

■ KÄTTÄ PIDEMPÄÄ

MATTI J. VÄLIMÄKI
 professori, ylilääkäri
 HYKS, Meilahden sairaala,
 endokrinologian klinikka
 matti.valimaki@hus.fi

Hypotyreoosin hoito – useimmiten helppoa, joskus vaikeaa

- Kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidetaan tyroksiinilla, jonka annosta säädetään potilaan vointia ja laboratorioarvoja seuraten. Kontrollitutkimuksia ei kuitenkaan pidä tehdä liian tiheästi, sillä annosmuutoksen vaikutus vie aina jonkin aikaa.
- Lukuisat lääkkeet voivat lisätä tyroksiinin tarvetta. Hoidossa voi olla myös muita karikoita.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavia on Suomessa noin 90 000. Useimmilla heistä on kilpirauhasperäinen eli primaarinen hypotyreoosi, jonka tavallisimmat syyt ovat autoimmuunityreoidiitti, aiempi leikkaus tai radiojodihoito. Vain 5 % potilaista sairastaa aivolisäke- tai hypotalamusperäistä sentraalista hypotyreoosia. Pharmaca Fennicasta löytyy hypotyreoosin hoitoon vain tyroksiini joko 100 tai 25 µg:n tabletteina; Yhdysvalloissa tyroksiini-tabletteja on 12 eri vahvuutta.

Tämän artikkelin tarkoituksena on kuvata hypotyreoosin hoidon karikoita ja antaa neuvoja hoidon pulmatilanteisiin. Artikkelin perustuu paitsi kirjattietoon (1), myös yli 30-vuotiseen kokemukseeni näiden potilaiden hoidosta.

Diagnosointi

Diagnoosin perusta ovat potilaan oireiden tarkka kuulostelu, huolellinen status (yleishabititus, kilpirauhasen koko, kyhmyt ja kiinteys, syke, akillesrefleksi) ja sukuhistoria. Seerumin suurentunut tyreotropiinin (TSH) pitoisuus ja pienentynyt tai normaalin alarajoilla oleva vapaan tyroksiinin (T_4v) pitoisuus paljastavat kilpirauhasperäisen vajaatoiminnan. Sentraalisen hypotyreoosin diagnoosi on haasteellisempi.

Hypotyreoottinen anamneesi tai status ovat aihe erikoissairaanhoidon lähetteeseen, kun TSH ja T_4v ovat pienentyneet tai vain viitealueen alarajoilla. Sukuhistoria ja kilpirauhasen kiinteys viittaavat autoimmuunityreoidiittiin, joka varmistetaan seerumin tyreoidaaperoksidaasivasta-ainemittauksella (TPO-vastaaineet); pienellä osalla autoimmuunityreoidiittia sairastavista tulos on kielteinen. TPO-vasta-aineiden toistomittauksiin ei ole aiheutta eikä suurentunutta arvoa hoideta kortikosteroidilla. Seerumin vapaan trijodityroniinin (T_3v)

määritys ei auta hypotyreoosin diagnostiikassa, mutta joskus sitä tarvitaan hoidon seurannassa.

Kilpirauhasen kaikututkimus on tarpeen vain, jos hypotyreoosin hoidon jälkeen palpattiossa todetaan kyhmy.

Hoidon aloitus

Kiitollisimpia tyroksiinireseptin saajia ovat potilaat, jotka ovat vuosia käyneet väsymyksen vuoksi toistomittauksissa ja joilta hoito on evätty normaalin T_4v :n vuoksi, vaikka TSH-arvo on ollut suurentunut. Tyroksiini on aina tarpeen, kun TSH on ≥ 10 mU/l, ja oireiselle tai struumaiselle (= kilpirauhasen suurentunut) potilaalle jo TSH:n ollessa viitealueen ylärajan ja 10 mU:n välillä. Viitealueen yläraja on sitä paitsi tulossa alaspäin ja asettunee Suomessa tasoon 3,2 mU/l (2).

Muuten terveelle potilaalle aloitan tyroksiinihoidon annoksella 50 µg kahden viikon ajan, sitten 50 µg ja 100 µg vuoroaamuin kahden viikon ajan ja sitten 100 µg ensimmäiseen kontrollikokeeseen asti, jota ehdotan 3-4 kuukauden päähän. Iäkkäälle, sydänsairaalle ja hoitoon pelokkaasti suhtautuvalle aloitusannos on 25 µg neljän viikon ajan, sitten 50 µg neljän viikon ajan ja sitten 75 µg ensimmäiseen kontrolliin saakka. Kerron potilaalle mahdollisista liiallisen annoksen oireista (sydämen rytmihäiriöt, hikoilu, pinnan palaminen) ja neuvon häntä palaamaan edelliselle annosportaalille, jos näitä ilmaantuu. Hoito voidaan aloittaa myös suoraan oletetulla ylläpitoannoksellakin (3).

Koko päivän tyroksiiniannos otetaan yhdellä kertaa aamulla tyhjään vatsaan 10 minuuttia ennen aamupalaa. Rauta- tai kalkkitabletteja, sukralfaattia ja klassisia antasideja ei pidä ottaa neljään tuntiin. Olen kohdannut yksit-

VERTAISARVIOITU



Kirjallisuutta

- 1 Välimäki M, Schalin-Jäntti C, Kilpirauhanen. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia, 2. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009:174–263.
- 2 Schalin-Jäntti C. Mikä on normaali seerumin tyreotropiinipitoisuus? Suom Lääkäril 2007;62:2025–6.
- 3 Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004;363:793–803.
- 4 Centanni M, Gargano L, Canettieri G ym. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med 2006;354:1787–95.
- 5 Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001;344:1743–9.
- 6 Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S ym. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008;299:769–77.
- 7 Panicker V, Saravanan P, Vaidya B ym. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1623–9.
- 8 Kelly TF, Lieberman TZ. Long term augmentation with T3 in refractory major depression. J Affect Disord 2009;115:230–3.
- 9 Välimäki M. Riittääkö pelkkä tyrokksiini hypotyreoosin hoidoksi? Suom Lääkäril 2006;61:49–50.
- 10 Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nashoni E ym. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2592–9.
- 11 Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM ym. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2666–74.
- 12 Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A ym. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. Clin Endocrinol 2007;66:43–8.
- 13 A Statement from the British Thyroid Association Executive Committee November 2007. <http://www.terveysportti.fi/endokrinologiyhdistys>
- 14 Schalin-Jäntti C. Kilpirauhassairaudet ja raskaus. Suom Lääkäril 2008;63:2795–800.

Sidonnaisuudet:

Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia.

TAULUKKO 1.

Tyroksiinin tarvetta lisääviä lääkkeitä.

Suolistoimeytymisen estyminen
Happosalpaajat
Kolestyramiini
Kolestipoli
Raloksifeeni
Statiinit (yksittäishavaintoja)

Oman tuotannon vähentyminen

Litium
Jodidi
Amiodaroni
Stavudiini
Talidomidi

Kilpirauhashormoneja sitovan globuliinin pitoisuuden suurentuminen seerumissa

Estrogeenit
Tamoksifeeni
Raloksifeeni

Katabolian kiihtyminen

Imatinibi
Fenobarbitaali
Rifampisiini
Sertraliini
Fenytoiini (vähentää myös TSH:n eritystä)
Karbamatsepiini (vähentää myös TSH:n eritystä)

Kilpirauhastulehdus ja kudostuho

Sunitinibi
Interferoni

täisiä potilaita, jotka tuntevat saavansa aamuannoksesta hypertyreoosin tyyppisiä oireita. Annos voidaan tällöin jakaa esimerkiksi niin, että potilas ottaa kaksi kolmasosaa aamulla ja yhden kolmanneksen ennen päivällistä.

Hoidon seuranta

Annosta säädetään potilaan vointia ja seerumin TSH- ja T₄v-pitoisuuksia seuraten. Kestää ainakin kuusi viikkoa, ennen kuin numerot ja potilaan vointi vastaavat annosta, jolle viimeksi on siirrytty. Jos kontrollitutkimuksia tehdään tiheästi, seurauksena on helposti vuorisatoratailmiö: uusi muutos annokseen tehdään, ennen kuin on nähty edellisen muutoksen todellinen vaikutus. Hoidon aloittamista seuraavana vuonna voidaan tarvita 2–3 kontrollitut-

kimusta, kunnes päästään hypotyreoosin hoidolle tyyppilliseen vuoden kontrolliväliin.

Oikea on se annos, jolla potilaan vointi on hyvä. Joku potilas voi hyvin annoksella, jolla toimintakokeiden tulokset ovat hypertyreoosin rajoilla, toinen niiden ollessa viitearvojen keskellä ja kolmas hypotyreoosin naapurissa. Sydänpotilaiden TSH voidaan joutua jättämään viitearvojen yläpuolelle.

Annoksen hienosäätö vaatii 12,5 µg:n portaita, mikä Yhdysvalloissa on helppoa, mutta edellyttää Suomessa 100 µg:n ja 25 µg:n tablettien sopivaa yhdistelmää. Itse määrään mie-luiten joka päivälle saman annoksen.

TSH-arvo edelleen suurentunut

Jos TSH-arvo on suurentunut riittävän tuntuise-
 sta annoksesta huolimatta, tavallisin selitys on huono hoitomyöntyvyys. Potilaalla voi myös olla heterofiilisiä tai TSH-autovasta-aineita, jotka virheellisesti suurentavat TSH-tulosta. Nykyisillä mittausten menetelmillä heterofiilisten vasta-aineiden merkitys on vähentynyt. Jos epäillään TSH-määrittystä häiritseviä tekijöitä, laboratorioon riittää viesti ”TSH ei sovi palapeliin”.

Lukuisat lääkkeet voivat lisätä hypotyreoosipotilaan tyrokksiinintarvetta (taulukko 1). Tyrokksiinin imeytyminen edellyttää hapanta ympäristöä. Niinpä sen imeytyminen vähenee atrofisessa gastritissa, helicobakteeri-infektiossa ja happosalpaajalääkitystä käytettäessä (4). Vaihdevuosisien hormonikorvaushoito lisää (ja sen lopettaminen vähentää) tyrokksiinin tarvetta (5).

Ongelmana hyvät arvot ja huono vointi

Pienellä osalla 90 000 suomalaisesta tyrokksiinin käyttäjästä ongelmana on huono vointi, vaikka kilpirauhasarvot ovat hyvät. Kilpirauhanen tuottaa päivässä 110 nmol tyrokksiinia ja 10 nmol trijodityroniinia. Vaikuttaakseen elimistössä tyrokksiinin on muututtava trijodityroniiniksi. T₃:n puuttuminen tyrokksiinipille-reistä voisi selittää ongelman. Tämän puolesta puhuvat kaksi havaintoa. Kun koe-eläimeltä on poistettu kilpirauhanen, on annettava sekä T₄:ää että T₃:a, jotta kudostasolla päästään poistoa edeltäviin T₄/T₃-suhteisiin.

Hypotyreoosipotilaan tyrokksiinikorvaushoidossa sama TSH-taso edellyttää suurempaa

T_4 -pitoisuutta ja T_4 / T_3 -suhdetta kuin terveillä verrokeilla ilman tyroksiinihoitoa (6). T_4 :n muuntumista T_3 :ksi säätelevät dejodinaasientsyymit. Näiden entsyymien geenien mutaatiot ja toimintahäiriöt olisivat luonteva selitys yksittäisten potilaiden ongelmiin. Viitteitä tähän suuntaan on olemassa (7), mutta mitään läpimurtoa tutkimuksessa ei ole toistaiseksi tehty.

Toisaalta huonon voinnin syy voi olla hypotyreoosista ja sen hoidosta riippumaton. Amerikkalaiset psykiatrit ovat menestyksellä hoitaneet eutyreoottisten potilaiden masennusta antamalla 25–50 µg trijodityroniinia päivässä (8).

Otsikon ongelma on kirvoittanut koko joukon tutkimuksia, joissa pelkkää tyroksiinia on verrattu tyroksiinin ja trijodityroniinin yhdistelmään (9). Näiden tutkimusten meta-analyysin loppupäätelmä on tyyli: pelkän tyroksiinin voittanutta ei ole (10). Kuitenkin muutamassa tutkimuksessa potilaat ovat sokkoutetusti parinneet T_4 :n ja T_3 :n yhdistelmän tyroksiinia paremmaksi, vaikka neuropsykologisissa testeissä ei eroa ole havaittukaan. Näin on erityisesti käynyt tutkimuksissa, joissa yhdistelmähoito on vienyt potilaan ainakin subkliiniseen hypertyreoosiin (11).

Oman kokemukseni perusteella on olemassa yksittäisiä potilaita, jotka tarvitsevat TSH:n viitearvojen alapuolelle vieviä tyroksiiniansia voidakseen hyvin. T_4 :n ja viime kädessä T_3 :n tulee pysyä viiterajoissa. Käytän siis yksittäisille potilaille tyroksiinihoitoa, jota aiemmin annettiin kaikille kilpirauhassyöpöpotilaille, nykyään vain huonon ennusteen syövässä. Kun huolehdin riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista, en pelkää osteoporosia. Suuriannoksiseen hoitoon liittyy eteisvärinän vaara. Endogeenisessä hypertyreoosissa eteisvärinää esiintyy 2–20 %:lla potilaista ja muuten selittämättömän eteisvärinän taustalta 15 %:lta potilaista löytyy hypertyreoosi. Tilastollinen vaara on olemassa, mutta paljon kilpirauhassyöpöpotilaita hoitaneena olen harvoin nähnyt sen realisoitumisen. Potilaat hyväksyvät huonosti yrityksen mielialalääkityksen suojassa vähentää tyroksiiniansia.

Tyroksiinin aamuannostelu on ollut tabu. Vastikään osoitettiin, että ennen nukkumaanmenoa otettuna tyroksiinista imeytyy suurempi osa kuin aamulla otettuna (12). Vielä en voi sanoa, että tässä olisi ratkaisu hypotyreoosipotilaan aamuisiin käynnistymisongelmiin.

Tarvitaanko eläinperäistä kilpirauhashormonivalmistetta?

Suomessa on erityisluvalla saatavana (tällä hetkellä toimitusvaikeuksia) sikaperäinen Armour Thyroid -valmiste, jossa T_4 / T_3 -suhde on epäfysiologisen suuri 38:9. Tutkittua tietoa valmisteesta ei ole, mutta jotkut potilaat ovat kokeneet siitä hyötyvänsä. Tablettikoot ovat 30 mg ja 60 mg. Päiväannos on keskimäärin 180 mg (joskus enemmän), ja se kannattaa trijodityroniinin lyhyen puoliintumisajan vuoksi jakaa kahtia (aamuannos noin kaksinkertainen ilta-annokseen nähden). Tutkimustiedon puuttuessa brittiläiset asiantuntijat ottivat vastikään pidättyvän kannan valmisteeseen (13).

Itse määrään hyvin vähän Armour Thyroid -valmistetta. Ensimmäiseksi yritän ratkaista potilaan ongelman riittävän suurella tyroksiiniansiannoksella. Olen hoitanut yhtä potilasta, joka on kiistattomasti hyötynyt valmisteesta. Jostain syystä useat potilaat katoavat reseptin saatuaan seurannasta. Olen nähnyt niitäkin, jotka ovat tulleet takaisin pyytämään paluuta tyroksiiniin. Tässä vaihtoehtohoidossa T_3 :n on paras seurantatutkimus ja sen tulee pysyä viitealueella. TSH on useimmiten viitealueen alapuolella ja T_4 :n matalahko endogeenisen tyroksiinintuotannon vähentymisen seurauksena.

Hypotyreoosi raskauden aikana

Jos hypotyreoosi todetaan raskauden aikana, aloitetaan hoito suoraan ylläpitoannoksella 100–150 µg päivässä (14). Aiemmin hoidetulla annosta lisätään heti raskauden toteamisen jälkeen 25–30 %:lla. Oma käytäntöni on arvioida tyroksiinin riittävyys mittaamalla T_4 :n ja TSH kolmesti raskauden aikana viikoilla 8–10, 18–20 ja 28–30. ■

MATTI J. VÄLIMÄKI

Professor, Chief Physician
Division of Endocrinology,
Meilahti Hospital, Helsinki
University Central Hospital
E-mail: matti.valimaki@hus.fi

■ ENGLISH SUMMARY

Treatment of hypothyroidism – usually easy, sometimes difficult

Hypothyroidism is a common disease. In Finland 90,000 people are currently on thyroxine replacement therapy. Diagnosis of primary hypothyroidism is straightforward, but that of secondary hypothyroidism can be challenging. Even mild hypothyroidism is worth treating at least temporarily if the patient has typical symptoms. Normally thyroxine is taken in the morning, 10 minutes before breakfast, and it is not permitted to take calcium or iron pills within 4 hours after thyroxine. Many other medications may also modulate the thyroxine dose. The dose is adjusted on the basis of the patient's health and thyroid function tests. The latter are often performed too frequently. After a change of dose new tests are indicated after three months at the earliest. When the correct dose has been found, the tests should be performed once yearly. Most patients do well at dosages which keep the results of thyroid function tests within the normal range. Some do best on smaller doses at which serum thyrotropin (TSH) is in the upper normal range or slightly above, whereas others need doses which result in undetectable TSH levels. In these cases serum free thyroxine (T₄v) and ultimately free triiodothyronine (T₃v) should be normal. There is debate about whether the combination of T₄ plus T₃ or thyroid extracts of animal origin might benefit individual patients. At the moment scientific knowledge on this is lacking. Immediately after the start of pregnancy the thyroxine dose should be increased by 25-30%, and thyroid function tests should be repeated three times before child birth.

Lääkärilehdessä julkaistavat hoitotutkimukset on rekisteröitävä

Lääkärilehti edellyttää vuoden 2008 alusta julkaistavilta interventiotutkimuksilta, että ne on rekisteröity yleisesti hyväksytyyn tietokantaan.

Lääketieteellisten lehtien kansainvälisen järjestön (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) hyväksymät viisi rekisteriä.

Rekisteri	Verkko-osoite
Clinical Trials.gov	http://clinicaltrials.gov
ISRCTN	http://isrctn.org
Australian Clinical Trials Registry	http://www.actr.org.au
Netherlands Trial Registry	http://www.trialregister.nl
UMN Clinical Trials Registry	http://www.umin.ac.jp/ctr/