

BEHANDLING AV HYPOTHYREOSE.

EFFEKT AV

KOMBINASJONSBEHANDLING MED
thyroxin og trijodthyronin.

**5.ÅRSOPPGAVE I STADIUM IV – MEDISINSTUDIET VED
UNIVERSITETET I TROMSØ.**

STUDENT: Laila Haugslett, medisin kull 1997

VEILEDER: Johan Svartberg, overlege i endokrinologi Medisinsk avdeling UNN.

2001 Tromsø

INNHOLDSFORTEGNELSE

| Innhold | Side |
|-----------------|------|
| 0 Resymè | 3 |
| I Introduksjon | 4 |
| II Metoder | 9 |
| III Resultater | 10 |
| IV Diskusjon | 13 |
| V Tabeller | 18 |
| VI Figurer | 21 |
| VII Vedlegg | 23 |
| VIII Referanser | 27 |

0 RESYMÉ

Formålet med oppgaven:

Hypothyreose er en vanlig hormonsykdom, som i hovedsak rammer kvinner. Vanlig behandling er tilskudd av Thyroxin, som bidrar til å normalisere nivåene av stoffskifte hormoner. En del pasienter opplever at de på tross av en normalisering av thyreotropin og thyroxin i blodet, ikke føler seg bra.

Det ble i en periode på 6-18 måneder behandlet 25 pasienter med en kombinasjon av thyroxin og trijodthyronin. I denne 5.års oppgaven ønsket vi å undersøke hvordan disse pasientene har opplevd kombinasjonsbehandlingen.

Grunnleggende framgangsmåte:

Journalene til 25 pasienter som har fått kombinasjonsbehandlingen er gjennomgått. Det er registrert TSH og fritt thyroxin (FT4) hormonnivåer før og etter kombinasjonsbehandlingen. Det er sendt ut et spørreskjema med spørsmål om tilstanden før og etter behandling. Spørreskjema ble sendt ut til 25 pasienter og vi fikk inn 19 svar, hvorav et svar ble forkastet på grunn av manglende opplysninger. Det gir en total svarprosent på 72%. Det er gjort en samlet analyse og vurdering av svarene.

Viktigste funn og hovedkonklusjoner:

Spørreundersøkelsen viser at de fleste pasientene (77,8%), føler seg bedre med kombinasjonsbehandlingen. Men samtidig opplever mange av pasientene at de ikke har det bra, 66,7%, føler seg ikke frisk.

For noen pasienter kan kombinasjonsbehandlingen være et alternativ, men behandlingen kan ikke anbefales generelt. Vi venter på større, randomiserte studier.

KOMBINASJONS BEHANDLING AV HYPOTHYREOSE MED THYROXIN OG TRIJODTHYRONIN

I INTRODUKSJON

Hypothyreose er en vanlig stoffskifte sykdom som i større grad rammer kvinner enn menn. Prevalensen i Norge er 4% hos menn og 11% hos kvinner.(1) Det fins flere årsaker til Hypothyreose. De aller fleste tilfellene skyldes primær hypothyreose, en defekt funksjon av thyroidea kjertelen. (2) (Tabell 1)

Thyroideas follikkelceller produserer 100% av det tyroksin som sirkulerer i blodet, men bare 10-20% av det sirkulerende trijodtyronin. De øvrige 80-90% av trijodtyronin dannes ved monodejodering av tyroksin utenfor thyroidea. Det skjer hovedsakelig i lever og nyrer. I målcellene dejoderes tyroksin og blir til det aktive trijodtyronin. (3)

Thyreoideahormonene virker ved å binde seg til spesifikke kjernereseptorer. (4) Reseptorene har høyest affinitet for trijodtyronin, og på molar basis er trijodtyronin 5-6 ganger mer potent enn tyroksin. Tre ulike typer av thyroideahormonreseptorer 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 thyroideahormonene. (3)

Thyroideahormonreseptorene er transkripsjonsfaktorer som binder til regulatoriske områder på målgenene. Når trijodtyronin binder seg til reseptorene, fører det til en endret mRNA syntese og deretter til endret proteinsyntese, slik formidles thyroideahormonenes cellulære virkninger. (3) (figur 1) Disse cellulære virkningene består hovedsaklig av økt oksygen forbruk, varmeproduksjon og metabolisme. (Tabell 2)

Normal thyroidea produksjon og utskillelse er også nødvendig for normal vekst. (5)

Ved en defekt i thyroidea, som fører til hypothyreose, vil symptomer og plager være forbundet med lav metabolisme. De somatiske symptomer på klinisk hypothyreose er blant annet asteni, kuldefølelse, obstipasjon, heshet, langsom puls, muskelsmerter og hyperkolesterolemi. Hypothyreose i uttalt form kan gi spesifikke forandringer i huden, såkalt myxødem. (Tabell 3)

De psykiatriske symptomer inkluderer: depressive symptomer, hukommelsesproblemer, apati, taushet, sosial tilbaketrekning, tap av interesse for det som vanligvis interesserer pasienten og treghet i funksjon. (6)

Subjektive psykiatriske symptomer kan rapporteres av pasienten selv og evalueres med et "mood score", via et skjema som pasientene selv fyller ut med tanke på humør og tristhet.

Diagnostikk og behandling av primær hypothyreose er vanligvis enkel. Kombinasjonen av forhøyet serumkonsentrasjon av thyroideastimulerende hormon (TSH) og for lavt nivå av fritt tyroksin (FT4) er tilstrekkelig for diagnosen primær hypothyreose. Tilstanden behandles med substitusjon av tyroksin og dosen justeres til TSH-konsentrasjonen befinner seg i normalområdet. Det er viktig å huske at etter doseendring, går det 6-12 uker før TSH-nivået i blodet reflekterer den nye L-tyroksindoseendringen. (3)

I dag er det internasjonal enighet om at pasienter med hypothyreose primært skal behandles med syntetisk levotyroksin natrium (L-tyroksin). (7, 8, 9) Bakgrunnen for dette er at:

- 80-90% av trijodtyroninet i sirkulasjonen dannes ved deiodering av tyroksin i lever og andre vev.
- Deiodering 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, noe som fører til bedre compliance.

Et lite antall pasienter som får normalt behandlings opplegg opplever imidlertid at de ikke blir bra, de føler seg fortsatt trøtte og slitne. En del klager også over konsentrasjonsproblemer. Hormonnivåene ligger ofte innenfor et normalt referanseområde.

For TSH 0,20-4,00 mIU/l, og for FT4 ligger referanseområdet mellom 9 – 26 pmol/L. (10) Hormonnivåene i blodet vil derfor sjelden alene indikere behov for økt substitusjon med thyroxin. Mange av disse pasientene har antakelig en noe for lavt substitusjonsdose.

Om man ser på TSH-verdiene hos en gruppe normale eutyreote mennesker, har de fleste TSH-nivå rundt 1,0mIU/l og det anbefales derfor at pasientene bør ha et TSH-nivå under 1,0. Først da er de optimalt behandlet. (3) Mange leger er nok fornøyd så lenge pasientens verdi ligger innenfor referanseområdet. Dette kan medføre at pasientene får for lave doser thyroxin, utfra deres personlige normalområde.

Flere pasienter blir symptomfrie når man justerer opp thyroxindosen, men en står igjen med en liten gruppe pasienter som på tross av optimal behandling ikke kjenner seg helt bra.

I New England Journal of Medicine (NEJM), 1999, publiserte Bunevicius et al en placebokontrollert dobbelt blind crossover studie. I studien hadde man undersøkt 33 pasienter med hypothyreose, 31 kvinner og 2 menn. Pasientene ble delt i to grupper, der den ene gruppen fortsatte med sin thyroxinbehandling og den andre fikk minsket sin thyroxin dose med 50 mikrogram og erstattet den med 12,5 mikrogram trijodthyronin. Hver pasient ble studert i to fem-ukers perioder. Etter 5 uker ble behandlingen byttet mellom gruppene. Legemiddelet ble gitt på en slik måte at verken pasientene eller legene visste hvilken behandling de fikk. Pasientene gjennomgikk diverse kognitive, nevrofysiologiske og nevropsykologiske tester i tillegg til serumprøver.

Kort sagt fant man at når pasientene fikk kombinasjonsbehandlingen, hadde de også bedre resultater på visse kognitive og nevropsykologiske parametre, framfor alt var det "mood score" som ble bedre. Pasientene opplevde selv at de hadde det bedre og 20 av 33 foretrakk kombinasjonsbehandlingen. (11)

Studien vakte en del oppmerksomhet, kanskje nettopp fordi den ble publisert i NEJM. Men den hadde på tross av dette noen klare svakheter. Studien er liten, og med kun to menn og 31 kvinner ville eventuelle kjønnsforskjeller ikke komme frem. De to mennene utgjør bare en liten prosentdel av en liten pasientmassen, men vil likevel kunne påvirke resultatene. Studien pågikk over meget kort tid og en vet at det tar lang tid for kroppen å stabilisere en forandring av thyroxin dosen, (ca 2 mnd). Det er derfor ikke helt sikkert at pasientene etter en fem-ukes periode med behandling hadde et stabilt hormon nivå.

Kombinasjonsgruppen hadde et litt lavere TSH, noe som tyder på et totalt høyere hormon nivå. Forskjellen var ikke signifikant når det gjaldt TSH, men SHBG nivået var derimot signifikant forøkt i kombinasjonsgruppen hvilket entydig taler for at kombinasjonsgruppen hadde en total høyere hormon dose. SHBG (sex hormone binding globulin) er et betaglobulin i serum som binder seg til og fører med seg testosteron eller østrogen i sirkulasjonen og frigjør dem i ulike vev. Betaglobulinet øker ved cirrose, overproduksjon av thyroxin og østrogen. (12) SHBG stiger ved hyperthyreose og er nedsatt ved hypothyreose. (13)

Dette er en viktig anmerkning, ettersom man da kan spekulere i om det var doseøkningen som gjorde at pasientene kjente seg bedre. Selv om det således finnes svakheter i studien, så er den fremdeles interessant og forhåpentligvis fører den til nye, større og bedre studier.

Kombinasjonsbehandling med tyroksin og trijodtyronin (Thyroxin og Liothyronin) er de siste årene blitt mye etterspurt i Norge. Sannsynligvis mye på grunn av resultatene i Bunevicius og medarbeideres studie. Kombinasjonsbehandling med tyroksin og trijodtyronin er fremdeles på forsøksstadiet, og det er et klart behov for større kliniske studier før dette kan anbefales generelt. (14) Dette er særlig fordi behandling med trijodtyronin kan gi en del bivirkninger. Trijodtyronin har kortere halveringstid og absorberes raskt og kan gi plagsom hjertebank, varmfølelse og svetting en times tid etter tablett inntaket. Man burde derfor hatt en trijodtyronintablett av depotype, slik at stoffet ble frigjort langsomt fra tablettmatriks. (3)

Som nevnt innledningsvis vet man at en frisk thyroidea utskiller cirka 80% thyroxin og 20% trijodthyronin. Vi vet at T4 omdannes ved deiodering til T3, som siden aktiverer den intracellulære thyroideahormon receptoren.

Man kan spørre seg hvorfor en frisk thyroidea produserer T3 om det ikke har en direkte metabolsk konsekvens, men til det fins det ingen sikre svar.

På endokrinologisk seksjon, UNN, har man fra 2000 behandlet et antall pasienter med kombinasjonsbehandling. Vi vil nå få deres synspunkter på behandlingen, effekter og symptomreduksjon.

II METODE

Vi har i denne undersøkelsen tatt utgangspunkt i 25 pasienter med lavt stoffskifte som på tross av behandling og normalisering av stoffskiftet ikke følte seg bra. Disse pasientene har i en periode på mellom 6-18 måneder fått behandling med en kombinasjon av Thyroxin og Trijodthyronin.

I denne undersøkelsen ønsket vi å få vite mer om hvordan disse pasientene hadde opplevd kombinasjonsbehandlingen. Vi ønsket å finne ut hvordan pasientenes subjektive opplevelse av behandlingen hadde vært. Således håpet vi å kunne vurdere om kombinasjonsbehandlingen skal fortsette å være et tilbud til pasienter lik denne gruppen.

For å finne ut hvordan pasientene har opplevd behandlingen, sendte vi ut et spørreskjema til de 25 pasientene som har prøvd kombinasjonsbehandling. Spørreskjemaet var todelt, den første siden inneholdt 13 spørsmål om symptomer etter kombinasjonsbehandling. Her kunne de krysse av for forverring, uforandret, bedring eller uaktuelt. Det andre siden inneholdt 8 spørsmål, blant annet om medisindoser og persondata. (se vedlegg)

Vi har også gjennomgått journalene og registrert TSH og FT4 nivåene før og etter kombinasjonsbehandlingen. Ved beregning av stoffskifte nivå før og etter har vi brukt Students t-test, med signifikansnivå mindre enn 0,05.

Vi har så sett på resultatene samlet, og prøvd å gjøre en vurdering og diskutert resultatet. Vi har sammenliknet resultatene av hormonnivåene før og etter kombinasjonsbehandling for å se om det er en signifikant forskjell. Tanken med behandlingen har ikke vært å øke dosen thyroidea hormon, men å forandre sammensetningen.

III RESULTATER

Vi sendte ut 25 skjema. Av disse fikk vi 19 tilbake. Ett av disse 19 var ikke utfylt fordi pasienten kun i kort tid hadde mottatt kombinasjonsbehandlingen. Dette vil si at totalt 18 pasienter er grunnlag for våre resultater og vurderinger. Vi har således fått 72% av spørreskjemaene utfylt tilbake.

Vi har samlet resultatene fra de 18 besvarte spørreskjemaene i tabeller.

Beskrivelse av gruppen:

17 av de 18 som vi har mottatt svar fra er kvinner. Aldersspredningen er fra 33 til 58 år, dette gir en gjennomsnittsalder på 44 år.

De fleste i undersøkelsen, 89%, er gift, 5,6% lever i samboerskap og 5,6% er enslige.

Flertallet, 89% har barn. I gjennomsnitt 2,7 barn hver. 11,1% er barnløse.

Over halvparten av pasientene, 55,6%, har høyere utdanning, 33,3% har videregående utdanning og 11% har kun grunnskole. (Tabell 4)

Flertallet, (67% mot 33%) følte seg ikke frisk.

56% var i arbeid for tiden, mens 44,4% var helt eller delvis sykemeldt fra sitt arbeid. Hele 28% rapporterer at de er sykemeldt på grunn av sin hypothyreose og 17% sier de er sykemeldt av andre årsaker.

Dette vil si at av de som er sykemeldt er nesten to tredjedeler, 62,5%, sykemeldt på grunn av sin hypothyreose. (Tabell 5) (Figur 2)

Behandling av stoffskiftet:

Pasientene brukte i gjennomsnitt 0,11mg Thyroxin-Natrium. Her varierer dosene fra et minimum på 0,05 til 0,2mg på det meste.

For Liothyronindosen er gjennomsnittsdosene på 14 mikrogram. (variasjon 10 –30 mikrogram). De fleste (10/18) har imidlertid en daglig dose Liothyronin på 10 mikrogram.

Fritt T4 synker som forventet ved kombinasjonsbehandlingen, $p < 0,001$.

TSH er uforandret , $p = 0,445$.

Symptomer:

Pasientene ble spurt om symptomforandringer. Her varierte svar alternativene fra verre, uendret, bedre eller uaktuelt.

Svarene ble samlet i tabell og deler i et søylediagram. (Tabell 6) (Figur 3)

De fleste (78 %) i undersøkelsen, følte seg bedre etter kombinasjonsbehandlingen, mens 11% rapporterte forverring

Det symptomet flest har hatt bedring av er frysetendens/kuldeintoleranse. Der svarte over halvparten, 55,6% av de spurte, at de hadde en bedring etter behandling med både thyroxin og Liothyronin. På frysetendens/kuldeintoleranse har 11% hatt forverring og 28% har ingen endring.

Søvnproblemer er vanlig også hos euthyreote i perioder med mye stress og ved depresjoner. En stor andel av pasientene i vår undersøkelse har søvnproblemer. Hele 78%, har ikke merket noen endring på sitt søvnproblem under kombinasjon av thyroxin og liothyronin. De har stadig et søvnproblem de sliter med. Det er ingen som har fått større søvnproblemer etter kombinasjonsbehandlingen. Søvnproblemene har bedret seg for 11%, og for 11% har dette vært et uaktuelt problem, det vil si at de ikke sliter med søvn verken før eller etter kombinasjonsbehandlingen.

Et annet vanlig problem for de som har hypothyreose er at de føler seg trett og slitne. På spørsmålet om tretthet som ikke kan hviles bort har 50% blitt bedre. 39% føler seg fremdeles trett og 11% mer trett etter kombinasjonsbehandlingen.

På spørsmål om depresjon/tristhet svarer 39% at de har blitt bedre, 39% rapporterer ingen endring. 17% har blitt mer deprimert og for 5,6% er dette et uaktuelt tema.

En del av pasientene rapporterer forverring på en rekke symptomer. Generelt ser en at det er flere som har en bedring enn forverring på de aller fleste symptomene. Men på spørsmålet om vektøkning på tross av redusert appetitt ser en et unntak. Her har faktisk flere, 11%, en forverring og går opp i vekt på tross av redusert appetitt ved kombinasjonsbehandlingen mot 5,6% som har hatt en bedring, mens 50% ikke har opplevd noen endring.

For mange av symptomene rapporterer pasientene uendrete forhold under kombinasjonsbehandlingen. Det vil si at de verken har hatt bedring eller forverring.

IV DISKUSJON

Vår undersøkelse har svakheter. Hensikten har vært å finne ut hvordan *pasientene* har opplevd en annen type behandling enn den tradisjonelle. Vi ville også prøve å finne ut mer om hvilke type pasienter som ikke blir helt bra med tradisjonell behandling. Undersøkelsen er ikke placebo kontrollert og i tillegg er det få pasienter med i undersøkelsen. Vi mener imidlertid at selv en enkel spørreundersøkelse kan gi oss verdifull informasjon og hjelp til å vurdere om en skal fortsette å tilby pasienter kombinasjonsbehandlingen.

Pasientene i gruppen er spesielle, med tanke på at de etter normalisering av stoffskifte hormonene i blodet, fremdeles ikke har følt seg friske. De har derfor tatt kontakt med sykehuset og fått tilbud om kombinasjonsbehandlingen.

Under vil vi diskutere mulige årsaker til at disse pasientene ikke har vært fornøyd med tradisjonell behandling.

Spørreskjemaet inneholdt spørsmål om symptomer som en kan ha ved hypothyreose. Mange av symptomene er imidlertid uspesifikke og kan ramme mennesker ved andre sykdommer og tilstander. Dårlig søvn rammer mennesker med depresjoner, stress, fibromyalgi og andre smertetilstander. Det kan også være mange årsaker til at pasientene føler seg slitne; stress, utbrenthet og annen sykdom. Pasientene har kun fylt inn om de er verre, uendret, bedre eller om spørsmålet er uaktuelt. Det var ingen gradering av hvert enkelt symptom og en vet derfor ikke hvor plagsomme de aktuelle symptomene er for den aktuelle pasient. Vi har ikke bedt pasientene liste opp hvilke plager de ellers har eller om de har andre sykdommer som kan gi andre eller lignende plager.

Man får imidlertid en oversikt over hva de fleste i gruppen har hatt bedring eller forverring av. Undersøkelsen gir også en pekepinn på hvordan pasientene generelt har det. Vi får også et inntrykk av at de fleste pasientene har funnet kombinasjonsbehandlingen bedre enn den tradisjonelle.

Det var interessant å se at flertallet i undersøkelsen har blitt bedre med kombinasjons -
behandlingen. På tross av dette føler svært mange av pasientene seg ikke frisk. Man kan
spørre seg om noen pasienter kan ha en annen sykdom, som for eksempel depresjon som
årsak til sine plager og forskjellige symptomer.

Pasientene kan også være fornøyd med å få en diagnose som forklarer hvorfor de har plager,
samt at legen har tatt dem på alvor og prøvd noe nytt.

At så mange føler en bedring med kombinasjonsbehandlingen kan være placeboeffekt. Det at
de får prøve en annen type behandling gir et håp og derfor en følelse av bedring.

Det er verdt å bemerke at noen pasienter har opplevd en forverring på noen av symptomene,
dette taler kanskje mot placeboeffekten hos de andre, men kan også skyldes et motsatt
moment, nocebo effekten, hos disse .

Compliance; At TSH nivået er likt både ved tradisjonell behandling og ved
kombinasjonsbehandlingen, samt at FT4 er høyere før enn etter kombinasjonsbehandlingen
viser at pasientene har brukt den ordinerte kombinasjonen av Thyroxin og Liothyroning.

I undersøkelsen er det flest kvinner. Flertallet har høyere utdanning og barn. Man vet at de fleste mødre er dobbeltarbeidende, de skal i tillegg til jobb ta seg av både barn og hjem. Med en belastende, slitsom jobb og store krav, kan dette føre til utbrenthet og stress, dette er tilstander en vet kan gi en rekke plager lik ved lavt stoffskifte.

Kvinner rammes oftere enn menn av autoimmune sykdommer og de som har en autoimmunsykdom får oftere andre. For eksempel kan revmatiske sykdommer gi plager fra muskel/skjelett systemet som kan forveksles med lignende plager ved hypothyreose. (15) En har også trodd at kvinner oftere enn menn rammes av affektive lidelser, som depresjoner. Nå tror en imidlertid at kvinner har et annet symptombilde enn menn (som blir aggressive ved depresjon). (16) Utbrenthet kan sees på som en depresjonsvariant. Depresjoner gir svært mange symptomer som en også kan få ved lavt stoffskifte.

Det er mulig at personer med høyere utdanning ha større krav til medisinsk behandling og samtidig har de kanskje satt seg inn i forskjellige behandlingsalternativer. Dette kan være årsaken til at de, og ikke andre pasienter med samme plager, har fått et tilbud eller bedt om kombinasjonsbehandlingen.

89% av pasientene i undersøkelsen har barn og de fleste er kvinner. Man vet at graviditet og fødsler er en belastning på kroppen. En rekke hormoner endres. TSH kan være lett økt. Kortisol og aldosteron øker. Kortisolbindende globulin er økt, likeså den frie kortisolfraksjonen. ACTH er også økt. (17) Disse i tillegg til andre "graviditets" hormoner. Stoffskifte sykdommer har ofte sin debut i denne forbindelse, i form av post partum thyreoditt. Mulig kan gjennomgått svangerskap være en årsak til at flere kvinner enn menn rammes av sykdommen.

Gjennomsnittsalderen til de i undersøkelsen er 44 år. Flere av kvinnene i undersøkelsen kan være i starten eller i menopause. En vet at overgangsalderen kan gi endringer i hormonnivået, østrogenproduksjonen avtar blant annet. Ikke sjelden får kvinnene ulike plager som hetetokter og tørre vaginalslimhinner. En rekke andre symptomer, vesentlig psykiske, har vært satt i forbindelse med klimakteriet, det gjelder først og fremst depresjon, men også søvnløshet, labilitet, og nedsatt konsentrasjonsevne. (17)

Plagene kan tolkes til å være relatert til et stoffskifte som egentlig er godt nok behandlet. Dette ble spontant kommentert på et av spørreskjemaene og pasienten reflekterte selv over hva som egentlig ga opphav til symptomene.

Vi har ikke sett på årsakene til at pasientene har hypothyreose. Man vet at kvinner som har hatt cancer mammae har fått stråling som har påført dem hypothyreose. (14)

Man kan derfor ikke utelukke at våre pasienter har tilleggssykdommer, som for eksempel cancer, som gir symptomer som tolkes som primært lavt stoffskifte.

I tillegg er det mulig at pasientene har andre sykdommer som behandles med medisiner. De fleste medisiner har bivirkninger. Disse kan mistolkes som stoffskifte plager og det er mulig at medisinerne virker inn på stoffskiftet. Vi vet ikke om noen bruker antidepressiva fordi de har fått depresjon som diagnose i tillegg til hypothyreose.

Minst 78% av pasientene som har fått kombinasjonsbehandlingen sliter med søvnproblemer. Søvnproblemer er et uspesifikt funn, som kan sees ved mange tilstander. Søvnproblemer er utbredt i befolkningen. Man regner med at en tredel av alle mennesker i perioder plages av søvnvansker og at cirka 10% lider av kronisk insomni. (18) Rapporteringen er subjektiv, og man vet ikke om pasientene har mer\mindre søvn eller når vanskene opptrer. Det er mange årsaker til dårlig søvn; endret søvnmønster ved økende alder, tidlig oppvåkning ved depresjon, nattlig oppvåkning ved smerter fra overbelastede ledd, nattlige svette tokter ved overgangs alderen, nattsmerter ved fibromyalgi og ulike former for stress. (17, 19)

44,4% av pasientene er helt eller delvis sykemeldt. 28% svarer at de er sykemeldt pga sin hypothyreose. Dette vil si at av de som er sykemeldt er altså 62,5% sykemeldt pga sin hypothyreose. Dette viser at tilstanden har et samfunnsøkonomisk aspekt. Det ville lønne seg å se på flere metoder for å behandle disse pasientene slik at de kunne forbli i arbeid.

Andre metoder for å få disse pasientene til å føle seg bedre kunne også prøves. Noen forteller at de følte seg bedre når de la om kostholdet. Det er mulig at en omlegging av kosthold og økt aktivitetsnivå ville bedre symptomene i større grad enn en endring av den medisinske behandlingen. Effekten av fysisk aktivitet er godt dokumentert ved milde til moderate former for depresjon og ved kronisk tretthetssyndrom. Når et så enkelt, billig og lett tilgjengelig tiltak er effektivt i behandling og forebygging av psykiske lidelser, kan dette være viktig for behandling av også andre sykdommer. (20) Man kan tenke seg at psykososial veiledning med reduserte krav fra jobb og hjem også kunne ha god effekt.

Det er oppløftende at selv om mange av pasientene ikke føler seg frisk så er de tross alt i arbeid. Dette tyder på at pasientene har en del ressurser som vi ikke har undersøkt nærmere.

Flertallet i undersøkelsen følte seg bedre med kombinasjonsbehandlingen. Man vet imidlertid ikke årsaken til dette. Mulig kan det være en placeboeffekt, men det at noen rapporterte negative effekter skulle kunne tilsi reelle forandringer.

På tross av at så mange følte seg bedre, føler 68% seg ikke frisk. Man kan stille flere spørsmål rundt dette. Bli man ikke helt frisk av en hypothyreose, eller er det andre sykdommer/tilstander som er årsaken til plagene. Kan det være slik at pasienter også med andre lidelser kan rapportere bedring uten å føle seg helt frisk, at vår undersøkelse har fanget opp noe som er blitt oversett: brukernes vurdering av deres helse tilstand. Kan våre pasientene stille for høye krav til helse og velvære?

Svarene på spørsmålene våre kan tyde på at det er noe i Bunevicius og kollegenes studie. Resultatene viser at det er grunnlag for å utføre større, lengre og nyere studier.

For noen pasienter kan kombinasjonsbehandlingen være et alternativ, men behandlingen kan ikke anbefales generelt.

V TABELLER

Tabell 1

Årsaker til Primær hypothyreose hos voksne:

- Autoimmun tyreoiditt (Hashimotos tyreoiditt).
- ¹³¹I-behandling av hyperthyreose.
- Tyreoidektomi for hyperthyreose eller tumor.
- Medikamentell behandling av hyperthyreose.
- Post partum-tyreoiditt (forbigående hos 60 – 70%).
- Medikamenter (litium, amiodaron, jod).
- Sentral hypothyreose (hypofysær eller hypotalamisk)
- Subakutt tyreoiditt.
- Jodmangel.
- Generalisert thyreoideahormonresistens.

(referanse; 3)

Tabell 2

Fysiologiske effekter av thyroidea hormoner:

| Mål vev | Effekt | Mekanisme |
|---------------|------------------------|--|
| Hjertet | Kronotrop | Øker antall og affinitet til beta – adrenerge receptorer. |
| | Inotrop | Forsterker responsene til sirkulerende katekolaminer. Øker andelen av alfa myosin tung kjede (med høyere ATPase aktivitet) |
| Fett | Katabol | Stimulerer lipolyse |
| Muskel | Katabol | Øker protein nedbrytelse |
| Bein | Utvikling og metabolsk | Gir normal vekst og skjelett utvikling; akselererer bein "turnover". |
| Nervesystemet | Utvikling | Gir normal hjerneutvikling |
| Tarmer | Metabolsk | Øker hastigheten til karbohydrat absorpsjonen. |
| Lipoprotein | Metabolsk | Stimulerer dannelsen av LDL- receptorer. |
| Andre | Kalorigen | Stimulerer oksygen forbruket hos metabolsk aktive vev (unntak; voksen hjerne, testis, uterus, lymfeknuter, milten, anteriore hypofyse). Øker metabolsk hastighet. |

(Pathophysiology of Disease; McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD, third edition, 1999)

Tabell 3

Kliniske tegn på hypothyreose:

| | |
|--|---|
| Generelle | Hematologiske |
| • Trøtthet, somnolens | • Makrocytose |
| • Vektøkning | • Anemi |
| • Kuldeintoleranse | - Jernmangel (pre-menopausale kvinner) |
| • Heshet | - Normochrome |
| • Struma | - Pærnisøs |
| | |
| Kardiorespiratoriske | Dermatologiske |
| • Bradykardi, hypertensjon, angina, hjertesvikt* | • Tørr, flassende hud og hår, alopecia |
| • Xantelasmer | • Lilla lepper og ”malar flush”, carotenaemia |
| • Perikardiell og pleural effusjon* | • Vitiligo |
| | Erythema ab igne (Granny’s tartan) |
| | Myxødem |
| Nevromuskulære | |
| • Verk og smerter, muskelstivhet | Reproduktive |
| • Forsinket relaksasjon av senerereflekser | • Menorrhagia |
| • Carpal tunnel syndrom, døvhets | • Infertilitet |
| • Depresjoner, psykoser* | • Galactorrhoea* |
| • Cerebellar ataxi* | • Impotens* |
| • Myotoni* | |
| | Gastrointestinale |
| | • Obstipasjon |
| | • Ileus* |
| | • Ascites* |

*sjeldne, men anerkjente tegn. (Davidson’s Principles and Practice of Medicine, Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA, eighteenth edition,1999)

Tabell 4

Gruppebeskrivelse.

Andel svar er ført opp prosentvis, antall i klammer ().

| | | | | |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Kjønn | 94,4% kvinner (17) | 5,5% menn (1) | | |
| Sivilstatus | Gift 88,9% (16) | Ugift 5,6% (1) | Samboer 5,6% (1) | |
| Utdanning | Grunnskole 11,1% (2) | Videregående 33,3% (6) | Høyere 55,6% (10) | |
| Antall barn | Ingen barn 11,1% (2) | 1 barn 22,2% (4) | 2 barn 22,2% (4) | 3 eller flere barn 44,5% (8) |

Tabell 5

Generell helsetilstand.

Andel svar er ført opp prosentvis, samt som antall i klammer. De som er delvis sykemeldt er ført om sammen med de som ikke er i arbeid.

| | | |
|--|--------------|----------------|
| Føler du deg generelt frisk? | Ja 33,3% (6) | Nei 66,7% (12) |
| Delvis/helt sykemeldt? | Ja 44,4% (8) | Nei 55,6 (10) |
| Om du er sykemeldt, er årsaken din hypothyreose? | Ja 27,8% (5) | Nei 16,7 (3) |

Tabell 6

Symptomer.

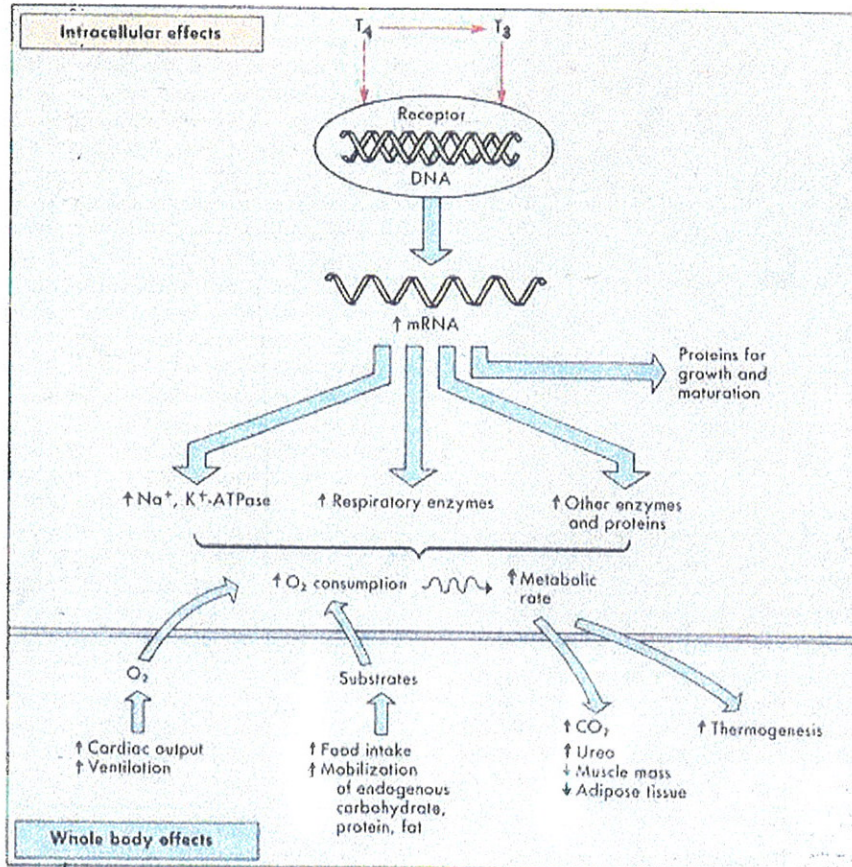
Andel svar er ført opp prosentvis, antall i klammer ().

| Symptomer: | Verre | Uendret | Bedre | Uaktuelt |
|---|-----------|------------|------------|-----------|
| Hvordan føler du deg generelt etter T3/T4-behandlingen? | 11,1% (2) | 11,1% (2) | 77,8% (14) | |
| Konsentrasjonsproblemer? | 16,7% (3) | 38,9% (7) | 38,9% (7) | 5,6% (1) |
| Problemer med hukommelsen? | 16,7% (3) | 50,0% (9) | 27,8% (5) | 5,6% (1) |
| Problemer med å fullføre en tankerekke? | 16,7% (3) | 38,9% (7) | 38,9% (7) | 5,6% (1) |
| Følelsen av å være lettstresset? | 16,7% (3) | 38,9% (7) | 38,9% (7) | 5,6% (1) |
| Problemer med stemmen, f.eks heshet? | | 55,6% (10) | 16,7% (3) | 27,8% (5) |
| Søvnproblemer av en eller annen type? | | 77,8% (14) | 11,1% (2) | 11,1% (2) |
| Tretthet som ikke kan hviles bort? | 11,1% (2) | 38,9% (7) | 50,0% (9) | |
| Har du hatt vektøkning på tross av nedsatt appetitt? | 11,1% (2) | 50,0% (9) | 5,6% (1) | 33,3% (6) |
| Frysetendens, kuldeintoleranse? | 5,6% (1) | 27,8% (5) | 55,6% (10) | 11,1% (2) |
| Muskel-/leddsmerter? | 5,6% (1) | 50,0% (9) | 44,4% (8) | |
| Humørsvingninger? | 11,1% (2) | 38,9% (7) | 44,4% (8) | 5,6% (1) |
| Unormalt trist eller deprimert? | 16,7% (3) | 38,9% (7) | 38,9% (7) | 5,6% (1) |

VI FIGURER

Figur 1

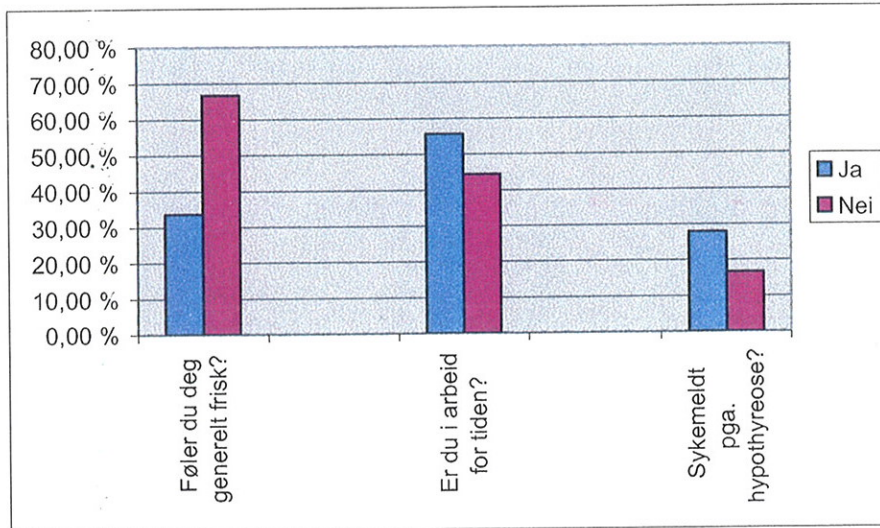
Oversikts skjema over thyroidea hormon effektene. Den øvre delen representerer intracellulære aktivitet; nedre del viser effekt på hele kroppen.



(Berne RB, Levy MN. Principles of Physiology. Second edition, 1996.)

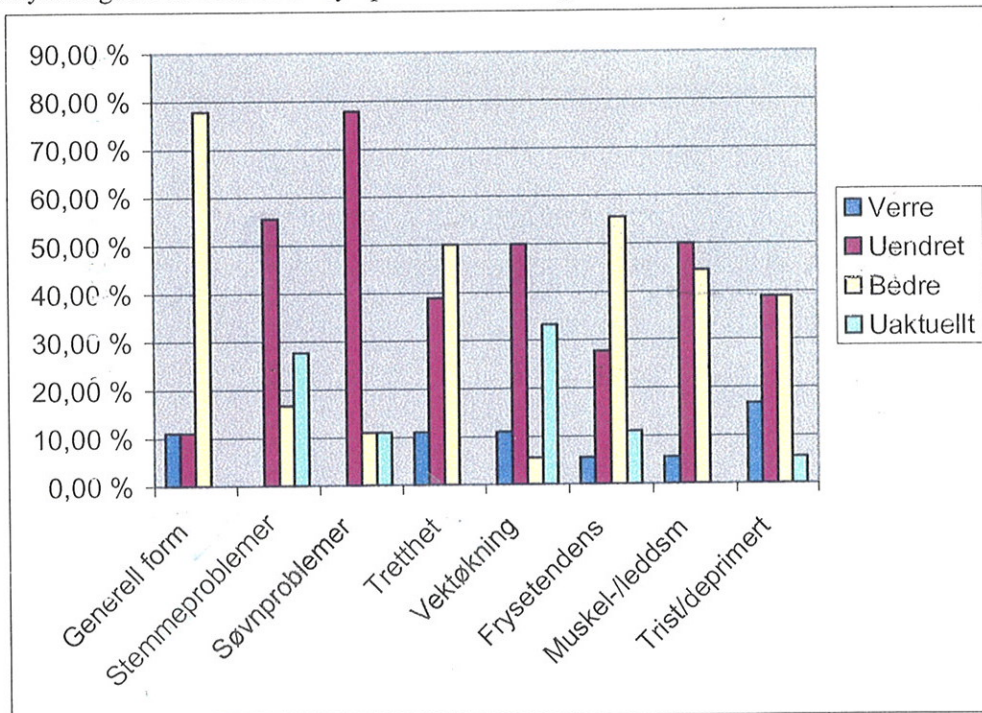
Figur 2

Søylediagram over spørsmål om pasientene føler seg frisk|, delvis/helt sykemeldt og om årsak til sykemelding er hypothyreose.



Figur 3

Søylediagram over noen av symptomene. Andel pasienter i %.



VII VEDLEGG

Vedlegg 1; Spørreskjema delt ut til pasientene som var med i undersøkelsen.

Vedlegg 2; Forespørsel til pasientene om å delta i undersøkelsen.

Spørreskjema til undersøkelsen: ”Behandling av hypothyreose. Effekt av kombinasjonsbehandling med T3”

Vær så snill å angi hvordan følgende symptomer er etter kombinasjonsbehandling. Dette gjør du ved å krysse av i ruten som passer best for deg.....

| | Verre | Uendret | Bedre | Uaktuelt |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1) Hvordan føler du deg generelt etter kombinasjonsbehandlingen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2) Konsentrasjonsproblemer? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3) Problemer med hukommelsen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4) Problemer med å fullføre en tankerekke? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5) Følelse av å være lettstresset? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6) Problemer med stemmen, for eksempel heshet? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7) Søvnproblemer av en eller annen type? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8) Tretthet som ikke kan hviles bort, for eksempel følelse av tomme batterier? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9) Har du hatt vektøkning på tross av nedsatt appetitt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10) Frysetendens, kuldeintoleranse? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11) Muskelsmerter eller leddsmerter? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12) Humørsvingninger? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13) Unormalt trist eller deprimeret? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Spørsmålene under besvares ved å fylle ut eller ved å sette ring rundt passende svar.

- 1) Hvilken medisindose tar du? Thyroxin-Natrium.....mg,
.....mikrogram. og/eller Liothyronin
- 2) Føler du deg generelt frisk? Ja / Nei
- 3) Er du i arbeid for tiden Ja / Nei
- 4) Om du er sykemeldt, er årsaken din hypothyreose? Ja / Nei
- 5) Sivilstatus? Gift/Ugift/ Samboer
- 6) Antall barn?
- 7) Hvilket yrke har du?
- 8) Utdanning? Grunnskole/Videregående/Høyere.

Forespørsel om å delta i undersøkelsen; ” Behandling av hypothyreose. Effekt av kombinasjonsbehandling med T3”.

Dette forsøket inngår i 5. årsoppgaven til student Laila Haugslett ved medisinsk embetsstudie i Tromsø, med overlege Johan Svartberg, Medisinsk avdeling, som veileder.

Hypothyreose (lavt stoffskifte) er en vanlig hormonsykdom, med stor overvekt av kvinner. Vanlig behandling har vært tilskudd av Thyroxin. En del pasienter opplever at de på tross av normalisering av stoffskiftet ikke føler seg helt bra.

Du har vært pasient ved Medisinsk Poliklinikk., RiTø (UNN), og er plukket ut til å være med i undersøkelsen fordi du får kombinasjonsbehandling av din Hypothyreose. Det vil si at du i tillegg til Thyroxin også får tilskudd av Liothyronin. I denne forbindelse ønsker vi å finne ut hvordan du som får/har fått denne kombinasjonsbehandlingen har opplevd det og hvordan du har det nå. Alle som har hypothyreose og får/har fått kombinasjonsbehandling ved UNN (RiTø) vil motta denne forespørselen i posten.

Undersøkelsen består blant annet av et spørreskjema som ligger vedlagt, og som vi håper du kan være så snill å fylle ut. Utfylt skjema legges i vedlagte frankerte konvolutt og kan leveres på medisinsk poliklinikk eller postlegges.

I tillegg til spørreskjemaet vil vi også kontrollere dine tidligere stoffskifteprøver. Du trenger altså ikke ta nye blodprøver for denne undersøkelsen. Blodprøvene dine vil få samme nummer som spørreskjemaet. På denne måten vil vi kunne sammenligne spørreskjemaet med blodprøvene, uten å vite din identitet. Dette gjør undersøkelsen anonym.

Det er frivillig å delta i dette forsøket. Hvis du besvarer og sender oss spørreskjemaet, tolker vi det som samtykke til deltagelse i studien. Dersom du ikke ønsker å delta vil det ikke få noen betydning for videre oppfølging på Med. Pol.. Vi håper å motta din besvarelse så raskt som mulig.

Med ønske om God Påske, vennlig hilsen

Johan Svartberg, overlege UNN

Laila Haugslett, stud. Med.

VIII REFERANSER

1. Bjørø T, Holmen J, Krüger O, Midthjell 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.
2. Husebye E. Hypothyreose. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 9, 2002; 122
3. Haug E. Behandling av hypothyreose. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122:935-7.
4. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1993;331:847-53.
5. B. R. Mackenna, R. Callander, *Illustrated Physiology*, sixth edition 1997.
6. Malt U. F., Årslund D. og Lund A. *Biologisk Psykiatri*, Universitetsforlaget 1999
7. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357:619-24.
8. Oppenheimer JH, Braverman LE, Toft A, Jackson IM, Ladenson PW. Thyroid hormone treatment: what and when? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2873-83.
9. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:377-99.
10. Tabell fra Klinisk kjemisk avdeling, UNN.
11. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ jr. Effects of thyroxin as compared with thyroxin plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-9.
12. Samlagets Norsk medisinsk ordbok. 5. utgåva, 1998.
13. Stokke O. *Klinisk Biokjemi og fysiologi*. Universitetsforlaget AS 1997.
14. Norheim I, Thorsby A. Hypothyreose-mangfoldig klinisk bilde. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 9, 2002; 122:932-4.
15. Gran JT. Hvorfor henvises pasienter til revmatologisk poliklinikk? *Tidsskr Nor Lægeforen* nr.19, 2001;121:2294-6
16. Salloum IM, Daley DC, Thase ME. *Male Depression, Alcoholism and Violence*. Martin Dunitz Ltd 2000.
17. Bergsjø P, Maltau PM, Molne K, Nesheim BI. *Gynekologi*. Universitetsforlaget AS, 1990.
18. Roness A. Søvnvansker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120:547.
19. Wigert SH. Fibromyalgi – en oppdatering. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr 13, 2002, 122: 1300-4.

Tabeller og figurer:

Tabell 2;

McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF, Lange JD. *Pathophysiology of Disease*. Third edition, 1999.

Tabell 3;

Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Eighteenth edition, 1999.

Figur 1;

Berne RB, Levy MN. *Principles of Physiology*. Second edition, 1996.

