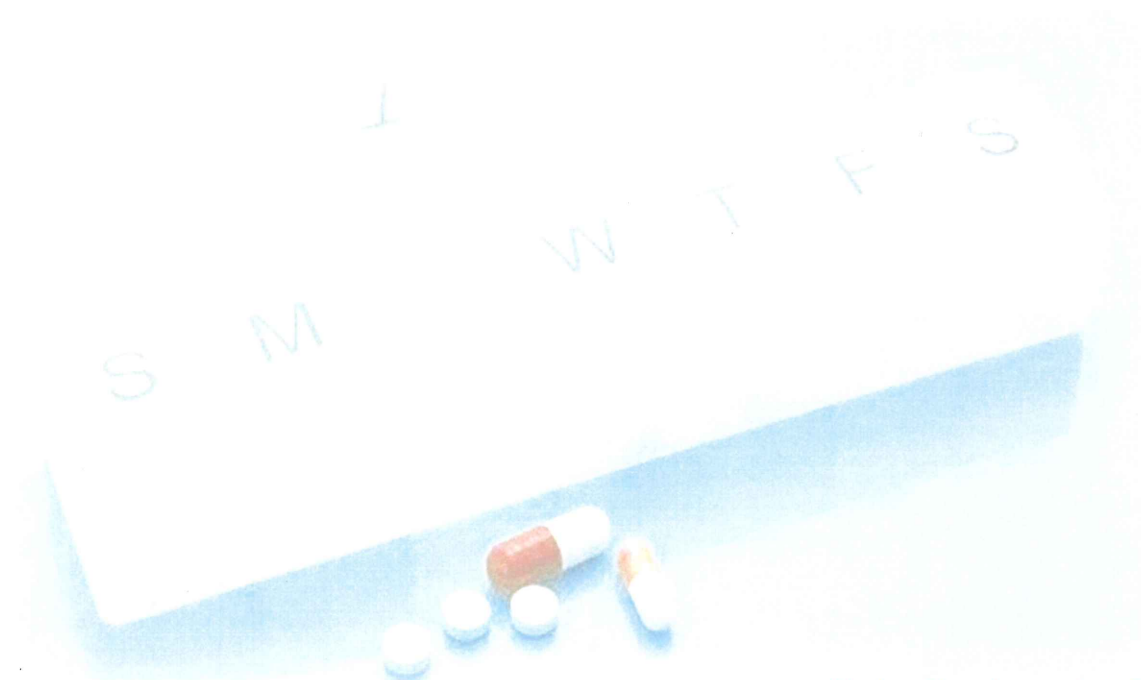


Veckovis levotyroxinbehandling



- ett alternativ till daglig dosering?

Författare

Hermine Frang

ST-läkare Allmänmedicin

Wästerläkarna Hängpilsgatan

Studierektor

Erik Åberg

Specialistläkare Allmänmedicin

Rapportnummer

282815 <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/282815> Göteborgs

Universitet MFM 330 Forskningsmetodik – en introduktion.

Handledare

Olof Thoreson

Specialistläkare Allmänmedicin

Medicine Doktor

Olof Thoreson
Distriktsläkare



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN

Sammanfattning

Bakgrund

Hypotyreos är ett av de vanligaste endokrina tillstånden och liksom vid alla kroniska sjukdomar som kräver livslång medicinering, är nedsatt följsamhet till behandling ett stort problem. Levotyroxin bör intas på fastande mage och många av våra vanligaste läkemedel minskar upptaget. Levotyroxin är ett prohormon som omvandlas till biologiskt aktivt liotyronin i kroppens vävnader och halveringstid en är cirka sju dagar. Det borde därmed vara möjligt att ge levotyroxin som veckodos. Veckobehandling förutsätter dock att patienterna inte får symtom på hypertyreos efter att veckodosen ges och att de inte heller utvecklar symtom på hypotyreos mot slutet av veckan.

Syfte

Syftet var att kartlägga vilken forskning som gjorts avseende veckovis behandling med levotyroxin.

Metod

Resultaten från sökningar i två olika databaser, PubMed och SCOPUS, har sammanfattats i en kartläggande litteraturstudie, även benämnd scoping review.

Resultat

14 artiklar inkluderades i slutändan; fem randomiserade studier, en metaanalys, två prospektiva kohortstudier, en prospektiv crossoverstudie, en interventionsstudie samt fyra fallrapporter. I majoriteten av studierna ses stegring av tyroidea stimulerande hormon (TSH) inför nästkommande veckodos levotyroxin, vilket indikerar att patienterna befinner sig i en hypotyreotisk fas. När TSH och tyroxin uppmättes strax efter att veckodosen intagits noterades i de flesta fall ingen påverkan på TSH, men enstaka studier såg en lätt ökning i tyroxin. Noteras bör att oavsett ökning eller minskning, var samtliga värden inom respektive referensområde. Flera artiklar visade att veckobehandling är ett bra behandlingsalternativ för patienter med nedsatt följsamhet till behandling.

Konklusion

Inga prover utanför referensområdet eller biverkningar med veckodosering kan påvisas i den begränsad forskning som finns tillgänglig. Utifrån hur många människor världen över som lever med hypotyreos och levotyroxinbehandling, torde det vara av intresse att göra nya, mer omfattande studier på huruvida veckobehandling är ett fullgott alternativ till nuvarande daglig behandling.

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	2
Introduktion	3
Epidemiologi.....	3
Behandling av hypotyreoos.....	3
Farmakologiska egenskaper hos levotyroxin	4
Behandlingsrefraktär hypotyreoos	4
Syfte.....	5
Frågeställningar.....	5
Metod.....	6
Studiedesign.....	6
Urval.....	6
Datainsamling och analys	6
Etiska överväganden	6
Resultat	7
Etiska övervägningar.....	10
Randomiserade kontrollerade crossoverstudier.....	10
Levotyroxin två eller tre gånger per vecka.....	12
Veckovis levotyroxinbehandling hos patienter med behandlingsresistent hypotyreoos.....	12
Diskussion.....	14
Risk för cyklisk tyreotoxikos efter veckodos	14
Risk för cyklisk hypotyreoos mot slutet av veckan.....	16
Viktbaserad veckodos	16
Veckobehandling och behandlingsrefraktär hypotyreoos	17
Styrkor och svagheter	18
Styrkor och svagheter med inkluderade artiklar.....	18
Styrkor och svagheter med aktuell litteraturstudie	18
Finansiell information.....	19
Konklusion.....	19
Referenser	20

Introduktion

Epidemiologi

Hypotyreos är ett av de vanligaste endokrina tillstånden med en prevalens på cirka 4–5 procent (1). Prevalensen ökar med åldern och kvinnor insjuknar 5–10 gånger oftare än män (2). Sjukdomen uppvisar ett brett spektrum av kliniska manifestationer; från asymtomatisk sjukdom eller ospecifika symtom, till livshotande myxödem med megakolon, areflexi, konfusion och koma. Obehandlad hypotyreos innebär bland annat ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar, hyperlipidemi, infertilitet, ökad risk för missfall och fosterskador (2).

Globalt sett är majoriteten av all hypotyreos sekundär till dietär jodbrist, men i områden med adekvat jodintag är kronisk autoimmun tyroidit, även kallat Hashimotos sjukdom, den absolut vanligaste genesen. Iatrogen orsak så som kirurgi, behandling med radioaktiv jod eller strålbehandling mot halsen förekommer också. Utöver detta finns ovanliga former av kongenital hypotyreos samt central hypotyreos till följd av hypofys- eller hypotalamusinsufficiens (1).

Manifest hypotyreos definieras som förhöjt tyroideastimulerande hormon (TSH) i kombination med sänkt tyroxin (T4). Nationella riktlinjer rekommenderar behandling vid upprepad provtagning med TSH >10 (3). Enligt Stockholms läns landsting beslutsstöd för primärvård ska behandling även övervägas vid upprepad provtagning med TSH >4 mE/L i kombination med symtom förenliga med hypotyreos eller positiva tyreperoxidasantikroppar (TPO-antikroppar) (4).

Behandling av hypotyreos

De första behandlingsförsöken av hypotyreos gjordes i slutet av 1800-talet genom transplantation av tyroidea från ett får till en patient med myxödem. Fram till 1970-talet behandlades hypotyreos med frystorkat sköldkörtelextrakt från gris, innehållande både tyroxin och liotyronin (T3), men därefter har behandlingen i stället övergått till syntetiskt framställt levotyroxin (LT4) som är identiskt med endogent T4 (5). Idag är levotyroxin det näst mest förskrivna läkemedlet i USA och det tredje mest förskrivna i Sverige och i västvärlden medicinerar tre procent av populationen med levotyroxin (6). World Health Organisation (WHO) klassificerar läkemedlet som en essentiell medicin för att bedriva basal sjukvård (5).

Levotyroxin marknadsförs bland annat som Levolet, Levo-T, Levothroid, Levoxyl, Synthroid, Tirosint, Unithroid, Eltroxin och, i Sverige, som Levaxin eller Euthyrox. Majoriteten av patienterna med primär hypotyreos handläggs inom primärvården

Farmakologiska egenskaper hos levotyroxin

Patienter med manifest hypotyreos blir i normalfallet eutyroida på 1.6–1.8 mikrogram (μg) levotyroxin per kilogram kroppsvikt och dag. Den individuella dosen styrs av patientens bodymassindex (BMI), ålder, grad av kvarvarande endogen tyroxinproduktion samt målvärde avseende TSH. Det finns även betydande individuella skillnader i hur mycket levotyroxin som absorberas (7). Levotyroxin har en halveringstid på cirka sju dygn hos eutyroida patienter. Majoriteten absorberas i jejunum och ileum och 60–80 procent av läkemedlet tas upp under de första tre till fyra timmarna. Maximal läkemedelskoncentration uppnås efter cirka två timmar. Liksom kroppseget T₄, är LT₄ ett prohormon som via autoreglering konverteras till metabolt aktivt T₃ genom perifer dejodering i kroppens vävnader. Cirka 80 procent av allt T₃ har sitt ursprung i perifer omvandling av T₄ och endast 20 procent bildas i tyroidea. Låga nivåer T₄ ökar omvandlingen till T₃ och höga nivåer T₄ minskar den samma (5).

Biotillgängligheten för 100 μg levotyroxin minskar från 64 till 79 procent om läkemedlet intas tillsammans med mat och patienter med levotyroxinbehandling rekommenderas därför inta sitt läkemedel fastande. Utöver fasta påverkas även läkemedelsabsorptionen av ett flertal andra läkemedel så som protonpumpshämmare, gallsyrabindare samt läkemedel innehållandes järn- och kalcium, som alla minskar upptaget. Sjukdom i ventrikel och tunntarm, så som celiaki, Helikobakter Pylori associerad gastrit, atrofisk gastrit och inflammatorisk tarmsjukdom är andra orsaker till minskar läkemedelsabsorption (8).

Behandlingsrefraktär hypotyreos

Således kan samsjuklighet, individuella skillnader i absorption och samtidigt intag av mat och övriga läkemedel påverka levotyroxinupptaget. Liksom vid alla kroniska sjukdomar som kräver livslång regelbunden medicinering, är dock den i särklass vanligaste orsaken till behandlingsresistent hypotyreos bristande följsamhet (compliance) hos patienten. Enligt en rapport från WHO daterad 2003, är det bara 50 procent av patienterna med kroniska sjukdomar i industrialiserade länder som tar sina mediciner som ordinerat och nedsatt compliance uppskattas ligga bakom en tredjedel av alla sjukhusinläggningar i USA (9).

Heynes et al. konstaterar att *“increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments”* (10). Bland patienter som förskrivs levotyroxin finns data som talar för att 22 – 51 procent inte tar sin medicin som ordinerat. Vidare har studier visat att uppemot 40 procent av patienter med hypotyreos är underbehandlade, speciellt i den äldre populationen (5). Claxton et al. slår i en review från 2001 fast att regimer med färre doseringstillfällen ökar följsamheten till läkemedelsbehandling (9). American Thyroid Association rekommenderar redan veckovis dosering av levotyroxin till äldre vuxna, samt till de patienter där vården administrerar levotyroxinbehandlingen, så som inom hemtjänst och hemsjukvård (11).

Sammanfattningsvis är alltså levotyroxin ett prohormon vars konvertering till aktivt T3 minskar vid höga nivåer LT4 och ökar vid lågt LT4. I kombination med lång halveringstid, torde dessa egenskaper möjliggöra för patienten att inta hela veckans dos vid ett tillfälle. Det skulle i sin tur kunna resultera i bättre följsamhet till behandling, mindre risk för läkemedelsinteraktioner samt matintag och reducerade sjukvårdskostnader.

Syfte

Denna litteraturstudie syftar till att granska och kartlägga befintlig forskning rörande veckovis administrering av levotyroxin, samt identifiera eventuella kunskapsluckor.

Frågeställningar

1. Vilka studier har gjorts på levotyroxinbehandling en gång per vecka?
2. Vad säger befintlig forskning om riskerna för hypertyreos i nära anslutning till att veckodosen intagits?
3. Vad säger befintlig forskning om riskerna för hypotyreos mot slutet av veckan när det är dags för nästa veckodos?
4. Vad skulle veckovis läkemedelsbehandling med levotyroxin kunna ha för klinisk tillämpning? Vad finns det för potentiella fördelar och nackdelar med en sådan behandlingsregim?

Metod

Studiedesign

Studien har genomförts som en kartläggande litteraturstudie (scoping review) enligt Arksey och O'Malley (12) i syfte att ge en översiktlig bild över aktuellt kunskapsläge. Kvalitetsgranskning av ingående studier ingår inte i en scoping review.

Urval

Ingen begränsning gjordes utifrån publiceringsdatum då behandling med levotyroxin funnits tillgängligt sedan 1970-talet. Följande inklusionskriterie användes:

1. Artiklar skrivna på engelska eller svenska.
2. Oral administrering av levotyroxin.
3. Humana studier.

Som exklusionskriterie användes:

1. Fetal administrering av levotyroxin.
2. Studiedesign i form av letter to editor eller research letter.

Datansamling och analys

Artikelsökning utfördes i två olika databaser; PubMed och SCOPUS. Söksträngarna togs fram i samråd med bibliotekarie på Biomedicinska biblioteket vid Göteborgs Universitet och sökningen genomfördes den 4 mars 2024.

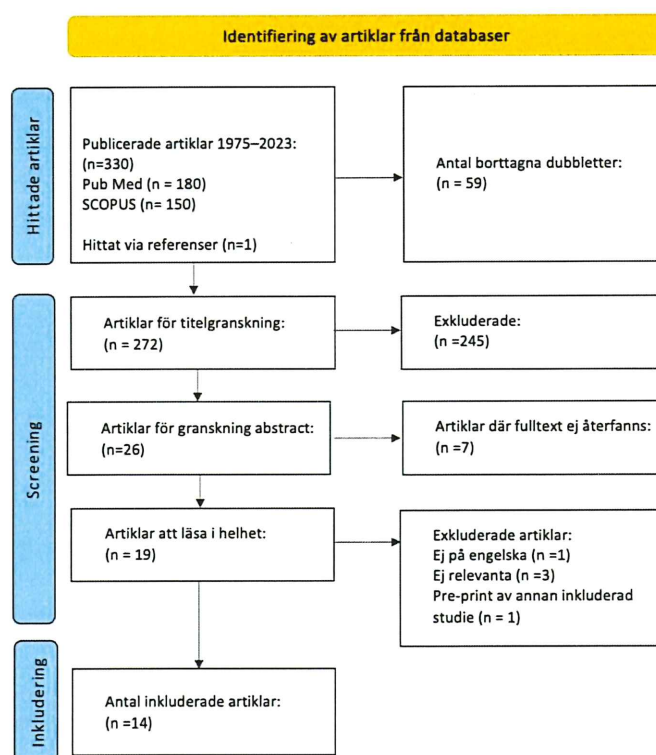
- Söksträng PubMed: (levothyroxine OR LT4 OR L-T4) AND (weekly AND daily).
- Söksträng SCOPUS: (levothyroxine OR l-thyroxine OR lthyroxine OR l-t4 OR lt4) AND weekly).

Etiska överväganden

Denna studie baseras enbart på redan genomförda och publicerade studier. Enligt etikprövningsnämnden behöver etiskt godkännande inte inhämtas för vetenskapligt arbete under läkares specialisttjänstgöring då det faller in under studentundantaget (13).

Resultat

Urvalsprocessen redovisas i figur 1. Artiklarna publicerade mellan 1975 och 2023. Den initiala sökningen genererade 330 artiklar, av dessa exkluderades 59 dubletter. Efter titel- och abstraktgranskning av de kvarvarande 271 artiklarna, exkluderades 245 då de ej bedömdes relevanta. Den vanligaste orsaken till exkludering var att artiklarna berörde levotyroxinbehandling i annan beredningsform eller fetal behandling av hypotyreos. Av resterande 25 artiklar saknades tillgång till fulltext i sju fall. Av de kvarvarande 18 artiklarna exkluderades två; en som var skriven på franska och en som visade sig vara preprint av annan inkluderad artikel. Efter genomgång av fulltext exkluderades slutligen tre artiklar då de ej bedömdes relevanta. En studie tillkom då den ingick i en metaanalys som inkluderades.



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen.

I slutändan inkluderades totalt 14 artiklar; fem fallrapporter, fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT), varav tre med crossoverdesign, en metaanalys, två prospektiva kohortstudier, en prospektiv crossoverstudie och en interventionsstudie. En översikt över dessa artiklar återfinns i tabell 1.

Tabell 1. Sammanfattning över inkluderade artiklar.

Artikel, land, år	Studiedesign	Antal	Material/metod	Huvudsakliga resultat
Bornschein et al. Brasilien 2012 (14)	Randomiserad kontrollerad crossoverstudie	n = 14 ♀14	Kvinnorna randomiserades till levotyroxin dagligen eller en gång i veckan under sex veckor, därefter bytte de regim under ytterligare sex veckor. TSH, T3, och T4 mättes två och fyra timmar efter daglig dos respektive veckodos, samt efter sex och tolv veckor. UCG innan samt fyra timmar efter levotyroxindosen. Skattningskala för tyreotoxiska symtom utfördes.	T4 signifikant högre två respektive fyra timmar efter veckodosen intogs jämfört med daglig dos. Ingen signifikant skillnad i T3 kunde påvisas. T4 signifikant lägre hos de som erhållit veckodos under sex veckor jämfört med daglig dos. Ingen signifikant skillnad i TSH eller T3 mellan grupperna. UCG och skattningskalor för symtom likvärdiga mellan grupperna. Signifikant ökning av TSH och signifikant sänkning T4 och T3 i hos de som erhållit veckodos i sex veckor. Samtliga värden dock inom referensområdet. Ingen skillnad i symtomskattning mellan grupperna, men de med veckodos skattade högre livskvalitet.
Rajput et al. Indien 2017 (15)	Randomiserad kontrollerad crossoverstudie	n = 100 ♀/♂	Patienterna randomiserades till levotyroxin dagligen eller en gång i veckan under sex veckor, därefter bytte de regim under ytterligare sex veckor. TSH, T4, T3 uppmättes på dag 42 och 84, såväl innan samt två respektive fyra timmar efter levotyroxin administrerats. Skattningskalor för hypertyreos och livskvalitet utfördes.	Signifikant högre TSH hos patienter med veckovis administrering jämfört med daglig dosering. Dock var samtliga värden inom internationella referensvärden. Skattningskalor påvisade ingen signifikant skillnad mellan veckovis och daglig administrering.
Chiu et al. Filippinerna 2021 (16)	Metaanalys av två studier	n = 14 + 100 ♀/♂	Primärt utfall = skillnad i TSH mellan de med daglig dos och de med veckodos. Sekundärt utfall = kliniska symtom och biverkningar hos de med veckovis administrering.	Signifikant högre TSH hos patienter med veckovis administrering jämfört med daglig dosering. Dock var samtliga värden inom internationella referensvärden. Skattningskalor påvisade ingen signifikant skillnad mellan veckovis och daglig administrering.
Grebe et al. Nya Zeeland 1996 (17)	Randomiserad kontrollerad crossoverstudie	n = 12 ♀ 10 ♂ 2	Patienterna randomiserades till levotyroxin dagligen eller en gång i veckan under sex veckor, därefter bytte de regim under ytterligare sex veckor. TSH, T4 och T3 uppmättes på dag 42 och 84, såväl innan levotyroxindosen administrerades, samt en, två, fyra, åtta och tjugo fyra timmar efter dosen intagits. Bland annat ALAT, ASAT, ALP, total kolesterol och osteocalcin uppmättes fyra respektive åtta timmar efter dosen administrerats. UCG och skattningskalor utfördes.	T4 signifikant lägre och TSH signifikant högre inför att levotyroxin administrerades på dag 42 respektive 84 hos de med veckodos. T4 signifikant högre en, två, fyra, åtta och tjugo fyra timmar efter veckodosen administrerats jämfört med daglig dos. Endast diskret ökning av T3 noterades. Lätt ökning av total kolesterol hos de med veckodosering. UCG och skattningskalor för symtom var likvärdiga mellan grupperna.
Goretzki et al. Väst Tyskland 1981 (18)	Randomiserad kontrollerad studie	n = 94 ♀/♂	Patienter som genomgått subtotal tyroidektomi randomiserades mellan att erhålla profylaktisk levotyroxin-behandling en gång dagligen eller veckovis.	Ingen signifikant skillnad i TSH, T4 och T3 noterades mellan de med veckovis och de med daglig levotyroxinbehandling.

Elsherbiny et al. Egyptien 2023 (19)	Prospektiv kohortstudie	n = 148 ♀ 140 ♂ 8	Patienterna fick välja hur de ville ta sitt levotyroxin under ramadan; 57 valde att ta levotyroxin två eller tre gånger per vecka och 91 patienter fortsatte levotyroxin dagligen.	Post-ramadan TSH låg signifikant högre hos de som tagit levotyroxin två eller tre gånger per vecka, men fortfarande inom referensintervall.
Altuntaş et al. Turkiet 2004 (20)	Prospektiv crossoverstudie	n = 20 ♀ 19 ♂ 1	Patienterna erhöll fyra gånger den dagliga levotyroxindosen på måndagar och tre gånger den dagliga dosen på fredagar. Efter tio veckor mättes bland annat T4, T3, TSH, ALP, osteokalcin samt puls och blodtryck.	Lätt ökning av TSH och lätt minskning av T3 jämfört med daglig dosering. Dock fortfarande inom referensintervall. Osteokalcin och puls högre med tvådosregim. Diastoliskt blodtryck och P-CK lägre. Samtliga kvar inom normalvärden.
Jayakumari et al. Indien 2019 (21)	Prospektiv kohortstudie	n = 54 ♀ 45 ♂ 9	Patienterna fick välja mellan att ta levotyroxin som vanligt eller som viktbaserad veckodos. Intaget hos de med veckodos övervakades under de första sex veckorna och därefter fortsatte patienterna behandlingen i hemmet under sex veckor.	Veckovis dosering gav signifikant högre TSH men TSH var fortfarande inom referensområdet. Hos de med veckovis, övervakat intag hade 70 procent normaliserat TSH efter sex veckor.
Walker et al. Storbritannien 2013 (22)	Prospektiv interventions- studie	n = 23 ♀/♂	Tjugotre patienter med behandlingsresistent hypotyreoos fick först genomgå loading-/absorptionstest och därefter erhöll patienterna viktbaserad veckodos levotyroxin under fyra veckor.	Alla patienter hade normalt absorptionstest och hos 75 % av patienterna noterades signifikant TSH-minskning efter fyra veckor. Ingen av deltagarna uppgav symtom på hypertyreoos. Den viktanpassade veckodosen var lägre än patienternas dagliga dos gånger sju.
Toro-Diez et al. Puerto Rico 2021 (23)	Fallrapporter	n = 4 ♀ 3 ♂ 1	Fyra patienter med behandlingsresistent hypotyreoos trots höga doser levotyroxin, erhöll övervakad veckodos levotyroxin.	Alla patienter blev eutyroida och ingen rapporterade några biverkningar.
Elbasan et al. Turkiet 2020 (24)	Fallrapporter	n = 5 ♀	Författarna analyserade T4 en, två, tre respektive fyra timmar efter bolusdos levotyroxin hos fem patienter med behandlingsrefraktär hypotyreoos.	Hos samtliga fem patienter steg T4 efter intag av 1000 ug levotyroxin. Patienterna upplevde inga biverkningar. Loading-/absorptionstest är bra för att diagnostisera pseudo-malabsorption. Övervakat intag av veckodos kan vara ett bra förhållningssätt till patienter med nedsatt compliance.
Kiran et al. Pakistan 2023 (25)	Fallrapport	n = 1 ♀	Kvinna med behandlingsresistent hypotyreoos med normalt loading-/absorptionstest, erhöll övervakat intag av levotyroxin en gång i veckan.	TSH normaliserades och kvarstod inom referensvärde när patientens make fortsatte att övervaka intaget av levotyroxin en gång per vecka i hemmet.
Rangan et al. Storbritannien 2007 (26)	Fallrapport	n = 2 ♀	Två patienter med behandlingsresistent hypotyreoos erhöll levotyroxin övervakat en gång per vecka	TSH normaliserades hos båda patienterna efter fyra veckor med övervakat, veckovis intag av levotyroxin.
Rivkees et al USA 1994 (27)	Fallrapport	n = 1 ♀	Flicka som diagnostiserades med kongenital hypotyreoos under sin första vecka i livet erhöll oralt levotyroxin veckovis hos sjuksköterska.	Vid elva månaders ålder var patienten mentalt och fysiskt underutvecklad. TSH normaliserades efter övergång till daglig, peroral administrering av levotyroxin. Flickan avled strax därefter i infektion.

Etiska övervägningar

Etikprövning är ej är obligat vid publicering av fallrapport (28), men inhämtat, informerat samtycke från patienterna redovisas i två av fyra inkluderade fallrapporter (23, 25). Sju av de resterande tio artiklarna redovisar etiskt godkännande för sina studier (14-17, 19, 21, 24).

Randomiserade kontrollerade crossoverstudier

Tre randomiserade RCT-studier med crossoverdesign inkluderades. I samtliga tre studier randomiserades deltagarna till att antingen fortsätta med levotyroxin dagligen under sex veckor eller inta hela veckodosen en gång per vecka under sex veckor. Därefter bytte deltagarna behandlingsregim under ytterligare sex veckor.

I den första av dessa RCT-studier av Bornschein et al. (14) ingick 14 kvinnor. De som randomiserats till veckovis levotyroxin, uppvisade signifikant högre T4 två respektive fyra timmar efter att veckodos intogs, jämfört med deltagarna som tog sin ordinarie dagliga dos levotyroxin. Inga signifikanta skillnader i T3 noterades. Efter sex veckors behandling konstaterades signifikant lägre T4 hos kvinnorna som haft veckovis behandling, men ingen signifikant skillnad i TSH eller T3 uppmättes mellan grupperna. UCG kunde inte påvisa någon skillnad mellan de med veckodoser och de med daglig dosering, vare sig i samband med att veckodosen intogs eller efter sex veckor med respektive behandling. Symtomskattning av tyreotoxiska symtom med hjälp av Hyperthyroidism Symptom Scale (HSS) mellan behandlingsgrupperna var likvärdiga mellan grupperna.

I litteraturstudiens nästa RCT med likartad crossoverdesign, ingick 100 deltagare och Rajput et al. (15) analyserade tyroideastatus på baseline samt efter sex respektive tolv veckor. Samstämmigt med Bornschein et al ovan, fastställdes även här en signifikant sänkning i T4 efter sex veckor med veckovisbehandling, men här påvisade författarna även signifikant sänkning av T3 och signifikant ökning av TSH hos de med veckobehandling. Samtliga värden befanns sig inom referensintervallet för respektive prov. HSS och 36-Item Short Form Survey Instrument användes för symtomskattning på hypertyreos respektive livskvalitetsskattning. HSS uppvisade ingen skillnad, men patienterna med veckovis levotyroxinbehandling skattade högre livskvalitet med bland annat mindre kroppslig värk och ökat mentalt välbefinnande.

Slutligen utförde Grebe et al. en studie med liknande upplägg 1997 (17). Studien hade 12 deltagare och efter sex respektive tolv veckor kontrollerades tyroideastatus innan samt en, två, fyra, åtta respektive tjugofyra timmar efter att levotyroxin administrerats i veckodos eller daglig dos. I likhet med de föregående två RCT-studierna konstaterades även här en signifikant minskning av T4 efter sex veckor med veckovis behandling. Samstämmigt med Rajput et al. (15) uppmättes även signifikant lägre T3 och signifikant högre TSH i denna grupp. Författarna har liksom Bornschein et al. (14) även analyserat tyroideastatus i samband med att levotyroxindosen administrerats, samt jämfört UCG och skattningsskalor mellan grupperna. Resultatet blir detsamma med en signifikant ökning av T4 efter att veckodosen intagits men ingen påvisbar skillnad på UCG eller skattningsskalor. Författarna har även försökt uppskatta veckodoseringsens effekt på perifer vävnad genom analys av total kolesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), alkalisk fosfatase (ALP), glutamyltransferas (GT), sexhormonbindande globulin (SHBG) och osteokalcin, fyra respektive åtta timmar efter att patienterna erhållit levotyroxin. Sammanfattningsvis noterades endast minimal ökning i total kolesterol hos gruppen med veckobehandling. Skattningsskalor avseende symptom var likvärdiga mellan grupperna.

De första två RCT-studierna av Bornschein et al. och Rajput et al., inkluderades och analyserades vidare i en metaanalys från 2021. Chiu et al. (16) slår fast att de med veckovis levotyroxinbehandling uppvisar signifikant högre TSH än de med daglig dosering efter såväl sex som tolv veckor, men att TSH kvarstannar inom normalintervallet. Vidare konstaterar författarna att det inte föreligger ökade symptom på hypertyreos bland de som tar levotyroxin en gång per vecka jämfört med de med daglig medicinering.

Ytterligare en RCT-studie inkluderades, dock utan crossoverdesign (18). Här utgjordes studiedeltagarna av patienter som genomgått subtotal tyroidearesektion och därefter ordinerats levotyroxin i syfte att minska risken för recidiv. 94 deltagarna randomiserades till 100 µg levotyroxin dagligen eller 1 milligram (mg) en gång per vecka i 12 veckor och därefter gjordes behandlingsuppehåll under fyra veckor innan deltagarna påbörjade ny behandling under 21 veckor. T4, T3 och TSH uppmättes en, fem, sjutton, tjugoochttio respektive femtiotvå veckor efter operation. Ingen signifikant skillnad i TSH, T4 och T3 uppmättes mellan deltagarna med veckovis behandling och deltagarna med daglig levotyroxinbehandling.

Levotyroxin två eller tre gånger per vecka

I en icke-randomiserad prospektiv kohortstudie från 2023 inkluderades 148 eutyroida patienter som under ramadan själva fick välja om de ville fortsätta daglig behandling levotyroxin (n=91) eller övergå till administrering två (n=13) eller tre gånger (n=44) per vecka (19).

Tyroideastatus analyserades på baseline samt inom sex veckor efter ramadans slut och såldes inte vid samma tidpunkt för alla deltagare. Post-ramadan TSH var signifikant högre hos de som tagit levotyroxin två eller tre gånger i veckan jämfört med de som fortsatt sin dagliga medicinering, men fortfarande inom referensområdet. Compliance var högre i gruppen med färre doseringar, men ökningen var inte signifikant.

Altuntaş et al. (20) lät 20 patienter (nitton kvinnor och en man) övergå från sin dagliga levotyroxinbehandling till fyra gånger den dagliga dosen på måndagar och tre gånger den dagliga dosen på fredagar. TSH, T4 och T3 uppmättes på baseline samt efter tio veckor med tvådosregim respektive daglig behandling. Efter tio veckor hade deltagarna med levotyroxin två gånger per vecka signifikant lägre T3 och signifikant högre TSH. Ingen signifikant skillnad i T4 kunde påvisas. Samtliga prover befann sig fortfarande inom respektive referensintervall. Liksom Grebe et al. (17) analyserade författarna även markörer för vävnadspåverkan, så som ALP, ASAT, LDL, HDL, triglycerider, total kolesterol, osteokalcin och kreatinkinase (CK). Symtomskattning, puls och blodtryck registrerades. Inga symtom tydande på tyreotoxikos framkom. Osteokalcin och puls var signifikant högre hos de med två doseringar per vecka, medan ASAT, kreatinin och diastoliskt blodtryck var lägre i denna grupp.

Veckovis levotyroxinbehandling hos patienter med behandlingsresistent hypotyreos

Jayakumari et al. (21) presenterar en prospektiv kohortstudie på 26 patienter som trots behandling med levotyroxin $>3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ förblev hypotyreoida. Ingen randomisering skedde utan deltagarna fick välja mellan att fortsätta sin dagliga behandling och att övergå till veckovis behandling. De som valde veckodosering erhöll övervakad, viktbaserad dos under de första sex veckorna och under dessa veckor kontrollerades tyroideaprover innan samt två timmar efter veckodosen administrerats. Därpå fortsatte patienterna behandlingsregimen i hemmet i ytterligare sex veckor, varefter nya prover analyserades. Prover i kontrollgruppen som oövervakat fortsatte sin dagliga dosering, analyserades på baseline samt efter sex veckor 76 procent av patienterna med veckobehandling uppvisade normaliserat TSH efter sex veckors behandling, jämfört med 39 procent i gruppen med dagligt intag.

Veckobehandling vid behandlingsresistent hypotyreos har även studerats i en prospektiv interventionsstudie (29) där 23 patienter med långvarig behandlingsrefraktär hypotyreos erhöll bolusdos levotyroxin. Hos samtliga deltagare uppmättes efterföljande signifikant T4-ökning, varvid malabsorption avskrevs. Patienterna erhöll därefter viktbaserad veckodos levotyroxin under fyra veckor och 75 procent uppvisade därefter signifikant förbättrat TSH. Inga patienter i studien upplevde biverkningar av veckodosing.

Samstämmiga resultat presenterar Elbasan et al. (24) i en fallrapport där fem patienter som förblev hypotyreoidea trots höga doser levotyroxin, genomgick kliniska och laboriemässiga undersökningar som uteslöt bland annat Helikobakter Pyloriinfektion, laktosintolerans, celiaki, hjärtsvikt, nefrotiskt syndrom och lever- och pankreassjukdom. Även interaktioner med andra läkemedel avskrevs. Därpå erhöll patienterna bolusdos levotyroxin och hos samtliga uppmättes T4-ökning och malabsorption avskrevs. TSH normaliserades hos samtliga fem patienter inom några veckor när de fortsatte den veckovisa behandlingen.

Även Kiran et al. (25) presenterar ett fall där en kvinna uppvisade persisterande högt TSH trots dosökning levotyroxin upp till 300 µg dagligen. Patienten genomgick loading-/absorptionstest där hon erhöll 1100 µg levotyroxin som bolusdos. T4 analyserades efter tre timmar och hade då stigit med 57 procent, varvid normal läkemedelsabsorption fastslogs. Kvinnan fick därefter återkomma en gång per vecka för övervakat intag av levotyroxin. TSH normaliserades och patienten fortsatte det veckovisa intaget i hemmet med hjälp av sin make. Uppföljande provtagning visade fortsatt normaliserat TSH.

del Toro-Diez et al. (23) redogör för ytterligare fyra patienter med persisterande hypotyreos som alla uppgav att de tog sitt läkemedel som ordinerat. De förnekade symtom förenliga med malabsorption så som steatorré, viktnedgång, illamående eller kräkningar. Då misstanken om malabsorption därmed var låg, valde författarna att börja med att utesluta dålig compliance. Efter byte från daglig dos till viktbaserad veckodos, minskade TSH och T4 ökade för samtliga patienter, varvid dålig följsamhet till behandling (pseudomalabsorption) fastslogs som den bakomliggande orsaken. Då en utredning för malabsorption innebär omfattande provtagning och ofta även röntgen eller endoskopisk undersökning, menar författarna att nedsatt compliance bör uteslutas innan utredning för malabsorption initieras.

Liknande iakttagelser gör Rangan et al. (26) som presenterar två kvinnliga patienter med behandlingsresistent hypotyreos trots mycket höga doser levotyroxin.

Även här nekade patienterna till dålig compliance. Kvinnorna påbörjade behandling med övervakat intag av 1 mg levotyroxin en gång per vecka och båda patienterna uppvisade normaliserat TSH efter fyra veckor.

Slutligen inkluderades ytterligare en fallrapport där en flicka född med kongenital hypotyreos erhöll oral veckodos levotyroxin hos sjuksköterska under sina elva första månader (27). Provtagning 48 timmar efter veckodos visade T4-stegring upp till övre referensvärde och därmed ingen misstanke om bakomliggande malabsorption. När flickan kom i kontakt med ny klinik på annan ort, noterades bland annat dålig tillväxt, försenad skelettmognad och uttalad mental utvecklingsförsening som tillskrevs kretinism. Rekvirerade blodprover tagna under perioden med veckovis levotyroxinbehandling visade persisterande, kraftigt förhöjt TSH. Patienten övergick till daglig behandling med levotyroxin varefter TSH normaliserades. Flickan avled kort därefter i Rotavirusinfektion följt av pneumoni. Författarna konstaterar att patienten troligen led av cyklisk hypertyreos strax efter veckodosen administrerats och cyklisk hypotyreos senare under veckan. Då flickan erhöll sin veckodos hos sjuksköterska utesluter författarna dålig följsamhet till behandling och anser det inte försvarbart att ge levotyroxin som veckodos.

Diskussion

Följaktligen har totalt 14 artiklar inkluderats och granskats inom ramarna för den här litteraturstudien. Knappt en tredjedel av dessa utgjordes av fallrapporter och en knapp tredjedel av RCT-studier. Deltagarantalet i de inkluderade studierna varierade mellan 12 och 148. Två av de inkluderade RCT-studierna hade endast 14 respektive 12 deltagare, medan två var större med 100 respektive 94 deltagare. Litteraturstudiens äldsta artikel är från 1981 och ytterligare två utgavs på 90-talet. Resterande 11 artiklar är publicerade på 2000-talet. Fem av artiklarna redogör för veckobehandling hos patienter med behandlingsresistent hypotyreos. Generellt var uppföljningstiden kort, i de flesta av studierna mellan 6–12 veckor. Som längst följdes deltagarna i upp till 30 månader

Risk för cyklisk tyreotoxikos efter veckodos

Som nämns inledningsvis är levotyroxin identiskt med endogent tyroxin och därmed ett prohormon med samma långa halveringstid. Via autoreglering minskar dejodering av LT4 till biologiskt aktivt T3 vid höga doser LT4, vilket i teorin innebär att en hög veckodos levotyroxin inte nödvändigtvis leder till ökning av T3 med en hypertyreotisk fas.

I de inkluderade studierna har tecken till hypertyreos efter veckodos levotyroxin undersökts genom analys av tyroideastatus, diverse blodmarkörer för vävnadspåverkan, UCG, puls, blodtryck samt symtomskattningsskalor.

I fallrapporten med kretinism hos ett litet barn med kongenital hypotyreos, uppmättes T4-värden högre än övre referensvärde 48 timmar efter veckodos (27). Författarna misstänker att högre T4 påvisats om prover analyserats redan efter 12 timmar, då studier på äldre individer antytt att ökningen i T4 är 50 % högre efter 12 timmar än efter 48 timmar. Endast två av de studier som inkluderats i den här litteraturgranskningen analyserar T4 i anslutning till att veckodosen administreras. Båda dessa RCT-studier med crossoverdesign påvisar en efterföljande signifikant ökning i T4, men inte utanför referensintervallet (14, 17). I en av studierna påvisades även en diskret men signifikant ökning av T3 (17) som dock kvarstår inom referens (15). Påtalas bör att underlaget är litet då endast 14 respektive 12 patienter ingick i respektive studie.

De två RCT-studierna ovan har även jämfört UCG i samband med att veckodosen intogs på baseline samt efter sex respektive 12 veckor. Inga skillnader i systoliska parametrar observerades. I Altuntaş et al.'s prospektiva crossoverstudie (20) noteras däremot signifikant lägre diastoliskt blodtryck, kortare systoliska tidsintervall och ökning av puls hos de med behandling två gånger i veckan. Även om ändringarna var signifikanta bedömdes de fortsatt som normalvärden.

Två studier har även analyserat andra blodmarkörer för tyreotoxikos och resultaten är inte samstämmiga. Altuntaş et al. (20) fastslår en diskret men signifikant ökning av osteokalcin samt en signifikant sänkning av CK och ASAT, även om alla prover fortsatt var inom respektive referensintervall. Då hypertyreos, liksom överbehandlad hypotyreos, medför risk för ökad benomvandling och därmed osteoporos, resonerar författarna kring att osteokalcinökningen kan ses som ett tecken till hypertyreos vid tvådosregim. CK var lägre i gruppen med denna regim, vilket talar mot muskelpåverkan till följd av överbehandling. Även Grebe et al. analyserar osteokalcin, men kan inte påvisa någon skillnad mellan de med daglig behandling och de med veckovis (17).

Ingen av de inkluderade studierna som använt skattningsskalor påvisar någon skillnad i symptom mellan de med veckovis respektive daglig dosering (15-17, 30). Likaså redovisas det i flera av fallrapporterna att patienterna inte upplever biverkningar relaterade till veckobehandling

Fler och större studier med provtagning i samband med administrering av veckodos levotyroxin behövs för att kunna dra några slutsatser kring eventuell cyklisk hypertyreos vid veckobehandling. Vid dessa studier bör tidpunkten för analys av T4 efter veckodos beaktas, så eventuell signifikant ökning i T4 inte missas. Vidare bör framtida forskning även studera vad eventuella T4-ökningen får för faktisk effekt. Kan kroppens autoreglering förhindra att patienter med veckovis behandling drabbas av cyklisk hypertyreos efter sin veckotablett?

Risk för cyklisk hypotyreos mot slutet av veckan

Utöver att utesluta en initial tyreotoxisk fas vid veckobehandling, behöver även risken för hypotyreos mot slutet av veckan kartläggas. Resultaten i de inkluderade studierna är ej samstämmiga angående TSH-ökning inför nästa veckodos. Två av de inkluderade RCT-studierna finner ingen TSH-ökning efter sex veckors behandling med levotyroxin i veckodos (14, 18) medan de två andra observerar en signifikant ökning av TSH mot slutet av veckan (15, 17), vilket även påvisas i Elsherbiny et al.:s prospektiva kohortstudie (19) och Altuntaş et al.:s prospektiva crossoverstudie (20). Noteras bör att även om det rör sig om en signifikant ökning, är TSH fortfarande inom referensintervallet i samtliga studier.

Resultaten är mer samstämmiga när det gäller T4-minskning i slutet av veckan; samtliga tre RCT-studier med crossoverdesign presenterar en signifikant sänkning av T4 inför nästkommande veckodos, men T4 kvarstår inom referensintervallet. Goretzki et al. observerar däremot ingen signifikant skillnad i T4 mellan de med daglig och de med veckovis behandling i sin RCT. (18)

I en av de två studierna där utvidgad provtagning utfördes, noterades en diskret men signifikant ökning av total kolesterol bland de med veckovis levotyroxinbehandling, något som kan vara associerat med hypotyreos (17).

Viktbaserad veckodos

Skulle levotyroxin i veckodos utgöra ett godtagbart alternativ till daglig behandling, har författarna i några av de inkluderade artiklarna resonerat kring hur stor veckodosen i så fall bör vara. I Grebe et al.:s RCT (17) medicinerade deltagarna med tre gånger dagsdosen på måndag och fyra gånger dagsdosen på fredag. Den signifikanta ökningen i TSH kombinerat med den signifikanta sänkningen i T4, tolkas som att färre doseringstillfällen kräver högre dos än sju gånger den ursprungliga dagsdosen. I motsats till det använde sig Jayakumari et al. (21) av viktbaserad veckodos som var lägre än den ursprungliga dagliga dosen gånger sju.

Samtliga deltagare blev eutyroida vilket är i linje med Walkers et al.:s resultat där deltagarna erhöll viktbaserad veckodos med gott resultat (29).

Utifrån att nästintill alla studier konstaterar en sänkning i T4 mot slutet av veckan kan man fundera över om dosen behöver vara högre för att säkerställa att inte patienterna blir hypotyreoida mot slutet av veckan. Å andra sidan behöver risken för initial tyreotoxikos beaktas om veckodosen höjs. Patienter med känd hjärtsjukdom har uteslutits ur samtliga studier och denna patientgrupp torde vara extra känsliga för tyreotoxikos och de risker det medför, så som ökad risk för förmaksflimmer.

Veckobehandling och behandlingsrefraktär hypotyreos

Som konstaterades inledningsvis, är hypotyreos en endokrin folksjukdom i behov av livslång behandling och i likhet med alla kroniska sjukdomar är bristande följsamhet till behandling ett omfattande problem. Att endast behöva ta sitt läkemedel en gång per vecka i stället för dagligen, torde kunna öka compliance hos många hypotyreospatienter. Flera av de inkluderade artiklarna presenterar patienter med behandlingsrefraktär hypotyreos där deltagarna efter bolusdos levotyroxin uppvisar adekvat T4-stegring och malabsorption följaktligen avskrivs. Därefter normaliseras TSH vid övervakat veckovist intag av levotyroxin varvid bristande compliance, eller pseudomalabsorption, kan fastställas. Flertalet artiklar framställer pseudomalabsorption som en uteslutningsdiagnos som bör ställas först då andra bakomliggande orsaker uteslutits. del Toro-Diez et al. (23) anser det i stället rimligt att först utesluta bristande följsamhet till behandling, utifrån att det är betydligt vanligare än faktisk malabsorption och inte kräver lika stora utredningsresurser i form av omfattande provtagning tillika endoskopier och röntgenundersökningar. Genom att administrera en bolusdos levotyroxin till en patient med behandlingsrefraktär hypotyreos, kan malabsorptionsutredning undvikas om efterföljande adekvat T4-ökning bekräftas. Patienten kan därefter erbjudas behandling med levotyroxin i veckodos.

Veckodoserering innebär troligtvis ökad compliance och mindre risk att läkemedlet tas tillsammans med andra mediciner som minskar absorptionen. Det blir även lättare för patienterna att ta sitt levotyroxin fastande. Dock blir konsekvenserna större om patienterna glömmer en veckodos jämfört med en daglig dos. I de fall där patienterna behöver hjälp med läkemedelshantering torde det vara en klar fördel att sjukvårds- och omsorgspersonal endast behöver ge läkemedlet en gång per vecka.

Styrkor och svagheter

Styrkor och svagheter med inkluderade artiklar

Trots hög prevalens av hypotyreos, levotyroxinets långa halveringstid och det faktum att det är ett prohormon, har få studier utförts på veckovis administrering som ett behandlingsalternativ. I den här litteraturgranskningen har nio studier inkluderats, övriga fem artiklar utgörs av fallrapporter. Fyra RCT-studier, fem prospektiva studier och en metaanalys har granskats. I två av studierna har deltagarna själva fått välja om de önskar veckovist levotyroxin eller vill fortsätta sin dagliga behandling vilket minskar tillförlitligheten till resultaten. RCT-designen innebär att risken för metodfel minskar, men de inkluderade studierna har få studiedeltagare vilket gör att det inte går att dra några säkra slutsatser kring resultaten. Det torde därtill vara möjligt att genomföra blinda studier där samtliga patienter erhåller en dos varje dag men inte är medvetna om de får placebo sex dagar i veckan och veckodos en gång eller om de får sin ordinarie dagliga dos samtliga dagar. Vidare bör man även ha i åtanke att patienternas veckodos gavs övervakat i flera av studierna, men de som fortsatte sin ordinarie behandling med levotyroxin dagligen tog den allt som oftast oövervakat och följsamheten till behandlingen kan därmed inte säkerställas.

Majoriteten av deltagarna i de inbegripna artiklarna är kvinnor. Utifrån att hypotyreos är cirka fem gånger vanligare hos kvinnor, är kvinnodominans bland deltagarna att förvänta men flera av artiklarna har endast kvinnliga patienter. Det finns studier som antyder att kön påverkar levotyroxindosen (31, 32) så för att resultaten ska vara generaliserbara behöver fler studier göras även på manliga patienter. Som nämnts tidigare uteslöt även samtliga studier patienter med känd hjärt-/kärlsjukdom och likaså uteslöt gravida och ammande. Dessa grupper förblir således ostuderade.

Styrkor och svagheter med aktuell litteraturstudie

Exkluderings- och inkluderingsprocess av artiklar i aktuell litteraturgranskning har utförts av författaren ensam, vilket medför att urvalet till viss del blir subjektivt. Sökningen är utförd i två olika databaser, men trots det går det inte att utesluta att relevanta artiklar inte påträffats. Även begränsningar avseende språk och utformandet av söksträngar kan ha inneburit att artiklar felaktigt inte inkluderats.

Databassökning och genomgång av artiklar har utförts via en redovisad, strukturerad urvalsprocess som i kombination med uppgivna söksträngar, säkerställer litteraturstudiens reproducerbarhet.

Finansiell information

Studien har inga externa finansiärer utan är finansierad via lön samt via obligatorisk utbildningskurs vid Göteborgs Universitet för läkare under specialisttjänstgöring inom allmänmedicin.

Konklusion

Teoretiskt torde levotyroxin kunna ges som veckobehandling och befintlig forskning har inte kunnat påvisa några uppenbara risker med en sådan behandlingsregim. Dock finns det få studier på området, utförda på få deltagare. Fler randomiserade studier med fler deltagare och längre uppföljningstid behövs innan veckovis behandling kan rekommenderas till våra patienter. Hos de med behandlingsrefraktär hypotyreos kan man dock redan nu fundera kring om inte riskerna med veckovis behandling övervägs av fördelarna med den förmodade ökningen i följsamhet till behandling och uppnådda behandlingsmål.

Referenser

1. Wyne KL, Nair L, Schneiderman CP, Pinsky B, Antunez Flores O, Guo D, et al. Hypothyroidism Prevalence in the United States: A Retrospective Study Combining National Health and Nutrition Examination Survey and Claims Data, 2009-2019. *J Endocr Soc.* 2022;7(1):bvac172.
2. Redmond GP. Hypothyroidism and women's health. *Int J Fertil Womens Med.* 2002;47(3):123-7.
3. Behandlingsriktlinje hypotyreos [Internet]. Stockholm: Nationellt kliniskt kunskapsstöd; 2021 [uppdaterad 2024-10-01; citerad 2024-05-04.] Hämtad från: https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/kunskapsstod/kliniskakunskapsstod/hypotyreos/?selectionCode=profession_primarvard.
4. Kunskapsstöd hypotyreos [Internet]. Stockholm: Kunskapsstöd för primärvården;2023 [uppdaterad 2024-03-05; citerad 2024-05-04.] Hämtad från: <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/hypotyreos>.
5. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 2):47-58.
6. Kraut E, Farahani P. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines' Recommendations on Levothyroxine Therapy Alone versus Combination Therapy (LT4 plus LT3) for Hypothyroidism. *Clin Invest Med.* 2015;38(6):E305-13.
7. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(6):R231-r44.
8. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, Chen C. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:503-23.
9. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011 Apr;86(4):304-14. doi: 10.4065/mcp.2010.0575. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21389250; PMCID: PMC3068890.
10. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):Cd000011.
11. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology.* 2005;8(1):19-32.
13. Vetenskapligt arbete ST-läkare. [Internet] Stockholm: Etikprövningsnämnden; 2023; [uppdaterad 2024-01-07; citerad 2024-05-04.] Hämtad från: <https://etikprovningmyndigheten.se/faq/hur-ska-man-betrakta-det-vetenskapliga-arbete-som-en-st-lakare-gor-inom-sin-specialistutbildning-da-det-formellt-inte-ar-en-utbildning-inom-universitet-hogskola/>.
14. Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(4):250-8.
15. Rajput R, Pathak V. The Effect of Daily versus Weekly Levothyroxine Replacement on Thyroid Function Test in Hypothyroid Patients at a Tertiary Care Centre in Haryana. *European Thyroid Journal.* 2017;6(5):250-4.
16. Chiu HH, Larrazabal R, Uy AB, Jimeno C. Weekly versus daily levothyroxine tablet replacement in adults with hypothyroidism: A meta-analysis. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.* 2021;36(2):1-5.

17. Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):870-5.
18. Goretzki P, Roeher HD, Horeyseck G. Prophylaxis of recurrent goiter by high-dose L-thyroxine. *World Journal of Surgery.* 1981;5(6):855-7.
19. Elsherbiny TM. Twice or thrice weekly levothyroxine provides similar rates of adherence and post-Ramadan euthyroidism compared to daily levothyroxine during Ramadan fasting. *Thyroid Research.* 2023;16(1).
20. Altuntaş F, Uysal AR, Çorapçioğlu D, Erol Ç. Twice weekly L-T 4 for the treatment of primary hypothyroidism. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies.* 2021;36(2):25-34.
21. Jayakumari C, Nair A, Puthiyaveetil Khadar J, Das DV, Prasad N, Jessy SJ, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Thyroxine for Thyroxine-Resistant Hypothyroidism. *Journal of the Endocrine Society.* 2019;3(12):2184-93.
22. Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: A method to assess non-adherence to treatment. *European Journal of Endocrinology.* 2013;168(6):913-7.
23. Del Toro-Diez A, Solá-Sánchez E, Mangual-García M. Effect of once weekly oral levothyroxine therapy. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports.* 2021;2021(1).
24. Elbasan O, Yavuz DG. Refractory hypothyroidism to levothyroxine treatment: Five cases of pseudomalabsorption. *Acta Endocrinologica.* 2020;16(3):339-45.
25. Kiran Z, Shaikh KS, Fatima N, Tariq N, Baloch AA. Levothyroxine absorption test followed by directly observed treatment on an outpatient basis to address long-term high thyrotropin levels in a hypothyroid patient: a case report. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):24.
26. Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J.* 2007;83(984):e3.
27. Rivkees SA, Hardin DS. Cretinism after weekly dosing with levothyroxine for treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1994;125(1):147-9.
28. Etisk prövning för fallrapport [updated 2023; cited 2024 0410]. Available from: <https://etikprovningmyndigheten.se/faq/kravs-etikprovning-for-fallrapporter>.
29. Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):913-7.
30. Abbassi V, Merchant K, Abramson D. Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy preterm infants and in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1977;11(7):802-4.
31. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821-7.
32. Jonklaas J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement. *Endocr Pract.* 2010;16(1):71-9.