

Pasi Salmela, Saara Metso, Leena Moilanen, Leo Niskanen, Pirjo Nuutila, Camilla Schalin-Jäntti

Aikuisen primaarisen hypotyreoosin hoito

Laboratoriokokein varmistettu kliininen hypotyreoosi hoidetaan aina. Subkliininen hypotyreoosi on myös hoidon aihe etenkin silloin, kun TSH-pitoisuus on yli 10 mU/l. Tätä lievemmän hypotyreoosin hoito on tapauskohtaista. Tyroksiini on ensisijainen korvaushoidon valinta. Se voidaan aloittaa nuorella ja hyväkuntoisella aikuisella suoraan ylläpitoannoksella. Keskimääräinen ylläpitoannos hypotyreoosin hoidossa on 1,5–1,8 µg/kg/vrk. Subkliinisessä hypotyreoosissa, iäkkäillä tai oireisessa sepelvaltimotaudissa hoitoannos on usein vain 25–75 µg/vrk. TSH on kilpirauhasalkuisen hypotyreoosin hoidon tärkein seurantaraparametri. Sen pitoisuuden tulisi olla nuorilla aikuisilla 1–2,5 mU/l, mutta voi olla tätä suurempi keski-ikäisillä ja iäkkäillä potilailla.

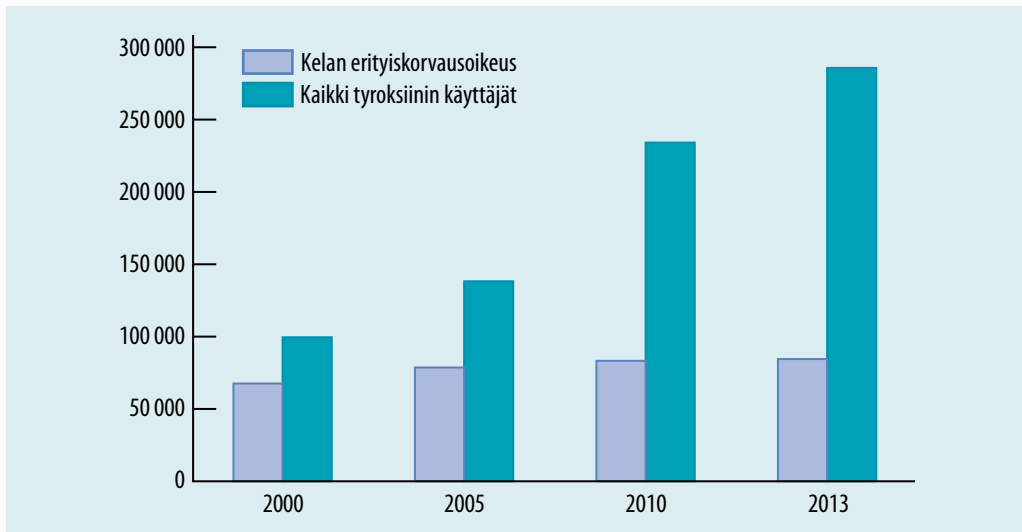
Ensimmäinen hypotyreoosin korvaushoito toteutettiin vuonna 1891 lampan kilpirauhasesta eristetyllä uutella. Myös synteettisen tyroksiinin (T4) tultua käyttöön vuonna 1958 eläinperäisten kilpirauhasvalmisteiden asema säilyi pääasiallisena hoitomuotona, kunnes osoitettiin verenkierron trijodityroniinin (T3) syntyvän T4:sta pääosin (80 %) ääreiskudoksissa (1). 1980-luvulta lähtien hypotyreoosin hoidossa on käytetty lähinnä synteettistä T4-valmistetta. 1990-luvulla todettiin kuitenkin, ettei rotilla, joilta oli poistettu kilpirauhanen, saavutettu kaikissa kudoksissa pelkällä T4-hoidolla normaaleja T3- ja T4-pitoisuuksia. Tarvittiin myös T3-hoitoa (2). Tämän seurauksena käynnistyi useita kliinisiä tutkimuksia, joissa verrattiin pelkällä T4:llä annettua hoitoa T4:n ja T3:n yhdistelmään. Tutkimukset ja niiden meta-analyysit eivät kuitenkaan osoittaneet yhdistelmähoitoa paremmaksi, ja lisäksi siihen todettiin liittyvän tyreotoksikoosin vaara (ns. T3-toksikoosi) (3). Hoitosuosituksissa pitäydyttiin ensisijaisesti T4-hoidossa (4). Sitten sosiaalisessa mediassa on käyty asiasta vilkasta keskustelua. Muun muassa T4-hoidon yksinomaista asemaa hypoty-

reoosin hoidossa on kritisoitu. Kaikki tuoret kansainväliset hoitosuositukset ehdottavat kuitenkin edelleen T4-hoitoa hypotyreoosin ensisijaiseksi hoitovalinnaksi (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Kilpirauhasen vajaatoiminnan hoitoon liittyy kuitenkin monia epäselviä yksityiskohtia, joita pyrimme tässä artikkelissa valottamaan.

Kilpirauhashormonihoidon aloituskynnys on laskenut

Viimeisten 15 vuoden aikana T4-hoidot ovat lisääntyneet huomattavasti, ja T4 on Yhdysvalloissa yleisin määrätty reseptilääke. Vuodesta 1998 vuoteen 2010 T4-hoitojen määrä kolminkertaistui Englannissa ja Walesissa. Hoitoja aloitettiin jopa marginaalisesti suurentuneen seerumin tyreotropiini-pitoisuuden (S-TSH) perusteella (10). Myös Suomessa T4-hoidot ovat lisääntyneet viime vuosina, mikä johtunee subkliinisen vajaatoiminnan hoidon yleistymisestä (**KUVA 1**). Onkin aihetta pohtia, onko biokemiallisesti osoitetun subkliinisen vajaatoiminnan tai pelkästään hypotyreoosiin viittaavien oireiden hoito tutkimusnäytön perusteella aiheellista.





KUVA 1. Kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito Suomessa. Tyroksiinin käyttö on lisääntynyt Suomessa viimeisten 15 vuoden aikana. Lisäys koskee erityisesti lääkemääräyksiä, joihin ei ole Kelan myöntämää erityiskorvattavuus-oikeutta.

Miksi kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidetaan?

Hypotyreoosin hoidossa tavoitellaan kliinistä ja laboratoriotuloksia osoitettua eutyreoosia. Hoitosuosituksen perustuvat havainnoiviin seurattututkimuksiin ja asiantuntijoiden laatiin selvitetyksi (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11). Kontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia hypotyreoosin hoidon ennustevaikutuksesta ei ole.

Kliinisen hypotyreoosin (S-TSH-pitoisuus yli ja S-T4-V-pitoisuus alle viitearvon) hoito vähentää oireita, estää niiden vaikeutumista sekä parantaa elämänlaatua ja ennustetta (3, 11). Hoitamattomana kliininen hypotyreoosi johtaa sepelvaltimotautiin, valtimotaudin pahenemiseen, sydämen vajaatoimintaan, sydän- ja keuhkopussin nestekertymään, sydämen rytmihäiriöihin sekä kognition häiriöihin (11). T4-hoito korjaa tai normalisoi monia kliinisiä ja metabolisia poikkeavuuksia kuten sydämen hidasläyhtöisyyttä, sydänlihaksen toimintahäiriöitä, verisuonten jäykkyyttä, seerumin kolesterolipitoisuuksia, unihäiriöitä, kuukautisrytmiä ja hedelmällisyyttä. Hoidettu kliininen hypotyreoosi parantaa siten vointia sekä sydän- ja verisuonitautien ennustetta (11).

Subkliinisen hypotyreoosin (S-TSH suurentunut, mutta S-T4-V viitealueella) hoidon ennustevaikutus on epäselvä (7, 11). Se on usein oireeton tai vähäoireinen ja etenee vuositasolla kliiniseksi hypotyreoosiksi 2–6 %:lla potilaista. Hyvin monella lievästi suurentunut TSH normalistuu spontaanisti, joten hoitopäätös on syytä tehdä vasta vähintään 3–6 kuukauden seurannan jälkeen. Hoidon tulokset ovat oireiston korjaantumisen osalta ristiriitaisia (7). Iäkkäillä henkilöillä hoito ei näytä parantavan kognitiivista suorituskykyä, mutta nuoremmilla se voi korjata väsymystä, mielialaa ja kognitiota (7, 12). Kuitenkin hoidon merkittävät hyödyt tulevat yleensä esiin vasta sellaisessa hypotyreoosissa, jossa TSH on ennen hoidon aloitusta yli 10 mU/l (11).

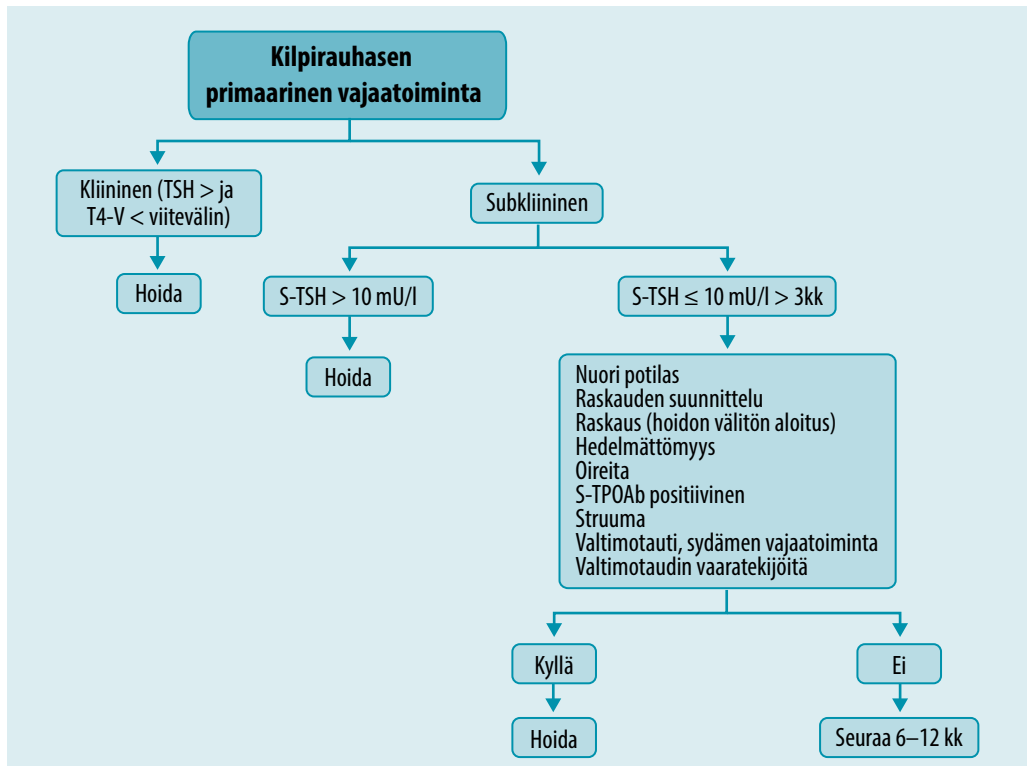
Subkliininen hypotyreoosi vaikuttaa sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin (7, 11). Seerumin kolesterolipitoisuus suurenee, diastolinen verenpaine nousee, endoteelin toiminta häiriintyy, sydämen systolinen ja diastolinen toiminta huononevat, ja verisuonten jäykkyys lisääntyy (13, 14). Tuoreen Cochrane-katsauksen mukaan hypotyreoosin hoito vaikuttaa suotuisasti näiden sairauksien vaaratekijöihin, mutta tiedot kliinisistä päätetapahtumista puuttuvat

(15). T4-hoito pienentää seerumin kolesteroli-pitoisuutta erityisesti, kun hoitoa aloitettaessa TSH on yli 10 mU/l ja kolesterolipitoisuus on merkittävästi suurentunut (16). T4-hoidon vaikutus verenpaineeseen on epäselvä.

Viitealueella oleva TSH-pitoisuus ei korreloi sepelvaltimotapahtumiin tai -kuolleisuuteen (17). Havainnoivien seurantatutkimuksien ja niistä tehtyjen meta-analyysien perusteella subkliininen hypotyreoosi näyttää lisäävän sepelvaltimotaudin tapahtumia ja kuolemien määrää sekä heikentävän sydämen vajaatoiminnan ennustetta vasta, kun TSH-pitoisuus ylittää arvon 10 mU/l (18, 19). Toisaalta se suojaa eteisvärinältä (20). Tutkimusten perusteella suositellaan T4-hoitoa sydän- ja verisuonitautien ennusteen parantamiseksi, kun TSH ylittää arvon 10 mU/l (5, 11). Nuoret ja keski-ikäiset voivat hyötyä kuitenkin myös lievän (TSH < 10 mU/l) subkliinisen hypotyreoosin hoidosta (21, 22). Hoidon ennusteellisesta merkityksestä on aloitettu eurooppalainen monikeskustutkimus (23).

Hypotyreoosin hoidon aiheet

Kliinisen hypotyreoosin hoito on aina aiheellista. Subkliinisen hypotyreoosin hoito aloitetaan viimeistään, kun TSH on yli 10 mU/l (3, 5, 11). Tätä lievemmässä hypotyreoosissa (S-TSH yli viitealueen mutta ≤ 10 mU/l) hoidon aloittaminen on tapauskohtaista. Hypotyreoosiin sopivat oireet, struuma, merkit autoimmuunityreoidiitista ja etenevä TSH-pitoisuuden nousu, kardiovaskulaariset vaaratekijät, todettu sepelvaltimotauti sekä hedelmättömyys ovat hoidon aloittamista puoltavia lisätekijöitä (KUVA 2) (7, 11). Joskus on syytä tehdä 3–6 kuukauden mittainen T4-hoitokoe ennen yleensä elinikäisen korvaushoidon aloitusta ja edetä vasteen mukaisesti. Kilpirauhassairauksista ja raskaudesta on laadittu erillinen suomalainen katsaus (24). Alkuraskauden aikana terveiden naisten TSH-pitoisuus on yleensä normaalia pienempi. Siksi raskauden aikana T4-hoito aloitetaan tai



KUVA 2. Primaarisen hypotyreoosin hoidon aiheet. Tyroksiinin aloituksen algoritmi hypotyreoosin hoidossa.

TAULUKKO 1. Tyroksiinin imeytymistä heikentäviä tiloja.

Ruoka-aineet ja ateriointi
Aamupala alle 30 minuutin kuluttua tyroksiinin otosta
Kahvi
Maitotuotteet
Mehut
Kuitupitoinen ruoka
Soijatuotteet
Sairaudet
Atrofinen gastriitti
Helikobakteeri-infektio
Keliakia
Haiman vajaatoiminta
Obstruktiivinen maksasairaus
Lihavuusleikkauksen jälkitila

sitä lisätään, kun TSH on yli 2,5 mU/l ensimmäisen, 3,0 mU/l toisen ja 3,5 mU/l kolmannen raskauskolmanneksen aikana (8, 24).

Hoidon toteutus

T4 on ensisijainen hoitovalinta. Se imeytyy suun kautta otettuna 70–80-prosenttisesti noin 90 minuutissa, pääosin ohutsuolesta (11). T4-V-pitoisuudet lisääntyvät vähäisesti (10–15 %) 2–4 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Pitkän puoliintumisajan vuoksi (7 vrk) kerran päivässä tapahtuva lääkkeen otto mahdollistaa lääkkeen tasaiset ympärivuorokautiset pitoisuudet. Kilpirauhashormonit metaboloituvat maksassa, ja suurin osa eliminaatiosta tapahtuu munuaisten kautta (11).

T4 tulisi ottaa tyhjään vatsaan veden kera mieluiten puolta tuntia ennen aamupalaa, koska imeytyminen heikkenee jopa 40–80 %, jos lääke otetaan ruokailun yhteydessä (3, 11, 25). Riittävä mahalaukun haponeritys on tärkeää T4:n imeytymiselle (11). Imeytymiseen vaikuttavia tekijöitä on kuvattu **TAULUKOISSA 1 JA 2**. Lihavuuden kirurgisessa hoidossa käytetyn mahalaukun ohitusleikkauksen jälkeen T4:n imeytyminen voi viivästyä ja heikentyä (11).

T4:n aloitus- ja ylläpitoannokset riippuvat

useista tekijöistä (**TAULUKOT 2 JA 3**). Kehon paino ja erityisesti lihaskudoksen määrä korreloi annokseen. Miehen tarvitsema annos on painokiloa kohti pienempi kuin naisilla (11). Premenopausaalisella naisella hoitoannos on yleensä suurempi kuin postmenopausaalisella, jolla puolestaan hormonikorvaushoito lisää annoksen kokoa. Hyvin lihavilla tarvitaan normaalipainoisia suurempi T4-annos, mikä selittyy osin hidastuneella imeytymisellä ja suurentuneella plasmatilavuudella (11). Nuorilla henkilöillä T4:n annostarve on suurempi kuin iäkkäillä. Täydellisen kilpirauhasen poiston jälkeen annostarve on yleensä suurempi kuin endogeenisessä hypotyreoosissa, jossa voi olla jäljellä omaa T4- ja T3-eritystä.

Subkliinisen hypotyreoosin hoidossa T4:n tarve on yleensä pienempi kuin kliinisessä hypotyreoosissa (**TAULUKKO 3**). Kliinisen hypotyreoosin hoito voidaan hyväkuntoisilla nuorilla ja keski-ikäisillä potilailla aloittaa suoraan ylläpitoannoksella, joka on keskimäärin 1,5–1,8 µg/kg/vrk (11, 26). Hoito voidaan toteuttaa myös asteittain suurenevalla annoksella etenkin ikääntyvillä potilailla, joilla T4:n aloitusannos on 25–50 µg/vrk. Annosta nostetaan vasteen mukaan 2–6 viikon välein (**TAULUKKO 3**) (3, 11). Sepelvaltimotautipotilaalla T4:n aloitusannos on 25 µg/vrk, ja sitä nostetaan 4–6 viikon välein, kunnes hoitovaste on saavutettu (**TAULUKKO 3**). Hoidon aloituksen jälkeen lääkeannoksien tarvittavat lisämuutokset ovat yleensä 6,25–25 µg/vrk. T4 otetaan yleensä aamulla paaston jälkeen, mutta se voidaan ottaa myös tyhjään vatsaan ennen nukkumaan menoa (25). T4 otetaan yleensä tasasuuruisin päiväannosin, mutta annos voi vaihdella eri päivinä (11). Kun hyvä hoitovaste on saavutettu, jatkoseuranta tapahtuu 6–12 kuukauden välein.

Raskaana olevan naisen T4:n tarve lisääntyy 4–6. raskausviikosta alkaen ja voi suurentua jopa 30–50 %. Jo ennen suunniteltua raskautta kannattaa varmistaa, että korvaushoidossa olevan naisen TSH on alle 2,5 mU/l (8, 24). Käytännössä T4-annosta nostetaan keskimäärin 25–50 µg, ja TSH tarkistetaan 4–6 viikon välein ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana sekä kerran toisen ja kolman-

nen raskauskolmanneksen aikana (24). Heti synnytyksen jälkeen T4-annos pienennetään raskautta edeltäneeseen annokseen.

Hoidon seuranta

Hypotyreoosin hoidon tavoitteena on potilaan hyvinvointi. Ratkaisevaa on oikean ylläpitoannoksen löytäminen. Kilpirauhasalkui-sessa hypotyreoosissa tärkein laboratoriotekniikka T4-hoidon vasteen arvioinnissa on TSH, jonka tulisi olla viitealueella. Sentraalisessa eli aivo- tai aivolisäkeperäisessä hypotyreoosissa TSH:n määrittämisen sijasta seurantaparametri on T4-V, jonka tavoitepitoisuuden tulisi olla vähintään viitealueen puoliväli. Kansainvälisissä suosituksissa on ehdotettu, että TSH:n tavoitetason määrittelyssä tulisi ottaa huomioon potilaan ikä (11). Sen mukaisesti tavoiteltava TSH-pitoisuus voisi olla nuorilla henkilöillä 1–2,5 mU/l, keski-ikäisillä 1,5–3,0 mU/l, ikääntyvillä 60–70-vuotiailla 4,5–7,0 mU/l ja iäkkäillä 7,0–8,0 mU/l (11). Kontrolloituja tutkimuksia asiasta ei ole.

Tyroksiinihoidon aloituksen jälkeen TSH muuttuu hitaasti noin 4–6 viikon kuluessa. Hoitoannoksen muutostarpeen arvioimisessa TSH on syytä mitata vasta 4–8 viikon kuluttua, jolloin on saavutettu uusi T4v:n tasapainotila ja hypotalamus-aivolisäkeakseli on sopeutunut kulloiseenkin annokseen.

Kerran päivässä toteutetulla T4:n annostelulla saavutetaan hyvä hoitoon sitoutuminen 20–80 %:lla potilaista (11), mikä on samaa luokkaa kuin muissa kroonisissa sairauksissa. Liian suuri aloitusannos ja nopeasti muuttuva metabolia voi olla syy huonoon lääketoleranssiin. Tällöin on syytä muuttaa hoidon aloitusta ja nostaa annoksia asteittain. Suurentunut TSH-pitoisuus ja samanaikainen viitealueella oleva T4-V viittaa huonoon hoitomyöntyvyyteen: näin käy, jos potilas unohtaa useita päivän annoksia ja paikkaa niitä ottamalla ylimääräisiä T4-annoksia juuri ennen laboratoriotekniikka menoa. Potilasta tulee ohjeistaa välttämään omatoimista lääkeannosten muuttamista. Myös poikkeamat lääkkeen otossa (paasto ja aamupalan ajankohta) sekä eräät muut lääkkeet (TAULUKOT 1 JA 2) voivat heikentää T4:n

TAULUKKO 2. Lääkkeiden vaikutuksia tyroksiinihoidon toteutukseen.

Lääkkeet, jotka lisäävät T4:n kantajavalkuaisten määrää
Estrogeeni Tamoksifeeni
Lääkkeet, jotka vähentävät T4:n kantajavalkuaisten määrää
Anaboliset steroidit Androgeenit
Lääkkeet, jotka syrjäyttävät T4:n sitoutumista kantajavalkuaiseen
Suuriannoksiset salisylaattit (> 2 g/vrk)
Lääkkeet, jotka vähentävät T4:n imeytymistä suoletta
Antasiidat Ferrosulfaatti* Happosalpaajat Kalsiumkarbonaatti* Kolestipoli Kolestyramiini Siprofloksasiini
Lääkkeet, jotka vaikuttavat T4:n metaboliaan (annoksen nostotarve)
Amiodaroni Fenobarbitaali Fenytoiini Karbamatsepiini Rifampisiini Sertraliini Jotkin tyrosiinikinaasin estäjät
Lääkkeet, jotka vaikuttavat T4:n dejodinaatioon (dejodinaasin esto)
Amiodaroni Glukokortikoidit Propyyliitiourasiili
Lääkkeet, jotka estävät TSH:n eritystä
Dopamiini ja sen agonistit Dobutamiini

*Lääke tulisi ottaa neljä tuntia tyroksiinin oton jälkeen

TAULUKKO 3. Tyroksiinihoidon aloitusannos hypotyreoosin hoidossa, kun huomioidaan vajaatoiminnan vaikeusaste, potilaan ikä, fysiologinen tilanne ja muut merkittävät taustasairaudet.

Kliininen tila	Tyroksiinin annos
Kilpirauhasen piilevä vajaatoiminta S-TSH 4–8 mU/l S-TSH 8–10 mU/l S-TSH > 10 mU/l	25 µg/vrk 50 µg/vrk 75 µg/vrk
Kliininen hypotyreoosi	1,5–1,8 µg/kg/vrk tai 50 µg:n aloitusannos ja annoksen nosto 2–6 viikon välein ylläpitoannokseen 1,5–1,8 µg/kg/vrk
Ikääntyvä potilas (> 50–60 v)	25–50 µg/vrk
lääks potilas (> 80 v)	12,5–25 µg/vrk
Raskauden aikana todettu hypotyreoosi Subkliininen hypotyreoosi* Kliininen hypotyreoosi Raskaudenaikainen T4-annoksen lisäys	1,2–1,4 µg/kg/vrk 2,0–2,4 µg/kg/vrk 30–50 %
Silmäsairaudet	1,5 µg/vrk
Oireinen sepelvaltimotauti	25 µg/vrk

* S-TSH yli vastaavan raskauskolmanneksen suositusrajan, mutta alle 10 mU/l. Raskaudenaikaiset suositusrajat: < 2,5 mU/l ensimmäisen, < 3,0 mU/l toisen ja < 3,5 mU/l kolmannen raskauskolmanneksen aikana

imeytymistä ja suurentaa TSH:n pitoisuutta. Hyvän hoitovasteen saavuttamisessa potilaiden ohjaus lääkehoidon toteutuksessa onkin tärkeää. Harvoin TSH:n suurentumisen syynä ovat määritysmenetelmään liittyvät pulmat.

Tyroksiinihoidon haittavaikutukset

Väestötutkimuksissa T4-hoidolla saavutetaan sopiva TSH:n pitoisuus vain 60 %:lla potilais-

ta (27). Liian suuren annoksen aiheuttama pienentynyt TSH on todettavissa jopa 30–40 %:lla potilaista (10, 11, 28). Tähän liittyy erilaisia haittavaikutuksia kuten eteisvärinä, palpitaatiot, nopea pulssi, angina pectoris, sydämen vajaatoiminta, hermostuneisuus, huono keskittymiskyky ja kognition heikkeneminen, luukato, luunmurtumat sekä kuolleisuuden lisääntyminen (11, 28, 29). Ikääntyvillä yliannostelun haitat korostuvat.

Noin 20 %:lla potilaista T4:n hoitoannos voi jäädä liian pieneksi (TSH suurentunut ja T4-V viitealueella), mihin voi liittyä hypotyreoosin oireita (8, 11). Jos potilaan vointi ei ole hyvä, kannattaa ensin varmistaa, että potilas ottaa tyroksiinin säännöllisesti ohjeiden mukaan.

Potilas ei voi hyvin, vaikka kilpirauhasarvot ovat tavoitetasolla

T4-hoidossa olevista potilaista 5–10 % ei voi hyvin, vaikka hoidon TSH-tavoite on saavutettu (6, 30). Tyytymättömyys ei korreloi viitealueella oleviin TSH:n pitoisuuksiin (30). TSH:n korrelaatiosta masennukseen ja ahdistukseen on ristiriitaisia tuloksia (31, 32). Kroonisiin sairauksiin liittyy jo itsessään heikentynyt elämänlaatu. T4-hoitotyytymättömyyden syyt ovat useimmiten epäselviä, mutta joillain potilailla kilpirauhasairauden psykologinen taakka, muu psykologinen oireilu, somatisaatio, muu samanaikainen yleissairaus (anemia, tulehdustila, hyperkalsemia, diabetes, B₁₂-vitamiinin puute), kilpirauhasen autoimmuunisairaus itsessään tai muu autoimmuunisairaus voivat olla selittäviä tekijöitä (3, 6, 11). Näitä tulisikin arvioida mahdollisina oireiden selittäjinä.

Tarvitaanko T3-V:n määrittystä tyroksiinihoidon aikana?

Monesti hypotyreoosissa seerumin vapaa T3-pitoisuus (S-T3-V) on normaali, vaikka TSH-arvo on suurentunut ja T4-V on pienentynyt (11). Tuoreiden tutkimusten mukaan kilpirauhashormonien säätelyn keskeisin tehtävä onkin seerumin T3-pitoisuuden pitäminen normaalina (3, 33). Normaalisti ihmisen T3:sta

80 % syntyy ääreiskudoksissa, missä dejodinaasientsyymit muuttavat T4:n T3:ksi. Vain 20 % T3:sta tuotetaan suoraan kilpirauhasessa (3, 34). Aivoissa ja aivolisäkkeessä paikallisesti T4:stä tuotetulla T3:lla on tärkein merkitys, kun taas eräät muut kudokset (esim. maksa) ottavat ilmeisesti lähes kaiken tarvitsemansa T3-hormonin verenkierrosta (3, 34).

Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikassa ei yleensä tarvita T3-V-määri-tyksiä, mutta tilanne voi olla erilainen hypotyreoosin hoidon seurannassa. Kilpirauhasen poiston jälkeen leikkausta edeltäneen T3-V-pitoisuuden saavuttaminen vaatii kuitenkin jopa 70 %:lla potilaista sellaisia T4-annoksia, jotka pienentävät TSH-pitoisuuden viitealueen alaosaan ja suurentavat T4-V-pitoisuuden viitealueen yläosiin tai yli (30, 35). Eräässä tutkimuksessa täydellisen kilpirauhasen poiston jälkeen T4:llä hoidetuilla potilailla T3-V-pitoisuus jäi viitealueen alaosaan jopa 15 %:lla potilaista ja T3-V:n T4-V:n suhde oli normaalia pienempi jopa 30 %:lla potilaista (35). Näiden muutoksien kliininen merkitys on kuitenkin epäselvä (3). On spekuloitu, että joillain potilailla poikkeava, pienentynyt T3-V:n ja T4-V:n suhde voisi viitata heikentyneeseen ääreiskudosten T3:n tuottoon, joka ei siten riittäisi kompensoimaan kilpirauhasen omaa puuttuvaa T3-eritystä (30). Tästä ei ole kuitenkaan tieteellisesti osoitettua näyttöä ja ääreiskudosten suoraa T3:n tuottoa ei voida kliinisessä työssä mitata (3). Lisäksi on pohdittu, onko TSH sellainen seurantakoe, joka antaisi täysin luotettavan kuvan kaikkien kudosten T4:n konversios- ta T3:ksi ja niiden eutyreoosista (2, 3, 6, 30). Toisaalta hyviä kilpirauhashormonien solu- ja kudostason vaikutuksen mittareita ei ole käytettävissä.

Yllä olevan perusteella voidaan kysyä, tulisi-ko T4-hoidon seurannassa joillekin potilaille tehdä myös T3-V:n määri-tyksiä? Kansainvälisen selvityksen mukaan 20 % endokri- nologeista tekee näitä määri-tyksiä sellaisille T4- hoidossaan oleville potilaille, jotka oirehtivat vaikka ovatkin TSH:n pitoisuuden perusteella biokemiallisesti eutyreoottisia (35). Koska

Hypotyreoosin hoidon tavoitteena on potilaan hyvinvointi.

T3-V-mittauksien todellinen kliininen merki- tys ja tuloksien yhteys T4-hoitotyytymättö- myyteen ovat epäselviä, emme tällä hetkellä suosittele perusterveydenhuollon lääkärille

T3-V-mittauksien tekemistä T4- hoidon aikana. Lisätutkimuksia asiasta kuitenkin kaivataan eriy- tisesti sellaisilla T4-hoidetuilla potilailla, jotka oireilevat (3). On lisäksi huomattava, että pienten T3-V-pitoisuuksien

määri-tyksiin liittyy mittausanalyttisiä ongel- mia (3). Lisäksi monet yleissairaudet ja lää- keet voivat vähentää T3-V-pitoisuuksia, jol- loin tuloksien tulkinta vaatii kokemusta (34). T4:n inaktiivin käänteis-T3-hormonimeta- boliitin määri-tyksillä (S-rT3) ei ole kliinistä merkitystä (3).

Auttaako tyrokksiiniannoksen nosto oireileville potilaille, joiden arvot ovat viitealueella?

Oireilevien mutta biokemiallisesti eutyreoottis- ten potilaiden hoidossa monet kokeneet endo- krinologit lisäävät T4:n annosta, kunnes TSH on viitealueen alaosassa (37). Kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa T4-annoksen suu- rentaminen TSH-pitoisuudet estävälle tasolle ei kuitenkaan korjannut potilaiden oireita (38). Myös annoksen noston muu teoreettinen hyöty on epäselvä. Pelkästään T4-annosta lisäämällä kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeistä T3- V:n ja T4-V:n epäsuhtaa on vaikea korjata (30, 35).

Kliinisessä työssä T4-annosta voidaan kui- tenkin hienosäätää potilaan oirekuvan perus- teella, mutta arvojen tulisi pysyä viitealueilla. Osa potilaista tuntee voivansa hyvin, kun arvot ovat lähellä ylitoiminnan rajaa (TSH lähellä viitealueen alarajaa ja T4-V-arvo lähellä viite- alueen ylärajaa). Osa puolestaan pitää parem- pana sitä, että arvot ovat lähellä vajaatoiminnan rajaa (TSH lähellä viitealueen ylärajaa ja T4-V lähellä viitealueen alarajaa). T4-annoksien mer- kittävä suurentaminen ei ole kuitenkaan suosi- teltavaa liikatoimintaan liittyvien haittojen ta- kia (11, 28, 29).

Tulisiko T4-hoidon aikana oireileville potilaille aloittaa myös T3-hoito?

Rotilla, joiden kilpirauhanen on poistettu, pelkkä T4-monoterapia ei ilman pientä T3-hormonilisää normalisoi kaikissa kudoksissa T4- ja T3-pitoisuuksia (2). Vaikka rotilla kilpirauhasen molaarinen T3-eritys suhteessa T4-eritykseen on suurempi kuin ihmisellä, rottakokeiden tulokset ovat kirvoittaneet useita kliinisiä tutkimuksia siitä, olisiko T4:n ja T3:n yhdistelmähoito parempi kuin pelkkä T4-hoito (39). Asiaa on selvitetty 13 kliinisessä hoitotutkimuksessa ja neljässä laajassa meta-analyysissä (3, 6, 11, 39). Tutkimuksien tulos on selkeä: paremmuuseroa hoitomuotojen välillä ei ole havaittu. Tutkimuksissa oli suurta epäyhtenäisyyttä (3). Tutkimuksissa todettiin lisäksi oirekuvaa muokkaava lumevaikutus eli lääkitys vaikutti oireisiin ilman, että se vaikutti taudin aiheuttamiin muutoksiin. Osa potilaita piti yhdistelmähoitoa pelkkää T4-hoitoa parempana. Tätä ei ole voitu selittää minkään mitatun parametrin perusteella. Koska näyttöä yhdistelmähoidon eduista ei ole, ei ole myöskään yllätys, että laajan kansainvälisen hoitokäytäntöselvityksen mukaan vain 4 % endokrinologeista aloittaa T4-hoidon aikana

oireileville potilaille myös T3-hoidon (36).

On epäselvää, voisiko yhdistelmähoito kuitenkin toimia joillain erityispotilasryhmillä. Mikään yllämainittu tutkimus ei kohdentunut potilaisiin, joilla oli pieni T3-V-pitoisuus, eikä minkään tutkimuksen hoitotavoitteena ollut T3-V-pitoisuuden normalisointi. Nämä näkökulmat vaativat lisätutkimuksia (3).

Nykyisten T3-hoitojen ongelmana on T3:n lyhyt puoliintumisaika (1 vrk). Kestävän lääkevaikutuksen saavuttamiseksi se on annosteltava vähintään 2–3 kertaa vuorokaudessa. T3:n oton jälkeen vaikutus sydämen pulssiin alkaa viiden tunnin kuluttua ja maksimaalinen TSH-vaikutus saavutetaan 12 tunnin kuluessa. Jokaisen T3:n oton jälkeen seuraavien neljän tunnin aikana T3-V-pitoisuus suurenee annoksesta riippuen jopa 40 % ja vähenee sen jälkeen 8–10 tunnin kuluessa. Tätä suurentuneiden ja pienentyneiden T3-V-pitoisuuksien vaihtelua ei esiinny fysiologisesti eikä T4-hoidon aikana. Vaihtelevien T3-V-pitoisuuksien pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tietoa.

Yhdistelmähoidon vasteen seuranta on myös epäselvää. TSH tulisi ilmeisesti mitata aamulla ennen lääkkeiden aamuannosta samoin kuin T4-V ja T3-V (11). Tulisiko T3-V-pitoisuus mitata uudestaan 2–4 tuntia lääkkeen otosta, jolloin sen pitoisuus on suurempi? Näin menetellen voitaisiin saada näyttöä liiallisista T3-pitoisuuksista ja mahdollinen T3-tyreotoksikoosiin vaara ilmenisi sekä lääkärille että potilaalle. Yhdistelmähoito lisää merkittävästi hoidon seurannan resurssitarvetta ja kustannuksia.

Euroopan kilpirauhasyhdistyksen (ETA) suosituksen mukaan kokeneet endokrinologit voivat harkita T4:n ja T3:n yhdistelmähoitoa kokeellisena hoitona T4-hoidon aikana oireileville potilaille (6). Edellytyksenä on, että potilailla on hyvä hoitomyöntyvyys, he ovat biokemiallisesti eutyreoottisia ja muut huonon hoitovasteen syyt on suljettu pois (7, 39, 40). Hoidossa suositellaan käytettäväksi synteettistä T3-valmistetta, joka on erityisluvallinen lääke. Tämä kokeellinen hoitomuoto vaatii osaamista ja kokemusta hoitoannoksien laskemiseksi. Hormoniannoksien T4–T3-suhteen tulisi vastata ihmisen kilpirauhasen

Ydinasiat

- ▶ Oireinen hypotyreoosi hoidetaan aina.
- ▶ Subkliininen hypotyreoosi on syytä hoitaa viimeistään silloin, kun TSH-pitoisuus on ollut kolmen kuukauden seurannan ajan yli 10 mU/l.
- ▶ Hypotyreoosi hoidetaan tyroksiinilla. Annos on yleensä 1,5–1,8 µg/kg/vrk.
- ▶ Hoidon tavoite on kliinisesti oireeton ja tyytyväinen potilas, jonka TSH-arvo on viitealueella. Nuorilla ja keski-ikäisillä tavoitearvo on 1,0–2,5 mU/l, ja iäkkäillä se voi olla hiiven suurempi.
- ▶ Hypotyreoosin hoidossa tulee välttää liian suuria annoksia, jotka voivat aiheuttaa haitallisen tyreotoksikoosiin.

T4–T3-erityksen suhdetta (17/1), ja annoksien laskemisessa tulisi huomioida T3:n kolme kertaa T4:ää suurempi teho µg:aa kohden laskettuna (6). Näin laskien T3-annoksien tulee olla pieniä (5–15 µg/vrk). Käytännössä tämä tarkoittaisi esimerkiksi 100 µg:n T4-annoksen korvaamista 85 µg:lla T4:ää ja 5 µg:lla T3:a (6, 30). On tärkeää, että potilaat eivät toteuta T3-hoitoa omatoimisesti subjektiivisten tuntemustensa perusteella, vaan annosmuutokset perustuvat laboratoriotulosten tuloksiin. Varmaa näyttöä tämän yhdistelmähoidon hyödyistä ei ole. Yhdysvalloissa ei ole vastaavaa suositusta (3). Erityisluvullisia valmisteita ovat myös niin sanotut eläinperäiset kilpirauhasvalmisteet, jotka sisältävät kiinteinä yhdistelminä T4:ää ja T3:a. Eläinperäisten kilpirauhasvalmisteiden ongelmana on niiden epäfysiologisen suuri T3-pitoisuus. Tämän takia niillä tapahtuva hoito johtaa lähes säännönmukaisesti T3-tyreotoksikoosiin, joten niiden käyttöä ei suositella (3, 5, 6, 9).

Raskauden aikana ja raskautta suunniteltaessa tulee käyttää ainoastaan T4-hoitoa (3, 8, 11, 24). Hypotyreoottisen naisen raskaudessa pitää varmistaa myös sikiön hyvinvointi. Tämä on mahdollista vain T4-hoidolla. Eriytisesti alkuraskauden aikana sikiö tarvitsee äidin T4-hormonia ja valmistaa siitä deiodinaasientsyymien tarkan säätelyn avulla kehittyvien kudoksiensa tarvitseman T3-hormonin. Äidille annettu pelkkä T3-korvaushoito ohittaa tämän kudossäätelyn ja haittaa lapsen kehitystä (3).

Pelkkä T3-hoito

T3-hoitoa yksinomaisena hypotyreoosin hoitona ei ole tutkittu yhdessäkään pitkäaikaisessa

kliinisessä tutkimuksessa, joten tämän hoidon pitkän ajan hyödyt ja haitat eivät ole tiedossa. Siksi sitä ei tule käyttää hypotyreoosin pitkäaikaishoitona (3, 5, 9, 11). T3-monoterapia johtaa herkästi T3-tyreotoksikoosiin (TSH supprimoitu, T4-V pienentynyt ja T3-V suurentunut). T3-hoitoon liittyy suuri eteisvärinän ja siitä aiheutuvien komplikaatioiden vaara sekä osteoporoosin ja murtumien vaara (3). Tähän hoitoon on Suomessakin liittynyt vakavia haittoja. Sitä ei tule käyttää.

Lopuksi

Tyroksiini on ensisijainen hypotyreoosin korvaushoidon valinta. Hoidossa tulee välttää liian suurta annosta, koska se lisää sydämen rytmihäiriöiden, luukadon ja luunmurtumien vaaraa sekä kuoleman vaaraa. ■

PASI SALMELA, dosentti, vastuualuejohtaja

OYS, medisiininen tulosalue, sisätautien ja keuhkosairauksien vastuualue

SAARA METSO, dosentti, osastonylilääkäri

TAYS, sisätautien vastuualue, endokrinologian yksikkö

LEENA MOILANEN, dosentti, ylilääkäri

KYS, medisiininen keskus, endokrinologian ja diabetologian poliklinikka

LEO NISKANEN, dosentti, ylilääkäri

HYKS, vatsakeskus, endokrinologia

PIRJO NUUTILA, professori, ylilääkäri

Turun yliopisto, kliininen laitos
Tyks, endokrinologian vastuualue

CAMILLA SCHALIN-JÄNTTI, dosentti, osastonylilääkäri

HYKS, vatsakeskus, endokrinologia

SIDONNAISUUDET

Pasi Salmela, Leena Moilanen ja Pirjo Nuutila: Ei sidonnaisuuksia

Saara Metso: Apuraha (Valtion tutkimusrahoitus, Ilmari ja Rauha Ahokkaan säätiö)

Leo Niskanen: Professio, Turun Lääketiedetapahtuma, Kilpirauhasliitto

Camilla Schalin-Jäntti: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Treatment of primary hypothyroidism in adult patients

The diagnosis of hypothyroidism is based on the findings of an increased serum TSH (above the reference range) and decreased serum free T4 (below the reference range) concentration. Treatment of subclinical hypothyroidism is indicated if serum TSH is above 10 mU/l. For less severe forms of subclinical hypothyroidism, the treatment should be individually tailored. The treatment of choice is synthetic human levothyroxine. The goals for treatment are amelioration of symptoms and normalization of TSH and free T4 concentrations.

KIRJALLISUUTTA

1. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970;49:855–64.
2. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996;137:2490–502.
3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, ym. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670–751.
4. Schalin-Jääntti C. Aikuispotilaan kilpirauhasen vajaatoiminta. *Duodecim* 2005; 121:1079–85.
5. Garber JR, Cobin RH, Garib H, ym. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
6. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012;1:55–71.
7. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, ym. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215–28.
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3:76–94.
9. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, ym. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 May 23 [Epub ahead of print].
10. Taylor PH, Iqbal A, Minassian C, ym. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels—balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014;174:32–9.
11. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433–512.
12. Parle J, Roberts L, Wilson S, ym. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3623–32.
13. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, ym. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110–5.
14. Razvi S, Ingole L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715–23.
15. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003419.
16. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:326–33.
17. Åsvold BO, Vatten LJ, Bjørø T, ym. Thyroid function within the normal range and risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis of 14 cohorts. *JAMA Intern Med* 2015;175:1037–47.
18. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, ym. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365–74.
19. Gencer B, Collet TH, Virgini V, ym. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012;126:1040–9.
20. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, ym. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012;345:e7895.
21. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012;172:811–7.
22. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, ym. Subclinical hypothyroidism and the risk of stroke events and fatal stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2181–91.
23. Rodondi N, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2267–9.
24. Schalin-Jääntti C. Kilpirauhas sairaudet ja raskaus. *Suom Lääkäril* 2008;63:2795–800.
25. Bach-Huyng TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3905–12.
26. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1714–20.
27. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–34.
28. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186–93.
29. Metsö S. Kilpirauhasen liikatoiminta ja sydän- ja verisuonisairastavuus. *Suom Lääkäril* 2014;69:1133–7.
30. Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:164–74.
31. Panicker V, Evans J, Bjørø T, Asvold BO, Dayan CM, Bjerkeset O. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:574–80.
32. Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, ym. The relationship between thyroid function and depressive symptoms – the FIN-D2D population-based study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2015;8:29–33.
33. Abdalla SM, Bianco AC. Defending plasma T3 is a biological priority. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:633–41.
34. Salmela PI. Uutta tietoa kilpirauhas hormonien säätelystä ja vaikutuksesta. *Suom Lääkäril* 2015;70:1745–50.
35. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One* 2011;6:e22552.
36. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2077–85.
37. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28:325–33.
38. Walsh JP, Ward LC, Burke V, ym. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2624–30.
39. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:57–75.
40. Niskanen L. Kilpirauhasen vajaatoiminnan yhdistelmähoito. *Suom Lääkäril* 2013;68:1023–5.