

EFTERSYN AF TILBUD TIL PATIENTER MED LAVT STOFSKIFTE

AUGUST 2018



SUNDHEDS-
OG ÆLDREMINISTERIET

Indholdsfortegnelse

1. Indledning.....	2
2. Lavt stofskifte (hypothyroidisme)	3
2.1 Symptomer og forekomst	3
2.2 Tilgrænsende symptomer	4
3. Patientens vej gennem sundhedsvæsenet – udredning og behandling	5
3.1 Udredning	5
3.2 Henvisning til specialistvurdering	5
3.3 Behandling i det offentlige sundhedsvæsen.....	6
3.3.1 Nationale retningslinjer og vejledninger	6
3.3.2 Regionale retningslinjer og vejledninger	7
3.4 Behandling uden for det offentlige sundhedsvæsen	7
3.5 Internationale behandlingsvejledninger	8
4. Medikamentel behandling	11
4.1 Markedsførte lægemidler	11
4.1.1 Levothyroxin	11
4.2 Ikke markedsførte lægemidler – monoterapi med T3 og kombinationsbehandling	11
4.2.1 Liothyronin.....	11
4.2.2 Lægemidler med en kombination af både T3 og T4	11
4.3 Thyroid.....	12
4.4 Bivirkningsprofiler	13
4.5 Priser og tilskud	15
5. Tilsyn og kontrol	16
6. Erfaringer fra interessentmøder m.v.	17
6.1 Interessentmøder	17
6.2 Spørgeskemaundersøgelse om patienttilfredshed	18
7. Vurdering og mulige initiativer	19
7.1 Vurdering	19
7.2 Mulige initiativer.....	20
8. Sammenfatning og konklusioner.....	23
9. Bilag.....	25

1. Indledning

Personer med lavt stofskifte producerer for lidt stofskiftehormon. Blandt de mest almindelige symptomer på lavt stofskifte er træthed, initiativløshed, hukommelsesbesvær, muskel- eller ledsmerter, vægtstigning og forstoppelse.

Sundheds- og Ældreministeriet modtager løbende henvendelser fra stofskiftepatienter og patientforeninger, som giver udtryk for utilfredshed med den behandling, som personer med lavt stofskifte modtager i sundhedsvæsenet, herunder specielt de manglende muligheder for behandling med lægemidler indeholdende stofskiftehormonet thyroïd.

Sundheds- og Ældreministeriet har derfor gennemført et eftersyn af tilbuddene til patientgruppen. Det har blandt andet bestået i indsamling af aktuel viden på området fra ind- og udland i dialog med patientforeninger, eksterne eksperter og myndigheder med ansvaret for området.

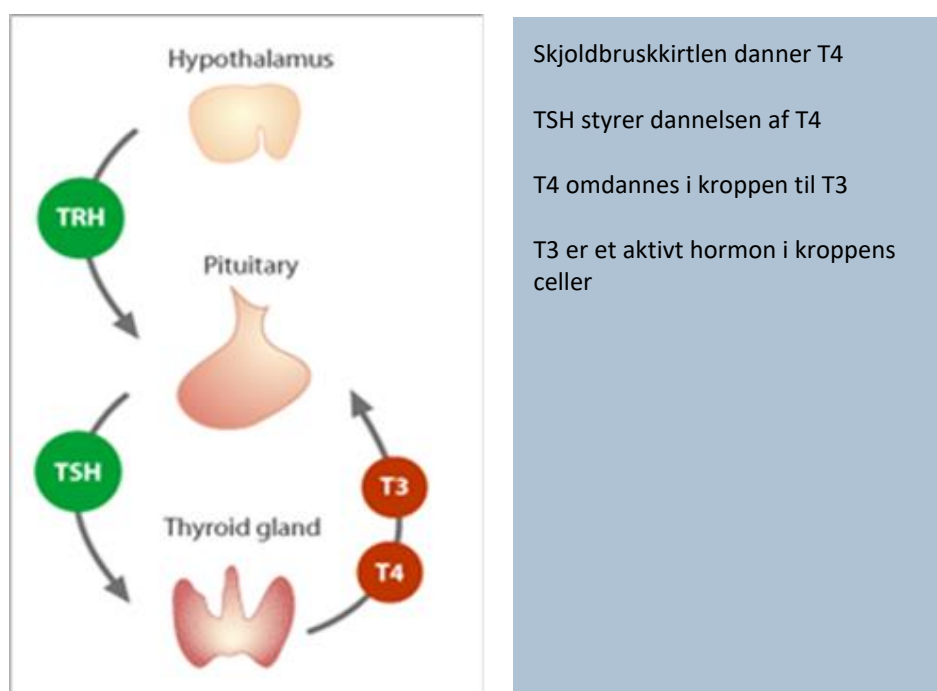
Som led i eftersynet er der også gennemført en række interessentmøder, hvor patientforeninger, lægefaglige selskaber og organisationer samt Danske Regioner har haft lejlighed til at dele deres synspunkter og erfaringer på området.

På baggrund af den viden og erfaringer, som er blevet opsamlet på møderne, samt fagligt materiale har ministeriet i samarbejde med Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed udarbejdet denne rapport med henblik på at kortlægge viden og retningslinjer på området og på at give en samlet vurdering af, om og hvor der måtte være behov for en styrket indsats.

2. Lavt stofskifte (hypothyroidisme)

2.1 Symptomer og forekomst

Skjoldbruskkirtlen (thyroidea) producerer hormoner (ofte kaldet stofskiftehormoner eller thyroideahormoner), som er med til at regulere stofskiftet. Stofskiftehormonerne er nødvendige for normal vækst og udvikling. De øger hele organismens hvilestofskifte og stimulerer hjerte, lever, nyre samt skeletmuskulatur. Hos raske mennesker producerer skjoldbruskkirtlen både hormon af typen T4 og af typen T3, men langt det meste T3 i kroppen kommer ikke fra skjoldbruskkirtlen. I stedet dannes T3 ude i kroppens forskellige væv eller organer ved omdannelse af T4 produceret i skjoldbruskkirtlen.



Ved lavt stofskifte (hypothyroidisme) produceres for lidt thyroideahormon. Blandt de mest almindelige symptomer på lavt stofskifte er træthed, initiativløshed, påvirket stemningsleje, hukommelsesbesvær, muskel- eller ledsmerter, vægtstigning og forstoppelse. Kvinder kan opleve menstruationsforstyrrelser eller infertilitet. En mere udtømmende liste over symptomer findes i den nationale behandlingsvejledning (NBV) for lavt stofskifte fra Dansk Endokrinologisk Selskab.¹

Hvis flere af symptomerne optræder samtidig, kan det styrke mistanken om lavt stofskifte, men diagnosen kan ikke stilles på baggrund af personens symptomer. Diagnosen stilles ud fra forskellige blodprøver, jf. nedenfor under afsnit 3.1.

I Danmark forekommer ca. 48 nye tilfælde pr. 100.000 kvinder af lavt stofskifte om året og ca. 17 nye tilfælde pr. 100.000 mænd.² Der var i 2017 ifølge Sundhedsdatastyrelsen 152.350 personer i Danmark i behandling med standardbehandlingen, som er lægemidler indeholdende det aktive stof levothyroxin. Hertil kommer et mindre antal patienter i behandling med andre lægemidler.

De fleste tilfælde af lavt stofskifte er kroniske. Personen kommer dermed til at have sygdommen og tage medicin mod den resten af livet, men der kan blive behov for at ændre dosis af medicin undervejs. En (mindre) andel af tilfældene er forbigående, hvor stofskiftet kun er nedsat i en periode og derefter igen bliver normalt.

¹ <http://endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/2-thyroidea-sygdomme/4-hypothyreose>

² Kilde: Dansk Endokrinologisk Selskab

For de personer, der må leve med sygdommen resten af livet, gælder, at alle de andre sygdomme og begivenheder, der kan støde til i løbet af et menneskes liv, naturligvis også kan ske for personer med lavt stofskifte. De kan få andre sygdomme sideløbende med stofskiftesygdommen, komme ud for belastninger eller kriser, og de vil opleve de samme tab af f.eks. energi eller funktionsevne, som for alle mennesker følger med alderen. Nogle af symptomerne, f.eks. træthed eller koncentrationsbesvær, kan desuden opstå i perioder af livet uden, at der er en tilgrundliggende sygdom.

Fordi stofskiftesygdomme både er relativt almindelige og som regel kroniske, vil det forholdsvis ofte ske, at en person med stofskiftelidelse samtidig har anden sygdom eller rammes af uspecifikke symptomer, som også er almindelige i baggrundsbefolkningen. Op til 25-30 pct. af patienterne med lavt stofskifte kan i perioder have uspecifikke symptomer, selv om de er i behandling, men det vil ca. 20 pct. af baggrundsbefolkningen (personer uden stofskiftelidelse) også opleve.³

10-15 pct. af patienter med lavt stofskifte har også anden autoimmun sygdom. Det kan være diabetes, Addisons sygdom, pernicios anæmi (lav blodprocent pga. sygdom i mavesækken) eller anden sygdom, som kan bidrage til patientens symptomer.

2.2 Tilgrænsende symptomer

Symptomerne ved lavt stofskifte er uspecifikke. Det vil sige, at de samme symptomer kan skyldes en række andre sygdomme. Mange af symptomerne optræder hyppigt både hos mennesker med og uden stofskiftesygdomme. Nogle af symptomerne, f.eks. træthed eller koncentrationsbesvær, kan desuden opstå i perioder uden en tilgrundliggende sygdom. Endelig kan symptomerne bunde i stress eller andre livsbelastninger.

Det er vigtigt, at personer med vedvarende eller nye symptomer og deres behandlende læger er opmærksomme på, at forklaringen på disse symptomer ikke nødvendigvis skal søges i stofskiftet. Der kan være tale om symptomer, som skyldes en anden sygdom, og lægen bør overveje udredning heraf. Nogle af disse patienter kan endvidere vise sig at have en funktionel lidelse, hvor patienten har et eller flere fysiske symptomer som påvirker funktionsevne og livskvalitet, og som ofte har et karakteristisk mønster. Som ved andre tilstande skal anden fysisk eller psykisk sygdom være udelukket i relevant omfang, før lidelsen kan vurderes at være funktionel.

I Danmark forekommer ca. 48 nye tilfælde pr. 100.000 kvinder af lavt stofskifte om året og ca. 17 nye tilfælde pr. 100.000 mænd. Der var i 2017 ifølge Lægemiddelstyrelsen 152.350 personer i Danmark i behandling med standardbehandlingen, som er lægemidler indeholdende det aktive stof levothyroxin. Hertil kommer et mindre antal patienter i behandling med andre lægemidler.

³ Kilde: NBV fra Dansk Endokrinologisk Selskab

3. Patientens vej gennem sundhedsvæsenet – udredning og behandling

De fleste tilfælde af lavt stofskifte diagnosticeres og behandles af patientens egen læge i almen praksis. Dansk Selskab for Almen Medicin har i 2016 udgivet en klinisk vejledning for almen praksis om hypo- og hyperthyreose hos voksne (lavt og højt stofskifte).⁴

3.1 Udredning

De blodprøver, der anbefales i udredningen af lavt stofskifte, er TSH, T4-estimat og bestemte typer af antistoffer. Dansk Selskab for Almen Medicin og Dansk Endokrinologisk Selskab lægger begge i deres vejledninger vægt på, at diagnosen ikke kan stilles på baggrund af en enkelt måling af TSH, da denne prøve forbigående kan afvige fra normalområdet af en række årsager, bl.a. i perioder med anden sygdom. Det er derfor nødvendigt at måle TSH mindst to gange, og det anbefales også at måle T4-estimat, før diagnosen stilles.

Måling af mængden af frit T3, der findes i blodet, bruges ikke ved diagnosticering eller behandlingskontrol af lavt stofskifte. Det har flere årsager. For det første er metoden forbundet med en betragtelig måleusikkerhed, som betyder, at resultatet af målingen kan være forskelligt fra den reelle koncentration i blodet.

For det andet har flere studier vist, at T3-indholdet i blodet ikke afspejler patientens kliniske tilstand, velbefindende eller symptomer, hvilket formentlig skyldes, at patientens tilstand hænger sammen med, hvor meget hormon der omsættes i kroppens forskellige væv og celler, og at dette ikke har en entydig sammenhæng med, hvor meget hormon der cirkulerer frit i blodet.⁵

For det tredje fandt de videnskabelige studier, at ændringer i T3-niveauet, som kunne måles i blodet, ikke hang sammen med ændringer i patientens symptomer. Det vil sige, at der ikke var sammenhæng mellem, hvornår symptomerne ændrede sig, og hvornår T3-værdien svingede.

Sammenfattende gør måling af frit T3 hverken patienten eller lægen klogere på, hvad der forårsager symptomerne, om behandling med T3-lægemidlet liothyronin vil hjælpe, eller hvilke doser af liothyronin der skal gives.

3.2 Henvisning til specialistvurdering

Både Dansk Selskab for Almen Medicins vejledning (2016) og Dansk Endokrinologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning (NBV 2017) indeholder anbefalinger for, hvornår en praktiserende læge bør henvise patienter med mistænkt eller påvist lavt stofskifte til specialistvurdering på en endokrinologisk sygehusafdeling. Blandt andet anbefales det, at lægen overvejer at henvise de patienter, som har vedvarende symptomer på lavt stofskifte, selv om den medicinske behandling har ført til, at TSH-blodprøven, som benyttes ved behandlingskontrol, er normaliseret. 5-10 pct. af personer med lavt stofskifte oplever symptomer, selv om de modtager behandling.

I vejledningen fra Dansk Endokrinologisk Selskab gives der anbefalinger for, hvordan lægen skal udrede patienter yderligere, hvis de oplever manglende effekt af gængs behandling, herunder hvilke andre diagnoser lægen skal overveje og udelukke.

⁴ <http://vejledninger.dsam.dk/thyreose/>

⁵ Wiersinga WM. Therapy of Endocrine disease: T4+T3 combination therapy: is there a true effect? Eur J Endocrinol 2017; 177:R287-96,

Michaelsson LF, la Cour JL, Medici BB, Watt T, Faber J, Nygaard B. Levothyroxine/Liothyronine Combination therapy and Quality of Life: Is it all about weight loss? Eur Thyroid J 2018,

Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study. Eur J Endocrinol 2014; 171(5):593-602 og

Ladenson PW. Management of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 848-852.

Under møderækken i januar og februar 2018 i Sundheds- og Ældreministeriet om eftersyn af tilbud til patienter med lavt stofskifte blev det fra flere sider anført, at der opleves regionale forskelle i specialafdelingernes tilbud, når de praktiserende læger henviser patienter til vurdering ved fortsatte symptomer trods behandling med T4-medicin, herunder forskelle i, om specialafdelingerne overhovedet modtager disse patienter. Især blev det fremhævet, at Region Sjælland afviser henvisningerne, hvilket angiveligt skyldes, at regionen har besluttet ikke at tilbyde behandling med liothyronin og derfor ikke ser grund til at modtage patienterne.

Hvis sygdomsbilledet giver mistanke om betydende ikke-erkendt sygdom, vil den praktiserende læge kunne henvise patienten til udredning på en intern medicinsk afdeling eller medicinsk ambulatorium eller på et regionalt diagnostisk center eller enhed. Det kan f.eks. være, hvis der er mistanke om kræft eller anden alvorlig sygdom, men patienter vil også kunne henvises hertil ved mistanke om en ikke-udredt medicinsk lidelse eller uafklarede symptomer, som kan skyldes en funktionel lidelse. I ganske få tilfælde kan der være grundlag for at henvise patienterne direkte til kræftpakkeforløb.

3.3 Behandling i det offentlige sundhedsvæsen

3.3.1 Nationale retningslinjer og vejledninger

Standardbehandlingen af lavt stofskifte er levothyroxin, som er laboratoriefremstillet thyroideahormon af typen T4. Da kroppen som nævnt i afsnit 1.1 omdanner T4 til T3, kan lavt stofskifte i langt de fleste tilfælde behandles ved at tilføre kroppen T4-hormon i form af levothyroxin, som kroppen derpå selv omdanner til T3 i de væv, hvor der er brug for T3.

Der er dog et mindretal af patienterne, som fortsat har symptomer på lavt stofskifte, selv om de får behandling med levothyroxin, og deres blodprøver er normaliseret. Der er ikke entydig evidens på området, men nogle videnskabelige undersøgelser tyder på, at der kan være en undergruppe af disse patienter, som kan have effekt af at få behandling med T3-hormon også, muligvis fordi T4 hos disse patienter ikke omdannes til T3 i samme grad som hos andre. Der er dog også forskningsstudier, der ikke finder effekt af T3-behandling.⁶ Den nedsatte eller manglende evne til at omdanne T4 til T3 i kroppen kan muligvis skyldes en medfødt genvariation hos disse patienter, men der mangler evidensbaseret viden herom.

T3 kan gives i form af præparatet liothyronin, som beskrives nærmere under afsnit 4.2.1. Behandling med liothyronin er på nuværende tidspunkt ikke evidensbaseret. Der findes dog enkelte studier, som tyder på, at en mindre del af de patienter, som har vedvarende symptomer, kan opleve bedring ved behandling med T3 og T4 samtidig.

Der er derfor enighed blandt mange endokrinologer om, at der kan gøres et behandlingsforsøg med en kombination af liothyronin og levothyroxin i udvalgte tilfælde. Vejledningen fra Dansk Endokrinologisk Selskab giver anbefalinger for, hvilke tilfælde det kan dreje sig om, og hvordan behandlingsforsøg med liothyronin i kombination med levothyroxin udføres. Der lægges her vægt på, at andre årsager til symptomerne skal udelukkes, før der tilbydes liothyroninbehandling.

Behandlingsforsøg med kombinationsbehandling med liothyronin (T3) og levothyroxin (T4) kan således ifølge vejledningen fra Dansk Endokrinologisk Selskab iværksættes i offentligt regi, primært i endokrinologisk ambulatorium, men principielt også hos praktiserende læger, som har forudsætninger herfor.

Opstart af behandling med Thyroid anbefales ikke i den nationale behandlingsvejledning og er ikke et systematisk tilbud i offentligt regi. Thyroid er udvundet fra grises skjoldbruskkirtler, og indeholder langt mere T3 i forhold til T4, end hvad der er normalt hos mennesker. Der er derfor risiko for overdosering og bivirkninger, jf. nærmere under afsnit 4.4.

Udover den medicinske behandling, som foregår hos egen læge, eventuelt efter udredning i hospitalsregi, har mange kommuner tilbud til borgere, der lever med kroniske sygdomme. Det kan f.eks. være om sygdomsforståelse eller

⁶ Der redegøres nærmere for evidensen i ETA-vejledningen og artiklen af Dayan & Panicker i afsnit 2.5.

mestring af sygdom.⁷ Der findes kommunale tilbud, som praktiserende læger eller sygehuslæger kan henvise til, og borgere kan også selv henvende sig til kommunen og bede om en afklarende samtale.

Centrale lægefaglige vejledninger

- Dansk Endokrinologisk Selskab, National Behandlings Vejledning, opdateret nov. 2017
- Dansk Selskab for Almen Medicins vejledning fra 2016
- Europæisk Thyroidea Selskab, ETA, Guideline 2012
- Sundhed.dk: læge- og patienthåndbogen

3.3.2 Regionale retningslinjer og vejledninger

Danske Regioner har gennemført en høring i alle fem regioner vedr. regionernes praksis ved henvisning af patienter med lavt stofskifte og ved udredning og behandling af patientgruppen.

Danske Regioner oplyser på den baggrund, at alle regioner undtagen Region Sjælland har oplyst, at de følger de kriterier for henvisning til speciallæge eller behandling i sygehusregi, som er indeholdt i den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab. Af sundhedsportalen Sundhed.dk fremgår det, at Region Sjælland ikke modtager henvisninger med henblik på behandling af thyroide eller T3, da der ifølge regionen ikke findes evidens for den behandling.⁸

For så vidt angår behandling og udredning, henviser alle fem regioner til den nationale behandlingsvejledning. Nogle sygehuse og sygehusafdelinger har valgt at udarbejde deres egen instruks, selv om deres region følger den nationale behandlingsvejledning, mens andre enten ikke udarbejder en instruks eller har en instruks, som henviser til den nationale behandlingsvejledning.

De instrukser, som er fremsendt af Danske Regioner, kommer fra forskellige afdelinger i Region Syddanmark. De er ifølge Sundhedsstyrelsen mindre omfattende end den nationale behandlingsvejledning, og de omtaler ikke stofskiftepatienter med vedvarende symptomer. Idet regionen overordnet har henvist til, at man følger den nationale behandlingsvejledningen, må det lægges til grund, at regionen modtager patienter med vedvarende symptomer og tilbyder den behandling, som den nationale behandlingsvejledning lægger op til (det vil sige kombination af T3 og T4 i udvalgte tilfælde efter udredning for andre sygdomme), selv om dette ikke er omtalt i de lokale instrukser.

Endelig er der fremsendt laboratorieretningslinje for Region Hovedstaden og Region Sjælland.⁹ Heraf fremgår, at frit T3 ikke anbefales i udredning eller behandlingskontrol af hypothyroidisme samt relevant begrundelse herfor.

3.4 Behandling uden for det offentlige sundhedsvæsen

Nogle patienter vælger at opsøge behandling uden for det offentlige danske sundhedsvæsen, enten i private klinikker her i landet eller i udlandet.

Patientforeningerne på stofskifteområdet har til Sundheds- og Ældreministeriet ved møderne om behandlingstilbud på stofskifteområdet den 26. januar og 8. februar 2018 oplyst, at søgningen typisk sker på et tidspunkt, hvor patienten allerede er blevet behandlet i det offentlige sundhedsvæsen, men oplever manglende effekt af behandlingen, manglende adgang til supplerende blodprøver, manglende tilbud om en af patienten ønsket behandling og/eller manglende lydhørhed for patientens symptomer og ønsker. Patienterne efterspørger især mulighed for at få målt frit T3 og for at blive behandlet med thyroide.

⁷ <https://www.sst.dk/da/nyheder/2016/nye-anbefalinger-til-kommunernes-tilbud-til-borgere-med-kronisk-sygdom>

⁸ Visitationsmeddelelse - ICPC: T15, T81, T85, T86, T87, T90 af 23. september 2015, jf.

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/sjaelland/almen-praksis/patientforloeb/henvisningsvejledninger/somatik/endokrin/>

⁹ Fællesudvalg SFR Endo og SFR klinisk biokemi - anbefalinger vedr. thyroideaanalyser

En del patienter har også oplevet at få en henvisning til en endokrinologisk afdeling og dér at blive afvist, enten fordi deres TSH i henvisningen er angivet som normal, eller fordi de er i behandling med thyroïd.

Nogle patienter søger derfor til udlandet (især Tyskland eller Belgien), andre opsøger danske læger, som tilbyder de nævnte undersøgelser eller behandling i privatklinikker uden overenskomst med sygesikringen, hvor patienten selv betaler for konsultationer m.v.

Patientforeningerne beretter også om patienter, som i en længere årrække hverken er blevet tilbudt T3- eller thyroïdbehandling i det etablerede sundhedsvæsen, og som føler sig presset til at opsøge klinikker, hvor de kan få en behandling, som, de oplever, hjælper på deres symptomer. Samtidig fortæller de om patienter, som i Tyskland har oplevet at få en omfattende og grundig udredning, hvorved der bliver påvist helt andre sygdomme som baggrund for deres symptomer, der herefter blev afhjulpnet.

De lægefaglige selskaber og Stofskifteforeningen oplyste ved et tilsvarende møde den 23. februar 2018 om deres erfaringer. Her var opfattelsen, at nogle patienter ønsker en behandling, som lægerne i udgangspunktet ikke finder fagligt velbeggrundet eller forsvarlig. Herunder blandt andet behandling med thyroïd eller behandling med så høje doser af medicin, at TSH kommer under normalområdet, evt. helt ned på 0. Det er lægeligt set overbehandling og kan være forbundet med øget risiko for bivirkninger, jf. nedenfor under afsnit 4.4.

Selskaberne og Stofskifteforeningen finder, at forventningsafstemning med patienterne om behandlingens muligheder og begrænsninger derfor er meget vigtig, men nogle gange også vanskelig. Det er ikke altid muligt for lægerne at opfylde de forventninger, som nogle patienter har til, hvor godt de vil få det, når de får behandlet det lave stofskifte. Nogle af patienterne forventer ifølge selskaberne samtidig, at den lægelige kontrol af behandlingen skal udgøre en garanti for, at den er risikofri, hvilket lægerne ikke kan garantere. Nogle patienter angiver, at de selv vil tage ansvaret for behandlingen, men juridisk vil udskrivning af recepter på høj dosering fortsat være lægens ansvar uanset fraskrivning.

Ligesom patientforeningerne var det også de lægefaglige selskabers erfaring, at udredningen af patienter med lavt stofskifte ikke altid foregår efter retningslinjerne. Det forekommer, at behandling iværksættes efter en enkelt måling af TSH, selvom blodprøven bør kontrolleres, inden diagnosen kan stilles. Andre patienter bliver sat i behandling, selv om der foreligger normale stofskiftetal. De behandles alene på grundlag af uspecifikke symptomer.

Selskaberne fandt det her vigtigt, at alle regioner alligevel modtager de patienter, som bliver henvist til specialistvurdering. Erfaringsmæssigt har især Region Sjælland afvist mange patienter. Der er behov for at udrede patienternes symptomer, hvis de ikke afhjælpes med den gængse behandling, inden behandling med liothyronin (T3) overvejes. Symptomerne kan skyldes anden sygdom end lavt stofskifte eller kan være almene symptomer, som også ses hos normalpersoner som led i overgangsalder (menopause), relateret til alder eller som udtryk for f.eks. stress- eller overbelastningstilstand.

3.5 Internationale behandlingsvejledninger

Europa - samlet

Det europæiske lægefaglige selskab, European Thyroid Association (ETA), udgav i 2012 anbefalinger for behandling med en kombination af T3 og T4,¹⁰ og i en artikel fra det videnskabelige tidsskrift *Thyroid Research* fra 2018 gennemgår de engelske endokrinologer Dayan og Panicker evidens og anbefalinger om kombinations-behandling.¹¹

Både ETA-vejledningen og artiklen forklarer, at den foreliggende evidens ikke viser en bedre effekt af at behandle med T3 og T4 i kombination end med T4 alene. Det kan dog ikke udelukkes, at der kan være en lille gruppe patienter, som har gavn af at få både T3 og T4, dvs. kombinationsbehandling med liothyronin og levothyroxin, men der mangler yderligere forskning, før det kan afgøres. Indtil da foreslår forfatterne, at lægen kan overveje at gøre et behandlingsforsøg med kombination af T3 og T4 hos patienter, som vedvarende har symptomer, selv om deres

¹⁰ <https://www.karger.com/Article/FullText/339444>

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29375671>

behandling med levothyroxin er blevet justeret over en periode til et niveau, hvor deres TSH vedvarende ligger i mornalområdet. Forsøget kan ifølge forfatterne gøres, hvis lægen forinden har udelukket andre årsager til symptomerne og regelmæssigt kontrollerer patienternes kliniske tilstand, blodprøver og monitorerer for bivirkninger, især hjertekarsygdom, psykiske symptomer og knoglepåvirkning.

Behandling med thyroïd anbefales hverken i ETA-vejledningen eller artiklen, men forfatterne anbefaler, at patienter, som på eget initiativ tager thyroïd, tilbydes klinisk kontrol og kontrol i form af blodprøver, da behandlingen er risikofyldt.

Norge

Norges anbefalinger i "Nasjonal Veileder for Endokrinologi"¹² fra 2015 svarer til de danske. Det vil sige, at levothyroxin er standardbehandling, men i udvalgte tilfælde kan lægen forsøge, om supplement med liothyronin bedrer tilstanden. Thyroïd anbefales ikke. Der gives dog i den norske vejledning en skitse for, hvordan lægen kan dosere og følge op, hvis denne alligevel vælger at behandle med thyroïd. Blodprøve til måling af frit T3 anbefales ikke.

Sverige

Det svenske Läkemedelsverket skriver i Läkemedelsboken:

"I enstaka fall kan det vara motiverat att pröva tillägg av T3 (liothyronin). Kombinationspreparat med T4 och T3, torkat svinsköldkörtelextrakt, finns som licenspreparat, men har inga dokumenterade fördelar jämfört med syntetiskt levotyroxin och bör undvikas".¹³

Läkemedelsverket har i marts 2018 udsendt en advarsel mod at selvmedicinere sig med kosttilskud og præparater købt på internettet med vekslede indhold af thyroïdehormon, som kan medføre risici.¹⁴

Storbritannien

I Storbritannien er National Institute of Clinical Excellence (NICE) ved at udarbejde anbefalinger for udredning og behandling af stofskiftesygdomme. Anbefalingerne forventes at udkomme i 2019. Blandt begrundelserne for at udarbejde sådanne anbefalinger anføres, at stofskiftesygdomme er hyppigt forekommende, og at der er variation i udredning og behandling af dem både i primær- og sekundærsektoren i Storbritannien. Om lavt stofskifte anføres derfor alene, at der for nuværende mangler anbefalinger for behandling af personer med lavt stofskifte.¹⁵

Tyskland

Patientforeningerne har som led i eftersynet oplyst, at flere patienter har valgt at tage til bl.a. Tyskland for at få behandling. Sundhedsstyrelsens har derfor kontakten den danske ambassade i Berlin. Ambassaden oplyser, at medicinske vejledninger i Tyskland bliver udstedt af de videnskabelige medicinske fagselskaber. Vejledningerne er ikke retligt bindende, men de giver en vigtig indikation af, hvorvidt en behandling er finansieret gennem den tyske lovpligtige sygeforsikring. Den endelige afgørelse træffes dog af Gemeinsame Bundesausschuss, som er en selvstændig føderal institution med funktioner svarende til Sundhedsstyrelsens, men som ikke er statslig.

Både det tyske selskab for almen medicin og selskaberne for pædiatri og endokrinologi har udstedt vejledninger om behandling af lavt stofskifte, som anfører, at standardbehandlingen er med lægemidlet Levothyroxin (T4).¹⁶

¹² <http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=Dh36GytW>

¹³ https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/tyreoideasjukdomar.html#k3_22

¹⁴ <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/Lakemedelsverket-avrader-fran-att-sjalvmedicinera-med-skoldkortelprodukter/>

¹⁵ "Standardisation in thyroid hormone replacement strategies for people with hypothyroidism is currently lacking.", jf. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10074>

¹⁶ Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046k_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04.pdf) og (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046p_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04.pdf). Hertil kommer fra Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären

Canada

Canada er det eneste land i verden, hvor thyroide med ekstrakt af svinskjoldbruskkirtel er godkendt af sundhedsmyndighederne. Det blev registreret for første gang i 1951, og den godkendte indikation er substitutionsbehandling til patienter med nedsat eller manglende funktion af skjoldbruskkirtlen. Den anbefalede dosering er individuel og afhænger af patientrespons og tilhørende biokemi, jf. nærmere under afsnit 4.3.

Sundhedsstyrelsen har kontaktet den danske ambassade i Ottawa, som oplyser, at Canada er en føderation, og at Health Canada derfor ikke har myndighed til at udstede guidelines for behandling af lavt stofskifte føderalt plan. I stedet er det op til de ti enkelte provinser at beslutte, hvordan behandlingen skal foregå. Det betyder, at der på tværs af Canada kan være forskellig praksis for, hvordan man behandler sygdommen.

Health Canada har oplyst, at retningslinjer m.m. for behandling udarbejdes af den canadiske lægeforening (Canadian Medical Association), som har en database med guidelines.¹⁷ Flere provinser har ifølge Sundhedsstyrelsen en lægeforening eller et lægefagligt selskab, der henviser til den canadiske lægeforenings kliniske retningslinjer.

Den canadiske lægeforening linker fra sin hjemmeside¹⁸ til en guideline udarbejdet under et initiativ kaldet "Toward Optimized Practice" i den canadiske provins Alberta. Heraf fremgår:

*"Use L-Thyroxine for thyroid replacement. DO NOT use T3, T3/T4 combinations, or desiccated thyroid"*¹⁹.

Herudover henvises til "Choosing Wisely", som er et initiativ, der har til formål at reducere brugen af unødige tests, procedurer og behandlinger. Choosing Wisely fraråder måling af frit T3 og frit T4 i udredning og behandlingsmonitorering af patienter med lavt stofskifte.²⁰

USA

Det amerikanske endokrinologiske selskab udgav i 2012 en behandlingsvejledning, som er på linje med den fra det europæiske lægefaglige selskab, ETA, hvad angår måling af frit T3 og behandling med andre lægemidler end levothyroxin.²¹



angeborenen Hypothyreose (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046p_S2k_erhoehter_TSH_Wert_2017-04.pdf). Bemærk, at vejledningen er forældet og under revision).

¹⁷ <https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>

¹⁸ <https://www.cma.ca/en/Pages/cpg-by-condition.aspx?conditionCode=1741>

¹⁹ http://topalbertadoctors.org/download/350/thyroid_guideline.pdf

²⁰ <https://choosingwiselycanada.org/endocrinology-and-metabolism/>

²¹ <https://www.aace.com/files/final-file-hypo-guidelines.pdf>

4. Medikamentel behandling

4.1 Markedsførte lægemidler

4.1.1 Levothyroxin

I Danmark er der alene markedsført lægemidler indeholdende syntetisk T4-hormon (levothyroxin) til behandling af lavt stofskifte. De er markedsført under navnene Eltroxin® (50 og 100 mikrogram), Euthyrox® (25, 50 og 100 mikrogram) og senest Tirosint (13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 og 150 mikrogram), og de er godkendt til behandling af for lavt stofskifte med forskellig årsag. Der var ifølge Sundhedsdatastyrelsen i 2017 152.350 personer i behandling med markedsførte lægemidler som indeholder levothyroxin.

Det syntetiske levothyroxin er virkningsmæssigt identisk med det i mennesker naturligt forekommende T4-hormon, som udskilles af skjoldbruskkirtlen og omdannes til T3 i de perifere organer. Virkningen af T3 er dog langt mere potent end T4, og T3 betragtes derfor som det aktivt virkende skjoldbruskkirtelhormon.

4.2 Ikke markedsførte lægemidler – monoterapi med T3 og kombinationsbehandling

4.2.1 Liothyronin

Der er i Danmark ikke markedsført produkter indeholdende syntetisk T3-hormon (liothyronin), men disse kan fremstilles magistrelt på visse apoteker efter recept fra en læge til en konkret patient.

Der var ifølge Sundhedsdatastyrelsen 1129 personer, som i perioden fra maj 2017 til juni 2018 fik udleveret magistrelt fremstillet liothyronin fra et dansk apotek. Styrelsen gør dog opmærksom på, at magistrelt fremstillet liothyronin først fik selvstændigt varenummer i maj 2017. Ved oprettelse af nye varenumre må det ifølge styrelsen forventes, at der går noget tid, fra varenumrene er tildelt, til de bliver fuldt implementeret på apotekerne, hvilket kan betyde, at salget af magistrelt fremstillet liothyronin reelt er en smule højere.

Alternativt kan lægen søge udleveringstilladelse til ikke-markedsførte produkter. For at få tilladelse kræves det, at lægen dokumenterer, at patienten ikke er velbehandlet med det markedsførte alternativ indeholdende levothyroxin. Der er givet udleveringstilladelse til 149 patienter og herudover givet 43 generelle udleveringstilladelser i årene 2015-2017.

Lægemidler indeholdende ren liothyronin er godkendt i mindst 21 lande, herunder bl.a. England, Frankrig, Holland, Norge, Sverige, Tyskland, USA og Canada. Liothyronin har tidligere været godkendt i Danmark frem til 1995, hvor det blev afregistreret af lægemiddelfirmaet selv.

Anvendelsen af T3 som monoterapi, hvor T3 ikke gives i kombination med T4, er hverken omtalt i danske guidelines eller i internationale guidelines fra European Thyroid Association (ETA). Ifølge American Thyroid Association (ATA) findes der evidens af moderat kvalitet som understøtter behandling med liothyronin som monoterapi. Der er dog kun tale om korttidsdata, hvor der ved sammenligning af behandling med T3 og behandling med T4, er fundet gunstig effekt på vægt og indholdet af fedt i blodet, men ingen forskel i graden af sænkning af TSH eller på symptomlindring.²²

4.2.2 Lægemidler med en kombination af både T3 og T4

Lægemidler indeholdende kombination af T3 og T4 er godkendt i 9 lande, herunder bl.a. Frankrig, Grækenland, Schweiz, Tyskland, USA og Østrig. I disse lande er produkterne godkendt i perioden 1969 til 1997. Forholdet mellem T4 og T3 er 4:1 eller 5:1. I Danmark har et tilsvarende produkt været godkendt og markedsført i perioden 1973-1978.

²² Jonklaas et al.

European Thyroid Association (ETA) anbefaler i dag generelt, at der ved T4/T3-kombinationsbehandling anvendes separate T4- og T3-produkter, da markedsførte T4/T3-kombinationspræparaterne indeholder for høje T3-koncentrationer til den menneskelige fysiologi.²³

Ifølge en artikel fra Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF), Sundhedsstyrelsen 2013, og en vejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab (2017) anbefales det, at patienter, som efter 6 måneders behandling med levothyroxin har stabilt, normalt stofskifte, men fortsat nedsat livskvalitet eller kognitive symptomer, forsøgsvis kan behandles med en kombination af levothyroxin og liothyronin, når anden årsag til symptomerne er udelukket. Der anbefales et forhold mellem levothyroxin og liothyronin på 17:1, svarende til de naturlige fysiologiske niveauer hos mennesker, og at liothyronin fordeles på 2-3 doser dagligt. Det fremhæves i artiklen og vejledningen, at kombinationsbehandling frarådes til patienter med hjerterytmeforstyrrelser og til kvinder i den fødedygtige alder med graviditetsønske, idet kombinationsbehandling er kontraindiceret hos gravide.

Den danske anbefaling vedrørende T4/T3-kombinationsbehandling er på linje med de Internationale guidelines fra ETA og American Thyroid Association (ATA). Det fremgår heraf, at tillæg af T3 kan overvejes til særligt udvalgte patienter, som ikke har klinisk tilfredsstillende effekt af behandling med T4 alene.²⁴

4.3 Thyroid

Der er ikke godkendt og markedsført produkter indeholdende ekstrakt af svineskjoldbruskkirtel (thyroid) i Danmark. Men hvis en læge vurderer, at en patient kan have gavn af lægemidler, der ikke er godkendt til markedsføring i Danmark, kan lægen ansøge Lægemiddelstyrelsen om en udleveringstilladelse, så ikke-godkendte lægemidler kan udleveres i begrænset mængde i tilfælde, hvor markedsførte alternativer er forsøgt. I årene 2013-2017 har Lægemiddelstyrelsen givet 86 udleveringstilladelser.

Derudover kan en læge ordinere såkaldt magistrelt fremstillede lægemidler, som fremstilles på de danske apoteker, som har fået Lægemiddelstyrelsens tilladelse til magistrel fremstilling.

Der var ifølge Sundhedsdatastyrelsen 189 personer, som i perioden fra maj 2017 til juni 2018 fik udleveret magistrelt fremstillet thyroid fra et dansk apotek. Styrelsen gør dog opmærksom på, at magistrelt fremstillet thyroid først fik selvstændigt varenumre i maj 2017. Ved oprettelse af nye varenumre må det ifølge styrelsen forventes, at der går noget tid, fra varenumrene er tildelt, til de bliver fuldt implementeret på apotekerne, hvilket kan betyde, at salget af magistrelt fremstillet thyroid reelt er en smule højere.

Hensigten med magistrel fremstilling er at sikre, at patienter, der ikke i tilstrækkeligt omfang har gavn af markedsførte lægemidler, kan behandles bedst muligt. Men magistrelle lægemidler har ikke gennemgået den samme godkendelsesprocedure, som lægemidler, der har en markedsføringstilladelse. Magistrelle lægemidler kan derfor ikke bruges på linje med markedsførte lægemidler, men kun i særlige tilfælde, hvor en læge vurderer, at godkendte markedsførte lægemidler er utilstrækkelige i behandlingen af en konkret patient.

Også magistrel fremstilling af thyroid skal ske på grundlag af en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Det skyldes, at det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, understøttet af rekommandationer fra Dansk Endokrinologisk Selskab, at thyroid for langt hovedparten af patienternes vedkommende kan erstattes af Eltroxin, Euthyrox eller Tirosint. Tilladelsen kan gives efter § 13, stk. 5, i apotekerloven, når det magistrelle lægemiddel i behandlingen af en konkret patient ikke kan erstattes af et godkendt og markedsført lægemiddel. Styrelsen har i årene 2015-2017 udstedt 387 tilladelser til fremstilling af magistrel thyroid.

Canada er det eneste land, hvor thyroid er godkendt af sundhedsmyndighederne. Det findes i styrkerne 30 mg, 60 mg og 125 mg. Det blev godkendt i 1951, og den godkendte indikation er substitutionsbehandling til patienter med nedsat eller manglende funktion af skjoldbruskkirtlen. Ifølge produktresuméet for 60 mg tabletten indeholder den 60 mg

²³ Wiersinga WM, Duntas L, Fadjev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012; 1(2):55-71.

²⁴ Dayan et al.

udtørret thyroid stammende fra skjoldbruskkirtlen i grise. Det fremgår også, at 60 mg udtørret thyroid normalt anses for at svare til 60 mg thyroglobulin, levothyroxin 0,1 mg (T4) eller liothyronin 25 mikrogram (T3). Produktet indeholder udover T3 og T4 også T2 og T1, andre thyroidproteiner samt antigener, men hvor stor en mængde er ikke specificeret. Den anbefalede dosering er individuel og afhænger af patientrespons og tilhørende biokemi.

Evidensen for behandling med thyroid til patienter med lavt stofskifte er særdeles sparsom. Der foreligger et enkelt lille, klinisk kontrolleret, dobbeltblindet lodtrækningsforsøg, der sammenligner thyroid med levothyroxin (T4). Forsøget inkluderede 70 voksne patienter, der tidligere havde fået påvist lavt stofskifte, og som i mindst 6 måneder havde været i stabil T4-behandling. Patienterne blev i forsøget behandlet med enten T4 eller thyroid i et overkrydsningsdesign (cross-over). Der blev ikke konstateret nogen væsentlig forskel på effekten, hverken i forhold til symptomer, livskvalitet eller neuropsykologiske tests. Thyroid medførte et lille vægttab og blev foretrukket af 48,6 pct. af deltagerne, mens 18,6 pct. foretrak T4, og 32,9 pct. ikke havde nogen præference. Tolkningen af forsøget er begrænset af en række faktorer, herunder et lavt antal patienter og lav følsomhed (sensitivitet) over for nogle af de udførte tests og prøver. Ud over dette studie findes en række ukontrollerede og ikke blindede studier med de oplagte begrænsninger, sådanne studier har. I nogle studier synes der at være effekt på visse mål for livskvalitet.

American Thyroid Association (ATA) anbefaler ikke rutinemæssig brug af thyroid på trods af, at et korttidsstudie indikerede, at nogle patienter foretrak denne behandling frem for behandling med syntetisk T4-hormon. Der henvises til, at der ikke findes langtidsdata på hverken effekt eller sikkerhed sammenlignet med T4-behandling. Særligt er det ifølge forskerne bekymrende, at patienterne ved behandling med thyroid udsættes for niveauer af T3, der er højere end det naturlige fysiologiske niveau for mennesker (Jonklaas et al.). Derudover er der ingen evidens for, at de andre indholdsstoffer, udover T3 og T4, i thyroidekstraktet skulle have en gunstig effekt.

Tabel 1 Antal personer med receptindløsninger på lægemidler til behandling af lavt stofskifte, 2017- juni 2018

ATC-kode	ATC-tekst	År	Antal unikke personer	Mængdesalg i DDD (1.000 DDD)
H03AA01	Levothyroxin	2017	152.350	37.302
		2018*	146.444	19.262
H03AA02	Liothyronin (magistrel)**	2017	286	6
		2018*	843	22
H03AA05	Thyreoid (magistrel) **	2017	69	16
		2018*	120	30

Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til 31. juni 2018)

Note: * Lægemiddelstatistikregisteret er opdateret med data til juni 2018, og derfor er der ikke tilstrækkeligt grundlag for at sammenligne med tal fra 2017.

**Magistrelt fremstillet liothyronin og thyreoid fik af Sundhedsdatastyrelsen selvstændige varenumre i maj 2017. Indberetning af salget har i perioden op til tildeling af de selvstændige varenumre, været på et samlevarenummer. Ved oprettelse af nye varenumre må det forventes, at der går noget tid, fra varenumrene er tildelt til, de bliver fuldt implementeret på apotekerne. Varenumrene for liothyronin er 685210 (5 µg 100 stk.) og 685211 (20 µg 100 stk.), mens varenumrene for thyreoid er 685208 (60 mg 100 stk.) samt 685209 (125 mg 100 stk.). Kun magistrelt fremstillede lægemidler indgår for liothyronin samt thyreoid. Salget af lægemidler gennem udleveringstilladelser indgår ikke i tabellen, da salget her bliver indberettet på samlevarenummer.

DDD: Definerede døgndosis. En global måleenhed, der bruges til at opgøre mængdeforbruget af lægemidler. Ikke alle tager nødvendigvis 1 DDD om dagen (se www.whocc.no).

4.4 Bivirkningsprofiler

Bivirkningsprofilen er beskrevet i produktinformationen for de enkelte godkendte lægemidler. Den er baseret på kliniske studier, som er indsendt af producenten til sundhedsmyndighederne enten i forbindelse med godkendelsen af lægemidlet og eventuelle senere ændringer af produktinformationen eller med senere indrapporterede spontane bivirkninger.

Antallet af spontane indrapporteret bivirkninger kan ikke stå alene ved vurderingen af, hvor sikkert et lægemiddel er. Der er generelt altid underrapportering af spontane bivirkninger på lægemidler. Hertil kommer, at antallet af indberettede bivirkninger skal sammenholdes med forbruget af det pågældende lægemiddel. Et stort forbrug af et lægemiddel, vil alt andet lige medføre flere indberetninger af mulige bivirkninger end for lægemidler med et lille forbrug.

En oversigt over antal indberettet bivirkninger på lægemidler i Danmark kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/interaktive-bivirkningsoversigter/>.

Ved en alvorlig bivirkning forstås en bivirkning, som:

- er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse,
- resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller
- er en medfødt anomali eller fødselsskade.

Levothyroxin

I produktresuméet for levethyroxin er forhøjet væsketryk i hjernen (benign intrakraniell trykstigning) angivet som en sjælden bivirkning (forekomst på mellem 0.01% og 0.1%) ved behandlingen. Af øvrige forekommende bivirkninger med ukendt frekvens er hjertebanken, hjerterytmeforstyrrelse (f. eks. atrieflimren og ekstrasystoler), knogleskørhed (osteoporose), muskelsvaghed, feber, uregelmæssig menstruation, rastløshed, søvnløshed, svedtendens, diarré og vægttab.

Disse bivirkninger ligner mange af de kliniske symptomer, som er karakteristiske for forhøjet stofskifte. I Danmark er der siden 1971 indberettet 1508 bivirkninger, herunder 177 alvorlige, hos patienter behandlet med levethyroxin. De alvorlige bivirkninger er bl.a. hjerterytmeforstyrrelser, forstyrrelse af hypofysefunktionen, svimmelhed, forhøjet stofskifte, abort samt for tidlig fødsel.

Liothyronin

Behandling med T3-hormon er mindre udførligt beskrevet end behandling med enkeltstofbehandling med T4, men da T4 omdannes til T3, forventes bivirkningsprofilen at være ens. Det er dog beskrevet, at ved for hurtig øgning af dosis forekommer samme symptomer som ved forhøjet stofskifte. Det vil ifølge godkendte europæiske produktinformationer sige hjertebanken, hjerterytmeforstyrrelse, vægttab, ondt i brystet, rysten på hænderne, hovedpine, diarré, nervøsitet, søvnløshed og øget svedtendens.

I Danmark er der siden 1975 indberettet 16 bivirkninger, herunder 7 alvorlige såsom hjerterytmeforstyrrelse, forhøjet stofskifte og delir, hos patienter behandlet med liothyronin.

Kombinationsbehandling

I produktinformationen for europæiske godkendte lægemidler indeholdende en kombination af T4 og T3 i forholdet 5:1 eller 4:1 er bivirkninger mindre udførligt beskrevet uden angivelse af frekvens. Bivirkningerne er de samme, som kan ses ved forhøjet stofskifte, dvs. som angivet ovenfor i afsnittet om liothyronin og levethyroxin.

Thyroid

Behandling med thyroid er som ved behandling med T3 hormon samt T3/T4-kombination mindre udførligt beskrevet sammenlignet med behandling med enkeltstofbehandling med T4. I Danmark er der siden 1969 indberettet 6 bivirkninger, herunder 3 alvorlige (bl.a. hjertebanken og hjerterytmeforstyrrelse), hos patienter behandlet med thyroid.

Ifølge produktresuméet tilhørende det canadiske markedsførte thyroidprodukt fremgår det, at bivirkninger i forbindelse med behandling er sjældne og uden angivelse af frekvens bl.a. omfatter rysten på hænderne, hovedpine, søvnløshed, hjertebanken, hjerterytmeforstyrrelse, hjertekramper, diarré, svedtendens, feber og vægttab.

Af de canadiske bivirkningsoversigter fremgår det, at der i perioden 1. januar 1965 til 30. september 2017 er rapporteret 94 (heraf 59 alvorlige) spontane bivirkningsindberetninger hos canadiske patienter behandlet med thyroid. Til sammenligning blev der i samme periode i Canada rapporteret 913 (heraf 524 alvorlige) spontane bivirkningsindberetninger hos patienter behandlet med levethyroxin og 34 (heraf 18 alvorlige) hos patienter behandlet med liothyronin. Det er ikke angivet, hvor mange doser, at de forskellige lægemidler, der blev givet i

perioden, men det må antages, at der ligesom i Danmark er en vis sammenhæng mellem antallet af indberettede bivirkninger og størrelsen af forbruget af hvert lægemiddel.

En artikel fra 2017, beskriver en spørgeskemaundersøgelse foretaget i samarbejde mellem ATA og to endokrinologiske specialeselskaber. Målgruppen for undersøgelsen var læger, som er medlem af en eller flere af de nævnte faglige selskaber, og som aktivt behandler patienter med stofskiftesygdom med L3, L4 eller thyroid. I alt 1536 spørgeskemaer blev udfyldt, og i 63 % (971) af disse var der anført ”ingen bivirkninger”. Af de resterende 565 skemaer, var der 335, som beskrev bivirkningssymptomer hos patienter behandlet med T4, 174 beskrev bivirkningssymptomer hos patienter behandlet med thyroid, og 51 beskrev bivirkningssymptomer hos patienter behandlet med T3. Af de 174 rapporter fra patienter behandlet med thyroid blev 91 udtaget til nærmere analyse. I 65 af de 91 rapporter var der oplysninger om nyopståede symptomer ledsaget af samtidige ændringer i TSH. 59 havde kliniske tegn til forhøjet stofskifte (thyreotoksikose), og 2 af disse havde udviklet uregelmæssig hjerterytme (kardielle arytmier). Forfatterne til artiklen udtrykker bekymring over den relativt høje forekomst af symptomer, som kan relateres til overdosering, og konkluderer, at FDA bør overveje en tættere farmaceutisk og farmakologisk regulering af thyroid produkterne.²⁵

4.5 Priser og tilskud

Levothyroxin

Prisen på lægemidler med levothyroxin afhænger af styrken på lægemidlet svarende til 1,32-1,76 kr. per defineret døgndosis (DDD) for Eltroxin®, 1,00-3,24 kr./DDD for Euthyrox® og 2,32-26,73 kr./DDD for Tirosint (1 DDD = 150 mikrogram).

Såvel Eltroxin® som Euthyrox® har generelt, uklausuleret tilskud. Det betyder, at alle patienter, som køber lægemidlerne, får automatisk tilskud uanset diagnose og uden at skulle ansøge om det. Tirosint har ikke generelt tilskud, fordi prisen er højere end for Eltroxin og Euthyrox. Lægemidlerne er ikke indbyrdes substituérbare, da det er besluttet i Lægemiddelstyrelsen ikke at substituere T4, fordi spændvidden, hvor de fleste patienter vil være velbehandlede, uden at der opnås for ringe effekt eller for mange bivirkninger, er meget lille (meget snævert terapeutisk interval).

Liothyronin

Prisen for magistrel liothyronin, f.eks. Liothyronin 20 µg/100 stk., er 390,70 kr. på Glostrup Apotek. Ved Lægemiddelstyrelsens vurdering af ansøgning om enkelttilskud til behandling med liothyronin lægger styrelsen vægt på symptomer hos patienten, som bør have været i biokemisk, stabil behandling i mindst 6 måneder med levothyroxin. Lægemiddelstyrelsen har bevilget enkelttilskud til magistrelt liothyronin til i alt 3.090 patienter.

Thyroid

Prisen for magistrel Thyroid, f.eks. Thyroid 60 mg/100 stk., er 431,35 kr. på Glostrup Apotek. Ved vurdering af ansøgning om enkelttilskud til behandling med thyroid lægger Lægemiddelstyrelsens vægt på, om patienten har prøvet kombinationsbehandling med T4- og T3-hormon, og, hvor dette ikke har virket, at der i øvrigt er fundet indikation for kombinationsbehandling (se ovenfor om Liothyronin). Lægemiddelstyrelsen har siden 2011 bevilget enkelttilskud til thyroid til 370 patienter.

²⁵ Shresta et al.

5. Tilsyn og kontrol

Enhver har mulighed for at klage til Styrelsen for Patientklager over den behandling, som vedkommende har fået i det danske sundhedsvæsen. Ved en søgning blandt alle styrelsens klagesager vedrørende thyroide fandt styrelsen fire afgjorte klagesager og tre verserende klager. Ingen af de afgjorte klager handlede specifikt om mangelfuld eller manglende thyroidebehandling.

Tre af klagesagerne er afgjort uden kritik. Her var der klaget over, at patienten ikke har fået tilbudt behandling med thyroide. Den sidste klage er blevet afgjort med kritik af en læge. I denne sag var der klaget over mangelfuld behandling af for lavt stofskifte. I denne sag blev der givet kritik for, at lægen ikke havde monitoreret effekten af behandlingen tilstrækkeligt.

Styrelsen for Patientklager behandler også ankesager over afgørelser truffet af Patienterstatningen. Ankenævnet for Patienterstatningen har ikke kendskab til sager om forkert behandling med thyroide.

Styrelsen for Patientsikkerhed fører det overordnede tilsyn med sundhedsforholdene og den sundhedsfaglige virksomhed på sundhedsområdet. Tilsynet bygger blandt andet på indberetning fra sundhedspersoner og sundhedsvæsenets behandlingssteder samt på klagesagsbehandlingen.

Som led i tilsynet har styrelsen indskrænket to lægers autorisation, fordi de ifølge styrelsen har behandlet patienter med stofskiftetormon (thyroide) på et usikkert fagligt grundlag og uden tilstrækkeligt paraklinisk grundlag til at diagnosticere stofskiftelidelse. Desuden har styrelsen fundet, at lægerne har ført utilstrækkelig kontrol med behandlingen og bevidst behandlet til forhøjet stofskifteniveau, hvilket kan medføre risici for patienterne, herunder afkalkning af knogler, forstyrrelser af hjerterytmen og øget dødelighed.

I begge tilfælde indledte styrelsen sine tilsynssager på baggrund af henvendelser fra praktiserende læger og sygehuslæger og efter et længere forløb med henstillinger og påbud m.v. fra styrelsen.

Styrelsen for Patientsikkerhed fører endelig også tilsyn med læger og tandlægers ordinationer af udvalgte lægemidler, blandt andet smertestillende lægemidler og visse typer sove- og nervemedicin med potentiale for at skabe afhængighed. Hvis Styrelsen vurderer, at en læge eller tandlæges udskrivinger af disse lægemidler er påfaldende enten på grund af lægemidlets art, mængde eller varigheden af behandlingen, retter styrelsen henvendelse til sundhedspersoner og spørger til baggrunden for ordinationerne.

Stofskiftetormoner har imidlertid ikke potentiale til at skabe afhængighed, og indgår derfor ikke i styrelsens tilsyn med afhængighedsskabende lægemidler. Hertil kommer, at specifikt thyroide ikke er et markedsført præparat i Danmark, hvorfor det ikke indgår i den elektroniske overvågning af lægers udskriving af særlige lægemidler.

På den baggrund er det Styrelsen for Patientsikkerheds vurdering, at der ikke er behov for supplerende tiltag på tilsynsområdet. Styrelsen modtager de nødvendige og relevante indberetninger, som bliver fulgt op.

Hvis Styrelsen møder problemstillinger i det eksisterende risikobaserede tilsyn omhandlende behandling med stofskiftetormon, vil styrelsen kunne følge op på det inden for rammerne af de sanktionsmuligheder, der findes i Autorisationsloven.

6. Erfaringer fra interessentmøder m.v.

6.1 Interessentmøder

Sundheds- og Ældreministeriet har som led i eftersynet af tilbud til patienter med lavt stofskifte i 1. kvartal 2018 gennemført en møderække bestående af to møder med relevante patientforeninger,²⁶ et møde med relevante medicinske selskaber²⁷ og ét møde med Danske Regioner. Herudover har ministeriet tilbudt telefoninterview med stofskiftepatienter, som har vist interesse for eftersynet (én patient tog imod dette tilbud).

I alle interessentmøderne deltog repræsentanter fra ministeriet, Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed.

De væsentligste synspunkter fra møderne er anført i afsnit 3. På baggrund af disse synspunkter nævner interessenterne særligt følgende fokusområder:

Information og forventningsafstemning om symptomer og behandling

Selskaberne og Stofskifteforeningen finder, at forventningsafstemning med patienterne om sygdomssymptomer, behandling og bivirkninger samt behandlingens muligheder og begrænsninger er meget vigtig, men nogle gange også vanskelig. Det er ikke altid muligt for lægerne at opfylde de forventninger, som nogle patienter har til, hvor godt de vil få det, når de får behandlet det lave stofskifte, men information herom er ikke desto mindre vigtig.

Uensartet udredning og behandling

Både patientforeninger og de lægefaglige selskaber erfarer, at udredningen af patienter med lavt stofskifte ikke altid foregår efter retningslinjerne. Det forekommer, at behandling iværksættes efter en enkelt måling af TSH, selvom blodprøven bør kontrolleres, inden diagnosen kan stilles. Andre patienter behandles alene på grundlag af uspecifikke symptomer og bliver sat i behandling, selv om der foreligger normale stofskiftetal.

Afvisning af speciallægebehandling

Både patientforeninger og lægefaglige selskaber har set eksempler på patienter med vedvarende kliniske symptomer på lavt stofskifte, som bliver afvist på endokrinologisk afdeling, enten fordi deres TSH er normal, eller fordi de er i behandling med thyroide. Erfaringsmæssigt har især Region Sjælland afvist mange patienter.

Løsningsforslag fra interessenterne

På den baggrund anfører interessenterne følgende løsningsmuligheder:

De lægefaglige selskaber:

- Afholdelse af et stormøde for alle interessenter, så alle får del i den nyeste viden på området
- Efteruddannelseskurser for praktiserende læger og "Shared Care" rettet mod kombinationsbehandling med T4 og T3
- Understregning af, at alle regioner skal modtage de patienter, som bliver henvist til specialistvurdering. Der er behov for at udrede patienternes symptomer, hvis de ikke afhjælpes med den gængse behandling, inden behandling med liothyronin (T3) overvejes. Symptomerne kan skyldes anden sygdom end lavt stofskifte eller kan være almene symptomer, som også ses hos normalpersoner
- Mulighed for at nedsætte et nationalt kvalitets- og læringsteam for stofskiftebehandling i regionalt regi.

²⁶ Patientforeningen Danmark, SOS Ingenmandsland (inkl. bisidder fra Forbrugerrådet TÆNK) og Foreningen Stofskiftesupport (inkl. repræsentant fra regionsrådet i Region Hovedstaden).

²⁷ Lægeforeningen, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Endokrinologisk Selskab, Dansk Thyreoidea Selskab samt patientforeningen Thyreoidea Landsforeningen (nu Stofskifteforeningen).

Patientforeningerne:

- Ensartede behandlingsmuligheder for alle stofskiftepatienter i Danmark. Nogle patientforeninger mener, at det skal være behandling i henhold til den nationale behandlingsvejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab, andre at det skal være en retningslinje, som giver patienter et frit valg efter informeret samtykke mellem flere behandlingstilbud indeholdende T4, kombinationsbehandling (T3 og T4) samt thyroidpræparater
- Ensartede nationale retningslinjer for blodprøver og information om, hvorfor visse blodprøver tages og andre ikke tages. Nogle foreninger mener, at retningslinjen skal inkludere adgang til måling af frit T3 og frit T4 i blodet, så behandling ikke kun baseres på måling af TSH, ligesom anvendelse af gentest menes at kunne identificere patienter med medfødt nedsat eller manglende evne til at omdanne T4 til T3 i kroppen.
- Forskningsmidler til stofskifteområdet, herunder til forskning i bivirkninger af medicinsk behandling af lavt stofskifte (både behandling med T4, kombinationsbehandling og thyroid)
- Tid til rådgivning af patienten hos egen læge. 7-10 min. pr. patient er ikke tilstrækkeligt, og får nogle patienter til at søge rådgivning på sociale medier
- Stofskifteskoler, hvor nydiagnosticerede patienter kan få undervisning i deres sygdom og behandling
- Systematisk indsamling og registrering af patientrapporterede oplysninger (PRO).

6.2 Spørgeskemaundersøgelse om patienttilfredshed

Patientforeningen SOS Ingenmandsland har parallelt med ministeriets eftersyn af tilbuddene til patienter med lavt stofskifte gennemført en spørgeskema undersøgelse blandt 1019 patienter med formodet stofskiftesygdom. Det fremgår ikke af undersøgelsen, hvordan eller ud fra hvilke kriterier respondenterne blev inkluderet i undersøgelsen.

På baggrund af undersøgelsen konkluderer SOS Ingenmandsland følgende:

- Der går for lang tid, inden patienter får deres diagnoser
- 9 ud af 10 stofskiftesyge i undersøgelsen mener, at deres praktiserende læges viden skal opgraderes
- Læger har ikke godt nok kendskab til de kliniske symptomer på stofskiftesygdom. De er ikke i stand til at give den rette diagnose og mange patienter bliver derfor fejlbehandlet
- Praktiserende læger skal kunne orientere sig i de kliniske retningslinjer
- De retningslinjer, der findes i dag, er ikke formuleret på en måde, der hjælper patienter i tilstrækkelig grad
- Der skal systematisk indsamles patient-rapporterede oplysninger (PRO), så bivirkninger af medicin og behandling bliver undersøgt og indgår i overvejelserne, når retningslinjer udvikles.



7. Vurdering og mulige initiativer

7.1 Vurdering

På baggrund af ovenstående fund ved eftersynet er det Sundheds- og Ældreministeriets vurdering, at tilbuddene til patienter med lavt stofskifte i dag er velbeskrevet i de to vejledninger fra de relevante specialeselskaber Dansk Selskab for Almen Medicin (2016) og Dansk Endokrinologisk Selskab (2017). Heri beskrives udredning, behandling, kriterier for henvisning til specialistvurdering samt håndtering af patienter med vedvarende symptomer trods medicinsk behandling.

Der er ingen uoverensstemmelser mellem de to vejledninger, og de vurderes i øvrigt at være på linje med tilsvarende internationale vejledninger og vejledninger fra sammenlignelige lande (Sverige, Norge, ETA og ATA).

Af vejledningen fra DSAM fremgår det bl.a., at det er vigtigt, at diagnosen lavt stofskifte stilles korrekt ved hjælp af flere målinger af TSH og evt. andre relevante blodprøver, inden der iværksættes behandling. Eftersynet af området har dog afdækket, at det er såvel patientforeningernes som de lægefaglige selskabers erfaring, at dette ikke altid sker, og at behandling med T4 nogle gange opstartes efter kun én TSH-måling eller på baggrund af kliniske symptomer alene. Det er hverken tilstrækkeligt eller hensigtsmæssigt.

Ved opstart af behandling er forventningsafstemning mellem læge og patient altid vigtig. Patientforeningerne giver dog udtryk for, at der er patienter, som føler, at de og deres symptomer ikke bliver set og rummet i det offentlige sundhedsvæsen.

Ved standardbehandling med T4 er det væsentligt at få en dialog mellem læge og patient om, hvilke symptomer der kan skyldes det lave stofskifte, og hvilke der kan være tegn på anden sygdom, bivirkninger ved behandlingen eller andet. Det er også væsentligt, at lægen informerer om, at nogle personer oplever uspecifikke symptomer i perioder under behandlingen, og at symptomerne ikke nødvendigvis altid skyldes stofskiftesygdom eller utilstrækkelig behandling heraf. Alle kan være trætte og uoplagte i perioder eller opleve andre symptomer, der minder om stofskiftesympptomer etc.

Standardbehandling med T4 (levothyroxin) er virksom i langt de fleste tilfælde. Men ved vedvarende symptomer efter opnået normal TSH efter behandling med T4 kan der være behov for at overveje kombinationsbehandling med T3 og T4. Her skal der være mulighed for, at den praktiserende læge kan henvise patienter med vedvarende symptomer til relevant udredning i regionsregi. Dette vurderes ikke altid at være tilfældet i dag i alle regioner.

Endvidere er der eksempler på læger, som formentlig ikke er klar over, hvilke behandlingstilbud der findes, og derfor hverken drøfter dem eller tilbyder dem til deres patienter.

Ved behandling hos speciallæge i klinik eller på sygehus skal kombinationsbehandling følges op med tæt kontrol. Behandlingen bør ophøre, hvis den ikke hjælper inden for en aftalt periode.

Nogle af de patienter, som ikke oplever bedring af tilstanden, kan have anden sygdom, og det er derfor vigtigt, at de udredes yderligere. Det er muligt, at denne patientgruppe ikke udredes eller behandles bedst i endokrinologisk regi, men snarere i eksisterende tilbud i bredere intern medicinsk regi, i almen praksis, i regi af diagnostiske enheder/centre eller i en enhed, der har fokus på at udrede for eventuelle funktionelle lidelser, hvor det samlede symptombillede kan udredes. Tilbud i kommunalt regi inden for sygdomsmestring e.l. kan også være relevante.

Eftersynet har også vist, at nogle patienter afvises i sundhedsvæsenet med den begrundelse, at de efterspørger, behandles med eller selvmedicinerer sig med Thyroid eller T3 (med eller uden samtidig T4-behandling). Her følger det af sundhedsloven, at alle har ret til let og lige adgang til sundhedsvæsenet, også selv om patienten måtte træffe valg, som sundhedsvæsenet ikke støtter. At patienten er i behandling med thyroide eller andre lægemidler eller kosttilskud etc., som ikke anbefales af fagfolk og myndigheder, må ikke føre til en afvisning af vedkommende.

Lægerne og regionerne skal ikke tilbyde udredning eller behandling, som ikke findes fagligt begrundet eller forsvarligt (f.eks. måling af frit T3 eller behandling med thyroïd). Lægen skal altid lade den enkeltes ønsker og præferencer indgå i sin vurdering, men den enkelte har ikke krav på specifikke behandlingstilbud, der ikke findes lægefagligt velbegrundede. Det er dog ikke ensbetydende med, at lægen ikke kan følge patienterne med kliniske kontroller, evt. lægeordnede blodprøver, vurdering af risici og kontraindikationer samt information om sygdom og mulige behandlingsmetoder.

Der må ifølge Sundhedsstyrelsen her skelnes mellem 2 situationer:

1) Patienten skaffer selv thyroïd, det vil sige, at behandlingen ikke er lægeordnet og ikke fremgår af det Fælles MedicinKort (FMK). Patienten udviser set med lægelige øjne en risikoadfærd, da selvmedicineringen kan medføre bivirkninger. Ønsker patienten rådgivning og vurdering i sundhedsvæsenet, bør der være adgang til det, og det medfører ikke et krav om, at den pågældende læge skal sanktionere behandlingen eller ordinere præparatet.

Tværtimod kan det netop være relevant at følge disse patienter, fordi der kan være risiko for, at de får for højt stofskifte og komplikationer hertil, og lægen skal som altid i behandlingsøjemed udvise omhu og samvittighedsfuldhed, jf. lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed. Tilsvarende kan patienter, som f.eks. ryger, hvilket sundhedsvæsenet heller ikke finder hensigtsmæssigt, godt komme til kontrol m.m. i sundhedsvæsenet.

Også ETA anbefaler, at patienter, som på eget initiativ tager thyroïd, tilbydes klinisk kontrol og kontrol i form af blodprøver, da behandlingen er risikofyldt.

2) Thyroïd er lægeordnet og fremgår af FMK. Her vil det formentlig i udgangspunktet være den læge, der ordinerer thyroïd, som også monitorerer. Hvis patienten søger rådgivning og vurdering i sundhedsvæsenet, bør der være adgang hertil, men lægen er ikke forpligtet til at ordinere thyroïd eller andet, som lægen ikke finder indiceret.

Endelig vurderes der at være behov for mere forskning i udredning og behandling af lavt stofskifte. Det gælder såvel T3-behandling og kombinationsbehandling som udredning af uspecifikke symptomer, herunder anvendelse af forskellige blodprøver og eventuel gentest.

7.2 Mulige initiativer

På baggrund af ovenstående vurdering kan forskellige handlerum overvejes, jf. nedenfor.

Der er hverken foreslået initiativer om udredning ved måling af frit T3 eller om behandling med thyroïd. Det skyldes, at eftersynet har vist, at der er bred enighed blandt de lægefaglige organisationer i Danmark og udlandet om, at der ikke er videnskabelig evidens, der støtter brugen heraf.

For så vidt angår måling af frit T3 i blodet, fremgår det af afsnit 3.1, at metoden for det første er forbundet med en betragtelig måleusikkerhed, og for det andet, at flere studier har vist, at T3-indholdet i blodet ikke afspejler patientens kliniske tilstand, velbefindende eller symptomer og derfor ikke kan anvendes til at måle behandlingseffekten.

Vedrørende behandling med thyroïd fremgår det af afsnit 3.3.1, at behandling med Thyroïd ikke anbefales i den nationale behandlingsvejledning, da thyroïd indeholder langt mere T3 i forhold til T4, end hvad der er normalt hos mennesker. Det giver risiko for overdosering og bivirkninger. Samme vurdering kan genfindes i en række andre af de lande, hvis sundhedsvæsen, vi normalt sammenligner os med, jf. afsnit 3.5.

Det skal dog bemærkes, at det blandt de mulige initiativer nævnes, at der er behov for øget fokus på, at patienter, der er i behandling med thyroïd, ikke må afvises i sundhedsvæsenet og har ret til løbende opfølgning og kontrol samt til udredning for andre mulige årsager til deres symptomer.

Indsatser ift. regioner og kommuner

- Vejledende brev til regionerne for at sikre, at patienter med vedvarende symptomer trods T4-behandling ikke afvises ved henvisning til regionalt regi, men i alle regioner tilbydes grundig udredning (bred intern medicinsk udredning, udredning ved et diagnostisk center e.l.) og ved behov behandling og/eller kontrol (v/ Sundheds- og Ældreministeriet)
- Dialog mellem ministeriet og regionerne om, at patienter i behandling med thyroide eller andre lægemidler eller kosttilskud etc., som ikke anbefales af fagfolk og myndigheder, fortsat har ret til behandling. Patientens medicinerings eller selvmedicinerings med f.eks. thyroide må ikke føre til en afvisning af vedkommende. Tværtimod har netop denne patientgruppe behov for løbende kontrol for at mindske risikoen for overbehandling (v/ Sundheds- og Ældreministeriet og Danske Regioner)
- Understøttelse af PRO – PatientRapporteredeOplysninger – eller anden systematisk opsamling af patienters erfaringer ift. behandlingskvalitet m.v. (v/ SUM og Den nationale styregruppe for PRO (SUM, Danske Regioner, KL, SDS, SST, og Danske Patienter)).
- Drøftelse med Danske Regioner af mulighed for at nedsætte et nationalt kvalitets- og læringssteam for stofskiftebehandling i regi af det nationale kvalitetsprogram (v/ Sundheds- og Ældreministeriet, KL og Danske Regioner)
- Patientrettet information om kommunernes tilbud om sygdomsmestring m.m. Sådanne tilbud udbydes allerede i dag til patienter med andre kroniske sygdomme eller uden specifik diagnose (v/ patientorganisationer og KL)

Indsatser ift. læger

- Information til praktiserende læger om, at diagnosticering og behandling af lavt stofskifte forudsætter flere relevante blodprøver (herunder mere end én måling af TSH) samt om gældende nationale behandlingsvejledninger m.m. DSAM har dog allerede sat fokus på problemet med utilstrækkelig udredning med deres vejledning og en ledsagende implementeringshåndbog fra 2016. IRF kan herudover bringe en artikel om emnet i sit månedsblad. (v/ IRF/Sundhedsstyrelsen)
- Udarbejdelse af en oversigt over regionernes udredningstilbud (hvad der kan undersøges for hvilke steder, og hvordan der henvises), som kan distribueres til praktiserende læger og/eller fremgå af de lægerettede sider på sundhed.dk (lægehåndbogen) (v/Danske Regioner)
- Fremme shared care forløb mellem almen praksis og endokrinologisk special ambulatorium for patienter i kombinationsbehandling med T4 og T3 sideløbende med efteruddannelse heri (v/Danske Regioner)

Indsatser ift. patienter/borgere – empowerment

- Udarbejdelse af patientinformationsmateriale om livet med stofskiftelidelse og/eller om livet med en kronisk sygdom. Det kan være relevant at trække på patientforeningens erfaring med patientinformation, herunder forventningsafstemning til den medicinske behandling (v/ patientorganisationer og evt. Sundhedsstyrelsen)
- Udarbejdelse af patientrettet pjece om udredningstilbud og henvisningsveje ved vedvarende symptomer eller uafklarede lidelser. F.eks. en slags vejviser til regionernes udredningstilbud (diagnostiske centre etc.), og hvad der kan undersøges for hvilke steder. Pjecen kan gøres tilgængelig for borgerne via sundhed.dk. (v/ Danske Regioner)
- Oprettelse af patientskoler. Dette kunne være en mulighed for at øge forståelsen blandt patienterne for deres sygdom, for livet med en kronisk sygdom, og for hvad eventuelle symptomer eller gener, som de kommer til at opleve gennem livet, kan være udtryk for (v/ patientorganisationerne)

Andre indsatser

- Mere forskning – f.eks. Ph.D.-projekter om, hvad der kendetegner patientgruppen, og om udredning og behandling, herunder særligt virkning og bivirkninger ved medicinsk behandling, eksempelvis med Thyroid. Det er væsentligt, at de canadiske erfaringer med behandling med thyroid inddrages i forskningen. Desuden kan f.eks. anvendelse af forskellige blodprøver, målemetoder eller gentest m.v. til udredning, optimering af kombinationsbehandling m.v. indgå (v/ Sundheds- og Ældreministeriet, Uddannelses- og Forskningsministeriet samt Danske Regioner)



8. Sammenfatning og konklusioner

Patienter med lavt stofskifte producerer for lidt stofskiftehormon. Symptomerne ved lavt stofskifte er uspecifikke. Det vil sige, at de samme symptomer kan skyldes en række andre sygdomme. Mange af symptomerne optræder hyppigt både hos mennesker både med og uden stofskiftesygdomme. Blandt de mest almindelige symptomer på lavt stofskifte er træthed, initiativløshed, hukommelsesbesvær, muskel- eller ledsmerter, vægtstigning og forstoppelse. Kvinder kan opleve menstruationsforstyrrelser og infertilitet.

I Danmark forekommer ca. 48 nye tilfælde pr. 100.000 kvinder af lavt stofskifte om året og ca. 17 nye tilfælde pr. 100.000 mænd. Der var i 2016 ifølge Lægemiddelstyrelsen 147.000 personer i Danmark i behandling med standardbehandlingen mod lavt stofskifte. Hertil kommer et mindre antal patienter i behandling med andre lægemidler.

Fordi stofskiftesygdomme både er relativt almindelige og som regel kroniske, vil det forholdsvis ofte ske, at en person med stofskiftelidelse samtidig har anden sygdom eller uspecifikke symptomer, som også er almindelige i baggrundsbefolkningen. Op til 25-30 pct. af patienterne med lavt stofskifte kan i perioder have uspecifikke symptomer, selv om de er i behandling, men det vil ca. 20 pct. af baggrundsbefolkningen også opleve.

Det er vigtigt, at personer med vedvarende eller nye symptomer og deres behandlende læger er opmærksomme på, at forklaringen på disse symptomer ikke nødvendigvis skal søges i stofskiftet. Symptomerne kan skyldes anden sygdom, og lægen bør overveje udredning heraf. Nogle af patienterne kan vise sig at have en funktionel lidelse, hvor patienten har et eller flere fysiske symptomer, som påvirker funktionsevne og livskvalitet.

De fleste tilfælde af lavt stofskifte diagnosticeres og behandles af patientens egen læge i almen praksis. Der findes en vejledning på området fra Dansk Selskab for Almen Medicin, men patientforeninger og lægefaglige selskaber har eksempler på, at den ikke altid følges, da den praktiserende læge nogle gange tager for få blodprøver inden behandlingsstart.

Både Dansk Selskab for Almen Medicins vejledning (2016) og Dansk Endokrinologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning (NBV 2017) indeholder anbefalinger for, hvornår en praktiserende læge bør henvise patienter med mistænkt eller påvist lavt stofskifte til specialistvurdering på en endokrinologisk sygehusafdeling. Bl.a. anbefales det, at lægen overvejer at henvise de patienter, som har vedvarende symptomer på lavt stofskifte, selv om den medicinske behandling har ført til, at TSH-blodprøven er normaliseret. 5-10 pct. af personer med lavt stofskifte oplever symptomer, selv om de modtager behandling.

Både patientforeninger og de lægefaglige selskaber på området oplever regionale forskelle i specialafdelingernes tilbud, når de praktiserende læger henviser patienter til vurdering ved fortsatte symptomer trods behandling med T4-medicin, herunder forskelle i, om specialafdelingerne overhovedet modtager disse patienter.

Standardbehandlingen af lavt stofskifte er levothyroxin, som er laboratoriefremstillet thyroideahormon af typen T4. Der er dog et mindretal af patienterne, som fortsat har symptomer på lavt stofskifte, selv om de får behandling med levothyroxin, og deres blodprøver er normaliseret. Der er ikke entydig evidens på området, men nogle videnskabelige undersøgelser tyder på, at der kan være en undergruppe af disse patienter, som kan have effekt af at få behandling med T3-hormon også, muligvis fordi T4 hos disse patienter ikke omdannes til T3 i samme grad som hos andre. Det kan muligvis skyldes en medfødt genvariation, men der mangler evidensbaseret viden herom.

Behandlingsforsøg med kombinationsbehandling med liothyronin (T3) og levothyroxin (T4) kan ifølge vejledningen fra Dansk Endokrinologisk Selskab iværksættes i offentligt regi, primært i endokrinologisk ambulatorium, men principielt også hos praktiserende læger, som har forudsætninger herfor.

Opstart af behandling med thyroideahormon anbefales ikke i den nationale behandlingsvejledning og er ikke et systematisk tilbud i offentligt regi. Thyroid er udvundet fra grises skjoldbruskkirtler, og indeholder langt mere T3 i forhold til T4,

end hvad der er normalt hos mennesker. Der er derfor risiko for overdosering og bivirkninger. Heller ikke de svenske, norske eller britiske sundhedsmyndigheder eller det europæiske eller amerikanske lægefaglige selskab for behandling af stofskiftesygdomme (ETA og ATA) anbefaler brug af thyroïd til behandling af lavt stofskifte.

ETA anbefaler dog, at patienter, som på eget initiativ tager thyroïd, tilbydes klinisk kontrol og kontrol i form af blodprøver, da behandlingen er risikofyldt.

Der vurderes på flere punkter at være behov for mere forskning i udredning og behandling af lavt stofskifte. Det gælder såvel T3-behandling og kombinationsbehandling som udredning af uspecifikke symptomer, herunder anvendelse af forskellige blodprøver og eventuel gentest.

På baggrund af eftersynet finder Sundheds- og Ældreministeriet, at følgende kan iværksættes:

Indsatser ift. regioner og kommuner

- Vejledende brev til regionerne for at sikre, at patienter med vedvarende symptomer trods T4-behandling ikke afvises ved henvisning til regionalt regi, men i alle regioner tilbydes grundig udredning (bred intern medicinsk udredning, udredning ved et diagnostisk center e.l.) og ved behov behandling og/eller kontrol (v/ Sundheds- og Ældreministeriet)
- Dialog mellem ministeriet og regionerne om, at patienter i behandling med thyroïd eller andre lægemidler eller kosttilskud etc., som ikke anbefales af fagfolk og myndigheder, fortsat har ret til behandling. Patientens medicinerings eller selvmedicinerings med f.eks. thyroïd må ikke føre til en afvisning af vedkommende. Tværtimod har netop denne patientgruppe behov for løbende kontrol for at mindske risikoen for overbehandling (v/ Sundheds- og Ældreministeriet og Danske Regioner)
- Understøttelse af PRO – PatientRapporteredeOplysninger – eller anden systematisk opsamling af patienters erfaringer ift. behandlingskvalitet m.v. (v/ SUM og Den nationale styregruppe for PRO (SUM, Danske Regioner, KL, SDS, SST, og Danske Patienter).

Indsatser ift. læger

- Udarbejdelse af et lægerettet værktøj til vejledning om udredningstilbud og henvisningsveje ved patientens vedvarende symptomer eller uafklarede lidelser (v/ SST og Danske Regioner)
- Information til praktiserende læger om, at diagnosticering og behandling af lavt stofskifte forudsætter flere relevante blodprøver (herunder mere end én måling af TSH) samt om gældende nationale behandlingsvejledninger m.m. IRF kan bringe en artikel om emnet i sit månedsblad til lægerne. (v/ IRF/Sundhedsstyrelsen)

Indsatser ift. patienter/borgere – empowerment

- Oprettelse af patientskoler for at øge forståelsen blandt patienterne for deres sygdom, for livet med en kronisk sygdom, og for hvad eventuelle symptomer eller gener, som de kommer til at opleve gennem livet, kan være udtryk for (v/ patientorganisationerne)

Andre indsatser

- Mere forskning – f.eks. Ph.D.-projekter om, hvad der kendetegner patientgruppen, og om udredning og behandling, herunder særligt virkning og bivirkninger ved medicinsk behandling, eksempelvis med thyroïd. Det er væsentligt, at de canadiske erfaringer med behandling med thyroïd inddrages i forskningen. Desuden kan f.eks. anvendelse af forskellige blodprøver, målemetoder eller gentest m.v. til udredning, optimering af kombinationsbehandling m.v. indgå (v/ Sundheds- og Ældreministeriet, Forsknings- og Videnskabsministeriet samt Danske Regioner).

9. Bilag

Ord og forkortelser

Frie hormoner, frit T3, frit T4: T3 eller T4, som findes frit i blodet i modsætning til T3 og T4, som transporteres i blodet bundet til et proteinstof. Måling af frit T4 (T4-estimat) kan anvendes i diagnostik af stofskiftesygdomme

Glandula thyroidea: Skjoldbruskkirtlen

Hypothyreose eller hypothyroidisme: Tilstand, hvor skjoldbruskkirtlen producerer for lidt stofskiftehormon, populært kaldet "lavt stofskifte"

Levothyroxin: Syntetisk T4, som er det væsentligste lægemiddel til behandling af lavt stofskifte

Liothyronin: Syntetisk T3

Skjoldbruskkirtlen: Organ på forsiden af halsen, som producerer hormoner, der regulerer stofskiftet, betegnet thyroideahormon eller stofskiftehormon

Stofskiftehormon: Hormon produceret i skjoldbruskkirtlen, som er med til at regulere stofskiftet. Betegnes også thyroideahormon. Der findes flere former, de vigtigste er T4 og T3.

T3: Stofskiftehormon, som både findes i kroppen, fordi det frigives fra skjoldbruskkirtlen, og fordi det dannes i forskellige af kroppens væv ved omdannelse af T4. 90 pct. af T3 dannes ude i vævene ved omdannelse af T4, og kun 10 pct. stammer fra skjoldbruskkirtlen

T4: Stofskiftehormon, som frigives fra skjoldbruskkirtlen. Omdannes i kroppen til T3 og andre hormoner

Thyroideahormon: Hormon produceret i skjoldbruskkirtlen, som er med til at regulere stofskiftet. Betegnes også stofskiftehormon. Der findes flere former, de vigtigste er T4 og T3

Thyroideastimulerende hormon: Hormon, der regulerer skjoldbruskkirtlens produktion af hormoner. Hvis der mangler stofskiftehormon i kroppen, producerer den mere TSH for at give signal til skjoldbruskkirtlen om at øge frigivelsen af stofskiftehormon. TSH kan måles ved en blodprøve og er forhøjet ved ubehandlet eller underbehandlet lavt stofskifte. TSH falder til normale værdier, når det lave stofskifte er velbehandlet. Hvis TSH bliver for lav (under normalområdet), kan det være udtryk for for højt stofskifte, hvilket bl.a. kan opstå, hvis der behandles med for store doser stofskiftehormon.

Thyreoida-: Vedrørende eller stammende fra glandula thyroidea (skjoldbruskkirtlen).

TSH: Forkortelse for thyroideastimulerende hormon. Måling af TSH på blodprøver bruges til at monitorere behandling af lavt stofskifte

EFTERSYN AF TILBUD TIL PATIENTER MED LAVT STOFSKIFTE

Sundheds- og Ældreministeriet
Holbergsgade 6
1057 København K
Tlf. 72 26 90 00

Publikationen er udarbejdet i samarbejde med:
Sundhedsstyrelsen
Lægemiddelstyrelsen
Styrelsen for Patientsikkerhed

Desuden indgår bidrag fra:
Sundhedsdatastyrelsen

ISBN: 978-87-7601-395-0 (WEB)

Fotos:
Colourbox
Bee-Line
iStoc

Publikationen kan hentes på www.sum.dk

