

I vetenskapens gränsland

om hypotyreos typ 2, liotyronin och
tyreoidea extrakt

Panagiota Lazarido

SFAM Lokadagarna 2020



Fakta

- Hypotyreos betyder brist på sköldkörtelhormon
- Drabbar ca 5% av populationen
- 99% av dem har primär hypotyreos
- Den primära orsaken globalt är jod brist
- I länder utan jod brist är den vanligaste orsaken Hashimoto tyreoidit
- Diagnos med hjälp av lab (TSH/T4)
- Symptom: Många och ospecifika
- Behandling: Levotyroxin (T4), 1,6 mikrogram/kg/dag
- Behandlingsmål: Normal TSH och symptomfrihet

Hypotyreos typ 2





Hypothyreos typ 2

- ▶ Perifer resistens mot sköldkörtelhormon på cellnivå
- ▶ Mark Starr – MD, smärtiläkare och homeopat
- ▶ Mitokondriell störning
- ▶ Liknelser med diabetes typ 1 och 2 där typ 1 är brist och typ 2 resistens
- ▶ Man kan inte se det på proverna
- ▶ Det kan komma succesivt eller spontant
- ▶ Behandlingen är tyreoida hormon substitution



Mina frågor

- ▶ Vad finns det för evidens? -- Ingen!
- ▶ Hur mycket levotyroxin ska man ge?
- ▶ Hur ska man mäta effekten?
- ▶ Kan det bli total resistens och vad gör man då?
- ▶ Finns eller kan det bli resistens mot andra hormoner också?



Historik

- ▶ 1890s: första gången man använde tyreoidhormon för behandling av hypotyreos
- ▶ 1914: Tyroxin extraheras från djursköldkörtel
- ▶ 1950s: syntetisk tyroxin utvecklas
- ▶ 1970s: TSH analysmetoden kommer, Levotyroxin (LT4) blir standard behandling för hypotyreos





Fysiologi

- ▶ Tyreoidea körteln producerar huvudsakligen T4
- ▶ Enbart 20% av det totala T3 kommer direkt från tyreoidea
- ▶ 80% av T3 kommer från omvandling av T4 till T3 med hjälp av enzymer (deiodinase typ II och typ I)
- ▶ T3 är den aktiva hormonen som binder till receptorerna i målorganen
- ▶ Största delen av både T4 och T3 är bunden till proteiner (t ex TBG)
- ▶ Det fysiologiska T4:T3 ratio hos människan är 14:1

Kombinationabehandlung



- 
- 
- ▶ 2012 rapporterades att ca 5-10% av levotyroxin behandlade patienter med normal TSH har fortsatta hypotyreoidea symptom. Detta baserades på 3 stora populationsstudier från Storbritannien, Nederländerna och Norge.
 - ▶ 2017 "An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction" SJ Peterson et al 2018.
Där pratar man om att 15% av patienter har fortsatta symptom
 - ▶ **Varför är det så?**



Varför är det så?


- ▶ Ospecifika orsaker associerade till sjukdomens kroniska natur?
- ▶ Andra autoimmuna sjukdomar?
- ▶ Tyreoidea immunitet i sig?
- ▶ Inadekvat LT4-dos?
- ▶ Inadekvat modalitet för LT4-behandling?

Vad visar forskningen?

- ▶ 2005, systematiskt översikt av 9 kontrollerade studier (n=1056). Ingen reproducerbar fördel i humöret/stämningläget, QoL eller psykometrisk performance kunde ses i kombinationsbehandling (T4+T3) jämfört med monoterapi(T4)
- ▶ 2006, meta-analys av 11 RCT (n=1216) kunde inte hitta någon skillnad i värk, depression, ångest, trötthet, kognitiv funktion eller QoL os patienter behandlade med kombinations behandling jmf med monoterapi
- ▶ 2007, meta-analys av 9 kontrollerade studier (n=1141) fann ingen signifikant skillnad i humöret/stämningläget mellan kombinationsbehandling och monoterapi
- ▶ 2009, meta-analys av 10 randomiserade dubbeblindade studier (n=1153) fann enbart mycket sporadisk förbättring associerad med LT4/LT3 jmf LT4 beh i stämningläge, kognitiv funktion, QoL
- ▶ 2017, systematisk översikt av 17 kontrollerade studier finner att det finns inte tillräckligt med evidens för att stödja LT4/LT3 behandling för patienter med hypotyreos.



Vad visar forskningen?

- ▶ Fler patienter föredrar kombinationsbehandling
 - ▶ Man har sett ökad viktnedgång i grupperna med kombinationsbehandling
 - ▶ Man har sett ökning i förskrivning av psykofarmaka i grupper med kombinationsbehandling
 - ▶ Ingen skillnad i biverkningar
- 



Vad säger experterna om LT4/LT3 kombination?

American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association clinical practice guidelines 2012

The evidence does not support using LT4/LT3 combination therapy

European Thyroid Association guidelines 2012

LT4/LT3 therapy **might be considered as an experimental approach** when

- * patients compliant with LT4 have normal TSH but have persistent complains
- * patients have already received support to deal with the chronic nature of hypothyroidism
- * associated autoimmune diseases have been ruled out



Vad säger experterna om LT4/LT3 kombination?

American Thyroid Association guidelines 2014

No consistent strong evidence supports the superiority of LT4/LT3 over LT4;
The **routine use** of LT4/LT3 is **not recommended**

Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association 2016

Although some LT4/LT3 combinations are available in Italy, they do not provide a correct physiologic combination.

These are not recommended.

Separate preparations of LT4 and LT3 should be used when combined treatment is indicated.

Routine use is not recommended in adult hypothyroid patients with persistent symptoms, owing to insufficient evidence.



Vad säger experterna om LT4/LT3 kombination?

Italian Association of Clinical Endocrinologists guide for clinical practice 2016


LT4/LT3 is **generally not recommended** owing to **lack of evidence**.

A trial may be considered when TSH values are normal but symptoms remain and coexistent non- thyroid problems are ruled out.

British Thyroid Association statement 2016

Evidence to support the superiority of LT4/LT3 over LT4 **is lacking**; LT4 should be used routinely.

A trial could be considered in patients compliant with LT4 who have continued symptoms despite TSH values in the reference range if they have received adequate chronic disease support and other autoimmune diseases have been ruled out.



Vad säger experterna om tyreoidea extrakt?

- ▶ **American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association clinical practice guidelines 2012**


No evidence supports that desiccated thyroid hormone is better than LT4 monotherapy, and **it should not be used**

- ▶ **European Thyroid Association guidelines 2012**

Thyroid extracts **should not be used**; they may have high T3 levels that could be harmful

- ▶ **American Thyroid Association guidelines 2014**

Not recommended owing to lack of data suggesting it is superior to LT4; safety concerns



Vad säger experterna om tyreoidea extract?

- ▶ **Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association 2016**

The **routine use** of thyroid **extracts is not recommended** because it may result in high serum T3 levels causing symptoms of thyrotoxicosis.

- ▶ **Italian Association of Clinical Endocrinologists guide for clinical practice 2016**

Insufficient safety information exists to support the use of extracts to treat hypothyroidism

- ▶ **British thyroid association statement 2016**

Routine use is **not recommended**



Vad innebär detta i praktiken?

- ▶ Kombinationsbehandling ska inte sättas in i primärvården.
- ▶ Remiss till medicin- eller endokrinmottagning
- ▶ Det finns SBU-rapport från 12 februari 2018
- ▶ Thyreoidea extrakt ska inte skrivas ut
- ▶ Om kombinationsbehandling initieras:
 - * patienten ska ha normal TSH
 - * T4:T3 ratio ska vara ca 14:1 (i praktiken blir det allt mellan 15-20:1)
 - * behandlingen ska utvärderas efter 4 – 6 månader



Tack!