

Ska man behandla äldre med subklinisk hypotyreos avseende kliniska och subjektiva utfallsmått?



Ahmad Alaboud

ST-läkare i allmänmedicin
Närhälsan Vargön vårdcentral

Rapport 2023:01

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2023:01

Länk till FoU i VGR:

<https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280612>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodan

Handledare:

Ninni Sernert, Professor, Forskningsledare
FoU-enheten, NU-sjukvården, Trollhättan

Sammanfattning

Hypotyreos är en vanlig endokrin folksjukdom. Hypotyreos har ett brett symptompektrum som trötthet, förstoppning, frusenhet samt nedstämdhet. I subklinisk hypotyreos stiger TSH (tyreoideastimulerande hormon) över normalt referensintervall medan fritt T₄ (sköldkörtelhormon) ligger normalt. Levaxinförskrivningen har ökat med 48 % i Sverige mellan åren 2005–2017 och i Sverige saknas nationella riktlinjer för behandling av subklinisk hypotyreos. Syftet med denna litteraturstudie är att granska om det finns evidensen för att behandla äldre (> 65 år) med subklinisk hypotyreos i 7 randomiserade kontrollerade studier baserat på en internationell multicenter studie och visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgruppen och placebogruppen avseende kliniska och subjektiva utfallsmått. Däremot kan behandling med sköldkörtelhormon orsaka biverkningar såsom benskörhet och förmaksflimmer. Baserat på dessa sju studier finns inget stöd för att behandla subklinisk hypotyreos hos personer över 65 år då det inte kunnat påvisa att det leder till förbättrad livskvalitet och inte heller av hypotyreos symptom.

Slutligen krävs det mer forskning för att besvara frågan om behandling av subklinisk hypotyreos hos äldre ska rekommenderas.

Nyckelord

Treatment subclinical hypothyroidism, Aged 65+ years.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Detta är en litteraturstudie med syftet att undersöka om det finns evidens för att behandla äldre (>65 år) med subklinisk hypotyreos avseende klinisk och subjektiva utfallsmått. Resultatet visar att inget talar för behandling, men ytterligare studier behövs. Litteraturstudien har inte utförts systematiskt varför resultaten bör tolkas med försiktighet.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	8

Introduktion

Hypotyreos är en vanlig endokrin folksjukdom. Frekvensen är cirka 4% i befolkningen och är upp till tio gånger vanligare hos kvinnor än män. Orsaken till hypotyreos kan bero på kroniska autoimmuna tyreoiditer utan eller med struma (Hashimotos sjukdom), viroser som kan orsaka subakut tyreoidit, Graves sjukdom, postpartumtyreoidit, jodbrist samt vissa läkemedel som Amiodaron som är läkemedel mot arytmier, efter hypertyreos behandling eller efter strålning mot halsen. Detta kräver hormonbehandling och förekommer oftast i tidigare åldrar än 65 år [1,2].

Ett brett symptompektrum kan ses. Det kan börja med ospecifika symptom som trötthet, förstoppning och frusenhet och om obehandlat kan leda till myxödem som är livshotande tillstånd [1]. Vissa symptom kan utvecklas långsamt som hudtorrhet och håravfall, muskel-och ledsmärtor, dåligt humör eller nedstämdhet, koncentrationssvårigheter, problem med minnet, viktuppgång, orkeslöshet [2].

Normalt referensintervall för tyreoidestimulerande hormon (TSH) ligger mellan 0,4–4 mIU/l. Hypotyreos diagnosticeras när TSH ligger över 10 mIU/l och samtidigt lågt fritt T₄ (tyroxin) under referensvärde (9,8-17 pmol/L). Sambandet mellan T₄ och TSH är att TSH påverkar produktionen av T₄ i sköldkörteln. När T₄-nivåerna i kroppen sjunker, ökar hypofysen produktionen av TSH, vilket i sin tur stimulerar sköldkörteln att producera mer T₄. Omvänt, när T₄-nivåerna ökar, minskar produktionen av TSH. I subklinisk hypotyreos stiger TSH mellan 5–10 mIU/l medan fritt T₄ ligger normalt. När TSH ligger lågt eller normalt med lågt fritt T₄ tolkas det som central hypotyreos [1,2].

Indikation för behandling är enligt amerikanska riktlinjer TSH >10 mIU/l eller vid upprepade TSH kontroller mellan 5-10 mIU/l med hypotyreos symptom[1]. I Sverige saknas nationella riktlinjer. Enligt nationellt klinisk kunskapsstöd kan behandling rekommenderas vid kvarstående förhöjt TSH kombinerat med symptom av hypotyreos vid fyra fall: 1- lägre ålder, 2- TSH > 7 mIU/l, 3- positiva TPO-antikroppar, 4- tydliga symptom. Upprepad undersökning av TSH efter 3 månader är viktigt innan man påbörjar en behandling. Utvärdering av både symptom och proverna görs efter 4 - 6 månaders behandling [2].

En svårighet med subklinisk hypotyreos är att om man tidigt påbörjar behandling utan verifierad sjukdom i sköldkörteln kan det leda till hypertyreos vilket i sin tur kan leda till risk för förmaksflimmer, hjärtpåverkan och viktnedgång fram för allt hos äldre >65 år som har normal TSH upp till 6,5 IU/l. Sjunker TSH under 0,44 IU/l ökar risken för frakturer eller skelettskador och osteoporos [1]. Levaxinförskrivningen har ökat med 48 % i Sverige mellan åren 2005–2017 [1]. En förklaring kan

vara att äldre ofta har förhöjt TSH och söker primärvården för lindriga symtom.

Det finns därför intresse att undersöka om det finns evidens för att behandla äldre (>65 år) med subklinisk hypotyreoos, och vilka biverkningar eller komplikationer det kan leda till.

Syfte

Att undersöka om det finns evidens för att behandla äldre (>65 år) med subklinisk hypotyreoos avseende klinik och subjektiva utfallsmått.

Metod

I februari 2023 gjordes en sökning i PubMed med sökorden (Treatment subclinical hypothyroidism) och den begränsades med följande filter:

Randomized Controll Trial, Humans, English, Aged 65+ years, from 2008–2023. Sökningen gav 25 träffar, efter att ha läst igenom alla titlar och vissa abstracts, bedömdes sju artiklar vara relevanta för frågeställningen.

Resultat

En tabell som visar antal deltagare, fördelning enligt könen och uppföljningstid i varje studie

Referens	Antal deltagare	Andel Kvinnor	Andel Män	Uppföljningstid månader
3	737	53,7%	46,3%	12
4	427	56%	44%	6
5	185	47%	53%	6
6	638	Ej rapporterat	Ej rapporterat	6
7	230	Ej rapporterat	Ej rapporterat	6
8	185	47%	53%	6
9	196	45,4	54,6	6

I en klinisk studie från Europiska unionen [3], där TRUST studiegrupp en (TRUST Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism Study) bestående av forskare och läkare undersöktes användningen av levothyroxine (ett läkemedel som används för att behandla hypotyreos) för subklinisk hypotyreos hos äldre personer. Det var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie med 737 deltagare som var minst 65 år och hade kvarstående subklinisk hypotyreos (thyreotropin nivå TSH 4,60 till 19,99 mIU/l; fritt tyroxin T4 nivå inom referensintervallet). 368 patienter fick levothyroxine medan 369 fick placebo. Patienterna behandlades i 12 månader. Resultaten visade att levothyroxine gav inga skillnader mellan de två grupperna avseende förändring i hypotyreosymptom eller trötthetssymptom. En del patienter följdes sedan upp i ytterligare 6 månader för att utvärdera effekten av behandlingen på specifika symtom. Totalt sett var uppföljningstiden 18 månader.

Slutsatsen enligt författarna var att levothyroxine inte gav några fördelar för äldre personer med subklinisk hypotyreos [3].

En studie från Schweiz och Nederländerna syftade till att undersöka effekten av levothyroxine på depressiva symtom hos äldre personer med subklinisk hypotyreos [4]. Studien analyserade data från deltagare i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk prövning som genomfördes från april 2013 till oktober 2016. Totalt inkluderades 427 deltagare som var 65 år eller äldre och med depressiva symtom enl Geriatric Depression Scale (GDS-15). Efter 12 månader visade studien att det inte fanns någon statistisk signifikant skillnad i depressiva symtom mellan levotyroxinbehandling och placebo. Författarna konstaterade att det inte fanns några bevis för att levotyroxinbehandling skulle minska risken för att utveckla depressiva symtom hos äldre personer med subklinisk hypotyreos. Det var ett inklusionskriterium att patienterna inte skulle ha depressiva symtom vid inkluderingen i studien. På så sätt kunde man undersöka om behandling med levothyroxine hade någon effekt på utvecklingen av depressiva symtom hos patienter med subklinisk hypotyreos som inte hade depressiva symtom vid inkluderingen [4].

I en schweizisk randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie [5] som var delstudie av TRUST-studien [3], undersöktes om behandling med levothyroxin påverkade hjärtfunktionen hos 185 deltagare (≥ 65 år) med mild subklinisk hypotyreos. Deltagarna genomgick ekokardiografi vid substudiestart och efter 6 månader. Resultaten från studien visade att behandling med levothyroxine inte gav någon signifikant skillnad av hjärtfunktionen mellan grupperna. Slutsatsen var att levothyroxin inte hade någon inverkan på systolisk och diastolisk hjärtfunktion hos äldre vuxna med mild subklinisk hypotyreos [5].

I en sekundär analys av TRUST-studien [3] som genomfördes i fyra länder: Schweiz, Irland, Nederländerna och Skottland [6] undersöktes om L-tyroxin (en vanlig behandling för hypotyreos) kan förbättra symtom och trötthet hos äldre vuxna med subklinisk hypotyreos och hög symtomatisk börda. I studien inkluderades 638 personer över 65 år med subklinisk hypotyreos och fullständiga resultatdata. Förändringen i hypotyreosymtom och trötthet mättes med hjälp av en patientrapporterad enkät. Resultaten visade att det inte fanns någon statistiskt signifikant skillnad i förbättringen av hypotyreosymtom eller trötthet mellan de som fick L-tyroxin och de som fick placebo efter 1 år, även hos deltagare med hög symtomatisk börda. Författarna noterade att studien hade begränsningar som en post hoc-analys och en liten provstorlek, men slutsatsen var att L-tyroxin inte förbättrade hypotyreosymtom eller trötthet hos äldre vuxna med subklinisk hypotyreos och hög symtomatisk börda [6].

En studie från Schweiz och Irland [7] som ingår i den randomiserade, placebokontrollerade, multinationella TRUST-studien [3]. Studien undersökte om levothyroxin kan minska trötthet hos äldre vuxna. Studien inkluderade 230 deltagare över 65 år med subklinisk hypotyreos som fick antingen levothyroxin eller placebo i ett år. Primärt utfallsmått var förändringen i fysisk och mental trötthet undersökt med Pittsburgh Fatigability Scale efter 6 månaders uppföljning. Resultaten visade ingen statistiskt signifikant skillnad i upplevd fysisk eller mental trötthet mellan de som fick levothyroxin och de som fick placebo efter justering för kön, land. Studien antyder att levothyroxin inte ger någon lindring av trötthet hos äldre vuxna med mild subklinisk hypotyreos [7].

En schweiziska studie [8] bygger på TRUST-studien [3]. Studien undersökte om behandling av subklinisk hypotyreos med levothyroxin hade någon effekt på arterioskleros i halspulsåderna [8]. Studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som genomfördes på personer som var 65 år eller äldre och hade subklinisk hypotyreos. De deltagare (185 deltagare med medelålder 74,1 år, 47 % kvinnor) 96 som fick levothyroxin för att normalisera TSH-nivån och de som fick placebo undersöktes med hjälp av ultraljud av halspulsådern. Efter en medianbehandlingstid på 18,4 månader kunde man inte se någon skillnad i tjockleken på kärlväggen i halspulsådern (CIMT) eller i förekomsten av plack mellan de som fick levothyroxin och de som fick placebo. (de definierades inte en specifik gräns för vad som skulle anses vara en kliniskt signifikant skillnad i CIMT i denna studie) Det fanns heller inga signifikanta skillnader när man analyserade resultaten efter kön, utgångsnivå av TSH eller om deltagarna hade tidigare känd hjärtsjukdom. Slutsatsen av studien var att normalisering av TSH-nivån med levothyroxin inte hade någon effekt på CIMT eller arterioskleros i halspulsådern hos äldre personer med subklinisk hypotyreos [8].

I en schweiziska studie [9] som är en delstudie av den dubbelblinda placebokontrollerade TRUST-studien [3]. Studien undersökte effekten av levothyroxin (LT4) behandling på benmineraldensitet (BMD bentäthetsmätning), trabekulär benpoäng (TBS) och benomsättning hos äldre personer med subklinisk hypotyreos (SCH). 196 deltagare över 65 år randomiserades till antingen LT4 med dosjustering eller placebo. Efter ett år visade resultaten ingen skillnad mellan LT4 och placebogruppen i förändring av bentäthet i ländryggen eller höftben mätt med TBS eller markörer för bentillväxt. Forskarna drog slutsatsen att LT4 inte hade någon effekt på benhälsan hos äldre vuxna med SCH under en ettårsperiod [9].

Det fanns ingen skillnad mellan grupperna när det gäller kardiella händelser. Inga skillnader i allvarliga händelser.

Inte heller noterades skillnader i allvarliga händelser i studien såsom nydebuterat förmaksflimmer, hjärtsvikt, fler frakturer och ny diagnostiserad osteoporos, inga skillnader i bortfall.

Diskussion

Sammanfattningsvis visar de sju studier som utgår från samma internationella multicenter (TRUST) och som granskades i denna litteraturstudie att det inte finns stöd för att behandla subklinisk hypotyreos hos äldre personer över 65 år. De fann ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgruppen och placebogruppen oavsett utfallsmått.

Man har använt sig av validerade, reliabla och väletablerade mätmetoder och internationella riktlinjer för subklinisk hypotyreos, med använda kliniska referens värden av TSH. T4 noterades ingen skillnad mellan grupperna (behandlingsgruppen och placebogruppen) [3,4,5,6,7,8,9] Inte heller vid stressymtom, livskvalitet, trötthet, depression eller initiativförmåga GODS-15 noterades några skillnader.

Studiepopulationen är randomiserad och lika grupper när det gäller ålder och kön. Grundstudien har tillräckligt stor för att ge statistisk power när det gillar skillnader mellan behandling och placebogrupp och är den största kända studien som gjorts på subklinisk hypothyreos. Studien omfattar inklusionskriterier individer över 65 år, två labprover med förhöjt TSH och normalt T4 [3]. Behandlingsperioden på 1 år är tillräcklig för att uttala sig om hypothyreosymtom samt trötthet, depression och starkt ytterligare av subanalyserna. Detta betyder att subgruppsanalyser [4,6,7] har tillräcklig power[3,4,6,7]. När det gäller osteoporos, kardiella problem och CIMT är det subanalyser utan tillräcklig statistisk power [5,8,9]. Generellt visade

studierna inga skillnader i utfall vid aktiv behandling med hormon jämfört med placebo.

Det fanns således inget som talade för behandling, ej heller noterades negativa effekter. Så varför behandla? I den första studien [3] inkluderades studien 737 deltagare (396 patienter, 53,7% var kvinnor) och genomfördes för att undersöka om det fanns en signifikant skillnad i sköldkörtelfunktionen mellan de olika behandlingsgrupperna. En uppföljningstid på 1 år kan ge viktig information om kortvariga effekter av behandlingen. Det kan också ge en indikation på om det finns några omedelbara negativa effekter av behandlingen. Men för att bedöma långsiktiga effekter av behandlingen är det vanligtvis nödvändigt med en längre uppföljningstid. Längre uppföljningstider skulle ge en bättre uppfattning om långsiktiga effekter och om det finns några risker eller biverkningar som osteoporos, förmaksflimmer. Sex månader uppföljningstid på de övriga studierna är för kort för att ge statistiskt power.

Det diskuteras komplikationer och negativa utfall i de olika studierna [5,9] men det verkar som att risken för allvarliga biverkningar är relativt låg vid behandling av subklinisk hypotyreos hos äldre med sköldkörtelhormon. Det betonas dock att ytterligare forskning behövs för att bättre förstå riskerna och fördelarna med behandling av subklinisk hypotyreos hos äldre.

Alla de studierna utgår från samma övergripande multicenter studie (TRUST-studien). Det var samma patienter som ingår i samtliga studier. Detta är en stor svaghet och det minskar också trovärdigheten. TRUST-studien alltså den grundstudien är publicerade i NEJM, de andra är publicerade i andra tidskrifter, ej sponsrade av läkemedelindustrin.

En av styrkorna med dessa studier är att de är randomiserade kontrollerade studier, vilket är en stark metod för att fastställa kausalitet. En svaghet är dock att flera av studierna har relativt små deltagarantal och kort uppföljningstid, vilket kan begränsa deras generaliserbarhet [5,8,9], Det finns också vissa styrkor och svagheter med varje studie. Exempelvis det var en begränsning i TRUST-studien alltså den grundstudien att studien endast inkluderade engelskspråkiga publikationer. Studien av Gencer et al [5] var en randomiserad klinisk prövning, men hade ett relativt kort behandlingsperiod på 12 veckor.

En svaghet är att man inte kan uttala sig om mer aggressiv terapi skulle fungera bättre på patienter med TSH > 10, få patienter hade TSH >10 vid baseline så man kan inte särskilja den gruppen. Låga stressymtom vid baselines man kan inte avfärda om det skulle ha varit mer gynnsamt med behandling om så vore fallet. Vidare togs inga Tyriodea antikroppar.

Slutligen krävs det mer forskning för att på ett bättre sätt besvara frågan om behandling av subklinisk hypotyreoos hos äldre. Detta inkluderar längre studier med mer omfattande kontroller och utvärdering av potentiella biverkningar av behandling. Det är också av stort värde att framtida studier bedrivs från olika forskningscentra för att öka generaliserbarheten men även kunna identifiera svagheter och brister i större och mer spridd studiepopulation. Sannolikt är det många som fått Levaxin utan någon effekt en utsättningsstudie kanske skulle vara intressant. En studie på patienter med TSH över 10 med TPO ak och hypotyreoos symtom kunde vara intressant.

För klinisk verksamhet är det viktigt att avvakta med aktiv behandling vid subklinisk hypotyreoos och kolla om prover efter 3-6 månader och ta ställning till ev behandling sen. Det är viktigt att man utvärderar både provtagning och symptom.

Konklusion/slutsats

Utifrån denna litteraturgenomgång finns det inte tillräckligt med evidens för att stödja behandling av äldre (>65 år) med subklinisk hypotyreoos. Det är viktigt att beakta individuella faktorer och vara försiktig vid behandling av äldre patienter med lindriga hypotyreoosymtom. Har en patient äldre än 65 år gammal med subklinisk hypotyreoos och ett TSH-värde under 10 mIU/l bör man inte påbörja behandling direkt utan följa upp värdet under 3 månader. Vidare forskning är nödvändig för att fastställa optimala behandlingsmetoder för denna patientgrupp. Det är också viktigt att överväga risken för biverkningar och eventuella långsiktiga hälsokonsekvenser när man fattar beslut om behandling. Litteraturstudien utfördes inte systematiskt varför resultaten bör tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Calissendorff, J. Hypotyreoos – folksjukdom som ofta överbehandlas. *Läkartidningen.se*. 2019-07-23.
2. Hypotyreoos. <https://nationellt kliniskt kunskapsstod.se>. 2021-01-19
3. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-2544. doi:10.1056/NEJMoa1603825.
4. Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2036645. Published 2021 Feb 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
5. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The Impact of Levothyroxine on Cardiac Function in Older Adults With Mild Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Clinical Trial. *Am J Med*. 2020;133(7):848-856.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2020.01.018.
6. De Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(11):709-716. doi:10.7326/M19-3193.
7. Stuber MJ, Moutzouri E, Feller M, et al. Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):e89-e94. doi:10.1093/gerona/glaa123.
8. Blum MR, Gencer B, Adam L, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988-2997. doi:10.1210/jc.2018-00279.
9. Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, et al. Skeletal Effects of Levothyroxine for Subclinical Hypothyroidism in Older Adults: A TRUST Randomized Trial Nested Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):dgz058. doi:10.1210/clinem/dgz058.



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal