




Aktuellt om subklinisk hypothyreos – medicinsk nytta med behandling

Jan Calissendorff, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm 2020

De vanligaste orsakerna till hypotyreos hos vuxna

- Autoimmun tyreoidit
- Tyreoideaoperation, radiojodbehandling eller extern strålbehandling mot halsen
- Läkemedel (t ex litium, interferon, amiodaron, tyreostatika)
- I globalt perspektiv: Jodbrist

Hypothyreos diagnostik

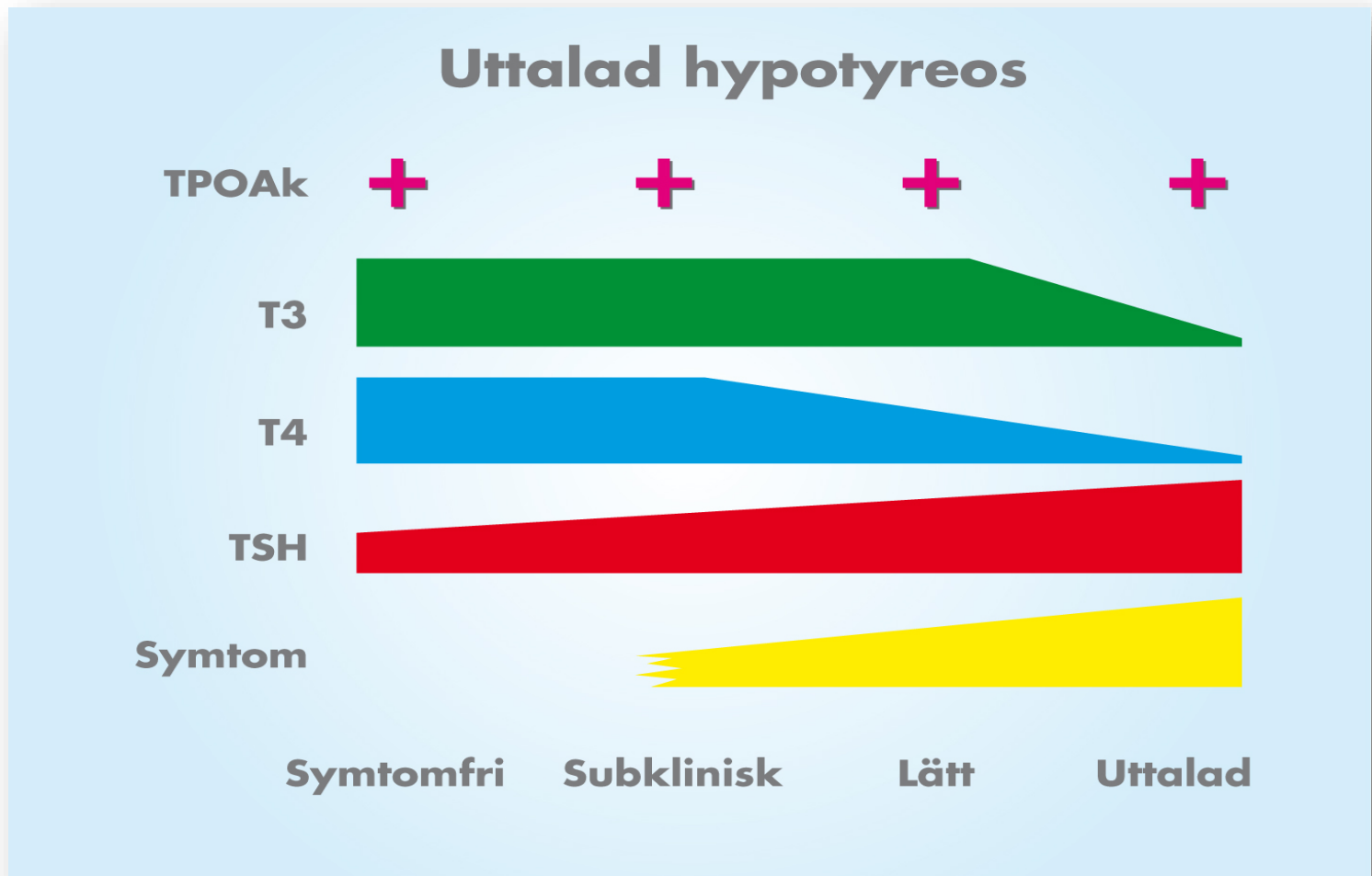
- Hypothyreos
- TSH  fritt T4 
- (TPO ak)
- Subklinisk hypothyreos
- TSH  >10?, f T4 N

”Autoimmun” hypotyreos

- Primär hypotyreos har nästan alltid autoimmun genes med TPOAk som markör
- Antikroppar mot tyreperoxidas, TPOAk
 - Vuxna kvinnor: 10 – 25 % har TPOAk
 - Vuxna män: 5 – 10 % har TPOAk
- Antikroppar mot tyreoglobulin TgAk
 - mindre känslig markör för autoimmun tyreoidit
- Ultraljud: ofta typisk, men inte patognomon bild med nedsatt ekogenicitet
- Finnålsbiopsi visar ”kronisk lymfocytär tyreoidit”
- Vare sig TPOAk el cytologi är diagnostiskt

Autoimmun hypotyreos

Utveckling från "positiva TPOAk" till "klassisk hypotyreos"



Subklinisk hypothyreos

- Normalt fritt T₄, ökat TSH
- Behandlingsindikation mer absolut vid TSH > 10
- Hos 60 % normaliserades tyreoidaprover vid förnyad provtagning efter 3 månader! *Stott DJ BMC Endocrine Dis 2017*
- 62%! *Koulouri Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013*
- Normaliserat efter 5 år, 60%, *Meyerovitch J, Arch Intern Med 2007*

Internationella guidelines

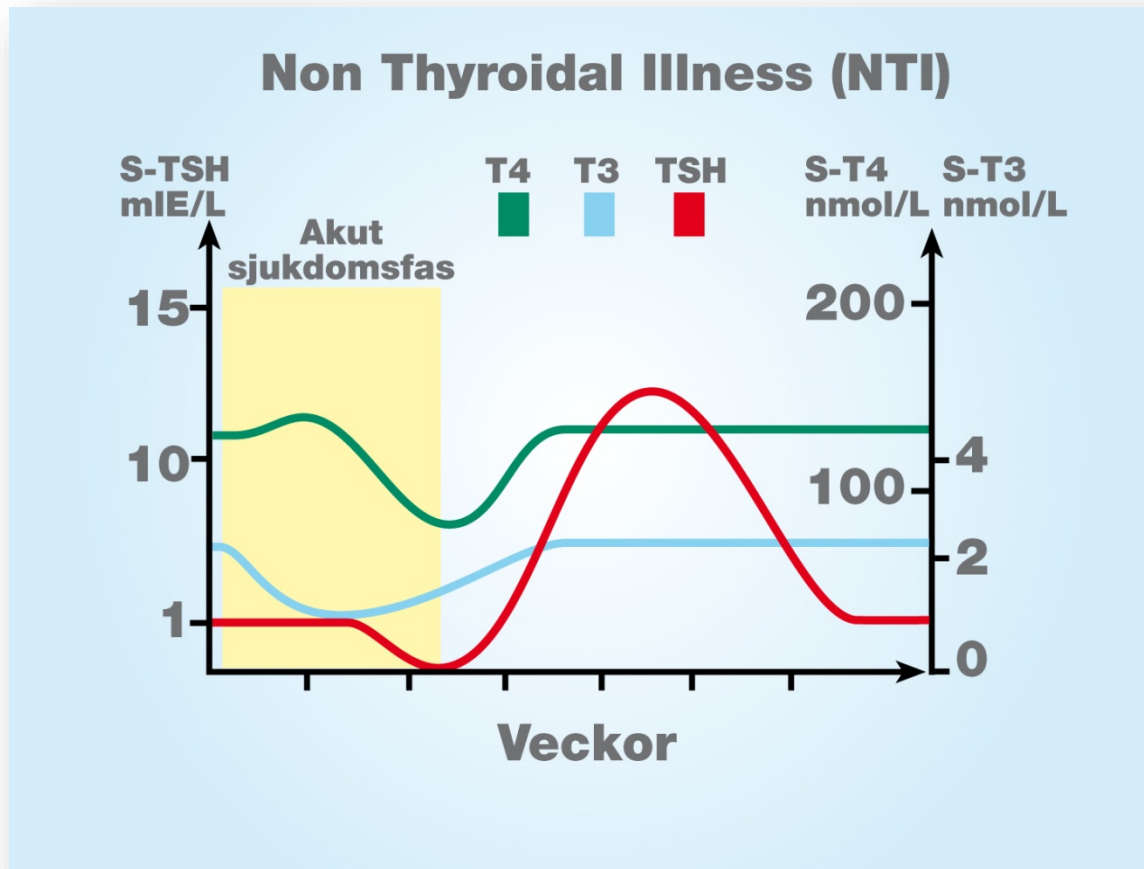
	TSH level (mIU/L)	Treatment, goal TSH (mIU/L)	Addition with DTE	Addition with liothyronine	First author (ref nr)
ATA	> 10	0.5 - 3.5	No	Not recommended, subgroups may benefit	Jonklass [1]
AACE + ATA	> 10	Individualize	No		Garber [2]
BTA	Not specified				Okosieme [85]
ETA	> 10	0.4 - 2.5	No	Experimentally, dose ratio 13:1-20:1	Pearce [3]
BSEM	> 10	No recomm	No recomm	No recommendation	Sgarbi [86]
AME		1-3, upper normal in elderly	Divided doses, ratio 10:1-20:1	A trial, dose ratio 10:1-20:1, not in elderly	Guglielmi [87]
Clinical Guideline	TSH > 20			No recommendation	Bekkering [13]

Exempel på orsaker till att tyreoideprover kan te sig ”missvisande/motsägelsefulla”

Non **T**hyroidal **I**llness

- Fasta eller malnutrition
- Långvarig feber
- Svår allmänsjukdom
- Postoperativt efter större ingrepp

Förändring av TSH och tyreoida-hormoner vid allvarlig sjukdom



Vid mindre allvarliga tillstånd ses enbart reduktion av T3

Varför är inte alla behandlade patienter välmående?

Weeking 2005, Samuels 2007, V den Ven 2012

Kvarstående symtom

- Trötthet
- Minne
- Depression
- Frusenhet
- Viktuppgång

Tänkbara förklaringar

- Fel diagnos?
- Annan sjukdom?
- Psykologiska faktorer?
- Energi intag
- Doseringen? Fastande intag?
- Endogena faktorer? Malabsorption? Föda? Compliance?

Makro- TSH

- Falskt för högt TSH, ofta > 10 mIU/L hos eutyroid patient
- Orsakas av ett felvärde som kan elimineras med PEG-fällning via Klin kem
- Sågs hos 15/1901 pat, 0.79%, *Hattori N Eur J Endocrinol 2016*

Överbehandling – fel behandling

- 291 individer där diagnos hypotyreos satts på "tveksamma grunder" fick avsluta sin behandling med tyroxin, medianålder 48 år
- Efter 6-8 veckor undersöktes TSH, fritt T 4 och ultraljud av tyreoida utfördes
- 177 var eutyroida (61%), övriga utvecklade hypotyreos. Ingen skillnad sågs avseende kön, ålder, BMI, dos, antikroppar, duration av behandling.
- Ekogenicitet i tyreoida var lägre hos de som utvecklade hypotyreos

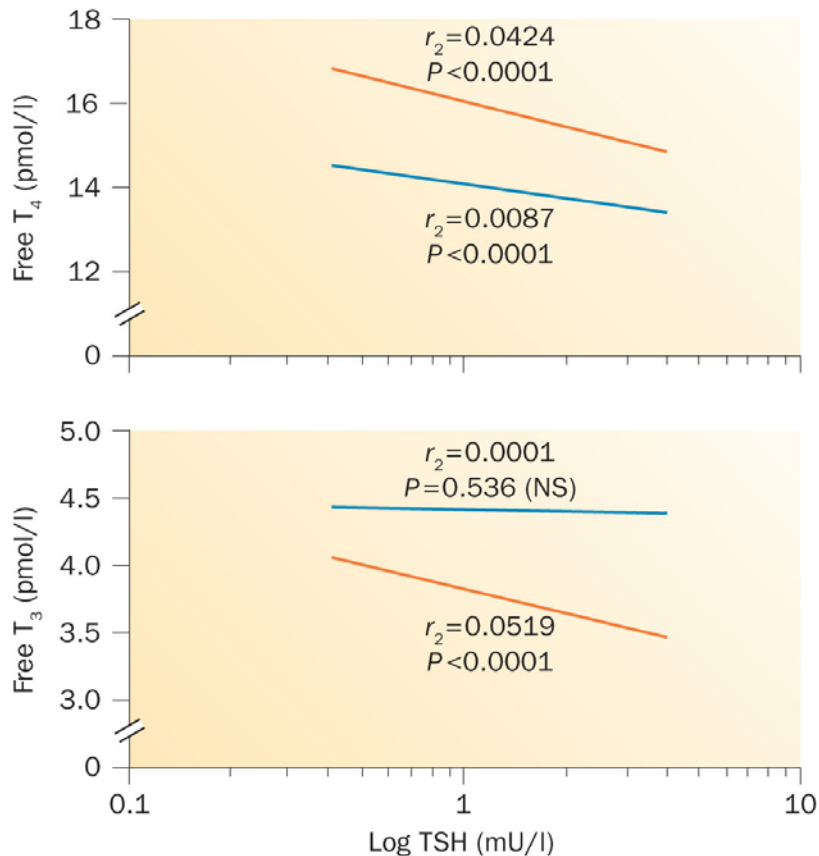
Livadas S, Thyroid, okt 2018

Hos 25% av alla vuxna i England kontrolleras tyreoidaprover årligen,
Taylor PN, JAMA 2014

Förtidig behandling

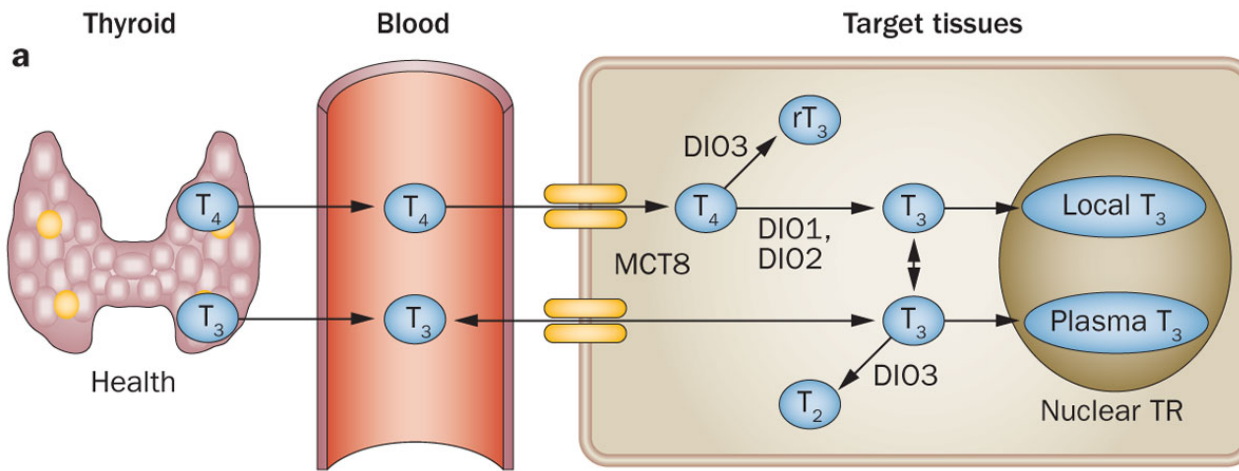
- Bland 55 298 patienter undersöktes mellan 2001 – 2009 TSH nivån före påbörjad behandling. Nivån sjönk från 8.7 till 7.9. *Taylor PN, JAMA 2014*

Korrelation mellan s-TSH och fria tyreoidea hormon nivåer bland 3,875 eutyroida kontroller och 1,811 atyreota patienter behandlade med l-tyroxin i monoterapi

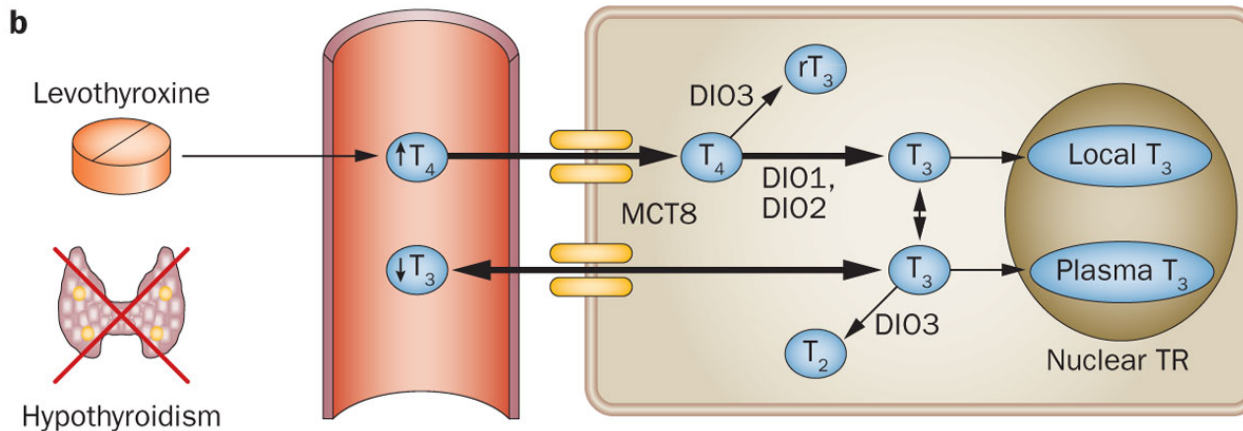


— Levothyroxine-treated patients
— Euthyroid controls

Distribution av T4 från tyreoidea resp per os



MCT tyreoidea hormon transportör



Lägre perifer T3 produktion?

Patientundersökning, online

- 12 093 patienter med hypotyreoos av olika orsaker
- 485 tog annan form av läkemedel, 442 exkluderas pga multipla svar vid koll av IP adress
- 43% Hashimoto, 22:1 kvinnor
- 6949 använde T 4, 978 använde T4+T3, 3 239 använde DTE
- Hos 3 670 utan själv rapporterad depression, stress eller annan komorbiditet sågs nöjdhet enl 10-gradig skala, 10 = helt utan symtom: DTE 7, T4+T3 6, T 4 5

Oklart; response rate, representativitet, hormon nivåer, säkerhet

Peterson SJ, Thyroid 2018

Hur vanligt är fatigue i befolkningen?

- 11 -33 % (*Pawlikowska-1994; Loge 1998, Lerdal-05, Bay & De Leon -11, Kroenke 1990*)
- Avser alla, både friska och de med kronisk sjukdom
- 25% av eutyroid population kan ha symptom som liknar hypothyreos. *Canaris GJ, Arch Intern Med 2000*

Malabsorption, svårinställda

- Läkemedel, amiodaron, litium, interferon, , kolestyramin, TKI
- Föda, fasta, till natten, kaffe
- Coeliaki, laktos insufficiens, atrofisk gastrit, pernicios anemi, helicobakter

de Carvalho GA, et al, Eur J Endo 2018, 178, R231-44

Skelin M, Clin Ther 2017 Feb;39(2):378-403.

Spelar dos någon roll?

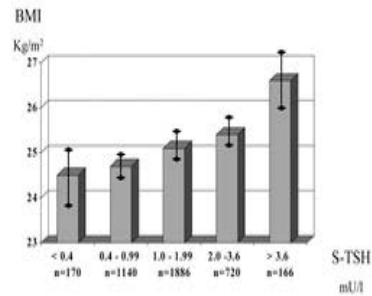
- Kognitiva symtom påverkas ej av dos
- TSH 0.34-2.50
- 2.51-5.60
- 5.61-12.0
- vid *blindad* undersökning 6 månader, 138 patienter Samuels MH, JCEM 2018

Samband hypothyreos - depression

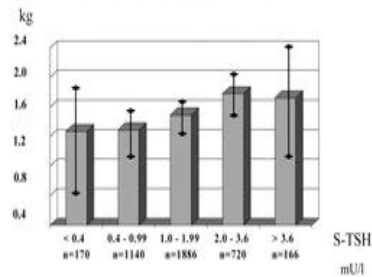
- Inget samband mellan depression och subklinisk hypothyreos ses vid *blindad* undersökning under 2 år, 92 000 patienter *Kim JS, JCEM 2018*

TSH och vikt

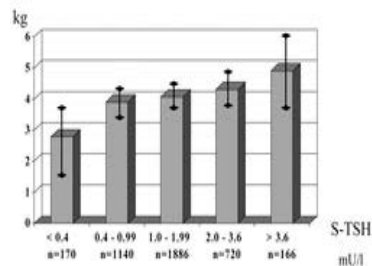
A S-TSH and BMI



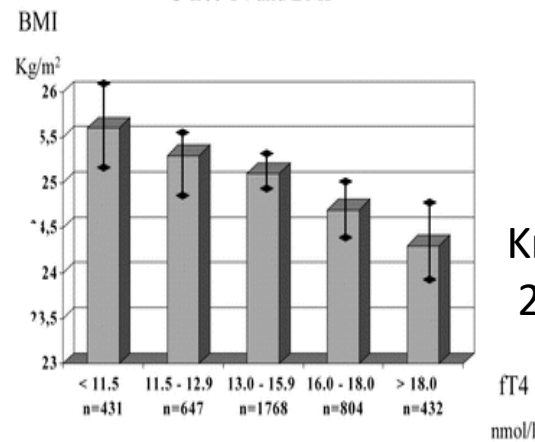
B S-TSH and 6-months weight changes



C S-TSH and 5-years weight change

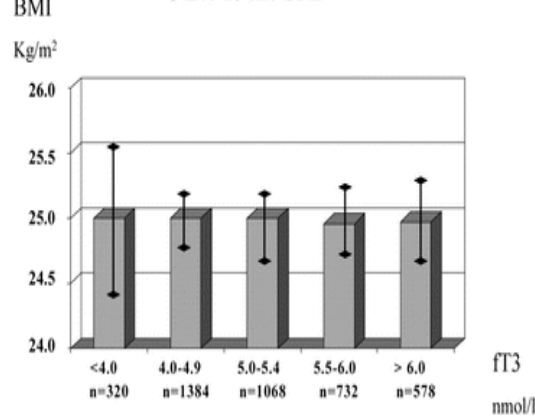


A S-free T4 and BMI



Knudsen N, J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul;90(7):4019-24

B S-free T3 and BMI



Dos och vikt

- 151 patienter med hypotyreos som medicinerat i 12 år
- Randomiserades *blindat* till TSH:
- 0.34 – 2.50
- 2.51 – 5.60
- 5.61 – 12.0
- Ingen skillnad sågs avseende vikt
- Deltagarna kunde inte avgöra om dosen ökats eller minskats
- För få deltagare? *Samuels MH, JCEM 2018*

Effekt vid subklinisk hypothyreos

Ingen effekt sågs i randomiserad studie avseende livskvalité, kognition, blodtryck eller BMI vid behandling av subklinisk hypothyreos (metaanalys)

Feller M, JAMA 2018

Subklinisk hypotyreos, hjärta-kärl

Lipid nivåer, hjärtsvikt, fatalt stroke eller risk för kardiovaskulär sjukdom och död,
Kan relateras relaterat till mild hypotyreos,
vid TSH > 10 mIU/L

Asvold BO Eur J Endocrinol 2007

Ning Y, BMC Med 2017

Chaker L, JCEM 2015

Rodondi N, JAMA 2010

TSH och ålder

- TSH i åldern 20 – 29 < 3,5 mU/l
- TSH i åldern 50 – 59 < 4,5
- TSH i åldern 70 – 79 < 5,9
- TSH i åldern > 80 < 7,5 *Biondi JCEM 2013*
- Ökad hjärt- kärl risk om TSH > 10 *Rodondi 2005, Gencer 2012*
- Ej kardiell vinst att behandla vid TSH < 7 om > 70 år *Razvi 2012*

Liothyronin

- Snabbt anslag
- 12 av 14 studier visar inte bättre effekt av T 4 + T 3 än T 4 i monoterapi, *Nygaard 2009*
- 2 studier visar positiv effekt + en ny
- Om välinställd patient kan $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ tablett x 1-2 i 6 månaders som prövas – och utvärderas
- Avslutas om uthållig tilläggseffekt saknas

Ann-Marie

- En 55-årig patient med hereditet för tyreoidea sjuk söker pga hög feber. Hon har svår astma sedan barndomen och nyligen själv påbörjat en Prednisolon kur. Pat är takykard, medtagen, auskultation ger stark misstanke om pneumoni, vilket bekräftas med rtg. Pat har också en struma, och du passar på att kontrollera tyreoideaprover: TSH 0,5, fT 4 28
- Efter 3 v: TSH 12,5, fT 4 18
- Diagnos? Utredning? Behandling? Uppföljning?

Yasmine

- 33 årig kvinna med autoimmun hypotyreoos. Nu gravid med sitt första barn i v 6. Hon ringer till din mottagning och undrar över kontroll av tyreoida funktionen. Du såg henne senast för 6 månader sedan. Hon mådde då bra. Medicinerade med 100 ug Levaxin. Hennes TSH var då 1.8.
- Kontroller? Dosjustering?

David 42

- Forskningschef, orienterar. Hälsoundersöks vart 3e år via jobbet. Till hematolog pga Hb 110, Tpk 84. Crista ua. Provbehandling Behepan = 0 effekt. AT: Gott, orienteringen går sämre, puls 56, BT 120/75
- TSH 500, fritt T 4 5 (8-14 pmol/l)
- Akut hypotyreos?

Akut hypothyreos?, Anna

- 28-årig kvinna förlöst för 6 månader sedan
- Inremitterad då hon sökt för hjärtklappning, TSH 0,2, fT 4 18 (8-14 pmol/L)
- Vid nybesök välmående, TSH 104, fT 4 6, pos TPO ak
- ?

Olika guidelines angående behandling vid subklinisk hypothyreos

	TSH mIU/L	Behandlingsmål TSH	DTE	Tillägg med T 3
ATA	> 10	0.5 to 3.5 or 4 mIU/L.	Nej	Nej, subgrupper
AACE	Ej evidens >10 individualisera		Nej	
BTA	Inte specificerat			
ETA försök	10:1-20:1		Nej	experim, 13:1-20:1 normal till äldre
LTA Guideline	> 20	1-3		

ATA= American Thyroid Association. *Jonklass 2014*

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists, *Garber 2012*

BTA= British Thyroid Association, *Okosieme 2016*

ETA= European Thyroid Association, *Wiersinga 2012*

Levotyroxin behandling

- 460 000 i Sverige
- Hypotyreos
- Subklinisk hypotyreos (trend till lägre TSH i sbd med nyinsättning)
- Efter kirurgi (Graves, knölstruma, cancer)
- Block-replace vid Graves
- Hypofyssidjukdom

När eftersträvas lågt TSH?

- Vid tyreoidcancer
- Vid aktiv TAO
- Vid hypofys sjukdom styrs dosen utifrån fritt T₄, inte TSH

Skicka in frågor på SMS

070-903 204 15 00

Behandlad tyreoideacancer

- 1572 pat mean
49 år gamla
följda i 8,5 år
- 19 % döda
- 4,5 CVD
- 7,4 % av DTC
- 7,4 % av oklar
anledning
- 5,4 % döda
- 1,5% av CVD
- 3,9% av oklar
anledning

Lågt TSH är förknippat med ökad mortalitetsrisk

Subklinisk hypotyreos, fall, Camilla 28

- Återbesök av annat skäl, är lite trött, har svårt att gå ner i vikt, TSH 6, fT 4 11, oförändrat jämfört med för 6 månader sen
- Använt Citalopram i 2 år, försökt trappa ned.
- Oförändrade prover efter 3 månader
- Påbörjar substitution med tyroxin, som gradvis ökas. Vid återbesök efter 4 månader har hon kunnat trappa ut Citalopram, är välmående, gått ner 2 kg i vikt.

Fall Ruben

- 62-årig lärare som sökt för yrsel, trötthet och ostadighet sedan 1 år tillbaka. Medföljande hustru anger att maken åldrats betydligt. I status noterar du blekhet, lätt svullnad i ansiktet. Huden är torr. Patienten klagar på att behåring på bröst och armhålor förlorats. BT 105/70. Inga mediciner
- TSH 0,9
- Inför återbesök; TSH 1,2, fT 4 7,1, Hb 116, krea 79
- Diagnos? Utredning? Behandling?

Hypothyreos, fall Anna 28

- Ung kvinna som sakta går upp i vikt. Menstruationerna har blivit oregelbundna och hon känner sig mer frusen och trögtänkt.

Rutinlab ua, EKG ua. TSH 38 (0,4-3,5 mU/l), fritt T 4 6 (8-14 pmol/l), TPO ak > 70

Hypothyreos, Hashimotos sjukdom

Fall Olga

- 27-årig bibliotekarie. Arbetskamrater har påpekat att hon under flera månader betett sig egendomligt. Haft svårt att koncentrera sig och inte registrerat boklån korrekt. Har somnat vid skrivbordet på em, glömt att låsa när hon gått sist. Även förlagt sina nycklar.
- Bor ensam och har dragit sig undan. Tycker sig må bra och har inte noterat några kroppsliga förändringar
Läkare konstaterar akut desorientering och pat skickas till medicinakuten.
- Psyk konsult finner ej hållpunkt för personlighetsförändring. Ej nackstyv. CT skalle ua
- Lab normocytär anemi, Na 133, rutin lab ua

Olga, fortsättning

- Sannolik diagnos?
- Kompletterande utredning
- Behandlingsförslag?
- Uppföljning?

Samma lab, olika klinik

- Bror 28 år
- Gradvis viktuppgång, degig hud, trötthet, obstipation
- TSH 200, TPO neg, F t 4, 4
- (Tg pos)
- Behandlas med L-T 4, välmående
- Syster 26 år när brodern fick diagnos hypo tog thyr prover
- Inga symtom, sprang 3 mil i veckan
- TSH 200, f T 4, 4, TPO pos
- Behandlas med L- T 4 fortsatt välmående

Subklinisk hypotyreos, riskpopulationer

- Risk att behandla, äldre
- Nyttan att behandla kardiovaskulärt 40 – 70 år
- Överbehandlade, pat med tyreoideacancer
- Överbehandlade alla åldrar, fr a > 65 år

FF, hjärta-kärl, skelett *v Vliet 2019*, demens?

Sammanfattning

- Trimesterspecifika TSH nivåer bör etableras
- Åldersspecifika TSH nivåer bör etableras
- Differentialdiagnostik vid nedsatt livskvalité
- Liotyronin kan vara ett komplement vid hypothyreos
- Det saknas evidens och säkerhetsdata för singel behandling med T3 eller med Armour Thyroid
”personalized medicine” , Wartofsky&Biondi
2013, JCEM

Tyreoidesjukdomar

- Finns i alla åldrar, men är ovanliga < 20 år. Folksjukdom hos de > 20 år
- Anamnes, status, ålder och ev ärftlighet ger god vägledning
- Tyreoidelab ger ytterligare information
- Vid milda avvikelser, TSH upp, **upprepa lab efter 3 månader**
- Var försiktig vid att initiera läkemedel till äldre
- Behandlingen kan omprövas vid oklar diagnos

- Lästips: www.tyreoidesa.se