

Behandla inte alltid subklinisk hypotyreos!

HSANs beslut att fälla en allmänläkare på grund av fördröjd start av tyroxinbehandling vid subklinisk hypotyreos väcker oro om beslutet tolkas som att patienter med subklinisk hypotyreos alltid ska behandlas. Det skriver Jan Calissendorff, som här diskuterar Ansvarsnämndens beslut.

HSAN har fällt en allmänläkare på grund av fördröjd start av tyroxinbehandling vid subklinisk hypotyreos [1]. Beslutet väcker en del frågor mot bakgrund av den evidens som finns från studier. Beslutet belyser också skillnaden mellan evidens och den kliniska erfarenheten att vid symtom på låg ämnesomsättning och biokemiska fynd som vid subklinisk hypotyreos, kan patienter framgångsrikt behandlas med tyroxin.

Cirka 10–15 procent av kvinnor i åldern 60 år och uppåt har subklinisk hypotyreos (SH) med stegrad av tyreostimulerande hormon (TSH) men normala perifera sköldkörtelprov [2, 3]. Hos yngre kvinnor är SH också vanligt förekommande, ca 5 procent [2]. 15–25 procent av kvinnorna har förekomst av tyreoperoxidasantikroppar (TPO-ak) [4]. Struma finns ofta hos unga kvinnor, 7–12 procent [5, 6].

Inget av dessa biokemiska eller kliniska fynd är var för sig eller tillsammans något som med nödvändighet föranleder behandling med tyrox-

in. Finns såväl struma, förhöjt TSH och TPO-ak är risken för symtomutveckling större.

Förhöjt TSH kan i andra sammanhang bl a ses som ett övergående fenomen i samband med tyreoidit eller vid odiagnostiserad Addisons sjukdom. Det kan också ses som ett asymtomatiskt fynd hos en patient vid en hälsoundersökning. Stora individuella skillnader finns, då en del individer kan ha påtagliga anamnesticiska fynd som vid hypotyreos vid denna laboratoriemässigt lindriga avvikelser. Vilka ska då behandlas?

I detta HSAN-fall fann man i maj 2006 en struma hos en 17-årig flicka som sökte för besvär med hörsel och urinvägar. Proven visade SH med ett TSH på 7,2 mU/l. Hon hade inga symtom på hypotyreos. Hennes husläkare valde att avvakta. Detta råd ger vi ofta till kollegor vid detta mycket vanliga tillstånd.

Patienten ska då informeras om risken att hon/han utvecklar låg ämnesomsättning. Vid eventuella symtom på hypotyreos sker ny värdering, och nytt sköldkörtelprov kan då kompletteras med antikroppar mot TPO-ak. Vid tveksamhet och förekomst av symtom väljer vi ofta att provbehandla med tyroxin, ett beslut som ska omvärderas.

Om patienten påtagligt förbättrats efter 3–6 månaders behandling fortsätter denna

Flicka hade klara tecken på Hashimoto-tyreoidit

Information, diagnos och uppföljning brast – adekvat behandling fördröjdes

Genom briteras i information, diagnos och uppföljning följande distriktsläkaren adekvat behandling för den 17-åriga flickan, som hade klara tecken på Hashimoto-tyreoidit. (HSA 2552/06)

När flickan kom till vårdcentral den 18 maj 2006 återgick distriktsläkaren till och väntade på TPO-ak. När TPO-ak väntade den 17 mars var ett TSH högt (7,2 mU/l), bekräftade han hypotyreosdiagnosen, som visade ett jämnt fördelat utslag motvilligt för hans rade sköldkörteln. I remissåret den 15 juni 2006 sågs även att sköldkörtelutslaget kunde vara av värdet 7,2 mU/l.

Hon hade symtom i form av trötthet och svettad kring struphuvudet och fick därför till den 16 februari förskrift av sköldkörtel. Hon besöker att sköldkörteln varit utan minskning. Sköldkörteln var vid detta tillfälle ostentligt förstärkt i storleken i förhållande till. När hon väntade tecken på ändring

HSANs beslut, refererat i LT 17/2007, belyser skillnaden mellan evidens och den kliniska erfarenheten att vid symtom på låg ämnesomsättning kan patienter framgångsrikt behandlas med tyroxin.

med kliniska kontroller. Vid infertilitet eller graviditet påbörjas behandling direkt vid subklinisk hypotyreos [7, 8].

Studier har ofta utförts med små grupper av patienter och har mest varit inriktade på kvinnor i medelåldern, där SH är vanligast. I en stor genomgång enligt evidensbaserade kriterier av 125 artiklar publicerade 1995–2002 är effekt eller nytta med tyroxinbehandling inte visad hos denna patientgrupp. Man fann inte skäl att rutinemässigt förskriva tyroxin vid måttlig TSH-stegring som håller sig <10 mU/l [9].

Mot detta har hävdats att även om det inte finns vetenskapligt belägg för nytta av behandling, så är inte heller skada av tyroxinbehandling visad hos en välkontrollerad patient. När en patient behandlas för hypotyreos betraktas

laboratoriefynd med normalt fritt T4 och stegrad TSH som underbehandling, och dosen ökas. Dessa författare hävdar därför, utifrån data och klinisk erfarenhet, att de flesta patienter med SH ska komma ifråga för behandling [10].

Mätt med SF-36 sågs ned-

satt vitalitet hos 72 patienter med SH i åldern 18–64 år jämfört med en normalpopulation [11]. Bianchi kunde inte visa att parametrar som livskvalitet, vitalitet eller kognition var påverkad mätt med SF-36 och Nottingham Health Profile hos 45 patienter med SH; de 26 med hypotyreos hade däremot försämrad livskvalitet [12].

Behandlingsstudier har gett motstridiga resultat. Signifi-

kant försämrat minne blev signifikant bättre mätt med Wechslers minnesskala när 14 patienter behandlats i 6 månader med tyroxin i en undersökning av Monzani [13].

Liknande fynd sågs i en annan studie, där patienterna dock hade ett relativt högt TSH, i medeltal 12,1 mU/l [14]. I en randomiserad placebokontrollerad studie har man funnit effekt

på dessa parametrar vid tyroxinbehandling endast när TSH var över 12 mU/l [15]. Neuromuskulära symtom var mer uttalade än i en matchad kontrollgrupp och förbättrades när 33 patienter behandlades med tyroxin [16].

I en intressant norsk studie

»Stora individuella skillnader finns, då en del individer kan ha påtagliga anamnesticiska fynd som vid hypotyreos vid denna laboratoriemässigt lindriga avvikelse. Vilka ska då behandlas?«



JAN CALISSENDORFF
biträdande överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
jan.calissendorff@karolinska.se

undersöktes en patientgrupp med djupgående neuropsykologiska test. Alla 89 patienter hade TSH mellan 3,5 och 10 mU/l. Överraskande var att dessa obehandlade individer hade signifikant bättre resultat än en eutyroid kontrollgrupp mätt med General Health Questionnaire, som mäter emotionella symtom. I neuropsykologiska test sågs skillnad i 1 av 14 test, vilket författarna tolkar som ett diskutabelt fynd mot bakgrund av sin statistiska analys.

Författarna undersökte också i en randomiserad placebokontrollerad del i studien om symtomen förändrades av en 1-årig intervention med tyroxin. Inte heller i denna del sågs någon förändring i de olika test som värderade depression, kognition och neuropsykologiska undersökningar [17].

I flera studier har man noterat ökad risk för hjärt-kärlsjukdom hos patienter vid subklinisk hypotyreos. Detta har relaterats till högre lipidnivåer, fynd vid ekokardiografi avseende ökad vänsterkammar-massa och försämrad diastolisk funktion och vid bedömning av endotelfunktionen [18-20]. Någon ökad risk för manifest hjärt-kärlsjuklighet sågs däremot inte i en epidemiologisk undersökning i gruppen med SH som ingick i en stor kohort på 13 000 patienter som följdes under 13 års tid [3].

I en italiensk studie följdes 3 121 hjärtpatienter under 32 månader, och man fann då att risken för död var ökad vid subklinisk hypotyreos, med riskkvot på 2,01 [21]. I en metaanalys fann man i patientgruppen en signifikant lätt ökad risk för både insjuknande i och död i hjärt-kärlsjukdom. Den totala dödligheten var inte ökad [22]. Någon randomiserad kontrollerad studie av om hjärt-kärl-

händelser påverkas av tyroxin-substitution i patientgruppen finns inte.

Den unga kvinnan i HSAN-ärendet återkom 9 månader senare och hade nu symtom som kan ses vid hypotyreos men som inte är specifika. TSH var nu 21 mU/l. Distriktsläkaren konsulterade endokrinolog och beställde på dennes inrådan en skintigrafi och begärde kompletterande prov. Man fann, då provsvaren anlände en månad senare, TPO-ak. När dessa antikroppar före-

kommer tillsammans med TSH-stegring ökar risken för insjuknande i hypotyreos. I en stor studie fann man dock att vid TSH <10 mU/l och om det samtidigt fanns TPO-ak så insjuknade 4,3 procent per år i låg ämnesomsättning. Efter 20 års uppföljning hade 50 procent inte insjuknat [23].

Spårjodsundersökning eller skintigrafi tillför inget vid diagnostik av hypotyreos. Möjligen fanns i HSAN-fallet en differentialdiagnostisk fundering som inte närmare framgår av referatet i Läkartidningen. När TSH var 21 mU/l och TPO-ak noterades hos en patient som nu utvecklade symtom på hypotyreos i mars 2006 finns skäl att påbörja behandling med tyroxin. En olycklig fördröjning av tyroxin-substitution skedde då allmänläkaren fick råd att göra punktion eller skintigrafi och denna undersökning i sin tur inte blev utförd förrän efter ytterligare 2 månader.

Möjligen kan en subakut tyreoidit ha diskuterats som differentialdiagnos. Om något sådant insjuknande fanns anamnestiskt eller om det funnits ett atypiskt palpitationsfynd som gav misstanke om malignitet framgår inte.

En inflammerad sköldkörtel kan läka ut, och någon be-

handling behöver ofta inte ges. Påbörjas behandling vid autoimmun hypotyreos blir denna livslång, och patienten behöver kontrolleras årligen. En malignitet kräver operation. Även om dessa tilläggsdiagnoser övervägs kan tyroxinbehandling inledas. Att något hesitera kan ändå förklaras om den kliniska bilden är oklar. Ytterligare försening skedde när det från den enhet som gjorde skintigrafien angavs att en spårprovundersökning kunde vara värdefull. Fördröjningen blev ca 3,5 månader från det att TPO-ak analyserats till dess att behandling startats. Det saknas skäl att klandra distriktsläkaren för att han avstod från att behandla när symtom saknades. I det senare skedet skulle behandling ha påbörjats, men en erinran är en hård bedömning.

Det är oroande om HSANs beslut nu tolkas som att patienter med subklinisk hypotyreos alltid ska behandlas. Denna medicineringskräver en del kontroll, och vi vet också att feldosering är vanlig. I studier har mellan 20-50 procent fel dos [24, 25], vilket i sig kan leda till problem, framför allt arytmier. Anekdotiskt har vi det senaste året satt ut tyroxinbehandling som mot bakgrund av SH pågått 3-17 år hos tre patienter som haft problem med infertilitet/menstruationsrubbing, takykardi respektive trötthet. Dessa symtom har nu försvunnit, och patienterna är eutyroida utan substitution.

Subklinisk hypotyreos är ett vanligt förekommande och ibland svårvärderat fynd. Individuell handläggning krävs, där expektans kan vara rimligt i avsaknad av symtom men där risk finns för insjuknande i hypotyreos, en risk som ökar vid förekomst av TPO-ak. Är TSH >10 mU/l har patienten i de allra flesta fall nytta av tyroxin [26]. Påbörjas behandling ska den värderas och omprövas. En förbättrad

patient har glädje av livslång behandling.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Flicka hade klara tecken på Hashimoto-tyreoidit. Information, diagnos och uppföljning brast – adekvat behandling fördröjdes. Läkartidningen. 2007;104:1333-4.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med. 2000;160:526-34.
3. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, mortality in older adults. JAMA. 2006;295:1033-41.
4. Hollowell JG, Staeling NW, Flanders WD, Hannan WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87:489-99.
5. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid. 2002;12: 997-1001.
6. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004;291:228-38.
7. Gharib H, Tuttle M, Baskin J, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: A joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, The American Thyroid Association and The Endocrine Society. Thyroid. 2005;15:24-8.
8. Jorde F, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:145-53.
9. Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial dysfunction and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomised, crossover trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1715-23.
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43:55-68.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>