

Suomen kilpirauhaspotilaat ry:n vastine Duodecimin julkaisemalle katsaukselle ”Aikuisen primaarisen hypotyreoosin hoito”

Kuokkanen Marianne, Leino Tuija, Piironen Petra, Alanen Marika

Arvostettu suomalainen lääkäri-seura Duodecim julkaisi alkuvuodesta katsauksen Aikuisen primaarisen hypotyreoosin hoito (1). Duodecim on perustettu kehittämään lääkäreiden ammattitaitoa ja levittämään terveydenhoitovalistusta. Duodecimin katsaukset vaikuttavat Käypä hoito-suositusten puuttuessa monien kilpirauhaspotilaiden hoitoon, minkä vuoksi Suomen Kilpirauhaspotilaat ry pitää erityisen tärkeänä tuoda myös potilasjärjestön näkökannan esille.

Kilpirauhasen vajaatoiminta on suhteellisen yleinen sairaus, jonka laajaan oirekirjoon kuuluvat mm. palelu, lihominen, masennus ja lihaskivut. Primaarinen hypotyreoosi johtuu siitä, että kilpirauhanen toimii puutteellisesti. Useimmiten syynä siihen on autoimmuuni kilpirauhastulehdus. Katsauksessa erotetaan myös aivolisäkkeestä johtuvat syyt.

Kilpirauhashormonihoidon aloituskynnys on laskenut

Katsauksessa todetaan, että tyroksiinin käyttö on lisääntynyt Suomessa viimeisen 15 vuoden aikana ja että lisäys koskee erityisesti lääkemääräyksiä, joihin ei ole Kelan myöntämää erityiskorvattavuusoikeutta. Tämä ei välttämättä kerro siitä, että subkliininen vajaatoiminta diagnosoitaisiin nykyään herkemmin, sillä B-todistuksen hankkiminen tulee niin kalliiksi, ettei sen hankkiminen kannata suhteessa Thyroxinin alhaiseen hintaan.

Suomessa on asiantuntevia lääkäreitä, jotka ymmärtävät kilpirauhasen aineenvaihdunnan monimuotoisuutta. On syytä huomioida, että monia energia-aineenvaihdunnan säätelyn yksityiskohtia tunnetaan edelleen vaillinaisesti. Potilaat kuitenkin kiistatta hyötyvät siitä, että he saavat eri teorioista huolimatta auttavaa hoitoa sairauteensa sen sijaan, että vain oireita hoidetaan eri lääkkeillä oire kerrallaan, korjaamatta hormonitoimintaa. Tämä on myös kansantaloudellisesti merkittävä seikka. Väärin hoidetut ja alihoidetut potilaat ovat yhteiskunnalle suuri taloudellinen taakka. Duodecimin katsaus antaa paikoitellen ymmärtää, että suomalaisten lääkäreiden olisi palattava kivikaudelle ja unohtettava kaikki edistysaskeleet, mitä vuosien varrella on saavutettu. Miten on mahdollista, että samat lääkärit, jotka hyvin tietävät TSH:n puutteellisen käyttökelpoisuuden kilpirauhasairauksien diagnostiikassa, painottavat mm. subkliinisen hypotyreoosin diagnostiikassa aivolisäkehormoni TSH:lle raja-arvoa 10?

Hypotyreoosin hoidon aiheet

Kilpirauhasen vajaatoiminnan hoito on hormonikorvaushoitoa, jonka tarkoituksena on korvata puuttuvat kilpirauhashormonit. Teoriassa sopivalla lääkityksellä voidaan poistaa ikävät oireet ja palauttaa potilas takaisin toimintakykyiseksi ja hyvinvoivaksi. Tavoitteena pitäisi olla sekä kliininen että biokemiallinen eutyreoosi. Käytännössä moni lääkäri ei kuitenkaan vaikuta tavoittelevan muuta kuin sitä, että aivolisäkehormoni TSH saadaan viitteiden sisään. Jos potilas tämän jälkeen vielä valittaa oireitaan, hänet leimataan potilaspalautteiden mukaan valitettavan usein mielenterveyspotilaaksi. Monille on tarjottu masennuslääkkeitä ilman tarkempia tutkimuksia.

Katsauksessa annetaan ymmärtää, että kliininen hypotyreoosi tarkoittaa tilannetta, jossa potilaan TSH on 10 mU/l tai enemmän. Useimmiten potilaalla on hypotyreoosin oireita jo huomattavasti aiemmin. Subkliininen tarkoittaa oireetonta, kliininen oireista.

Primäärissä hypotyreoosissa aivolisäkkeen tuottama TSH tyypillisesti nousee ja kilpirauhasarvot (T4-V ja T3-V) laskevat. Sairauden alkuvaiheessa TSH on voinut jo nousta, mutta kilpirauhasarvot eivät ole vielä laskeneet. Toisaalta TSH ei aina välttämättä nouse. Siihen on monia mahdollisia syitä, mutta joskus tämä johtuu keskushermostoperäisestä vajaatoiminnasta. Diagnoosia on siis mahdotonta tehdä pelkän TSH:n avulla; parasta olisi mittaattaa TSH:n ja kilpirauhasarvojen lisäksi myös kilpirauhasvasta-aineet.

Työterveyslaitoksen (TTL) mukaan kilpirauhasen vajaatoiminnan ei tarvitse vaikuttaa toimintakykyyn, jos diagnoosi vahvistetaan varhaisessa vaiheessa (2).

Tämä puoltaa sitä, että sairautta kannattaisi alkaa hoitaa jo varhaisessa vaiheessa, eikä odottaa sitä, että potilas on jo sairasloman tarpeessa ja käyttää mahdollisesti useita lääkkeitä, joilla hoidetaan vajaatoiminnan aiheuttamia monenkirjavia oireita.

Duodecimin katsauksessa mainitaan näin: "*Kontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia hypotyreoosin hoidon ennustevaikutuksesta ei ole.*" Potilaiden ensisijainen toive ja tavoite on voida hyvin ja tuntea olevansa normaali. Eikö silloin kannattaisi ennemmin hoitaa kuin jättää hoitamatta? On myös tutkimuksen todettu, että Thyroxin-hoitokokeilusta ei ole haittaa. Se ei lamaa kilpirauhasen omaa hormonituotantoa (3). Tästäkin asiasta on potilaspalautteiden mukaan virheellisiä käsityksiä lääkärin keskuudessa.

Hoidon toteutus ja seuranta

Katsauksen ohje siitä, että tyroksiinikorvaushoito voidaan aloittaa nuorella ja hyväkuntoisella aikuisella suoraan ylläpitoannoksella on suorastaan tyrmistyttävä. Halutaanko potilaat päivystykseen liian suuresta lääkeannoksesta johtuvien sydänoireiden takia? Samat asiantuntijat ovat kuitenkin hyvin huolissaan T3-hoitoon liittyvästä eteisvärinän vaarasta. Toisin kuin T3-läkkeillä, levotyroksiinivalmisteilla on pitkä puoliintumisaika ja liian suuren annoksen aiheuttamat sydänoireet saattavat siten jatkua pitkään.

On epäselvää, miksi katsauksessa suositellaan T4-annoksen pienentämistä heti synnytyksen jälkeen raskautta edeltäneeseen annokseen. Suomen Endokrinologiyhdistyksen mukaan synnytyksen jälkeen palataan raskautta edeltäneeseen substituutioannokseen, jos se on ollut adekvaatilla tasolla. Kilpirauhasarvojen kontrollointi on tärkeää myös raskauden jälkeen, sillä synnytyksen jälkeinen hypotyreoosi voi olla niin paha, ettei potilas kykene hoitamaan lastaan noin kuukauteen tai muutamaan kuukauteen (2).

Katsauksessa todetaan aivan oikein, että hypotyreoosin hoidon tavoitteena on potilaan hyvinvointi ja että ratkaisevaa on oikean ylläpitoannoksen löytäminen. Kilpirauhasperäisessä hypotyreoosissa tärkein laboratoriokoe Thyroxin-hoidon vasteen arvioinnissa on aivolisäkehormoni TSH, jonka tulisi kirjoittajien mielestä olla viitealueella. He viittaavat kansainvälisiin suosituksiin, joissa on ehdotettu, että TSH:n tavoitetaso määrittelyssä tulisi ottaa huomioon potilaan ikä. (Sen mukaisesti tavoiteltava TSH-pitoisuus voisi olla nuorilla henkilöillä 1–2,5 mU/l, keski-ikäisillä 1,5–3,0 mU/l, ikääntyvillä 4,5–7,0 mU/l, ja iäkkäillä 7,0–8,0 mU/l). Katsauksessa todetaan kuitenkin, ettei asiasta ole kontrolloituja tutkimuksia. Jos riittävä tutkimusnäyttö puuttuu, niin miksi silloin ottaa käyttöön tällaisia tavoitetasoja? Tärkein tavoite on kirjoittajienkin mielestä potilaan hyvinvointi. Potilas voi siis kertoa lääkärilleen voiko hän hyvin vai huonosti.

Aivan tuoreessa tutkimuksessa todettiin, että yli 65-vuotiailla jo subkliininen hypotyreoosi on sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä. Potilaita (n = 1956), joiden vapaa T4 oli viitteissä, seurattiin vuodesta 2002 vuoteen 2012. Kuolleisuus oli eniten koholla kun TSH oli suurempi kuin 6,35 mmol/l. Häiritsevät tekijät oli kompensoitu (4).

Katsaus painottaa TSH:n merkitystä hoidon seurannassa. Sen sijaan Thyroxinin terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa valmisteyhteenvedossa sanotaan: "Oikean ylläpitoannoksen saavuttamista arvioidaan kliinistä statusta sekä kilpirauhashormoni- ja TSH-pitoisuuksia seuraamalla. Mikään yksittäinen laboratoriokoe ei ole riittävä hoidon onnistumisen mittari." (5)

Endokrinologit Graham Leese ja Robert Flynn julkaisivat vuonna 2010 lausunnon, jonka mukaan TSH:n arvot 0,04 – viitteen alaraja ovat hyväksyttäviä. He sanoivat myös, että TSH, joka ylittää 4 mU/l on vaaraksi sydänterveydelle (6).

Flynnin ja Leesen tutkimusryhmä julkaisi vuonna 2010 myös kirjoittajien lähdeluettelossa olevan tutkimuksen TSH-tasojen ja sairastavuuden välisestä yhteydestä. He totesivat, että niillä potilailla, joiden TSH on yli 4, on suurempi riski saada sydän- ja verisuonisairauksia, rytmihäiriöitä ja luunmurtumia kuin niillä, joiden TSH on välillä 0,04 – 0,4 (7).

Aivan tuore hollantilaistutkimus paljasti, että subkliininenkin vajaatoiminta saattaa aiheuttaa 2-tyyppin diabetesta. Sen vuoksi esidiabeetikoiden kilpirauhasarvot olisi aina tutkittava. Tutkimusjoukko koostui 8 452 Rotterdamin tutkimukseen osallistujasta. Heitä seurattiin lähes 8 vuoden ajan, ja niillä joiden T4-V oli viitealueen alakolmanneksessa, oli noin 40 % korkeampi riski saada diabetes verrattuna niihin, joiden T4V oli viitealueen yläkolmanneksessa (8).

Myös professori Matti Välimäki on useaan otteeseen sanonut, että tärkeintä on ottaa huomioon potilaan vointi, eikä tuijottaa laboratorioarvoihin. Hänen mukaansa TSH saa painua mittaamattomiin, jos potilas voi hyvin.

Lisäksi katsauksessa väitetään, että Thyroxinista imeytyy suolistossa 70 – 80 %. Valmisteyhteenvedon mukaan Thyroxinista imeytyy suolistossa n. 40–75 % (5).

Potilas ei voi hyvin, vaikka kilpirauhasarvot ovat tavoitetasolla

Saksalaisessa tutkimuksessa noin 10 % tyroksiini-monoterapialla hoidetuista potilaista ei saavuttanut tavoiteltavaa T3-hormonin pitoisuutta TSH:n ollessa viitealueella (9). Eräässä toisessa tutkimuksessa jopa 34 - 49 % potilaista ei saavuttanut oireettomuutta pelkällä tyroksiinilla (10).

Viimeaikaisilla satunnaistetuilla tutkimuksilla on osoitettu yhdistelmähoidon tyroksiini(T4) + trijodityroniini (T3) toimivan pelkkää tyroksiinihoitoa paremmin (11, 12).

Osa potilaista ei voi hyvin Thyroxin-hoidolla. Ihmettelemme, miksi aivolisäkehormonin TSH pitoisuutta käytetään tärkeimpänä mittarina hoidon onnistumisen arvioinnissa, kun se on korkeintaan indikaatiivinen, sillä TSH ei ole kilpirauhashormoni. Katsauksessa mainitaan: "*Lisäksi on pohdittu, onko TSH sellainen seurantakoe, joka antaisi täysin luotettavan kuvan kaikkien kudosten T4:n konversiosta T3:ksi ja niiden eutyreoosista.*"

Katsauksessa todetaan, että T4-hoitotyytymättömyyden syyt ovat useimmiten epäselviä, mutta samassa lauseessa syyksi esitetään psykologista oireilua ja somatisaatiota. Muut yleissairaudet nostetaan esille vasta viimeisenä. Juuri tähän potilaat törmäävät valitettavan usein lääkärin vastaanotolla.

Miksi katsauksessa ei pohdita lainkaan sitä mahdollisuutta, että T4-hormoni ei jostain syystä sovi kaikille potilaille? Sellaista mahdollisuutta ei näiden kirjoittajien mielestä ole. He eivät myöskään mainitse mitään siitä, että ennen lääkityksen aloittamista on tarkistettava lisämunaisten toiminta ja suljettava pois piilevä raudanpuute (5, 13).

Katsauksen mukaan diagnostiikassa ei tarvita T3-V:n määrittelyä, mutta hypotyreoosin hoidossa tilanne voi olla toinen. Katsauksessa mainitaan, että kansainvälisen selvityksen mukaan 20 % endokrinologeista mittauttaa potilailtaan T3-V:n, jos heillä on oireita, vaikka he olisivat eutyreoottisia TSH:n perusteella. Suomessa tilanne ei ole käsittääksemme yhtä hyvä, vaikka muutama yliopistollinen sairaala (mm. TYKS ja VSHP) huomioikin kokeen käyttöarvon ainakin tutkimusohjekirjoissaan.

Kirjoittajat mainitsevat spekulatiosta, että joillain potilailla pienentynyt T3-V:n ja T4-V:n suhde voisi viitata heikentyneeseen ääreiskudosten T3:n tuottoon, joka ei riittäisi kompensoimaan kilpirauhasen omaa puuttuvaa T3:n eritystä. He toteavat kuitenkin ettei tästä ole tieteellisesti osoitettua näyttöä ja että ääreiskudosten suoraa T3:n tuottoa ei voida kliinisessä työssä mitata. He kaipaavat lisätutkimuksia asiasta erityisesti sellaisilla T4-hoidetuilla potilailla, jotka oireilevat. Tästä asiasta olemme heidän kanssaan täysin samaa mieltä.

Endokrinologi Vesa Ilvesmäki (ApuTerveys 1/2016) toteaa seuraavaa: ”Jos kilpirauhanen toimii normaalisti, ei muunto-ongelma yleensä tule esiin, sillä kilpirauhanen tuottaa myös T3-hormonia. Mutta jos muunto-ongelmaisen potilaan kilpirauhanen lakkaa toimimasta ja hänelle annetaan pelkkää T4-hormonia, seurauksena on kudostasolla ilmenevä T3-hormonin puute.” Ilvesmäki sanoo, että on tutkimusnäyttöä siitä, että tämä muunto-ongelma johtuu ainakin osalla potilaista tyypin 2 dejodinaasigeenin tietyistä polymorfismeista. Sopivaa geenitestiä ei aiemmin ole ollut Suomessa saatavilla, joten diagnoosi on pitänyt tehdä kliinisin perustein. Me ihmettelemme, miksi näin ei sitten yleisesti haluta toimia, vaan ennemmin annetaan potilaiden kärsiä vajaatoiminnan oireista. Tietojemme mukaan tämä testi on nyt saatavilla myös Suomessa yksityisellä sektorilla. On löydetty myös muita dejodinaasigeeneihin vaikuttavia geenimuunnoksia (14).

Katsauksessa väitetään, että maksa ottaisi lähes kaiken tarvitsemansa T3-hormonin verenkierrasta. Tähän asti on ollut aivan yleistä tietoa se, että maksa muuntaa T4:sta T3:ksi. Maksassa on tyypin 1 dejodinaasia (15).

Katsauksessa spekuloidaan sillä, että jotkut kokeneet endokrinologit lisäävät T4:n annosta, kunnes TSH on viitealueen alaosassa. Kirjoittajat vetoavat kontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, jossa annoksen suurentaminen TSH-pitoisuuden estävälle tasolle ei korjannut potilaiden oireita. He pitävät myös annosnoston muuta teoreettista hyötyä epäselvänä. Sitten he toteavat kuitenkin, että pelkästään T4-annosta lisäämällä kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeistä T3-V:n ja T4-V:n epäsuhtaa on vaikea korjata.

T4-lääkitys, joka on riittävä palauttamaan TSH:n normaaliksi, johtaa usein korkeampaan T4-pitoisuuteen kuin terveillä, eikä välttämättä takaa normaalia T3-pitoisuutta (16). Syyksi on väitetty muuttunutta hormonitasapainoa (17, 18).

Tiedetään, että TSH on tärkeä T4:n muuttumiselle T3:ksi. T4:n lisääminen laskee TSH:ta ja huonontaa konversiota (19).

Me teemme tästä kaksi johtopäätöstä. Ensinnäkin sen, että potilaan vointi on ratkaiseva, ei TSH-arvo. Ja toiseksi sen, että jos annosnosto ei auta potilasta voimaan paremmin, niin T4:n rinnalle otetaan T3 ja katsotaan saadaanko potilas tällä lääkityksellä oireettomaksi, eli kliinisesti eutyreoottiseksi.

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

Ei ole olemassa systemaattisia tutkimuksia jotka arvioivat T4-hoidon tehoa. Miksi silti kiistellään siitä, onko joku muu hoito parempi kuin T4-hoito? Osa potilaista kertoo voivansa hyvin T4-lääkityksellä, mutta on epäselvää, kuinka moni tosiasiallisesti voi hyvin ja kuinka moni on vain hyväksynyt oireensa. Potilaspalautteen perusteella moni kärsii etenkin T4-lääkityksellä klassisista hypotyreoosin oireista.

Kilpirauhasliitto on julkaissut kyselytutkimuksen, jossa selvitettiin kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien kokemia oireita kilpirauhaslääkityksen aikana. Tutkimuksesta käy ilmi, että noin 80 %:lla yksinomaan Thyroxinia käyttäneistä potilaista oli paljon puutteita yleisessä hyvinvoinnissa. Vastaava luku T3-hormonia sisältävää lääkitystä käyttäneistä oli noin 8 % (20). Myös ruotsalaiset kyselyt ovat tuottaneet samantapaisia tuloksia (21, 22), samoin potilasjärjestö Thyroid UK:n Skotlannin hallituksen toimeksiannosta tekemä kysely (23). Kokemuksemme mukaan yhä useammat potilaat saavat kauan kaipaamansa avun erityisluvallisista lääkkeistä. Eikö jokainen toimintakuntoiseksi palautunut potilas ole arvokas niin inhimillisyyden kuin tuottavuuden ja kansantaloudenkin näkökulmasta?

Tyreoidektomia-potilaat ovat ehkä hankalimmassa tilanteessa, sillä kuten katsauksessakin mainitaan, kilpirauhasen poistoleikkauksen jälkeistä T3-V:n ja T4-V:n epäsuhtaa on vaikea, tai käytännössä mahdoton, korjata pelkästään T4-annosta lisäämällä. Siitä huolimatta näille potilaille ei automaattisesti tarjota T3-hormonia sisältävää lääkitystä.

Endokrinologit sanovat, että yhdistelmähoidon paremmuutta verrattuna tyroksiinihoitoon ei ole tutkimuksissa voitu todeta. Tämä voi johtua tutkimusryhmän rajauksesta ym. tutkimusteknisistä seikoista.

Me ihmettelemme sitä, miksi ylipäätään jokin lääke pitäisi osoittaa muita paremmaksi kaikille, jotta sen käyttö olisi hyväksyttävää. Eikö se riitä, että merkittävä potilasryhmä hyötyy siitä ja kokee yhdistelmähoidon parempana kuin tyroksiinihoidon? Jotta jotain hoitomuotoa ryhdytään syrjäyttämään, pitäisi sen perustua käytettävän lääkityksen aiheuttamiin vakaviin haittoihin. Tässä tapauksessa näin ei ole, vaikka nämä endokrinologit niin väittävät. Samaan aikaan he vähättelevät Thyroxinin aiheuttamia haittavaikutuksia. Todisteena tästä on myös tuhansia tyytyväisiä potilaita. Olemme pyytäneet Fimealta tietoa eri lääkkeiden haittavaikutuksista.

Fimean haittavaikutusrekisteristä, lääke yksin			
Lääke	vuodet	ilmoituksia	kuolemia
Liothyronin	2013-2014	4	0
Citalopram	1996-2015	110	2

Taulukossa on lueteltuna synteettinen T3-lääke ja lääkäreiden mieluummin määräämä SSRI-lääke.

Liothyronin-haittailmoituksia alkoi tulla vasta sen jälkeen, kun sitä käyttäneistä lääkäreistä alkoi tulla ilmoituksia Valviralle.

Kirjoittajat toteavat, että *“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.”* Tässä he ovat oikeassa. Lisätutkimuksia todellakin kaivataan tämän asian selvittämiseksi. Monille hankalista oireista kärsiville potilaille tutkimustulosten odottelu on kuitenkin turhauttavaa.

Katsauksessa pidetään nykyisten T3-hoitojen ongelmana lyhyttä puoliintumisaikaa ja sitä, että lääke on annosteltava 2-3 kertaa vuorokaudessa. T3:n oton jälkeen vaikutus sydämen pulssiin alkaa viiden tunnin kuluttua ja maksimaalinen TSH-vaikutus saavutetaan 12 tunnin kuluessa. Tässäkin otetaan esille aivolisäkehormoni TSH, jonka merkitys ja sopivuus seurantaparametriksi on kuitenkin erittäin kiistanalainen (9, 11, 24).

Kirjoittajat sanovat, että jokaisen T3:n oton jälkeen seuraavien neljän tunnin aikana T3-V:n pitoisuus suurenee jopa 40 % ja vähenee sen jälkeen 8-10 tunnin kuluessa. Tätä vaihtelua ei heidän mukaansa esiinny fysiologisesti eikä T4-hoidon aikana. He toteavat myös, että vaihtelevien T3-V:n pitoisuuksien pitkäaikaisvaikutuksista ei ole tietoa. Itse asiassa vapaalla T3:lla on selkeä vuorokausirytmä (25). ATA:n suositusten laadintaan osallistuneen prof. Celin T3-monoterapiatutkimuksen mukaan on mahdollista pitää T3-V viitteissä vuorokauden ympäri (26).

Tähän haluamme todeta sen, että myös levotyroksiini otettiin aikanaan käyttöön ilman pitkäaikaistutkimuksia, samoin kuin lukuisat muut lääkkeet.

Katsauksessa todetaan, että yhdistelmähoidon vasteen seuranta on epäselvää. TSH, T4-V ja T3-V tulisi mitata aamulla ennen lääkkeiden aamuannostusta ja näinhän normaalisti toimitaan, ja tätä silmällä pitäen on laadittu myös viitearvot. Kirjoittajat pohtivat tulisiko T3-V mitata uudestaan 2-4 tuntia lääkkeen otosta, jolloin sen pitoisuus on suurempi. Ihmettelemme tätä ajatuksenkulkua, sillä viitearvoja ei ole määritelty sitä ajatellen. Lisäksi T3-V:n pitoisuus vaihtelee myös terveellä ihmisellä (25). Emme näe tälle muita todellisia perusteluja kuin sen, että voidaan sanoa yhdistelmähoidon lisäävän hoidon seurannan resurssitarvetta ja kustannuksia.

Kirjoittajat esittävät ETA:n suositukseen vedoten, että kokeneet endokrinologit voivat harkita yhdistelmähoitoa kokeellisena hoitona tyroksiinihoidon aikana oireileville potilaille. Heidän mukaansa tämä kokeellinen hoitomuoto vaatii osaamista ja kokemusta hoitoannoksien laskemiseksi. Hoitoannoksen tulisi vastata ihmisen oman T4-T3 -erityksen suhdetta (17/1). Terve kilpirauhanen tuottaa n. 70 kg painavalla

ihmisellä n. 100 µg T4-hormonia ja n. 20 µg aktiivista T3-hormonia (27, 28). Suurin osa T3:sta saadaan dejodinaation kautta, eikä sitä ole huomioitu annetussa suhdeluvussa. Seerumin kiertävästä aktiivisesta T3-hormonista 80 % syntyy kudoksissa. Pelkällä tyroksiinilla hoidettujen potilaiden seerumin T4/T3-suhde on n. 25 % suurempi kuin terveillä verrokeilla (16).

ATA:n puheenjohtaja, professori Bianco ja suositusten ykköskirjoittaja Jacqueline Jonklaas kertoivat Wall Street Journalissa 11.04.2016 että 15 % potilaista ei parane T4-monoterapialla.

Lisäksi kirjoittajat toteavat, että lääkitystä ei saa säätää tuntemusten mukaan, vaan laboratoriokokeiden perusteella. Tämä kertoo jälleen siitä, että heille potilaan vointi ei ole ratkaiseva tekijä, vaan laboratorioarvot.

Eläinperäisistä valmisteista todetaan, että niiden käyttö johtaa lähes säännönmukaisesti T3-tyreotoksikoosiin. Yhdistelmähoidoissa ja pelkällä T3-hormonilla hoidettaessa TSH painuu usein hyvin matalalle, koska valmisteet estävät monin verroin tyroksiinia tehokkaammin TSH:n eritystä, mutta tämä ei merkitse hypertyreosia (24). Potilaspalautteiden perusteella mitään kliinistä, hypertyreoottista oireilua ei ole tullut tietoomme. Jos T3-hormonivalmisteet olisivat niin vaarallisia kuin väitetään, emme usko että tällaiset lääkkeet saisivat olla markkinoilla. Yhdysvaltojen lääkeviranomaisen FDA on luokitellut T3:a sisältävät hormonivalmisteet turvallimpaan raskauden aikana käytettävien lääkkeiden luokkaan. Emme myöskään usko, että eläinperäistä valmistetta käyttävän Hillary Clintonin annettaisiin olla T3-tyreotoksikoosissa, joka on niin epämiellyttävä tila, että kukaan sen kerran kokenut ei sitä vapaaehtoisesti halua kokea uudestaan (29). Eläinperäiset valmisteet ovat lisäksi huomattavan kalliita, joten potilaat varmasti käyttäisivät mieluummin edullisempia lääkkeitä, mikäli nämä vain sopisivat heille. Yhdysvaltain armeija tekee juuri nyt vertailevaa tutkimusta eläinperäisen, synteettisen yhdistelmän ja T4-monoterapian välillä. Pilotti julkaistiin vuonna 2013, ja siinä todettiin että eläinperäinen lääke on turvallinen ja käyttökelpoinen (32, 33).

Katsauksen toteamus, että raskauden aikana ja raskautta suunniteltaessa tulee käyttää ainoastaan T4-hoitoa, ei perustu tutkittuun tietoon. Kaikki mainitut lähteet ovat myös katsauksia ja yhdistysten laatimia suositusartikkeleita. Näitä huolella lukemalla ei löydy yhtään tutkimusta, jossa olisi osoitettu tämä väittämä.

Pelkkä T3-hoito

Katsauksessa sanotaan, että pelkkää T3-hoitoa ei tule käyttää. Ainoastaan primaarisessa hypotyreoosissa tämä pitääkin paikkansa, tyroksiini on aina ensisijainen lääke. Faktaa on kuitenkin se, että osa potilaista voi hyvin pelkällä T3-hoidolla ja osa ei siedä ollenkaan Thyroxinia. Näiden potilaiden tutkiminen tarkkaan paljastaisi taustalla olevia syitä, joihin voidaan suureen osaan puuttua. Katsauksen kirjoittaneet endokrinologit ovat kuitenkin sitä mieltä, että kaikesta huolimatta potilaan pitää käyttää Thyroxinia, vaikka se toisi hankalia ja vaikeita sivuvaikutuksia ja oireita.

Kirjoittajat mainitsevat pelkän T3-hoidon aiheuttamasta eteisvärinän, osteoporoosin ja murtumien vaarasta. Nämä ovat valmistajien ilmoittamia sivuvaikutusriskejä jotka ovat samoja kuin tyroksiinin liika-annostelussa.

T3:n pitkäaikaisesta käytöstä on olemassa skotlantilainen tutkimus (30). Siinä todetaan, että T3-monoterapiassa riski ei ollut kohonnut kuoleman, luunmurtumien, eteisvärinän tai sydänsairauden kohdalla.

Lopuksi

Tekstistä syntyy vaikutelma, että sen kirjoittaneilla asiantuntijoilla on ennalta valittu kanta hypotyreoosin muihin hoitovaihtoehtoihin kuin yksinomaiseen tyroksiinihoitoon. Tämä näkyy lähteiden valikoinnissa, valittujen lähteiden tulkinnessa, sekä tekstin sanavalinnoissa ja päätelmissä. Suurin osa viitteistä on katsausartikkeleita joiden mielipiteistä ja suosituksista vain osaa on lainattu. Tyroksiinin paremmuutta

toistetaan useissa eri kohdissa, samoin kuin vaihtoehtoisten hoitojen huonomuus tai epävarmuus tuodaan toistuvasti esille. Eniten lainatun lähteen (31) useimmat suositukset ovat sanamuotoa "suosittelemme rutiininomaisesti tyroksiinia" ja vastaavasti "emme suosittele rutiininomaista kilpirauhasuutteiden käyttöä" koska mikään tutkimusnäyttö ei selkeästi pidä toista hoitomuotoa aina parempana. Kaikissa tyroksiinimonoterapialle vaihtoehtoisia hoitoja koskevissa suosituksissa tutkimusnäyttö on arvioitu enintään kohtalaiseksi (moderate).

Lukijalle syntyy ristiriitainen olo. Nämä asiantuntijat asettavat hoidon tavoitteeksi potilaan hyvinvoinnin. Kuitenkin artikkelia lukiessa tulee erittäin hyvin selväksi, että lääkärille ensisijainen tavoite tulisi olla viitteisiin sopivat arvot. Tiedämme kuitenkin, että viitearvot vaihtelevat Suomessa laboratorioittain, ja kansainvälisesti ne vaihtelevat huomattavan paljon. Tiedetään myös se, että ihmiset ovat yksilöitä, joten miksi asiantuntijat näistä seikoista huolimatta haluavat nostaa laboratorioarvot tärkeimmäksi mittariksi hoitovastetta arvioitaessa?

Lähteet

1. Salmela P et al. Aikuisen primaarisen hypotyreoosin hoito. [1/2016, Duodecim, ss. 33-42.](#)
2. Työterveyslaitos, Sairaaksi kirjoittaminen: Kilpirauhasen vajaatoiminta. <http://www.ttl.fi/fi/tyoterveyshuolto/sairaaksikirjoittaminen/Sivut/details.aspx?item=96>
3. Vagenakis AG et al. Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy. [N Engl J Med. 1975 Oct 2; 293\(14\):681-4.](#)
4. Grossman A. et al. Subclinical thyroid disease and mortality in the elderly: a retrospective cohort study. [Am J Med. 2016 Apr; 129\(4\):423-30.](#)
5. Fimea. Thyroxin valmisteyhteenveto. <http://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/2/2548712.pdf>
6. Leese G, Flynn R. Is it safe for patients taking thyroxine to have a low but not suppressed serum TSH concentration? [Endocrine Abstracts \(2010\) 21 OC5.6](#)
7. Flynn RW et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fracture in patients on long-term thyroxine therapy. [J Clin Endocrinol Metab. 95: 186 – 193, 2010.](#)
8. Chaker L et al. Low thyroid function linked to greater odds of type 2 diabetes [Science Daily April 2, 2016 / The Endocrine Society 98th annual meeting in Boston](#)
9. Hoermann R. et al. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone controlled homeostasis during thyroxine treatment? [Eur J Endocrinol 2013,168 271-280.](#)
10. Saravanan P. et al. Psychological well-being in patients on adequate doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. [Clin Endocrinol \(Oxf\). 2002,57\(5\):577-585.](#)
11. Nygaard B et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. [Eur J Endocrinol. 2009 Dec;161\(6\):895-902. doi: 10.1530/EJE-09-0542. Epub 2009 Aug 7.](#)
12. Schmidt U, Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. [Endocr Connect. 2013 Feb 8;2\(1\):55-60. doi: 10.1530/EC-12-0064.](#)
13. Soppi E, Paul R. Piilevä raudanpuute "kilpirauhasairauden" oireiden aiheuttajana. [Kilpi 1/2015: 25-29.](#)
14. [Thyroid UK. Known polymorphisms of deiodinases DIO1, DIO2 and DIO3. 2016.](#)
15. Välimäki, Sane, Dunkel. Endokrinologia. Duodecim, 2009.

16. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2002 Feb; 25(2):106-109.
17. Hoermann et al. Homeostatic Control of the Thyroid–Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 177. Published online 2015 Nov 20. doi: [10.3389/fendo.2015.00177](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00177) PMID: PMC4653296
18. Hoermann et al. Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec;81(6):907-15. doi: [10.1111/cen.12527](https://doi.org/10.1111/cen.12527). Epub 2014 Jul 7.
19. Carlwe M et al. Short-term withdrawal of levothyroxine, induced increase of thyroid-stimulating hormone and an increase ratio of triiodothyronine to thyroxine *European Endocrinology*, 2013;9(1):37-39 DOI:<http://doi.org/10.17925/EE.2013.09.01.37>
20. Suvisaari S. Selvitys kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien koetun oireisuuden eroista tyroksiini- ja trijodityroniinia sisältävän lääkityksen käytön aikana. *Suomen kilpirauhasliitto 2014.*
21. Reimer A-C. Patientenkät 2016. http://media.blogg.visit-stina.com/2016/03/enkat_2016_uttan_kommentarerer.pdf
22. [Patientenkät 2015](#)
23. Thyroid UK. Full patient survey. 2016. http://www.thyroiduk.org.uk/tuk/TUK_PDFs/patient-experience-survey/Hypothyroid%20Patient%20Experiences%20Survey%20-%20V1.pdf
24. Snyder PJ Utiger RD. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest.* 1972 Aug;51(8):2077-84.
25. Russell, W. et al. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2300–2306 (2008).
26. Celi FS. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96(11): 3466–3474. Published online 2011 Aug 24. doi: [10.1210/jc.2011-1329](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1329)
27. Pilo A et al. Thyroidal and peripheral production of 3,5,3'-triiodothyronine in humans by multicompartmental analysis. *Am J Physiol.* 1990 Apr; 258 (4 Pt 1):E715-26
28. Leonard JL & Koehrl J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In Werner and Ingbar's the Thyroid. A Fundamental and Clinical Text, edn 7, pp 125–161. Eds LE Braverman & RD Utiger. Philadelphia: Lippencott-Raven, 1996.
29. [Hillary Clintonin lääkärintodistus 31.7.2015](#)
30. Soto-Pedre E, Leese G. Safety review of liothyronine use: a 20 year observational follow up study. *Endocrine Abstracts (2015) 38 OC5.6* DOI:[10.1530/endoabs.38.OC5.6](https://doi.org/10.1530/endoabs.38.OC5.6)
31. Jonklaas J, Bianco AC , Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec;24(12):1670-1751.
32. Hoang TG et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):1982-90. doi: [10.1210/jc.2012-4107](https://doi.org/10.1210/jc.2012-4107). Epub 2013 Mar 28.
33. Shakir M et al. Desiccated Thyroid Extract Versus Synthetic T3/T4 Combination (Thyrolar™) Versus L-T4 Alone in the Therapy of Primary Hypothyroidism With Special Attention to the Gene Polymorphism. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02317926>