

# T4 og T3 i kombinasjon ved – et behandlingsalternativ?

■ **LARS OMDAL** • Balderklinikken i Oslo og medlem av faglig råd i Norsk Thyreoidaforbund  
**SARA HAMMERSTAD** • Hormonlaboratoriet OUS, medlem av faglig råd i Norsk Thyreoidaforbund

**Enkelte hypothyreose-pasienter som fortsatt har symptomer tross adekvat levothyroxin (T4)-behandling, kan trolig ha nytte av et lite T3-tillegg, i form av liothyronin. En prøveperiode på 3–6 måneder kan forsøkes hos utvalgte pasienter. Det er flere punkter en bør være oppmerksom på i forbindelse med slik behandling.**

Mange fastleger har erfart hypothyreosepasienter som opplever å slite med fortsatte symptomer selv om T4-dosen er riktig innstilt. Hva er årsaken til symptomene? Mange av disse pasientene ber om å få prøve liothyronin.

Riktig innstilt T4-dose innebærer som en tommelfingerregel at TSH er innenfor en antatt optimalzone på 0,5–1,5. Det vanlige referanseområdet for TSH er mye videre (Hormonlab, OUS–Aker: 0,5–3,6 mUI/L) og ivaretar ikke behovet for fininnstilling av dose hos hypothyreosepasienter under substitusjonsbehandling. Det er nok imidlertid store individuelle variasjoner i hvor TSH optimalt bør ligge, og usikkerhet om hva som virkelig kan kalles en optimalzone. Noen pasienter vil kunne få hypertyreoselignende symptomer av TSH i nevnte optimalzone, og vil trives bedre med noe høyere nivå av TSH, spesielt eldre. Fritt T4 bør vanligvis ligge i øvre halvdel av referanseområdet. Ved fortsatte symptomer bør, i første omgang, T4-dosen forsøkes optimalisert, om den ikke er det allerede.

## CNS-triaden

En typisk symptomtriade som går igjen hos mange er:

1. Nedsatt energi, slitenhet, unormal vedvarende tretthet;
2. Kognitive symptomer som «hjernetåke», problemer med hukommelse og konsentrasjon;

3. Psykiske symptomer: nedstemthet, «tung og tiltaksløs pasient». Vi kan kalle den CNS-triaden, da for lavt stoffskifte i hjernen kan føre til slike symptomer.

Selv om dette er typiske symptomer som pasienter med hypothyreose presenterer, er de høyst uspesifikke: De er utbredt i befolkningen og i andre pasientgrupper, og kan skyldes en rekke forhold som stress, psykososiale forhold, livsstilsfaktorer, annen sykdom, m.m. Det kan være utfordrende å finne ut om symptomene skyldes hypothyreose eller andre faktorer.

Det er mulig at en del av disse pasientene kan respondere på såkalt kombinasjonsbehandling: små doser T3 sammen med T4. Det er viktig å vurdere hver pasient individuelt, og gjennom grundig anamnese og nødvendige laboratorieanalyser søke å avdekke andre mulige forklaringer på de fortsatte symptomene. Noen stikkord: Stress? Psykiske årsaker? Ernæringsmessige årsaker? Hva med D-vitaminstatus, B12 eller jern? Immunologiske årsaker, annen autoimmunitet? Glutentoleranse (transglutaminase og deaminert gliadin-antistoffer)?

T4-virkstoffet i levothyroxin er et prehormon – det har liten egen effekt på thyreoidahormonreseptorene, og må omdannes til det aktive thyreoidahormonet T3, som er virkestoffet i Liothyronin tabletter. En frisk thyreoidaekjertel står for, ved normal fysiologi, ca 20 prosent av kroppens totale T3-produksjon. Resten kommer fra den perifere omdanningen av T4 til T3. Enzymene som står for reaksjonen kalles deiodinaser, det finnes tre typer:

- **D1** – i lever og nyrer – bidrar til en viss pool av T3 i sirkulasjonen
- **D2** er sentral i hjernen for at T3 skal nå «de små grå» (nevronene)
- **D3** omdanner T4 til T3s inaktive speilbilde – revers T3. På denne måten kan celler rundt i kroppen finregulere mengden av aktivt thyreoidahormon som når frem til reseptorene i cellenukleus.

## Ny kunnskap om T3 og T4

En har i lang tid antatt at ved hypothyreose vil T4-substitusjon alene gi adekvat T3-nivå i alle kroppens celler og vev, inkludert i hjernen, og at deiodineringen kompenserer for de 20 prosent som normalt kommer fra en aktiv thyreoida, men som bortfaller hos hypothyreosepasienter uten egenproduksjon.

Nyere forskning viser imidlertid et bilde

som er noe mer nyansert. Polymorfismer (SNPs, genvariasjoner) i genet for D2 – som kan gi en noe nedsatt enzymfunksjon – er hos pasienter med hypothyreose assosiert med litt dårlige livskvalitetscore på T4-behandling, men litt bedre respons på kombinasjonsbehandling med T3 (1). Det er også data som tyder på at en betydelig andel av T4-substituerte hypothyreosepasienter har fT3/fT4-ratio som er lavere enn normalbefolkningen. I en italiensk studie var 29,6 prosent av thyreidektomerte pasienter på T4-monobehandling nedenfor 95 prosent-konfidensintervallet for fT3/fT4-ratio hos en frisk kontrollgruppe (2). Spørsmålet blir om en liten andel hypothyreosepasientene har suboptimal T3-status, for eksempel i hjernen, relatert til genvariasjoner eller andre forhold som påvirker thyreoidahormonmetabolismen. Kan disse få det bedre ved en liten ekstern T3-«drahjelp» i form av liothyronin?

## Monobehandling vs. kombinasjonsbehandling

Det er de siste 13 årene publisert 12–13 kontrollerte kliniske studier som har sammenlignet T4-monobehandling med T4+T3-substitusjon ved hypothyreose. En meta-analyse konkluderte med at det ikke er evidens for at T4+T3 er bedre enn T4 alene (3). Men det var en tendens til økt preferanse for kombinasjonsbehandling der dette ble undersøkt. Siden har en dansk studie funnet en beskjeden positiv effekt ved kombinasjonsbehandling (4). Studien er blitt kritisert på en rekke punkter, bl.a. når det gjelder hvilke pasienter som er inkludert, doseringsregimer – og ratioer med T4 og T3, forskjeller i TSH mellom gruppene, kort varighet, etc. (5). Fortsatt er det uavklarte forhold (6), og en del uenighet og diskusjon, men European Thyroid Association (ETA) presenterte nylig retningslinjer (7) for kombinasjonsbehandling med T3, en anerkjennelse av at det er behov for å gå videre med tematikken.

Et viktig punkt ved kombinasjonsbehandling er T3-dosen – den bør ikke være for høy. Liothyronin-tablettene er høydoserte med T3 20 mcg. En typisk dagsdose er 10 mcg, fordelt på to doseringer à 5 mcg. D.v.s. ¼ Liothyronin-tablett er en typisk enkeltdose. Det er med andre ord behov for lavdoserte T3-tabletter på 5 mcg, helst i «slow release»-formulering som foreløpig ikke finnes på markedet.

T3 har vesentlig kortere halveringstid (ett til to døgn) enn T4 (ca én uke), som gjør at

# hypothyreose



to doseringer bedre opprettholder T<sub>3</sub>-status gjennom døgnet. Grunnet den korte halveringstiden bør T<sub>3</sub> også doseres med lik dose daglig. For høye enkeltdoser T<sub>3</sub> (over 10 mcg), vil kunne gi ufysiologisk høye T<sub>3</sub>-topper i sirkulasjonen et par timer etter tablettinntak. Disse toppene vil gjøre at TSH supprimeres lettere, og øke tendensen til at pasienten vil merke hypertyreose-symptomer som rask puls, hjertebank, hodepine, uro, følelse av indre «dirring», lett tremor, søvnvansker, varmfølelse, m.m. De fleste tolererer lav T<sub>3</sub>-enkeltdose på 5 mcg uten å merke slike symptomer. Men det er noen som er svært følsomme for T<sub>3</sub>-tillegg, de merker raskt ubehag når de prøver T<sub>3</sub> selv i lav dose, gjerne i løpet av de første dagene, og må avbryte prøveperioden og vende tilbake til ren T<sub>4</sub>-substitusjon. På 10 mcg enkeltdose er det imidlertid ikke så uvanlig at pasientene merker hypertyreose-symptomer, og på høyere enkeltdoser på 15–20 mcg vil mange gjøre det.

Et annet viktig punkt er hvor mye T<sub>4</sub>-dosen skal reduseres ved oppstart av kombinasjonsbehandling med T<sub>3</sub>. Det antas at den farmakodynamiske ekvivalensen mellom T<sub>3</sub> og T<sub>4</sub> er ca én til tre (ETA Guidelines), det vil si at det skal tre ganger så mye T<sub>4</sub> som T<sub>3</sub> til for å få samme effekt i kroppen. Ved å runde av til 2,5 blir det enklere å regne ut hvor mye T<sub>4</sub> som må reduseres: 25 mcg levothyroxin tilsvarer 10 mcg liothyronin (½ tbl) som er den typiske dagsdosen.

## Doseringseksempler

- levothyroxin 100 mcg daglig: 25 mcg erstattes med 10 mcg T<sub>3</sub>. Ny dosering: levothyroxin 75 mcg x 1 og liothyronin 5 mcg (¼ tbl) x 2
- levothyroxin 125 mcg 5d/uke (5/7) og 150 mcg 2/7. Ny dosering: Levothyroxin 100 mcg 5/7 og 125 mcg 2/7 samt liothyronin 5 mcg x 2 7/7

Kombinasjonsbehandling krever vanlig oppfølging, med medikamentfastende blodprøve en til to ganger i året, oftere kontroller inntil TSH er optimalisert. TSH, fT<sub>4</sub> og fT<sub>3</sub> bør måles. Det tar ca. seks uker fra dosejusteringer til TSH er innstilt i en ny likevekt. Også ved kombinasjonsbehandling bør TSH søkes optimalisert innen nedre del av referanseområdet – i intervallet 0,5–1,5. En kan vanligvis unngå å supprimere TSH ved forsiktig T<sub>3</sub>-dosering, som beskrevet ovenfor. FT<sub>4</sub> kan bli litt lavere

ved kombinasjon T<sub>4</sub>–T<sub>3</sub> behandling enn ved T<sub>4</sub> alene, gjerne i området midt i referanseområdet. Medikamentfastende fT<sub>3</sub> bør ligge innen referanseområdet; den forblir ofte relativt uendret ved lave T<sub>3</sub>-doser.

Kombinasjonsbehandling med T<sub>3</sub> bør ikke gis ved atrieflimmer eller andre arytmier, ved mer uttalt hjerte-kar-sykdom og/eller ved etablert osteoporose. T<sub>3</sub> bør kun brukes med forsiktighet ved hypertensjon, mild til moderat hjerte-kar-sykdom, ved osteopeni og ved betydelig stressbelastning og psykiske problemer. Det er viktig å være oppmerksom på at overdosering med thyreoideahormoner (gjelder både T<sub>4</sub> og T<sub>3</sub>) kan forverre insulinresistens og glykemisk status (8).

En alternativ form for kombinasjonsbehandling – som en del pasienter etterspør – er Thyroid: Armour Thyroid, Thyroid Erfa m.fl. Thyroid er den klassiske substitusjonen med lang historisk bruk, og er preparater av tørket skjoldbruskkjertel fra gris som inneholder både T<sub>4</sub> og T<sub>3</sub>. Thyroid var standard behandling av hypothyreose frem til det ble utviklet effektive teknikker som gjorde at fremstilling av syntetisk levothyroxin (T<sub>4</sub>) ble mulig for farmasøytisk industri. Det finnes ingen studier som viser eventuelle fordeler eller ulemper ved bruk av Thyroid. Mengden T<sub>4</sub> og T<sub>3</sub> (i mcg) i Thyroid-tablettene skal være standardisert i en T<sub>4</sub>:T<sub>3</sub>-ratio på 4,2. Det er mye lavere enn en mulig optimal T<sub>4</sub>:T<sub>3</sub>-doseringsratio, som trolig er på minst 7–10 (ifølge ETA Guidelines: 13–20). Så ved ren Thyroid-behandling blir dosen av T<sub>3</sub> for høy og dosen av T<sub>4</sub> for lav.

Det betyr at Thyroid må kombineres med en liten dose T<sub>4</sub> for å få riktig balanse i T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub>-regnskapet, lettere unngå T<sub>3</sub>-relaterte hypersymptomer, og mulighet til å innstille prøvene adekvat, dvs. unngå laboratoriekombinasjon lav/supprimert TSH, grenselav fT<sub>4</sub> og høy/grensehøy fT<sub>3</sub> – som kan sees ved ren Thyroid-substitusjon.

I forhold til Liothyronin, inneholder en vanlig tablettstyrke – Thyroid 30 mg – kun 4,5 mcg T<sub>3</sub>, som er nær typisk enkeltdose på 5 mcg. Thyroid 30 mg (med 19 mcg T<sub>4</sub> og 4,5 mcg T<sub>3</sub>) tilsvarer i dose-potens ca 33 mcg T<sub>4</sub> ved ren levothyroxinbehandling. En typisk dagsdose Thyroid vil være 30 mg x 2, med T<sub>4</sub> 25–50 mcg sammen med morgendosen.

Thyroid fås ikke på blå resept. Det forskrives på registreringsfritaksresept til Statens legemiddelverk. Utgift for pasienten er 100–200 kr/måned.

## Potensiell gevinst i livskvalitet

Avslutningsvis må det presiseres at flertallet av pasienter med hypothyreose responderer fint på standard substitusjon med T<sub>4</sub> alene i optimal dosering, og vil ikke trenge T<sub>3</sub> i tillegg. Husk at pasienter med CNS-triaden (dvs. T<sub>4</sub>-dosen er optimalisert og uspesifikke symptomer ikke kan forklares av andre forhold) kan være kandidater for å prøve T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> i kombinasjon. Det er viktig ikke å starte med høy dose, slik at man ikke må slutte med behandlingen for tidlig. For de som responderer kan T<sub>3</sub> bety en bedre helserelatert livskvalitet. De som ikke responderer i løpet av tre til seks måneder etter at dosen er stabilisert, bør vende tilbake til ren levothyroxinbehandling. En må da revurdere hva de vedvarende symptomene kan skyldes.

## REFERANSER

1. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1623–9.
2. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le MR, Pellegri G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyretic patients. *PLoS One* 2011; 6(8): e22552.
3. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2592–9.
4. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T<sub>4</sub>) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T<sub>4</sub> monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(6): 895–902.
5. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* 2009; 161(6): 955–9.
6. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub>: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2256–71.
7. Wiersinga WM DLFVNBM2, 1:55V–71. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T<sub>4</sub> + L-T<sub>3</sub> in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012.
8. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4): 625–30.

