

Pajzsmirigyhormon-kezelési szokások Magyarországon

A THESIS kérdőíves felmérés eredményei

Berta Eszter dr.^{1, 2} ■ Lengyel Inez Mercédesz dr.¹ ■ Hegedűs László dr.³
Papini Enrico dr.⁴ ■ Perros Petros dr.⁵ ■ Negro Roberto dr.⁶
Attanasio Roberto dr.⁷ ■ Nagy V. Endre dr.¹ ■ Bodor Miklós dr.^{1, 2}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Farmakológiai Tanszék, Debrecen

³Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark

⁴Department of Endocrinology and Metabolism, Ospedale Regina Apostolorum, Rome, Italy

⁵Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

⁶Division of Endocrinology, V. Fazzi Hospital, Lecce, Italy

⁷IRCCS Orthopedic Institute Galeazzi, Endocrinology Service, Milan, Italy

Bevezetés: A pajzsmirigy-alulműködés gyakori betegség. Kezelésében a levotiroxin (LT4)-pótlás a szokásos eljárás, mely tabletta vagy gélkapszula formájában áll rendelkezésre Magyarországon. A nemzetközi trendeknek megfelelően az esetek korai felismerése miatt már a kevésbé kifejezett hormonális eltérések idején elindul a kezelés. Az endokrinológusok hypothyreosiskezelési szokásaival kapcsolatban Magyarországon és Európában felmérés eddig nem történt. **Célkitűzés:** A THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey) célja, hogy felmérjük az európai és közte jelen munkánkban a magyar endokrinológusok hypothyreosiskezelési szokásait és az LT4 esetleges alkalmazását pajzsmirigy-működészavarral nem járó állapotokban.

Módszer: A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) tagjainak e-mailben meghívót küldtünk az online kérdőíves vizsgálathoz.

Eredmények: 165 magyar endokrinológus válasza alapján végeztük az elemzést. A válaszadók többsége, 99,4%-uk első kezelésként LT4-pótlást alkalmaz. Az LT4 + LT3 kombinációt elsősorban olyan betegeknek alkalmazták, akik LT4 szedése mellett euthyreoid hormonértékek ellenére hypothyreosisra jellemző tüneteket mutatnak (36,1%). Euthyreoid hormonértékek mellett, magas antitestszint és infertilitás esetén 60,3% megfontolná LT4 indítását, amit evidenciák jelenleg nem indokolnak. Számos kórállapot befolyásolja az LT4 felszívódását, ezekben az esetekben a magyar endokrinológusok 66,4%-a preferálja a lágy kapszula alkalmazását, jobb eredményt várva a gyógyszerformák közötti váltástól.

Következtetés: A pajzsmirigy-alulműködés kezelésében a magyar endokrinológusok elsődlegesen az LT4-et választják. Az LT4 + LT3 kombinált alkalmazását a pajzsmirigy-stimuláló hormon normális szintjének elérése után perzisztáló hypothyreosisos tünetek esetén fontolják meg. Az újabb gyógyszerformákat a többség preferálja, ha az LT4 hagyományos tablettás formájának alacsonyabb biohasznosulása várható.

Orv Hetil. 2022; 163(12): 463–472.

Kulcsszavak: hypothyreosis, THESIS, Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, pajzsmirigyhormon-pótlás, lágy kapszula

Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients

A THESIS questionnaire survey of Hungarian physicians

Introduction: Hypothyroidism has a high prevalence in the adult population. Levothyroxine (LT4) supplementation is considered to be the gold-standard treatment method. In Hungary, LT4 tablets and soft gel capsules are the available formulations. Similarly to the international trends, hypothyroidism is earlier recognised, leading to early LT4 supplementation. Up till now, there has been no survey on the treatment of hypothyroidism among Hungarian endocrinologists.

Objective: THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey) had been conducted to assess treatment preferences among European endocrinologists. Here we report the results on the use of thyroid hormones in hypothyroid patients and euthyroid individuals in Hungary.

Method: An e-mail invitation to participate, containing the link to the online survey was sent to members of the Hungarian Society for Endocrinology and Metabolism.

Results: There were 165 responses with full demographics which were included in the analysis. By the majority (99.4%) of them, LT4 was the first treatment of choice. LT4 + LT3 combination was considered an option in patients with persistent symptoms despite biochemical euthyroidism while on LT4 (36,1%). In euthyroid individuals, 60.3% of the respondents would consider starting LT4 in euthyroid infertile women with high antibody levels, which is hardly supported by evidence. In the presence of comorbidities and interfering medications which may hinder LT4 absorption, 66.4% of Hungarian endocrinologist anticipate significant improvement after switching from tablets to soft gel capsules.

Conclusion: The treatment of choice for hypothyroidism is LT4 in Hungary. Combination therapy with LT4 + LT3 was considered for patients with persistent symptoms. In the presence of diseases and interfering medications affecting bioavailability, a high number of Hungarian endocrinologists prefer the new LT4 formulation. The administration of LT4 in euthyroid conditions awaits explanation and calls for intensive discussions at local conferences and courses.

Keywords: hypothyroidism, THESIS, Hungarian Society for Endocrinology and Metabolism, levothyroxine substitution, soft gel capsule

Berta E, Lengyel IM, Hegedűs L, Papini E, Perros P, Negro R, Attanasio R, Nagy V. E, Bodor M. [Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients. A THESIS questionnaire survey of Hungarian physicians]. *Orv Hetil.* 2022; 163(12): 463–472.

(Beérkezett: 2021. október 1.; elfogadva: 2021. november 13.)

Rövidítések

LT3 = liotironin; LT4 = levotiroxin; MEAT = Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság; THESIS = Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey; TSH = (thyroid-stimulating hormone) pajzsmirigy-stimuláló hormon

A pajzsmirigy alulműködése gyakori betegség, mely az európai népesség mintegy 3%-át érinti [1]. A hypothyreosis jól kezelhető levotiroxin (LT4)-pótlással, mely különböző gyógyszerformákban áll rendelkezésre: tabletta, lágy kapszula és oldat formájában is szedhető. Magyarországon a tabletta és a lágy kapszula érhető el a kereskedelmi forgalomban. A lágy kapszula és az oldat új LT4-gyógyszerformák, az utóbbi 10 évben érhetők el; kifejlesztésükre a hagyományos LT4-tabletták biohasznosulásának bizonyos esetekben észlelhető nehézsége miatt volt szükség [2]. Az LT4 terápiás indexe szűk, azaz az alkalmazott LT4-formula és -dózis kis változása is jelentős TSH-eltéréshez, klinikai hatáshoz vezet [3]. Felszívódása elégtelenné válhat, ha étel, ital fogyasztásával egy időben veszi be a beteg, de csökken a biohasznosulás a gastrointestinalis rendszer egyes betegségeiben (*Helicobacter pylori* fertőzés, coeliakia, bariátriai sebészeti beavatkozás utáni állapot), illetve a gyomor-pH-t emelő gyógyszeres kezelés esetén is (protonpumpagátlók, kalcium-karbonát, foszfátkötő gyógyszerek) [4–6].

A hypothyreosis bármelyik elérhető LT4-forma alkalmazásával kezelhető, ám különös figyelmet igényel a

tény, hogy a hypothyreosisban szenvedő betegek esetében a társbetegségek (szomatikus és pszichiátriai kórképek) előfordulása az euthyreoid populációhoz viszonyítva a pajzsmirigy-alulműködés diagnózisát megelőzően és követően is magasabb [4, 5]. A hypothyreosis végső soron ezáltal a munkaképesség csökkenéséhez, munkaerőpiaci kieséshez [6], a természetes és suicid magatartás okozta mortalitás növekedéséhez is vezethet [2, 7]. Mindemellett a hypothyreosis kezelése során sok esetben a TSH-érték alapján optimális LT4-pótlás ellenére is alacsonyabb életminőség észlelhető [2, 7].

Számos vizsgálat alapján az oldat és a lágy kapszula biohasznosulása jobb a hagyományos tablettához viszonyítva a felszívódási zavarban szenvedő betegek esetében [4, 8–10]. A hypothyreosis kezelésének költséghatékonysága az életminőség javulása révén előnyösebb lehet, ha a tablettáról a – valamivel drágább – új gyógyszerformák egyikére váltunk [2].

Az LT4-molekula szintézisét megelőzően szárított pajzsmirigykivonatot használtunk hormonpótlásra, mely az USA-ban jelenleg is elérhető regisztrált gyógyszerként. A szárított pajzsmirigykivonat állati pajzsmirigyből származik, T4 és T3 egyaránt megtalálható benne.

Bár Magyarországon nincs forgalomban, lehetőség van szintetikus T3, liotironin (LT3) pótlására is, melyet LT4-gyel kombináltan alkalmazhatunk. A hatályban lévő terápiás irányelvek standard kezelési eljárásaként az LT4 használatát javasolják, de a kombinációs terápiát sem zárják ki [11, 12]. Ismert jelenség, hogy a pajzsmirigy-alulműködés miatt kezelt betegek 5–10%-ának tünetei a cél-

értékre beállított TSH ellenére is perzisztálnak, ami az életminőség romlásához vezet [13–15]. A kombinációs terápiának ezen betegek esetében lehet létjogosultsága [13]. Mivel azonban korábbi vizsgálatok alapján az LT3 és LT4 kombinációjával végzett szubsztitúció szuperioritása az LT4-gyel szemben nem volt bizonyítható, és már a szubklinikai iatrogén hyperthyreosis hosszabb távú fennállása is fokozza a mortalitást, a nemzetközi ajánlások szélesebb körben nem javasolják alkalmazását [16–18].

Célkitűzések

A publikációban részletezett hazai felmérést a THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey) részeként végeztük [19–23]. A felmérés célja a magyar endokrinológusok pajzsmirigyhormon-pótlással kapcsolatos terápiás szokásainak felmérése volt. A pajzsmirigy-alulműködés kezelése mellett kíváncsiak voltunk arra, hogy van-e olyan euthyreoid állapottal járó betegség, amelyben az endokrinológusok az LT4 adásától javulást várnak. A hazai gyakorlat szerint a pajzsmirigy-alulműködés terápiájának beállítását a legtöbbször endokrinológus szakorvos végzi.

Módszerek

A kérdőívet a THESIS nemzetközi munkacsoport fejlesztette ki azért, hogy megismerjük az Európában praktizáló endokrinológusok terápiás szokásait a pajzsmirigy-alulműködés kezelésében, továbbá megtudjuk, milyen arányban és mely esetekben indítanak pajzsmirigyhormon-pótlást euthyreoid hormonértékek mellett. A kérdőív eredeti nyelve angol, mi a magyar nyelvre fordított változatát használtuk. A fordítást ketten párhuzamosan végezték (B. E., L. I.), majd az általuk elfogadott magyar változatot két vezető kutató (B. M., N. V. E.) nézte át és

véglegesítette. A beérkező válaszok országtól, nyelvtől függetlenül közös adatbázisba kerültek.

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) minden tagja e-mailben értesítést kapott a MEAT vezetőségétől a kérdőívről, melyben a vezetőség kérte a tagokat a kérdőív kitöltésére. Az online kérdőívhez a linket azok az endokrinológusok kapták meg, akik az ilyen e-mailek küldését korábbi nyilatkozatukban nem tiltották meg, vagy megtiltották ugyan, de a konkrét kérdőív linkjének kiküldéséhez e-mailben hozzájárultak, vagy hazai rendezvény résztvevőjeként azt engedélyezték. A linket 258-an kapták meg 2020. október 1-jén, ezt három emlékeztető követte október–novemberben. Az ugyanarról az IP-címről való többszörös válaszadás lehetőségét a rendszer automatikusan blokkolta.

Az első 8 kérdés segítségével demográfiai adatokat rögzítettünk (A rész), amit 23, a hypothyreosisos és az euthyreoid betegek kezelésével kapcsolatos kérdés követte (B rész). A kérdőív végén lehetőséget adtunk az egyéni megjegyzések szabad szöveges beírására.

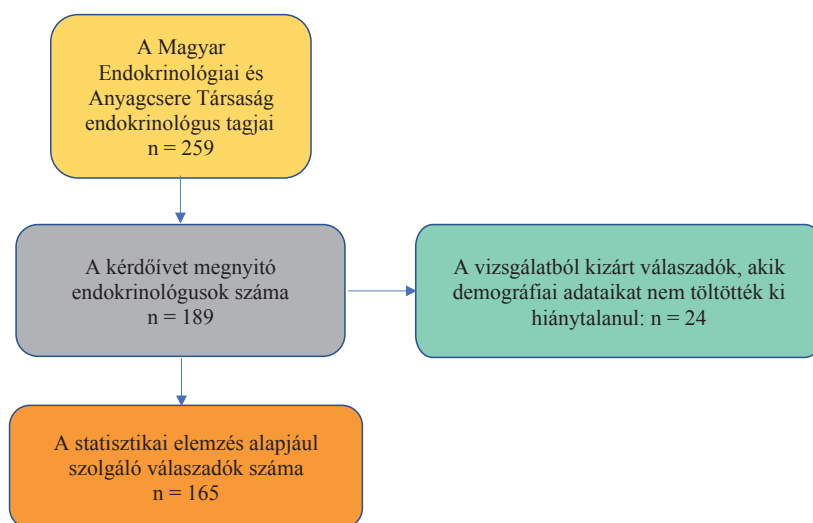
Statisztikai elemzés

A válaszadók közül azoknak a válaszait használtuk a végső statisztikai analízis során, akiknek a demográfiai adatai hiánytalanul rendelkezésünkre álltak. A feldolgozás során összevont kategóriába soroltuk azokat a válaszadókat, akik nem tudták a választ az adott kérdésre, és akik nem válaszoltak. Eredményeink vizsgálatára leíró statisztikai módszereket alkalmaztunk.

Eredmények

A válaszadókra jellemző demográfiai adatok

A kiküldött 258 felkérés alapján 165-en töltötték ki hiánytalanul a kérdőívet, a válaszadási ráta 63,95% volt. Az 1. ábrán a válaszadó MEAT-tagok száma látható.



1. ábra | A kiküldött kérdőívek és a válaszadók száma

1. táblázat | A THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey) kérdőíves felmérést kitöltő 165 endokrinológus demográfiai adatai

	<i>n</i> (%)
Nem	
Nő	85 (51,5)
Férfi	80 (48,5)
Életkor években	
20–30	6 (3,6)
31–40	30 (18,2)
41–50	39 (23,6)
51–60	46 (27,9)
61–70	31 (18,8)
70+	13 (7,9)
Praxisban töltött idő (évek)	
0–10	20 (12,1)
11–20	47 (28,5)
21–30	38 (23,0)
31–40	34 (20,6)
40+	26 (15,8)
Szakterület^a	
Endokrinológia	136 (82,4)
Belgyógyászat	110 (66,7)
Egyéb ^b	51 (30,9)
A válaszadó munkahelye^a	
Egyetemi központ	62 (38,5)
Regionális kórház	83 (51,6)
Magánrendelő	59 (36,6)
Családorvosi rendelő	6 (3,7)
Kutatóhely	0 (0)

^aA %-os megoszlások összege meghaladja a 100%-ot, mivel a válaszadók többsége több szakvizsgával/munkahellyel is rendelkezett

^bA válaszadók a következő szakvizsgákkal rendelkeztek még: gyermekgyógyászat (13 fő), nukleáris medicina (8 fő), sebészet (6 fő), családorvoslás (6 fő), nőgyógyászat (11 fő), diabetológia (7 fő)

n = a válaszadók száma

A válaszadókra jellemző demográfiai adatokat az 1. táblázat mutatja. 39-en nemzetközi társaságnak is tagjai: 2 fő (1,2%) az American Thyroid Association-nak (ATA), 37 fő (22,7%) a European Thyroid Association-nak (ETA) is tagja.

A válaszadók közül 101 endokrinológus (63,1%) napi, 50 (31,2%) heti rendszerességgel kezel pajzsmirigybetegeket. A válaszadók közül csupán 9 (5,6%) kezel ritkán pajzsmirigybetegekben szenvedő beteget. 111 (69,8%) válaszadó évente több mint 100, hypothyreosisban szenvedő beteget kezel, 21 (13,2%) évente 51–100 beteget, szintén 21 endokrinológus (13,2%) éves szinten 10–50 beteget gondoz.

A hypothyreosis kezelése

Majdnem minden válaszadó, 154 endokrinológus (99,4%) elsőként LT4-gyel végzi a pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós kezelést. Egy válaszadó (0,6%) az LT4 + LT3 kombinációs kezelést preferálja elsőként. Száritott pajzsmirigykivonatot vagy LT3-monoterápiát egy válaszadó sem jelölt meg elsőként választandó kezelésként. Bár Magyarországon jelenleg az LT3 nincs forgalomban, a napi gyakorlatban a gondozás során felírt készítmények között a válaszadók 3,2%-a tüntette fel az LT4 + LT3 kombinációt, 3,9% tüntette fel az LT3 használatát; száritott pajzsmirigykivonatot a válaszadók közül senki nem használt.

A különböző LT4-gyógyszerformák alkalmazása

A válaszadók többsége, 142 fő (92,8%) nyilatkozta, hogy a választott LT4-gyógyszerforma alkalmazása a saját választása, míg 2%-nak nincs befolyása erre. 6 endokrinológus (3,9%) szerint az LT4-forma kiválasztása az alapellátásban dől el.

A különböző LT4-gyógyszerformák alkalmazását speciális klinikai helyzetekben a 2. táblázat mutatja. A magyar endokrinológusok körében a kérdőíves felmérés eredménye alapján széles körben elterjedt és elfogadott a lágy kapszula alkalmazása, mind gyógyszer-interakciók esetén, mind gastrointestinalis betegségek okozta felszívódási zavar, korábbi, hagyományos LT4-szubsztitúció ellenére ismeretlen okból nehezen beállítható TSH-érték, megfelelő TSH ellenére perzisztáló tünetek esetében, továbbá akkor, ha a betegnek az éhgyomri gyógyszerbevitel az életviteléből adódóan gondot okoz.

2. táblázat | Az euthyreoid hormonértékek (normális TSH, fT4, fT3) mellettti pajzsmirigyhormon-kezelést indító endokrinológusok aránya

	Gyakoriság, <i>n</i>	Gyakoriság (%)
Női infertilitás mellett magas pajzsmirigyantitest-szint	92	59
Fokozatosan növekvő euthyreoid struma	56	35,9
Megmagyarázhatatlan fáradtság	15	9,6
Antidepresszáns gyógyszerek rezisztens depresszióban	15	9,6
Súlyos hypercholesterinaemiában mint kiegészítő kezelés	14	9,0
Életmódi kezelés mellett továbbra is fennálló obesitas	10	6,5
A felsorolt esetek egyikében sem javasolt pajzsmirigyhormon adása	46	29,5

n = a válaszadók száma

fT3 = szabad triójód-tironin; fT4 = szabad tiroxin; TSH = pajzsmirigystimuláló hormon

3. táblázat | A magyar endokrinológusok LT4-formulációk közötti gyógyszerválasztási szokásai különböző helyzetekben

	Nem látok különbséget a felsorolt gyógyszerformák között, <i>n</i> (%)	Tabletta <i>n</i> (%)	Lágy kapszula, <i>n</i> (%)	Oldat, <i>n</i> (%)
Más készítményekkel együtt szedés esetén a gyógyszer-interakciók befolyásolhatják az LT4-kezelés hatékonyságát, és gyakori LT4-adagmódosítást tehetnek szükségessé. Az ön tapasztalata szerint együtt adás esetén melyik LT4-gyógyszerformula a leginkább stabil felszívódású?	35 (23,0)	23 (15,1)	91 (59,9)	3 (2,0)
Melyik LT4-gyógyszerformulát írná fel annak a hypothyreosisal újonnan diagnosztizált betegének, aki ételintoleranciával kapcsolatba hozható panaszokról számol be, például coeliakia, laktózintolerancia, különböző felszívódási zavarok, intolerancia egyes gyakori tabletta-alapanyagokra?	9 (5,9)	33 (21,7)	101 (66,4)	9 (5,9)
Melyik LT4-gyógyszerformulát írná fel annak a már hormonszubsztitúcióban részesülő betegének, akinek ismeretlen okból nem sikerül beállítani a TSH-szintjét?	19 (12,5)	44 (28,9)	86 (56,6)	3 (2,0)
Melyik LT4-gyógyszerformulát írná fel annak a nehezen beállítható hypothyreosisos betegének, aki az életviteléből adódóan nem tudja megfelelően (éhgymorra, étkezéstől függetlenül) bevenni a gyógyszert?	20 (13,3)	12 (8,0)	107 (71,3)	11 (7,3)
Melyik LT4-gyógyszerformulát választaná annak a páciensének, akinek folyamatos gyógyszeresedés mellett jól beállított hormonszintje ellenére továbbra is fennállnak a tünetei?	77 (51,7)	18 (12,1)	49 (32,9)	5 (3,4)

n = a válaszadók száma. Oldat Magyarországon nincs forgalomban
LT4 = levotiroxin; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

A pajzsmirigyhormon-pótlás monitorozása

Az LT4 első felírását követően 73 (49,0%) MEAT-tag ellenőrzi a TSH-t 4–6 hét után, 76 tag (51,0%) 8 hét után. A válaszadók közül senki nem jelölte meg válaszul a kezelés indítását követően 2 héttel történő ellenőrzést, vagy a laborkontroll nélküli, a klinikai tünetek alapján történő beállítást.

A válaszadók közül 59-en (39,6%) 4–6 hét után, 64-en (43,0%) 8 hét után, 20-an (13,4%) a beteg állapotától és a klinikumtól függően megválasztott időpontban ellenőrzik újra a szérum-TSH-t más gyógyszerformára vagy másik gyártó azonos gyógyszerformájú készítményére történő váltás után. Ha a beteg ugyanabban a dózisban kapja tovább az új készítményt, mint a korábbi, 6 (4%) MEAT-tag szerint nem szükséges a TSH-t kontrollálni a váltást követően.

Euthyreoid betegek kezelése pajzsmirigyhormon-készítménnyel

A kérdőív külön része foglalkozott kezeletlen, euthyreoid egyének esetén a pajzsmirigyhormon-pótló kezelés indításával speciális esetekben. A válaszadók közül 46 (29,5%) soha nem javasol pajzsmirigyhormon-pótló kezelést. 92-en (59,0%) magas pajzsmirigyantitest-szint mellett női infertilitás esetén, 56-an (35,9%) fokozatosan növekvő struma és euthyreoid hormonértékek mellett

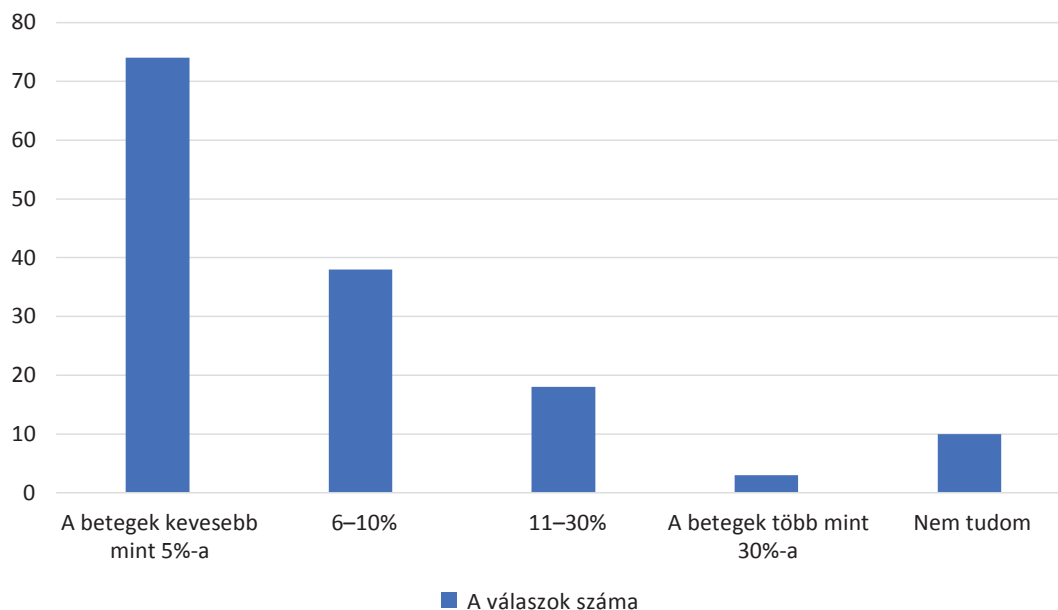
pajzsmirigyhormon-kezelést indítanak. A válaszadók ennél kisebb hányada alkalmazna pajzsmirigyhormont a további felmerülő indikációkban euthyreoid betegeknél (3. táblázat).

LT4 + LT3 kombinált alkalmazása

A magyar endokrinológusok fele, 73 válaszadó (50,7%) a gyenge evidenciákra tekintettel nem javasolja az LT4 + LT3 kombinált alkalmazását. 52-en (36,1%) normális TSH-szint ellenére fennálló hypothyreosisos tünetek esetén érzik úgy, hogy van létjogosultsága a kombinált LT4 + LT3 pótlásnak. Rövid ideig alkalmazva, tartós hypothyreosisból felépülő betegeknek 19-en (13,2%) adják.

Jól beállított LT4-kezelés ellenére perzisztáló hypothyreosisos panaszok

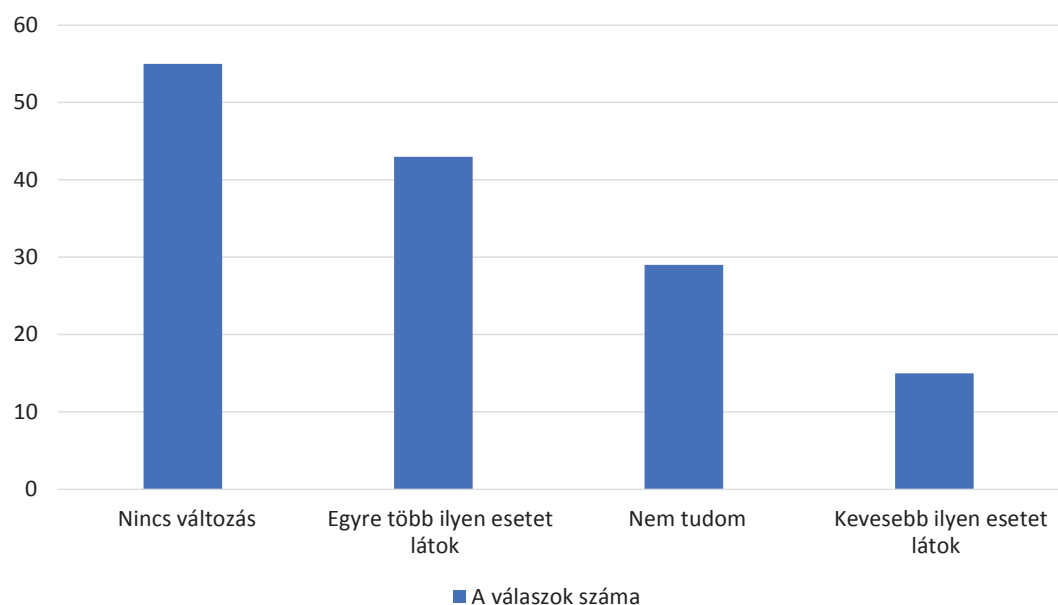
A válaszadók 51,7%-ának tapasztalatai alapján normalizált TSH mellett a betegek kevesebb mint 5%-a panaszol hypothyreosisra jellemző tüneteket, 26,6%-uk ezt a gyakoriságot 6–10% közöttinek gondolja (2. ábra). Az elmúlt 5 év tapasztalatai alapján az endokrinológusok 30%-a látja úgy, hogy növekedést mutat a megfelelően beállított TSH ellenére perzisztáló hypothyreosisos panaszt említő betegek aránya a praxisában. 11% szerint



2. ábra

A perzisztáló hypothyreosisos panaszokkal jelentkező betegek aránya LT4-kezeléssel normalizált TSH mellett

LT4 = levotiroxin; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon



3. ábra

Az LT4-kezelés és célértéken levő TSH mellett perzisztens hypothyreosisos panaszokkal jelentkező betegek arányának változása az elmúlt 5 évben

LT4 = levotiroxin; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

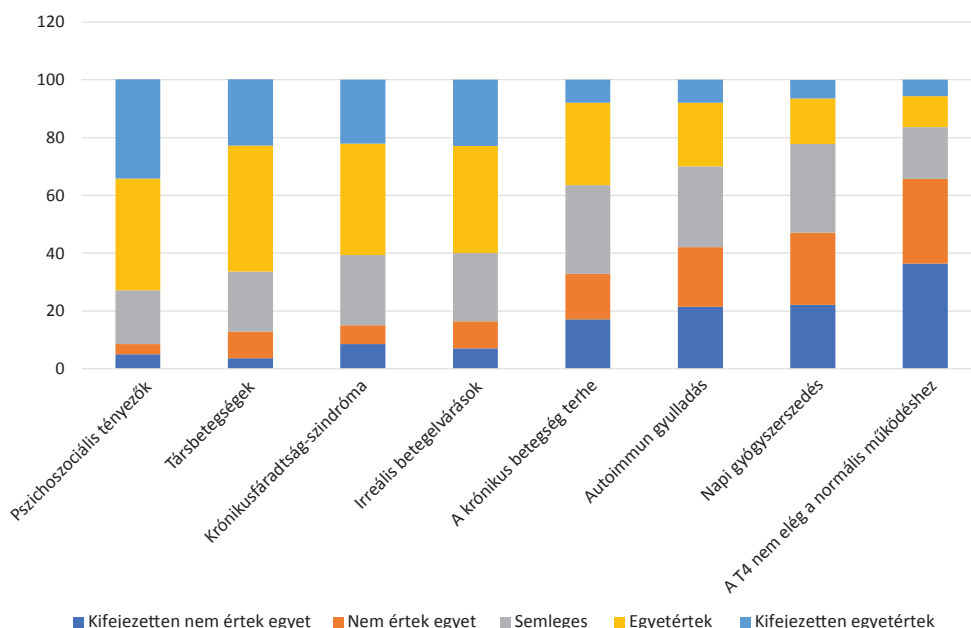
kevesebb az ilyen eset, míg a legtöbben, 39% nem észlel változást ebben a tekintetben (3. ábra).

A megfelelő LT4-pótlás ellenére fennálló pajzsmirigy-alulműködésre jellemző panaszok hátterében álló okok pontosan nem mindig ismertek. Az endokrinológus kollégákat 8 lehetséges okkal kapcsolatban kérdeztük meg (4. ábra). A válaszok alapján a leginkább a pszichoszociális faktorok, a társbetegségek, a betegek irreális elvárásai, valamint a krónikusfáradtság-szindróma, kisebb arányban az autoimmunitás okozta gyulladás, továbbá a

napi gyógyszeresedés és a betegség krónikus volta állhat a perzisztáló panaszok hátterében. Igen kevesen vélték úgy, hogy az LT4-pótlás önmagában nem elegendő a fiziológiás pajzsmirigyhormon-ellátottság biztosítására.

Szelén- és jódsupplementáció

Táplálékkiegészítők, szelén vagy jód valamelyikének alkalmazását hypothyreosis kezelése során LT4 mellett a válaszadók közül 88-an (60,3%) javasolják. Ha egyidejű-



4. ábra

Az LT4-pótlással kezelt, a TSH alapján jól kontrollált betegek perzisztáló panaszainak valószínűsíthető okai. Az egyes lehetséges okok a valószínűnek tartottól a kevésbé valószínűnek tartott felé haladva. A színek a kérdésre adott válaszok %-os megoszlását mutatják

LT4 = levotiroxin; TSH = pajzsmirigy-stimuláló hormon

leg autoimmun thyreoiditis is fennáll, szubklinikai hypothyreosisban 31-en (21,2%), alkalmazzák. 10-en (6,8%) a páciens kifejezett kérésére adják, míg 17 magyar endokrinológus szerint (11,6%) a táplálékkiegészítők alkalmazása egyáltalán nem javasolt.

Pajzsmirigybetegséggel élő endokrinológus szakorvosok

A kérdőívet kitöltő endokrinológusok közül 21-en (15,6%) hormonpótlást igénylő hypothyreosisban élnek, közülük 3-an alkalmaztak már saját kezelésük során LT3 + LT4 kombinációs kezelést, 1 endokrinológus szárított pajzsmirigykivonatot is szedett. LT3 + LT4 vagy szárított pajzsmirigykivonat szedését a hypothyreosis által nem érintett orvosok közül 21-en (18,4%) megfontolnák, ha hypothyreosisuk alakulna ki.

Következtetés

LT4 hormonpótló kezelés

Kérdőíves felmérésünk eredménye alapján a pajzsmirigy-alulműködés kezelésében elsőként az LT4-pótlást választják a magyar endokrinológusok, ami megfelel az aktuális ajánlásoknak [17]. Magyarországon jelenleg gyógyszer-tárgyaló forgalomban a hagyományos tabletta és a lágyszorvos érhető el. A válaszadók 71%-a lágyszorvos ajánlana azon betegeknek, akik életvitelükből adódóan nem tudják megoldani az éhgyomri gyógyszerbevitelt. A megkérdezettek több mint fele saját tapasztalatával alátámasztottnak érzi a lágyszorvos for-

májában bevitt LT4 jobb felszívódását bizonyos társbetegségek és gyógyszer-interferenciák esetén (2. táblázat). A THESIS-vizsgálat olasz ágának [20] eredményei szerint az olasz endokrinológusok 75%-a, míg a dániai ágon az endokrinológusoknak csupán a 14,5%-a adna LT4-pótlás ellenére elégtelenül kontrollált TSH esetén lágyszorvos kapszulát [19]. A hasonló magas olasz és magyar adatok magyarázata az lehet, hogy ebben a két országban évek óta elérhető a lágyszorvos kapszula a gyógyszer-tárgyaló forgalomban, így az endokrinológusok több gyakorlati tapasztalatot szerezhettek az adásával [20].

A folyamatos LT4-szedés ellenére perzisztáló hypothyreosis panaszok esetén a magyar endokrinológusok fele szerint a régi és az újabb gyógyszerformák azonos hatékonyságúak.

Pajzsmirigyhormon-kezelés euthyreoid betegeknél

Hormonálisan euthyreoid betegeknél bizonyos esetekben a magyar endokrinológusok megfontolnák pajzsmirigyhormon-kezelés indítását. Autoimmun pajzsmirigybetegségben szenvedő, euthyreoid, terhességet tervező, infertilis nőknél az LT4-pótlás megkezdésének feltételezett célja a tervezett terhesség alatti euthyreoid állapot biztosítása. Egy nemrég megjelent közlemény alapján az LT4-adás nem segíti elő a terhesség kimenetelének javulását, autoimmun pajzsmirigybetegség esetén a beágyazódás létrejöttét, és nem csökkenti a terhességi komplikációk előfordulását sem [24–26]. A kérdőívre válaszolóknak 59%-a indítana női infertilitás mellett észlelt magas pajzsmirigyantitest-szint esetén euthyreoid tartományban lévő hormonértékeknél is pajzsmirigyhormon-kezelést;

a hazai endokrinológiai gyakorlat itt ellentmondani látszik a nemzetközi ajánlásoknak. Ennek hátterében részben a kezelt hypothyreosisos terhesekben elérendő TSH-céltartományok téves alkalmazása, „átvetítése” az euthyreoid várandósokra, részben a „minden faktort iktassunk ki, amely gátolhatja a terhesség létrejöttét” túlbiztosítási törekvés állhat.

A pajzsmirigyhormon-kezelés alkalmazása finomtű-biopsziás mintavétellel igazoltan benignus pajzsmirigygöbök esetében a göb méretének megkisebbitése céljából a nemzetközi ajánlásokban nem szerepel [27], mivel egy korábbi vizsgálatban az LT4-kezelés a göbök méretét klinikailag jelentős (>50%) mértékben csak kevés betegnél csökkentette, s az inkább a kisebb kolloid göböknél volt megfigyelhető [17]. 3 megkérdezett magyar endokrinológus közül 1 fokozatosan növekvő euthyreoid struma esetén euthyreoid hormonértékek mellett is alkalmazna pajzsmirigyhormon-kezelést, melytől a struma méretének megkisebbitését várja. Ez a megközelítés Közép-Európában nem teljesen megalapozatlan; a jelenleg megfelelő jódelátottságú országok nagy része 20–30 évvel ezelőtt enyhén-közepesen jódiányos volt, amikor az LT4-kezelés alkalmas lehetett a struma megkisebbitésére. A mai felnövekvő és fiatal felnőtt generációt azonban ez már nem érinti.

LT4 + LT3 kombinált alkalmazása

A magyar endokrinológusok elenyésző hányada alkalmaz a napi gyakorlatban LT4 + LT3 kombinációt hypothyreosisos betegek gyógyítására, mely gyakorlat megfelel a nemzetközi ajánlásoknak [11], illetve magyarázza az a tény is, hogy az LT3 Magyarországon kereskedelmi forgalomban nem érhető el, a kezelés egyéni behozatali engedélyt követően indítható. A kombinált kezelés a válaszadók valamivel több mint fele szerint a jelenlegi gyenge evidenciák miatt nem javasolt, míg a válaszadók 13,2%-a rövid ideig tartós hypothyreosisból felépülő betegnél alkalmazná. Már normalizált TSH ellenére továbbra is fennálló hypothyreosisos panaszok esetén válogatott esetekben, LT4-pótlással együtt 36,1% megfontolná az alkalmazását. A más országokból származó adatokhoz viszonyítva ezzel Magyarország a középmezőnyben szerepel: a dánok 71%-a, az olaszok 40%-a, a lengyelek 32,3%-a, a bolgárok 6%-a alkalmazná perzisztens panaszok esetén a kombinációt.

Szelén- és jódsupplementáció

A hypothyreosis LT4-kezelése mellé kiegészítőnek táplálékkiegészítőket (szelént és jódot) a megkérdezettek mintegy kétharmada ajánl egyidejűleg fennálló autoimmun thyroiditis kezelésére. Szubklinikai hypothyreosisban 21,2%-uk adná, míg a páciens kérésére 6,8% alkalmazná. A válaszadók 11,6%-a egyáltalán nem javasolja a táplálékkiegészítők használatát pajzsmirigybetegek LT4-subsztitúciójának kiegészítésére.

Egy nemrég megjelent összefoglaló közlemény szerint autoimmun pajzsmirigybetegségben klinikai javulás nem várható a szelén pótlásától [28], annak ellenére, hogy a pajzsmirigyellenes antitestek számát csökkenti [29]. A THESIS-vizsgálat eredményei alapján a dán, a lengyel és az olasz endokrinológusok között is van, aki alkalmaz szelénpótlást a hiányzó evidenciák ellenére, illetve a szelénstatus előzetes felmérése nélkül.

Magyarországon a jódiány teljes felszámolására 1950 óta voltak törekvések [30]. A jódozott só szélesben elterjedve kapható a kereskedelmi forgalomban [31]. Az elmúlt évtizedekben a populáció jódelátottsága jelentősen javult, de terhesség alatt még mindig nem tökéletes. A rosszabb szociális körülmények, az alacsony edukációs fok és az ebben a csoportban gyakoribb dohányzás hozzájárul az elégtelen jódelátottsághoz [32].

A pajzsmirigybetegséggel élő endokrinológus szakorvosok terápiás választása

A magyar endokrinológusok többsége, ha hypothyreosis alakulna ki, nem alkalmazna kombinált (LT4 + LT3) kezelést, ami megfelel annak, hogy a kombinációs kezelés mellett jelenleg nem szólnak evidenciák. A hypothyreosisos endokrinológusok 14,3%-a próbált már kombinációs kezelést. A nem pajzsmirigybeteg endokrinológusok közül 18,4% próbálna meg kombinációs kezelést, ha pajzsmirigybetegsége alakulna ki. A dán és az olasz kérdőív válaszai hasonló eredményt adtak: a kombinált kezelést bizonyos körülmények között a betegek számára megfontoló endokrinológusok aránya jelentősen meghaladta a kombinációt saját magának indítani tervező orvosok arányát [19, 20].

A vizsgálat erősségei és gyengeségei

Vizsgálatunk erőssége a többi részt vevő ország között hazánkat a középmezőnybe helyező, viszonylag magas válaszadási ráta [19–21]. A vizsgálatban csak az endokrinológia területén dolgozó kollégák vettek részt, így a pajzsmirigybetegek kezelésével valóban aktívan foglalkozó szakorvosok terápiás szokásait ismerhettük meg. Ugyanakkor a beállított hypothyreosis gondozása mindinkább családorvosi feladattá válik, ahol az endokrinológus a háttérrel jelenti a nehezen beállítható esetekhez, vagy ha a hypothyreosis hátterében önmagában is gondozást igénylő betegség, például pajzsmirigydaganat áll. Ennek alapján érdekes lenne megismerni a családorvosok véleményét is ezekről a kérdésekről; erről sajnos nem rendelkezünk adatokkal.

Magyarországon az LT4-tabletta az elsőként választott kezelés hypothyreosisban. A biohasznosulást kedvőztlenül érintő állapotokban a válaszadók nagyobb része lágy kapszula formájában alkalmazná az LT4-et. Az LT4 + LT3 kombinációnak, mely jelenleg kereskedelmi forgalomban nem érhető el, inkább a referenciatartomá-

nyon belül lévő TSH mellett észlelt perzisztens hypothyreosis panaszok esetén lehet helye a kezelésben. A THESIS-vizsgálat eredményei alapján az európai endokrinológusok terápiás szokásait jelentősen befolyásolja a pajzsmirigyhormon-kezelésre alkalmazható gyógyszerformák kereskedelmi elérhetősége és ára is.

Az euthyreoid állapotokban alkalmazott pajzsmirigyhormon-kezelés nélkülözi az evidenciákat, ezért ezzel kapcsolatban az ajánlások szélesebb körű megismerésére van szükség.

Anyagi támogatás: A kutatómunka az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-4.2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: B. E. a kézirat készítését, az adatok feldolgozását, az ábrák készítését végezte. L. I. M. a kézirat megírásában vett részt. H. L., P. P., P. E., N. R., A. R., N. V. E. és B. M. a nemzetközi felmérés tervezésében, lebonyolításában, a magyarországi kutatás kidolgozásában, és a kézirat véglegesítésében vállalt szerepet. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzők közül N. V. E., P. P., P. E. és H. L. az IBSA Institute Biochimique SA. tudományos tanácsadó testületének tagjai. B. M. előadói tiszteletdíjat és B. E. kongresszusi részvételi támogatást kapott az IBSA-tól. A többi szerzőnek nincsenek érdeklőségei.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Magyar Endokrinológiai és Anyagcseres Társaság tagjainak a kérdőíves felmérésben való részvételért.

Irodalom

- [1] Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 923–931.
- [2] Nagy EV, Perros P, Papini E, et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid* 2021; 31: 193–201.
- [3] Benvenega S, Carlé A. Levothyroxine formulations: pharmacological and clinical implications of generic substitution. *Adv Ther.* 2019; 36(Suppl 2): 59–71.
- [4] Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017; 14: 647–655.
- [5] Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019; 36(Suppl 2): 47–58.
- [6] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670–1751.
- [7] Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *PLoS ONE* 2013; 8: e75789.
- [8] Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014; 35: 433–512.
- [9] Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: a real-life study. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020: 4524759.
- [10] Virili C, Trimboli P, Romanelli F, et al. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54: 3–14.
- [11] Kraut E, Farahani P. A systematic review of clinical practice guidelines' recommendations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism. *Clin Invest Med.* 2015; 38: E305–E313.
- [12] Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid* 2021; 31: 156–182.
- [13] Winther KH, Cramon P, Watt T, et al. Disease-specific as well as generic quality of life is widely impacted in autoimmune hypothyroidism and improves during the first six months of levothyroxine therapy. *PLoS ONE* 2016; 11: e0156925.
- [14] Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: an online survey by the British Thyroid Foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94: 513–520.
- [15] Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid* 2018; 28: 707–721.
- [16] Bjergved Sigurd L, Karmisholt J, Ryom Riis K, et al. Hypothyroidism – Danish Endocrine Societies. October 2020. Available from: <https://endocrinology.dk/nbv/thyroideasygdomme/hypothyroidisme/> [accessed: Nov 10, 2021].
- [17] Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, et al. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1: 55–71.
- [18] Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, et al. Excess mortality in treated and untreated hyperthyroidism is related to cumulative periods of low serum TSH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 2301–2309.
- [19] Riis KR, Frølich JS, Hegedüs L, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Danish Endocrine Society. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44: 2435–2444.
- [20] Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients. The 2019 Italian Survey. *Eur Thyroid J.* 2020; 9: 25–31.
- [21] Niculescu DA, Attanasio R, Hegedüs L, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients. A THESIS* questionnaire survey of Romanian physicians *THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020; 16: 462–469.
- [22] Galofré JC, Attanasio R, Hegedüs L, et al. Use of thyroid hormone in hypothyroid patients and euthyroid subjects in Spain: a THESIS* questionnaire survey. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021 Sep 8; S2530-0164(21)00190-7. [Epub ahead of print] PMID: 34509420.
- [23] Borissova AM, Boyanov MA, Anattasio R, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS* questionnaire survey of Bulgarian physicians. *Endocrinology (Bulgaria)* 2020; 25: 299–309.
- [24] Wang X, Zhang Y, Tan H, et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2020; 114: 1306–1314.
- [25] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1316–1325.

- [26] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 2190–2198.
- [27] Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22: 1–60.
- [28] Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, et al. Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16: 165–176.
- [29] Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016; 26: 1681–1692.
- [30] Raksányi A, Sós J, Szabó G. Endemic goitre and its prevention in Hungary. *Bull World Health Organ.* 1956; 15: 317–327.
- [31] Katkó M, Gázsó AA, Hircsu I, et al. Thyroglobulin level at week 16 of pregnancy is superior to urinary iodine concentration in revealing preconceptual and first trimester iodine supply. *Matern Child Nutr.* 2018; 14: e12470.
- [32] Sámson L, Hircsu I, Katkó M, et al. Lower educational status interferes with maternal iodine intake during both pregnancy and lactation. *Endocr Connect.* 2021; 10: 742–749.

(Berta Eszter dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.; 4032
 e-mail: berta.eszter@med.unideb.hu)

„*Aliena nobis, nostra plus aliis placet.*”
 (Nekünk a másé tetszik jobban, másnak meg a miénk.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)