
Sentral hypotyreose forårsaket av roksadustat

KORT KASUISTIKK

JOSTEIN WÅGEN HAUGE

jowhau@siv.no

Avdeling for endokrinologi, overvekt og ernæring

Sykehuset i Vestfold

Tønsberg

Jostein Wågen Hauge er konstituert overlege og stipendiat.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CORA MJELDHEIM WÆRP

Nyremedisinsk seksjon

Medisinsk klinikk

Sykehuset i Vestfold

Tønsberg

Cora Mjeldheim Wærp er konstituert overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG HOFSE

Avdeling for endokrinologi, overvekt og ernæring

Sykehuset i Vestfold

Tønsberg

Dag Hofse er ph.d. og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SADOLLAH ABEDINI

Nyremedisinsk seksjon

Medisinsk klinikk

Sykehuset i Vestfold

Tønsberg

Sadollah Abedini er ph.d. og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar som konsulent og deltatt i rådgivende styre for Astellas Pharma (produsent av roksadustat).

Ved progredierende kronisk nyresykdom øker forekomsten av renal anemi. Roksadustat, et nytt oralt alternativ til tradisjonell behandling med parenterale epoetiner, kan medføre sentral hypotyreose.

En kvinne i 60-årene med predialytisk (stadium 5) kronisk nyresykdom som følge av hypertensjon og type 2-diabetes, hadde stadig fallende hemoglobin (9,7 g/dL (referanseområde: 11,7–15,3)) på kontroller, til tross for normale jernlagre og uten ekstrarenal årsak til anemi. Hun mottok parenteralt jern på bakgrunn av gastrointestinale bivirkninger av peroralt tilskudd, og var ellers klinisk velkompensert uten uremiske symptomer. Hun hadde ikke struma eller kjent stoffskiftesykdom, funksjonsprøver var normale (tyreoideastimulerende hormon (TSH): 2,6 mIE/L (0,27–4,2), fritt T4: 17 pmol/L (12–22), fritt T3: 4,4 pmol/L (3,1–6,8)), og hun brukte ikke medikamenter kjent for å kunne påvirke stoffskiftet (amiodarone, litium etc.).

Siden pasienten hadde vedvarende anemi til tross for normale jernlagre, fant man indikasjon for oppstart med roksadustat, dosert 70 mg tre ganger ukentlig med mål om hemoglobin mellom 10–12 g/dL. Oppfølgende blodprøver tre måneder senere viste bedring av hemoglobin til 11,2 g/dL, hvorpå roksadustat-dosen midlertidig ble redusert til 70 mg to ganger ukentlig i fem måneder, før den igjen ble økt til 70 mg tre ganger ukentlig.

Pasienten var i arbeid, holdt stabil vekt og rapporterte ikke spontant symptomer som skulle tilsi lavt stoffskifte under behandlingen. Fordi det er kjent at roksadustat i sjeldne tilfeller kan føre til hypotyreose, ble det rutinemessig tatt stoffskifteprøver av pasienten etter elleve måneders behandling. Prøvene viste da verdier forenlig med sentral hypotyreose (TSH: 1,3 mIE/L, fritt T4: 8 pmol/L, fritt T3: 2,7 pmol/L) (figur 1). Øvrige hypofyseakser var normale (ACTH: 6,6 pmol/L (< 10), kortisol: 310 nmol/L (70–690), FSH: 65 IE/L (26–135), LH: 61 IE/L (7,7–59), østradiol: < 0,09 nmol/L (< 0,51), prolaktin: 343 mIE/L (102–496), IGF-1: 19 nmol/L (4,0–22)). Ved nærmere utspørring viste det seg at pasienten hadde hatt nokså klassiske symptomer (økt tretthet, redusert konsentrasjon, forstoppelse og frostfølelse). Roksadustat ble seponert grunnet mistanke om bivirkning, og videre utredning ble avventet. Blodprøver seks uker senere viste normaliserte stoffskifteprøver (TSH: 3,1 mIE/L, fritt T4: 16 pmol/L, fritt T3: 5,0 pmol/L). Pasienten ble deretter startet på et tradisjonelt epoetin (metoksypolyetylenglykol-epoetin beta) for behandling av sin renale anemi. Hun står på transplantasjonsliste, og følges videre tett hver andre måned på nyrepoliklinikken med kontroll av blodprøver.



Figur 1 Stoffskifteprøver før, under og etter behandling med roksadustat hos en kvinne i 60-årene med kronisk nyresykdom og anemi.

Diskusjon

Hypothyreose er en svært vanlig kronisk sykdom, der primær årsak (svikt i skjoldbruskkjertelen) utgjør mer enn 99 % av tilfellene (1). Sentral årsak (manglende TSH-stimulering av skjoldbruskkjertelen), derimot, utgjør en liten andel av tilfellene og ledsages ofte av svikt i andre hypofyseakser (hypofysesvikt), eksempelvis kortisol-, veksthormon- og kjønnshormonmangel. Hypofysesvikt er en sjelden tilstand som oftest er forårsaket av hypofyseadenom eller svulster/cyster i eller i nær relasjon til hypofysen, eller som følge av kirurgi, strålebehandling, infiltrative sykdommer eller moderne immunterapi (2).

Isolert sentral hypothyreose er svært sjelden og som regel medfødt (3). Diagnosen kan være utfordrende, da TSH vanligvis vil være lav eller «upassende» normal, og man er derfor avhengig av fritt T4 og fritt T3 for å stille diagnosen. En viktig differensialdiagnose er *non-thyroidal illness syndrome*, en tilstand hvor akutt sykdom også fører til fall i frie stoffskiftehormoner og samtidig lav TSH.

Anemi er en vanlig komplikasjon hos pasienter med kronisk nyresykdom, med en forekomst fra 15 % uavhengig av stadium, til over 50 % hos pasienter med stadium 5 (4). Renal anemi er assosiert med økt mortalitet (5) og behandles derfor med jerntilskudd og epoetiner, med mål om hemoglobin over 10,0 g/dL (6).

Nylig har det kommet et oralt alternativ til epoetiner, roksadustat (7), en hemmer av den hypoksiinduserbare faktoren prolyl hydroksylase (HIF-PH). I Norge ble dette brukt av om lag 281 pasienter med renal anemi i 2023 (8).

Gjennom reversibel hemming av HIF-PH, stimulerer roksadustat til blant annet økte nivåer av endogent erythropoietin i plasma, en reduksjon av hepcidin, et økt antall transportørproteiner og økt opptak av jern. Samlet gir dette en bedret biotilgjengelighet av jern, økt hemoglobin og økt mengde røde blodceller (7).

Det er publisert flere kasuistikker som ligner pasientforløpet vårt (9, 10), og i en nylig retrospektiv studie (11) fant man signifikant lavere stoffskifteprøver (TSH, fritt T4 og fritt T3) hos pasienter behandlet med roksadustat, sammenlignet med erythropoietin. Årsaken er sannsynligvis en strukturlikhet roksadustat deler med trijodtyronin (T3), som via en feedback-mekanisme (THR β -reseptoren) i hypofysen fører til redusert utskillelse av TSH. Dette gir igjen redusert stimulering av skjoldbruskkjertelen og netto nedsatt frislipp av stoffskiftehormoner (T4 og T3) i blodomløpet (12).

Pasientens perspektiv

Jeg opplevde å bli mer trett og glemsk, og jeg hadde konsentrasjonsbesvær. I tillegg fikk jeg tørr hud og slimhinner, redusert matlyst, forstoppelse og muskel- og leddsmarter. En måned etter at jeg sluttet med roksadustat, merket jeg en forbedring av mine plager.

Vi anser det som overveiende sannsynlig at pasienten vår hadde forbigående isolert sentral hypotyreose sekundært til behandlingen med roksadustat. Hypotyreose kan gi betydelige plager, og det er derfor imperativt at stoffskiftet følges hos pasienter som behandles med roksadustat. Det er avgjørende å kontrollere fritt T3 og fritt T4 i tillegg til TSH, da TSH alene ikke nødvendigvis fanger opp tilstanden. Kasuistikken er meldt som legemiddelbivirkning til Direktoratet for medisinske produkter.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Artikkelen er fagfelleurdert.

REFERENCES

- 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. [PubMed][CrossRef]
- Fleseriu M, Christ-Crain M, Langlois F et al. Hypopituitarism. *Lancet* 2024; 403: 2632–48. [PubMed][CrossRef]
- Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3068–78. [PubMed][CrossRef]
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014; 9: e84943. [PubMed][CrossRef]

5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61. [PubMed][CrossRef]
6. Official journal of the international society of nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf> Lest 29.10.2024.
7. Chen N, Hao C, Peng X et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1001–10. [PubMed][CrossRef]
8. Folkehelseinstituttet. Legemiddelstatistikk per ATC-kode. <https://statistikk.fhi.no/lmr/> Lest 15.10.2024.
9. Tokuyama A, Kadoya H, Obata A et al. Roxadustat and thyroid-stimulating hormone suppression. *Clin Kidney J* 2021; 14: 1472–4. [PubMed][CrossRef]
10. Ichii M, Mori K, Miyaoka D et al. Suppression of thyrotropin secretion during roxadustat treatment for renal anemia in a patient undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol* 2021; 22: 104. [PubMed][CrossRef]
11. Cheng Y, Xiang Q, Cao T et al. Suppression of thyroid profile during roxadustat treatment in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 1567–70. [PubMed][CrossRef]
12. Yao B, Wei Y, Zhang S et al. Revealing a Mutant-Induced Receptor Allosteric Mechanism for the Thyroid Hormone Resistance. *iScience* 2019; 20: 489–96. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 10. desember 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0319
Mottatt 4.6.2024, første revisjon innsendt 15.10.2024, godkjent 29.10.2024.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 3. juli 2026.