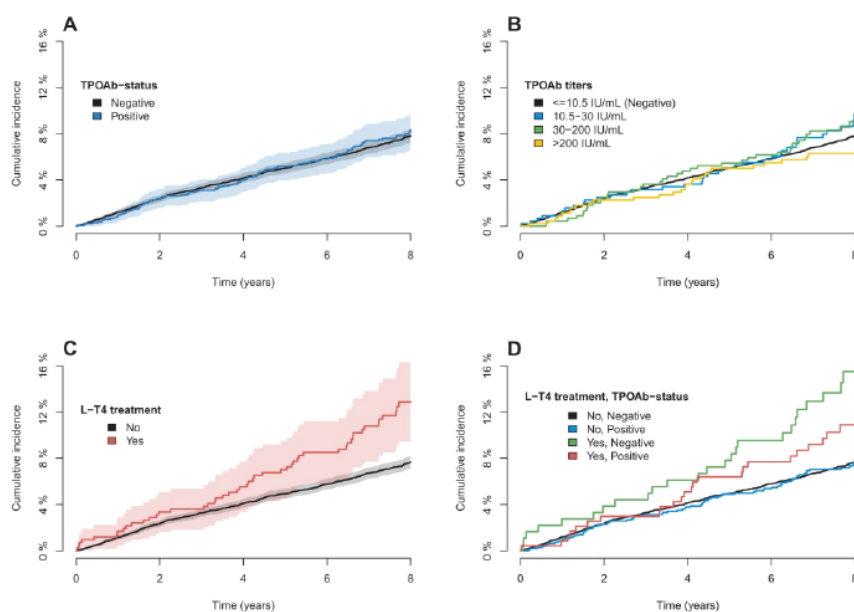


Figure 1. 8-year cumulative incidence of antidepressant use by TPOAb and L-T4 treatment in the Danish General Suburban Population Study. A. TPOAb-status, B. TPOAb titers, C. Levothyroxine treatment (L-T4), D. Interaction between TPOAb and levothyroxine treatment (L-T4). B and D are shown without confidence intervals. Log-rank test A, $p = 0.39$; B, $p = 0.28$; C, $p = <0.001$; D, $p = 0.002$.

Hypotese 3: Thyroidea-autoimmunitet hos gravide kvinder påvirker barnets sprogudvikling

Autoimmunitet kan have betydning for et fosters hjerneudvikling. Dette studie baserer sig på Odense BørneKohorte med fokus på sprogudvikling, som er en sensitiv markør for barnets kognitive udvikling.

Sprogudviklingen blev undersøgt hos børn af mødre med tegn på thyroidea-autoimmunitet (vurderet ved +/- tilstedeværelse af TPOAb). I alt 735 mor/barn-par indgik i studiet og den produktive sprogudvikling blev undersøgt flere gange i 12-36 måneders alderen med et valideret

spørgeskema. Børn født af mødre med positiv TPOAb havde et lavere ordforråd, sammenlignet med børn født af mødre med negativ TPOAb. Forskellen kunne ikke forklares ved forskelle i niveauerne af stofskiftehormoner.

Konklusion: Studiet understøtter teorien om, at autoimmunitet hos gravide kan påvirke børns neurologiske udvikling (11).

Hypotese 4: Patienter med hypothyreose har øget oxidativt stress

Tidligere studier af bl.a. patienter med diabetes har vist, at et forhøjet niveau af oxidativt stress i kroppen er forbundet med øget sygelighed og dødelighed. Markøren 8-oxo-7,8-dihydroguanosine (8-oxoGuo) er et udtryk for kroppens RNA-oxidation og 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) er et udtryk for DNA-oxidation. Disse biomarkører kan måles i urinen.

Studiet undersøgte, om hypothyreose medfører en tilstand med øget oxidativt stress. Til dette formål blev anvendt målinger af de to nævnte velvaliderede biomarkører, som afspejler den samlede oxidative stress-belastning i kroppen. Markørerne blev undersøgt hos 45 kvinder med nydiagnostiseret hypothyreose. Værdierne blev sammenlignet med raske kontroller, og efter at stofskiftet var normaliseret. Studiet viste følgende:

- Oxidativt stress var signifikant højere hos patienter med hypothyreose end hos raske, men lavere end hos patienter med nydiagnostiseret højt stofskifte (31).
- Oxidativt stress niveau blev ikke reduceret ved en normalisering af stofskiftet ved T4-behandling.

Konklusion: Patienter med hypothyreose har forøget oxidativt stress i kroppen, selv efter normalisering af stofskiftet (6). Om det forøgede oxidativt stress-niveau er ansvarlig for den nedsatte livskvalitet, som nogle patienter oplever, er uafklaret.

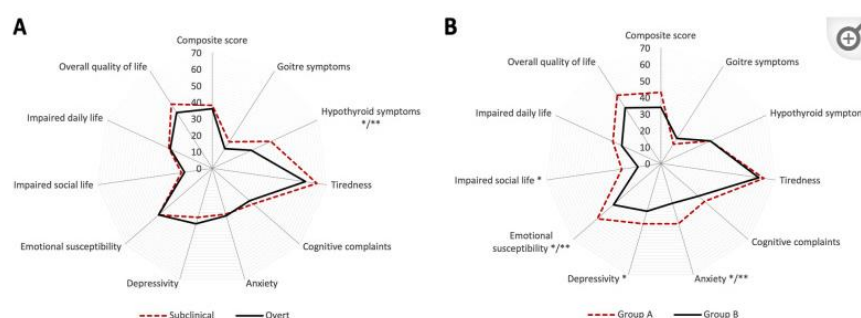
Hypotese 5: Livskvalitet ved sygdomsdebut er relateret til sværhedsgraden af hypothyreose.

I dette studie indgik 67 personer med nydiagnosticeret hypothyreose behandlet med T4. Patienterne blev stratificeret iht sværhedsgraden af stofskiftesygdom efter to forskellige kriterier: a) ud fra måling af frit-T4 (som er den traditionelle opdeling af subklinisk og manifest hypothyreose) eller b) iht ændring i frit-T3 under T4-behandling. Sværhedsgraden af sygdommen blev sammenholdt med resultatet af livskvalitet-målinger.

Studiet viste, at patienter henvist til en sygehusafdeling med nydiagnosticeret hypothyreose havde en dårligere livskvalitet, jo mindre stofskiftet var påvirket. Ved stratificering af patienter i relation til ændringer i fritT3 efter start på T4 behandling fandtes, at patienter som udviste en reduktion i fritT3 scorede signifikant dårligere på "angst"-skalaen ($p=0.032$) og "emotionel følsomheds" skalaen ($p=0.035$), sammenlignet med de patienter som udviste en stigning i fritT3.

Konklusion: Resultaterne er modsat af, hvad man intuitivt ville forvente, men forklares ved, at skrøbelige patienter, som i forvejen har en dårlig livskvalitet, bliver diagnosticeret på et tidligere tidspunkt i deres sygdomsforløb. Et fald i fritT3 er således ikke direkte relateret til en dårlig livskvalitet, idet denne i forvejen er reduceret inden behandlingsstart. Hos denne patientgruppe bør man derfor søge efter andre forklaringer på persisterende symptomer, uden relation til T3-niveauet.

Figur 3 fra artikel (9)



A Radar plot showing ThyPRO-39 scale scores for subclinical ($n = 36$) and overt hypothyroidism ($n = 31$) at diagnosis. **B** Radar plot showing ThyPRO-39 scale scores for group A (decrease in plasma FT3I after initiation of levothyroxine, $n = 24$) and group B (increase or no change in plasma FT3I after initiation of levothyroxine, $n = 43$)

Each scale ranges 0–100, with higher scores indicating poorer quality of life. Difference exceeding minimal important change (MIC) are marked with *. Difference with p -value below 0.05 are marked with **

Håndtering af patienter med hypothyreose

Holdningen blandt endokrinologer til ordination af T4+T3 i Danmark

Det danske "Thesis" studie er udsendt gennem Dansk Endokrinologisk Selskab. Her angiver 94% af lægerne, at T4 er førstevalgsbehandling til patienter med hypothyreose. Behandling med kombination af T4+T3 angives af 59% at kunne anvendes til patienter med persisterende symptomer trods normalt stofskifte på T4. Kombinationsbehandling med T4+T3 anvendes således på samme eller lidt højere niveau i Danmark i forhold til resten af Europa. Behandling med GT anvendes meget sjældent i Danmark (10).

Erfaringer fra Canada – Canadisk version af "Thesis studiet"

En tilsvarende "Thesis" undersøgelse er udsendt til canadiske endokrinologer i samarbejde med det canadiske endokrinologiske selskab. Det har været procedure-tungt at få godkendt undersøgelsen ved de canadiske myndigheder. Undersøgelsen pågår derfor endnu, og resultaterne foreligger endnu ikke i skrivende stund.

Systematisk litteraturstudie over effekt og bivirkninger ved brug af GT

Vi har gennemgået den samlede litteratur omhandlende behandling med GT, som i mange år var den eneste behandling, indtil stofskiftehormonerne kunne syntetiseres. Da GT blev tilgængelig for mere end 100 år siden var klinisk kontrollerede studier ikke etableret som videnskabeligt værktøj. Der er derfor i alt gennemført kun to dobbeltblindede randomiserede studier, som begge viser, at GT ikke er afgørende bedre end T4-standardbehandling.

Konklusion: Evidensen for at GT er bedre end T4 standardbehandling eller T3+T4 kombinationsbehandling er yderst beskednen eller endda ikkeeksisterende.

Opfølgingsstudie af danske patienter behandlet med T4+T3

Med det formål at undersøge langtidseffekter og mulige bivirkninger af T4+T3 behandling er udført et opfølgingsstudie af patienter, som er ordineret denne behandling på Herlev hospital grundet persisterende symptomer på vanlig T4-behandling. Der blev udsendt invitation til i alt 147 patienter. Af disse havde 110 oplevet umiddelbar effekt og var fortsat med behandlingen (responders), og 37 var ophørt grundet manglende effekt (non-responders). Af de 147 inviterede patienter accepterede 77 yderligere samtale og undersøgelse. I alt 66 patienter (64 var kvinder) indgik i denne del af studiet – heraf 54 responders og 12 nonresponders. De inkluderede patienter var median 51 år (range 22-72), og de havde normalt stofskifte ved start på T3+T4 kombinationsbehandling. Opfølgningstiden var 4 år.

Patienter behandlet med T4+T3 var fortsat tilfredse med behandlingen. 14 patienter (26%) var let overdoserede som udtryk for, at dosis var øget efter afslutning fra specialafdeling. Vi fandt, at to patienter havde udviklet osteoporose, og en enkelt havde udviklet atrieflimren.

I den oprindelige protokol var det planlagt at undersøge forskelle i genvariationer i respondergruppen vs. non-respondergruppen, men grundet Corona pandemien lykkedes det kun at få 12 non-responders indkaldt til undersøgelsen. Det betød, at der ikke kunne drages nogen konklusion på denne del af studiet.

Konklusionen af studiet er, at patienter i behandling med T4+T3 har fortsat effekt også på længere sigt, hvilket taler imod en placebo effekt. Det er vigtigt at have fokus på risikoen for at udvikle knogleskørhed og hjerteflimren, men i den aktuelle patientgruppe fandtes kun få sådanne bivirkninger. Ved behandling af ældre patienter forventes dog flere bivirkninger.

Er danske patienter i T4-behandling velbehandlede?

For at vurdere kvaliteten af stofskiftehormonbehandlingen i Danmark - dvs. om patienten er over- eller underbehandlet - er der udført et retrospektivt registerstudie med brug af data fra Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL)(40). Studiet baserer sig på TSH-målinger fra praktiserende læger i København i perioden 2001-2012 (i alt 14.500 personer). Risiko for over- og

underbehandling (defineret som hhv. $TSH < 0,01$ og $TSH > 10$) var hhv. 4,7% og 7,4%. Risiko for overbehandling var korreleret til at være kvinde, være yngre og til patienter som havde en relativt lav TSH-værdi ved initiering af behandlingen. Blandt overbehandlede patienter forblev disse overbehandlet over en 10-årig periode i 45% af tilfældene. Hos 18% af patienterne var behandlingen initieret trods et normalt TSH-niveau.

I løbet af perioden 2001- 2012 observeredes et fald i antallet af overbehandlede patienter på trods af, at TSH-niveauet ved behandlingsstart generelt har vist faldende tendens (40). Dette tyder på, at de praktiserende læger i løbet af perioden er mere påpasselige med at undgå overbehandling.

Hvilken kategori af patienter i Danmark får behandling med T4+T3 eller GT?

For at kortlægge patienter der modtager behandling med T4+T3 eller GT er der udført et tværsnitstudie med brug af de danske registre, inklusive receptdatabasen (8). Der indgik 154.360 personer, som fik behandling med stofskiftehormon, hvoraf 3829 i kombinationsbehandling med T3+T4 (2.48%) og 430 med GT (0.28%). Behandling med T3+T4 eller GT var hyppigst blandt kvinder (3.15%) og i aldersgruppen 40–49 år (5.6%). Mellemlang og lang uddannelse øgede sandsynligheden med 60-90%. Studiet viser således, at T3 og GE efterspørges primært af midaldrende og forholdsvis veluddannede kvinder.

Konklusion

Nye studier fra USA viser, at kombinationen T4+T3 eller GT ikke giver bedre livskvalitet end standardbehandling med T4 hos patienter med hypothyreose. Vores supplerende studier indenfor dette felt har tillige bidraget med en bred vifte af nyttig og klinisk relevant viden:

- Vi har vist, at patienter med hypothyreose har dårligere livskvalitet og større tendens til depression end raske personer. Denne risiko er ikke korreleret til thyroidea-autoimmunitet (tilstedeværelse af TPOAb i blodet).
- Vi har vist, at thyroidea-autoimmunitet hos moderen kan have negative konsekvenser for barnets neurokognitive udvikling.
- Vi har vist, at hypothyreose er forbundet med øget oxidativt stress, selv efter behandling.
- Vi har vist, at sværhedsgraden af hypothyreose ved debut (hos patienter set i specialafdeling) er omvendt korreleret til livskvaliteten. Dette afspejler, at reduktionen i fritT3, som nogle patienter forbinder med dårlig livskvalitet, er en konsekvens af selektionen af patienter henvist til en specialafdeling, og ikke en årsag til nedsat livskvalitet.
- Vi har vist, at en selekteret gruppe af patienter kan have god effekt af T3+T4 kombinationsbehandling over en længere periode, men at der fortsat skal være fokus på potentielle bivirkninger.
- Vi har vist, at variationer af de gener, som koder for DIO2 og membrantransportgener, ikke kan forklare forskelle i livskvaliteten blandt patienter med hypothyreose. Gentest vil således ikke kunne bidrage til at forudsige, hvilke patienter der eventuelt har gavn af T3-behandling.

- Vi har gennemgået den samlede litteratur omhandlende behandling med grisethyroidea-ekstrakt ("naturligt stofskiftehormon"). Evidensen for at denne behandlingsform er bedre end LT4 standardbehandling eller T3+T4 kombinationsterapi er yderst beskednen eller endda ikkeeksisterende.
- Vi har undersøgt danske endokrinologers behandlingsstrategier ved hypothyreose. I Danmark benyttes T4+T3 på et niveau lig med eller lidt højere end gennemsnittet i Europa.
- Vi har vist, at det primært er veluddannede kvinder mellem 40-50 år som modtager anden behandling end T4 for hypothyreose. T3 og GT udskrives via danske apoteker til ca. 3% af patienter med hypothyreose. Der er dog patienter, som erhverver sig T3 og GT via udenlandske apoteker, og denne del kan ikke registreres.

De aktuelle studier, som er finansieret af Lægemiddelstyrelsens pulje til forskning i hypothyreose, har således øget vores viden om konsekvenserne ved denne sygdom og behandlingen heraf, og har givet os en bedre forståelse af, hvorfor nogle patienter har en persisterende nedsat livskvalitet. Tillige har vi afdækket, hvordan behandling af patienter med hypothyreose varetages i Danmark sammenholdt med udlandet.

Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Opslag af pulje til forskning om lavt stofskifte [Internet]. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/fem-mio-afsat-til-forskning-paa-stofskifteomraadet/>
2. Dansk Endokrinologisk behandlingvejledning: Behandling af hypothyreose.
3. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, et al. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):e4400–13.
4. Jensen CZ, Isaksen JL, Ahlberg G, Olesen MS, Nygaard B, Ellervik C, et al. Association of DIO2 and MCT10 Polymorphisms with Persistent Symptoms in LT4-Treated Patients in UK Biobank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 22;dgad556.
5. Jensen CZ, la Cour JL, Watt T, Kanters JK, Poulsen HE, Faber J, et al. Association of Levothyroxine Treatment and Thyroid Peroxidase Antibodies with Antidepressant Use: A Danish Population-Based Longitudinal Study. *Thyroid.* 2022 Nov 30;thy.2022.0335.
6. Riis KR, Larsen C, Medici BR, Jensen CZ, Winther KH, Larsen EL, et al. Hypothyroid women have persistently higher oxidative stress compared to healthy controls. *Eur Thyroid J.* 2023 Oct;ETJ-23-0167.
7. la Cour JL, Medici BR, Grand MK, Nicolaisdottir DR, Lind B, Faber J, et al. Risk of over- and under-treatment with levothyroxine in primary care in Copenhagen, Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2021 Oct 11;185(5):673–9.

8. la Cour JL, Møllehave LT, Medici BR, Jensen CZ, Bjerregaard AA, Nygaard B. Socioeconomic influence on treatment with liothyronine and desiccated thyroid extract in Denmark. *Eur Thyroid J*. 2022 Dec 1;11(6):e220149.
9. Larsen CB, Winther KH, Cramon PK, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U, Groenvold M, et al. Severity of hypothyroidism is inversely associated with impaired quality of life in patients referred to an endocrine clinic. *Thyroid Res*. 2023 Sep 1;16(1):37.
10. Riis KR, Frølich JS, Hegedüs L, Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: A 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Danish Endocrine Society. *J Endocrinol Invest*. 2021 Nov;44(11):2435–44.
11. Riis KR. ETA2023, abstract. THE ASSOCIATION BETWEEN MATERNAL THYROID FUNCTION AND LANGUAGE ACQUISITION IN OFFSPRING AGED 12 TO 37 MONTHS: AN ODENSE CHILD COHORT STUDY [Internet]. Available from: https://distribute.m-anage.com/from.storage?image=RK3HmTpUuugnCotXa-rm_HonZRmLDzqu0tOabncfXYMEW4PrkY0lv9KEiU4gYx3N0
12. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2021 Feb;31(2):156–82.
13. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on “adequate” doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):577–85.
14. Panicker V, Evans J, Bjørro T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. 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 (Oxf)*. 2009 Oct;71(4):574–80.
15. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-Triiodothyronine Combination Therapy *Versus* Thyroxine Monotherapy for Clinical Hypothyroidism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul 1;91(7):2592–9.
16. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlöv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):895–902.
17. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MPJ. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):55–71.
18. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MKM. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1982–90.
19. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6296–9.
20. Wouters HJCM, van Loon HCM, van der Klauw MM, Elderson MF, Slagter SN, Kobold AM, 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 Feb;27(2):147–55.

21. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2014 May;24(5):802–8.
22. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased Risk of Developing Affective Disorder in Patients with Hypothyroidism: A Register-Based Study. *Thyroid*. 2005 Jul;15(7):700–7.
23. Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, et al. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry*. 2004 Dec;4(1):25.
24. Pop VJ. Are Autoimmune Thyroid Dysfunction and Depression Related? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep 1;83(9):3194–7.
25. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015 Sep;50(9):1417–25.
26. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res*. 2005 Nov;59(5):263–8.
27. Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Attia J, Walker FR, et al. Autoantibodies are not Predictive Markers for the Development of Depressive Symptoms in a Population-Based Cohort of Older Adults. *Eur Psychiatry*. 2015 Sep;30(6):694–700.
28. Delitala AP, Terracciano A, Fiorillo E, Orrù V, Schlessinger D, Cucca F. Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. *J Affect Disord*. 2016 Feb;191:82–7.
29. Fjællegaard K, Kvetny J, Allerup PN, Bech P, Ellervik C. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity—A general population study. *Nord J Psychiatry*. 2015 Jan 2;69(1):73–8.
30. Derakhshan A, Korevaar TIM, Taylor PN, Levie D, Guxens M, Jaddoe VWV, et al. The Association of Maternal Thyroid Autoimmunity During Pregnancy With Child IQ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1;103(10):3729–36.
31. Larsen CB, Riis KR, Winther KH, Larsen EL, Ellervik C, Hegedüs L, et al. Treatment of Hyperthyroidism Reduces Systemic Oxidative Stress, as Measured by Markers of RNA and DNA Damage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jun 16;106(7):e2512–20.
32. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002 Feb 1;23(1):38–89.
33. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine Monotherapy Cannot Guarantee Euthyroidism in All Athyreotic Patients. *Ludgate M, editor. PLoS ONE*. 2011 Aug 1;6(8):e22552.

34. Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, McAninch EA, Abdalla S, Wittmann G, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine. *J Clin Invest*. 2015 Feb 2;125(2):769–81.
35. Leese GP, Soto-Pedre E, Donnelly LA. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):918–25.
36. la Cour JL. ETA2023 Poster. Assessing the Risk of Atrial Fibrillation in Hypothyroid Women Prescribed with Liothyronine: A Retrospective Cohort Study [Internet]. Available from: https://distribute.m-anage.com/from.storage?image=RK3HmTpUuugnCotXa-rm_Nsp-Xk_jnv0Tw3JKpVJCmy8x3jNy-12vY311hLV1BSF0
37. Papini E. ETA2023 Poster: E: Use of T3-containing treatment for hypothyroidism [Internet]. Available from: https://distribute.m-anage.com/from.storage?image=RK3HmTpUuugnCotXa-rm_AoNBupK5y_Hdj00_VOIhhYppJzdrME3536ApYtVlv020
38. Cassemiro JF, Ilera V, Batalles S, Reyes A, Nagy EV, Papini E, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a 2022 THESIS questionnaire survey of members of the Latin American Thyroid Society (LATS). *Thyroid Res*. 2023 Sep 29;16(1):40.
39. Perros P, Nagy EV, Papini E, Van Der Feltz-Cornelis CM, Weetman AP, Hay HA, et al. Hypothyroidism and Somatization: Results from E-Mode Patient Self-Assessment of Thyroid Therapy, a Cross-Sectional, International Online Patient Survey. *Thyroid®*. 2023 Aug 1;33(8):927–39.
40. Medici BB, Nygaard B, la Cour JL, Grand MK, Siersma V, Nicolaisdottir DR, et al. Changes in Prescription Routines for Treating Hypothyroidism Between 2001 and 2015: An Observational Study of 929,684 Primary Care Patients in Copenhagen. *Thyroid*. 2019 Jul;29(7):910–9.