Detta är en uppdatering av ett tidigare svar från SBU:s Upplysningstjänst. Detta svar färdigställdes den 18 januari 2013. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Behandling med en kombination av syntetiska sköldkörtelhormoner (T4 + T3) alternativt sköldkörtelextrakt vid hypotyreos

Hypotyreos beror på att sköldkörteln bildar och frisätter för lite ämnesomsättningshormon (tyroxin, T4, och trijodtyronin, T3). Målet med behandlingen är symtomfrihet och normaliserade hormonvärden. Närmare 400 000 personer i Sverige behandlades år 2012 med syntetiskt framställt T4 (Levaxin® eller Euthyrox®). Kombination av T4 med syntetiskt T3 (Liotyronin®) används i liten utsträckning. Innan syntetiska preparat fanns tillgängliga behandlades patienter med frystorkat sköldkörtelhormon (sköldkörtelextrakt), vanligen från grisar. Sköldkörtelextrakt innehåller en kombination av T4 och T3-hormon.

Fråga:
Vad finns det för studier som undersöker skillnader mellan kombinationsterapi (tyroxin, T4, och trijodtyronin, T3, alternativt sköldkörtelextrakt) och monoterapi (tyroxin, T4) för patienter med hypotyreos

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har identifierat två systematiska översikter som jämför behandling med en kombination av syntetiskt trijodtyronin (T3) och tyroxin (T4) jämfört med behandling med syntetiskt T4 enbart. Vidare har vi identifierat tre randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade efter den senaste systematiska översikten med samma frågeställning. Upplysningstjänsten har inte utvärderat studier som studerat subgrupper av patienter med hypotyreos.

Sammantaget drar författarna till översikterna, i vilka kombination av T4 och T3 jämförs med enbart T4, slutsatsen att behandling med enbart T4 bör vara förstahandsalternativ. För sammanfattning av slutsatserna i de tre identifierade RCT:erna som publicerats senare, se Tabell 2.

Upplysningstjänsten har inte funnit några systematiska översikter eller randomiserade studier där man jämfört syntetiskt T4 med sköldkörtelextrakt. Vi har dock identifierat tio studier där patienter som behandlats med sköldkörtelextrakt fått byta till syntetiskt T4.

Generellt saknas det studier av god kvalitet i vilka sköldkörtelextrakt jämförs med syntetiskt T4, varför man bör tolka författarnas slutsatser (Tabell 3) med försiktighet.

Bakgrund

Hypotyreos beror på att sköldkörteln bildar och frisätter för lite ämnesomsättningshormon (tyroxin, T4, och trijodtyronin, T3). Sjukdomen förekommer i alla åldrar och är vanligast hos kvinnor. Förekomsten ökar med stigande ålder och finns hos cirka 5 procent av alla kvinnor över 70 år i Sverige.

Målet med behandlingen är symtomfrihet och normaliserade hormonvärden. Eftersom kroppen kan omvandla T4 till T3, så går det i de flesta fall bra att enbart behandla med T4 [1]. Enligt Sociallstyrelsens statistikdatabas behandlades år 2012 393 461personer i Sverige med syntetiskt framställt T4 (Levaxin® eller Euthyrox®). Syntetiskt T3 (Liotyronin®) används i liten utsträckning. T3 är mer svårdoserat än T4, bland annat på grund av sin korta halveringstid (cirka 24 timmar, jämfört med T4:s halveringstid på cirka en vecka). Dosering en gång om dagen av T3 medför betydande variationer i serumkoncentrationer över dygnet. Kostnad för 100 tabletter av preparaten Levaxin(olika styrka) samt Liothyronin(20µg) är 79:50 kr respektive 245 kr.

Man skriver följande i läkemedelsboken om behandling med T4 respektive T3 [1];

> *”Terapeutiskt används nästan enbart T4 (tetrajodtyronin, tyroxin). Via perifer konversion omvandlas då T4 till T3 (trijodtyronin, liotyronin) och man efterliknar därigenom fysiologiska förhållanden.”*
>
> *”En del patienter mår inte bra trots tillfredsställande prover. I enstaka fall kan det vara motiverat att pröva tillägg av T3 (liotyronin). Kombinationspreparat av T4 och T3, torkad svinsköldkörtelextrakt, finns som licenspreparat, men har inga dokumenterade fördelar jämfört med syntetiskt tyroxin.”*

Det har diskuterats om sköldkörtelextrakt från gris (som innehåller både T4 och T3) skulle kunna medföra fördelar framför behandling med syntetiskt T4. Det finns flera sådana preparat på den internationella marknaden. Inget av dem är godkända av Läkemedelsverket, men några kan förskrivas på licens.

När man behandlas för hypotyreos följer man vanligen kliniska symtom samt värden av sköldkörtelhormoner i serum [1]. Man studerar då nivåer av T3, T4, samt TSH (tyreoideastimulerande hormon). TSH är ett hormon som hjärnan skickar som signal till sköldkörteln för att få ökad eller minskad produktion av sköldkörtelhormon.

När man initialt påbörjar behandling av en patient med hypotyreos kvarstår ofta symtom trots normalisering av tyreoideahormonerna i serum på grund av kvarvarande underfunktion i perifera vävnader. Efter dosändring av tyroxin ändras tyreoideahormonnivåerna inom några dagar, medan TSH-nivån stabiliseras betydligt långsammare, inom loppet av flera veckor, och ett nytt prov bör därför tas tidigast 4 – 8 veckor efter dosändring [1].

Amerikanska specialistföreningar menar att syntetiskt T4 är att föredra framför sköldkörtelextrakt [2]. Detta då man menar att det finns en större risk för variationer i halten av aktiv substans i sköldkörtelextrakt jämfört med i syntetiska preparat. Dessutom finns en risk för en varierande balans mellan halterna av T3 och T4 i extrakt. Därför kan det vara svårt att styra den individuella doseringen optimalt. Det kan också finnas en risk att extrakt från djur innehåller okända biologiska eller kemiska ämnen. Extrakt har även högre risker för variation av biotillgänglighet jämfört med syntetiska preparat.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA database. Vi har inte inkluderat studier som avser patienter med subklinisk hypotyreos eller medfödd hypotyreos. Vi har heller inte inkluderat fallstudier eller fallserier. Upplysningstjänsten har inte inkluderat studier som studerat subgrupper av hypotyreospatienter. Upplysningstjänsten har inte studerat om argument beträffande preparatkvalitet är relevanta för de produkter som marknadsförs i dag.

Resultat av litteratursökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 576 träffar. Vi har läst alla abstrakt. Av dessa har 39 bedömts kunna vara relevanta och har lästs i fulltext. Totalt ingår 15 studier i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av studiedesign (se avsnittet ”Avgränsningar”) eller för att de inte var relevanta för frågeställningen.

Studier som jämför kombinationsterapi med T3 och T4 jämfört med enbart T4

Upplysningstjänsten har identifierat två systematiska översikter, i vilka jämförelse mellan behandling med en kombination av syntetiskt T3 och T4 och behandling med syntetiskt T4 enbart görs. Vidare har vi identifierat fyra randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade efter den senaste systematiska översikten med samma frågeställning.

I översikten av Ma och medarbetare från 2009 inkluderas tio RCT:er (Tabell 1) [3]. Jämfört med översikten av Grozinsky-Glasberg [4] från 2006 (se stycket nedan) tillkommer ingen ny studie. I denna översikt gör man en mer omfattande granskning och presentation av de ingående studierna jämfört med översikten från 2006. En metaanalys utförs och man undersöker studiernas homogenitet. Man summerar åtta punkter i slutsatsen som framhåller brister i kvalitet i de ingående studierna, bland annat; studierna är heterogena och många har inkluderat få patienter (enbart tre studier har fler än 50 patienter); att olika T4-T3 kombinationer används och att det skiljer sig hur många gånger dagligen T3 tagits; olika långa behandlingsperioder

(mellan fem veckor och fyra månader). Det framgår inte tydligt hur sökningen är uppbyggd, inte heller vilka studier som exkluderats. Författarna drar ändå slutsatsen att behandling med enbart T4 bör vara ett förstahandsval för patienter med hypotyreos.

I översikten av Grozinsky-Glasberg från 2006 (Tabell 1) inkluderas elva RCT:er, varav enbart tre stycken har fler än 50 patienter [4]. En av studierna av Levitt och Silverberg refereras till som att den har presenterats på en konferens år 2002. Denna studie finns inte med i översikten av Ma och någon publikation går inte att återfinna i vare sig i Pubmed eller i EMBASE[1]. I översikten sammanfattar man hur studierna randomiserats, blindats, hur blindningen gått till samt om man har utfört en ”Intention to treat”-analys. Alla ingående studier är randomiserade och dubbelblindade alternativt trippelblindade, men enbart två har utfört en ”intention to treat”-analys. I översikten utförs ingen analys över studiernas homogenitet, däremot utför man en metaanalys. Primärstudierna har inte samma dosering avseende T3-hormon eller kvot mellan T3-T4 för de som erhåller kombinationsterapi. I vissa studier räknar man ut andelen T3 som patienterna ska erhålla som en kvot baserat på hur mycket T4 de tar normalt (detta varierar mellan 4:1–15:1). I andra studier byter man ut 50 µg T4 mot varierande fast dos T3 (10 µg -25 µg). Även i denna översikt drar författarna slutsatsen att behandling med enbart T4 bör vara ett förstahandsval för patienter med hypotyreos.

Vi har även återfunnit tre artiklar i vilka RCT:er i ämnet sammanställs [5-7]. I en av dessa har även en metaanalys genomförts [7], men där framkommer det inte hur man identifierat dessa studier, varför man inte kan anse att de är systematiska översikter.

Tabell 1. Identifierade systematiska översikter som jämför kombinationsterapi med T3 och T4 jämfört med enbart T4

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Ma et al [3] (2009) Kina		
10 RCT	Patienter med hypotyreos	**Primära utfallsmått:** serumnivåer av tyroideahormon livskvalitet kognitiv förmåga humör sjukdomssymtom kliniska variabler

[1] Vi har gjort två separata sökningar i vardera databasen, med båda dessa författare var för sig och gått igenom titlar på artiklar publicerade 2002 eller senare.

Författarnas slutsatser: "In conclusion, on the basis of data from recent studies, we conclude that combined T4 and T3 treatment does not improve well-being, cognitive function, or quality of life compared with T4 alone. T4 alone may be beneficial in improving psychological or physical well-being. According to the current evidence, T4 alone replacement may remain the drug of choice for hypothyroid patients."		
Grozinsky-Glasberg et al [4] (2006) Israel		
11 RCT	Patienter med hypotyreos	**Primära utfallsmått:** Sjukdomssymtom livskvalitet
Författarnas slutsatser: "No difference was found in the effectiveness of combination vs. monotherapy in any of the following symptoms: bodily pain [standardized mean difference (SMD) 0.00, 95% confidence interval (CI) -0.34, 0.35], depression (SMD 0.07, 95% CI -0.20, 0.34), anxiety (SMD 0.00, 95% CI -0.12, 0.11), fatigue (SMD -0.12, 95% CI -0.33, 0.09), quality of life (SMD 0.03, 95% CI -0.09, 0.15), body weight, total serum cholesterol, triglyceride levels, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein. Adverse events did not differ between regimens. Conclusions: T4 monotherapy should remain the treatment of choice for clinical hypothyroidism."		

Vi har även sökt efter RCT:er publicerade efter senaste litteratursökning i översikten som publicerades 2009 och har identifierat tre stycken (Tabell 2).

Tabell 2. Identifierade RCT:er publicerade efter de systematiska översikterna

Population	Intervention/ Kontroll	Behandlingstid/Utfallsmått
Fadeyev et al [8] (2010) Ryssland		
36 patienter med obehandlad hypotyreos	Behandling med enbart tyroxin (T4) (n=20) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3[a]) (n=16)	6 månader Serumnivåer av tyroideahormon Blodfetter Benmetabolism
Författarnas slutsatser: "Conclusion: Compared with L-T4 alone, replacement therapy with the combination of L-T4+L-T3 shows favourable changes in serum lipid profile, but higher activation of bone resorption."		

Valizadeh et al [9] (2009) Iran		
71 patienter med hypotyreos	Behandling med enbart tyroxin (T4) (n=35) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3[b]) (n=36)	4 månader Psykosociala problem Kroppsvikt Hjärtfrekvens Blodtryck Blodfetter
Författarnas slutsatser: "In both groups serum thyroid-stimulating hormone levels remained unchanged compared with baseline. Psychosocial scores, body weight, heart rate, blood pressure, and lipid profile in the two groups remained constant. The only exception was a small but significant reduction in anxiety/insomnia in combined treatment group as compared with monotherapy. Conclusions. The data do not support the hypothesis that combined therapy improves the well-being and general health of patients."		
Nygaard et al [10] (2009) Danmark		
59 patienter med hypothyreos	Cross over Behandling med enbart tyroxin (T4) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3[c])	12 veckor i varje behandlingsarm Livskvalitet Depression Patienternas behandlings-preferens
Författarnas slutsatser: "When comparing scores of QOL and depression on T4 monotherapy versus T4/T 3 combination therapy, significant differences were seen in 7 out of 11 scores, indicating a positive effect related to the combination therapy. Forty-nine percent preferred the combination and 15% monotherapy (P = 0.002). Serum TSH remained unaltered between the groups as intended. Conclusion: In a study design, where morning TSH levels were unaltered between groups combination therapy, (treated with T3 20 (mu)g once daily) was superior to monotherapy by evaluating several QOL, depression and anxiety rating scales as well as patients own preference."		

[a] =25 µg T4 ersätts med 12.5 µg of T3; [b] = 50 µg T4 ersätts med 12.5 µg of T3; [c] = 50 µg T4 ersätts med 20 µg of T3

Studier som jämför sköldkörtelextrakt med syntetiskt T4

Upplysningstjänsten har inte funnit några systematiska översikter eller RCT:er där man jämfört syntetiskt T4 med sköldkörtelextrakt.

Vi har dock identifierat tio studier [11-20] där patienter som behandlats med sköldkörtelextrakt fått byta till syntetiskt T4 (Tabell 3). I majoriteten av studierna har man undersökt förändringar i kliniska symtom och/eller hormonnivåer. De två

senaste studierna publicerades 1991 respektive 1992 och är skrivna på franska [13] respektive polska [20]. En studie på tjeckiska har inte kunnat läsas i fulltext [15], utan bara värderats utifrån ett abstrakt på engelska, övriga artiklar har lästs i fulltext.

Alla identifierade studier är relativt gamla och har flertalet brister i design och utförande. Studierna är små, majoriteten av studier inkluderar färre än 20 patienter. Man redovisar inte hur man valt ut patienterna. Vidare har studierna upplägget att man mäter hormonnivåer i serum för patienter som erhåller sköldkörtelextrakt, att man sedan låter patienterna övergå till att ta tyroxin och på nytt mäter hormonnivåer. Fördelen med ett sådant upplägg är att patienterna blir sin egen kontroll. Nackdelen i dessa studier är att patienterna vet att de får ett nytt preparat (icke blindade) och att de som analyserar utfallet också vet att patienterna bytt preparat. I de flesta studier har patienterna övergått direkt från ett preparat till ett annat (utan en wash out period) och uppföljningen har varit relativt kort, vilket gör att resultaten kan påverkas. Studierna är också gamla (publicerade främst under 80-talet), och olika äldre analysmetoder, såsom radioimmunoassay, har använts. Dessa äldre metoder kan skilja sig i precision mot de som finns tillgängliga idag

För att kunna få tillförlitliga resultat behövs randomiserade kontrollerade studier med längre uppföljningstid, korrekt dimensionerade avseende patientantal och med dagens analysmetodik.

Tabell 3. Identifierade studier som jämför sköldkörtelextrakt med syntetiskt T4

Studiedesign **Språk** **Behandling (antal)**	**Behandling**	**Utfallsmått**
Zgliczynska-Widlak J et al [20] (1992) Polen		
Observationsstudie Polska 9 patienter med hypotyreos som erhåller extrakt. Dessa plus ytterligare 6 patienter (totalt: 15) erhåller tyroxin.	Patienter tar initialt sköldkörtelextrakt och går sedan efter tre veckors uppehåll över till behandling med tyroxin	EKG Serumkolesterol Serumnivåer av T4, T3 samt TSH Livskvalitet, humör klinisk bild
Författarnas slutsatser: “After the treatment with Thyreoideum "Polfa" in doses 0.2 to 0.6 mg/daily there were neither clinical improvement, normalization of ECG, the serum concentrations of cholesterol, T3, T4 nor TSH. However, after the L-thyroxine treatment (Eltroxin Glaxo) in doses 100 to 200 micrograms/daily the clinical signs of hypothyroidism disappeared in all 15 patients.”		

Caron et al [13] (1991) Frankrike		
Observationsstudie Franska 34 patienter med perifier hypotyreos	Behandlade i minst 3 månader med sköldkörtelextrakt Därefter behandling med T4 i tre månader	Serumkolesterol Serumnivåer av T4, T3 samt TSH Klinisk bild
Författarnas slutsatser: "Substitution of levothyroxine for thyroid extract resulted in (1) an increase in total and free T4 (p<0.001) with no significant changes in total T3, freeT3, or TSH; (2) a rise in serum levels of total cholesterol (p<0.05), HDL-cholesterol (p<0.001), and apolipoprotein A1 (p<0.05) with no significant modifications in serum levels of triglycerides, LDL, VLDL or apolipoprotein B."		
Górowski T et al [16] (1991) Polen		
Observationsstudie Polska 20 patienter med hypotyreos	Patienter tar initialt sköldkörtelextrakt i minst tre månader och går sedan över till behandling med tyroxin (T4) i minst en månad	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "The following conclusions have been drawn: 1. Dried thyroid gland (Thyroideum-Polfa) is ineffective in the treatment of hypothyroidism. 2. Serum TSH remains elevated despite normal serum T3 in cases of the primary hypothyroidism with decreased serum T4 levels. 3. Sodium salt of L-thyroxine should be used for the treatment of hypothyroidism. 1-Triiodothyronine sodium may be used as an adjuvant therapy."		
Caron et al [14] (1988) Frankrike		
Observationsstudie Franska 50 patienter med hypotyreos (bortfall: 8 patienter)	Behandlade i minst 3 månader med sköldkörtelextrakt Därefter behandling med tyroxin (T4) i 90 dagar	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "Our results showed that 1) with this equivalence, we obtain superior clinical results with L-thyroxine ; 2) during treatment of primary hypothyroidism, determination of thyroid hormone concentrations have moderate utility, depending substantially to the type of hormonotherapy."		
Bindels et al [12] (1988) Holland		
Observationsstudie Engelska 35 patienter med hypotyreos	Behandlade i minst 6 månader med sköldkörtelextrakt Därefter behandling med tyroxin (T4) i 2-49 månader	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH (mättes enbart hos patienter som inte visade kliniska symtom)
Författarnas slutsatser: "From these results one can conclude that no good correlation exists between the serum hormone concentrations and clinical euthyroidism. There was a good correlation between the dosage of L-thyroxine and the measured serum hormone concentrations. Such a relationship was less convincing for desiccated thyroid. "		

Felt et al [15] (1982) Tjeckien (**enbart abstrakt**)		
Oklar studiedesign Tjeckiska Oklart hur många patienter som inkluderats	Oklart	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "The results of our study suggest that substitution treatment with thyreoidin is sufficient to treat many patients with primary hypothyreosis. In patients not tolerating the preparation from dried thyroid glands treatment with pure L-thyroxine or with mixture of the synthetic hormones L-thyroxine and L-triiodothyronine, eg. in the ratio 10:1, according to the activity of the monodeiodase systems is suitable"		
Balliet et al [11] (1981) Frankrike		
Observationsstudie Franska 21 patienter med perifer hypotyreos och förhöjda THS-nivåer	Tre alternativ jämfördes: Tyroidextrakt eller Tyroglobulin Tyroxin Trijodthyroin	Behandling på minst tre veckor Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "Levothyroxine therapy therefore appears to be the most effective and cheapest way of providing optimal replacement therapy in patients with hypothyroidism"		
Krenning [18] (1981) Holland		
Observationsstudie Engelska 10 patienter med hypotyreos	Behandlade i minst ett år med sköldkörtelextrakt Behandling med T4 (Thyrax) i fyra veckor Behandling med T4 (Synthroid) i fyra veckor	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "It is concluded that, with the availability of effective and reliable T4 preparations, replacement therapy for hypothyroidism with desiccated thyroid has become obsolete."		
Penny et al [19] (1980)		
Observationsstudie Engelska 14 patienter med hypotyreos	Behandlade med sköldkörtelextrakt i två till tretton år Behandling med T4 i sex veckor	Serumnivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: "Therapy with USP thyroid caused supraphysiologic elevations in the concentration of T3 in 13 patients. Treatment with levothyroxine resulted in serum concentrations of T3 that were within the range of normal. We believe the preferable therapy for hypothyroidism is levothyroxine."		

Jackson et al [17] (1978) USA		
Observationsstudie Engelska 40 patienter med hypotyreos	Behandling med sköldkörtelextrakt ersätts med behandling med T4 i minst sex veckor	serum nivåer av T4, T3 samt TSH
Författarnas slutsatser: ”Thyroid USP should be discontinued as thyroid medication since it produces thyroid hormone levels that are misleading estimates of thyroid function and can cause thyrotoxic symptoms.”		

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Christel Hellberg, Jessica Dagerhamn, Anders Norlund, Anna Roehring Florczyk och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 17 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis with thyroidextract**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	"Hypothyroidism/drug therapy"[Majr:NoExp] OR Hypothyroidisms [Title/Abstract] OR Hypothyroidism [Title/Abstract] OR hypothyreosis [Title/Abstract]	22103
Intervention:		
2.	"desiccated thyroid" [Title/Abstract] OR "thyroid extract"[Title/Abstract] OR "natural thyroid"[Title/Abstract] OR "thyroid usp"[Title/Abstract] OR "armour thyroid"[Title/Abstract] OR "porcine thyroid"[Title/Abstract] OR "USP thyroid"[Title/Abstract]	907
Combined sets		
Final	1 AND 2	72

PubMed via NLM 17 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	"Hypothyroidism/drug therapy"[Majr:NoExp] OR Hypothyroidisms [Title/Abstract] OR Hypothyroidism [Title/Abstract] OR hypothyreosis [Title/Abstract]	22103
Intervention:		
2.	"Thyroxine"[Mesh:NoExp] OR t4 [Title/Abstract] OR levothyroxine [Title/Abstract] OR L-thyroxine [Title/Abstract]	57852
Control		
3.	*"Triiodothyronine"[Mesh] OR Triiodothyronine [Title/Abstract] OR T3 [Title/Abstract] OR LIOTHYRONINE [Title/Abstract]*	*46517*
Combined sets:		
4.	1 AND 2 AND 3	3106
Study types		
5.	systematic [sb]	187258
6.	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) AND "2007/01/01"[PDat] : "2012/12/30"[PDat] NOT (animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	872820
7.	5 OR 6	1012031
Final	4 AND 7	198

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; [MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; ; Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews; * = Truncation; “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase; PDat = Publication date

Embase 18 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis with thyroidextract**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	'hypothyroidism'/mj OR hypothyroidisms:ab,ti OR hypothyroidism:ab,ti OR hypothyreosis:ab,ti AND [embase]/lim	25741
Intervention:		
2.	'thyroid extract'/mj OR 'desiccated thyroid':ab,ti OR 'thyroid extract':ab,ti OR 'natural thyroid':ab,ti OR 'thyroid usp':ab,ti OR 'armour thyroid':ab,ti OR 'porcine thyroid':ab,ti OR 'usp thyroid':ab,ti AND [embase]/lim	841
Combined sets		
Final	1 AND 2	134

Embase 18 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	'hypothyroidism'/mj OR hypothyroidisms:ab,ti OR hypothyroidism:ab,ti OR hypothyreosis:ab,ti AND [embase]/lim	25741
Intervention:		
2.	'thyroxine'/de OR t4:ab,ti OR levothyroxine:ab,ti OR 'l thyroxine':ab,ti AND [embase]/lim	54325
Control		
3.	'liothyronine'/de OR triiodothyronine:ab,ti OR t3:ab,ti OR liothyronine:ab,ti AND [embase]/lim	*43727*
Combined sets:		
4.	1 AND 2 AND 3	4048
Study types		
5.	'systematic review'/exp AND [embase]/lim	54980
6.	'clinical trial'/exp AND [embase]/lim AND [2007-2013]/py	257616
7.	5 OR 6	298139
Final	4 AND 7	79

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary; /exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy; :ti:ab = Title or abstract; * = Truncation; “ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase; [embase]/lim = Limits the serch to the EMBASE database and does not include the MEDLINE database; py = Publication years

Cochrane 18 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis with thyroidextract**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Hypothyroidism] this term only OR hypothyreosis:ti,ab,kw or Hypothyroidisms:ti,ab,kw or Hypothyroidism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	544
Intervention:		
2.	"desiccated thyroid":ti,ab,kw or "porcine thyroid":ti,ab,kw or "armour thyroid":ti,ab,kw or "thyroid usp":ti,ab,kw or "natural thyroid":ti,ab,kw or "USP thyroid":ti,ab,kw or "thyroid extract":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
Combined sets		
Final	1 AND 2	2

Cochrane 18 oct 2012 **Treatment of hypothyreosis**		
	Search terms	**Items found**
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Hypothyroidism] this term only OR hypothyreosis:ti,ab,kw or Hypothyroidisms:ti,ab,kw or Hypothyroidism:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	544
Intervention:		
2.	MeSH descriptor: [Thyroxine] this term only or t4:ti,ab,kw or levothyroxine:ti,ab,kw or L-thyroxine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2103
Control		
3.	MeSH descriptor: [Triiodothyronine] this term only or Triiodothyronine:ti,ab,kw or T3:ti,ab,kw or "liothyronine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	*2238*
Final	1 AND 2 AND 3	152 CDSR:3 DARE:2 CENTRAL: 147

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; ti,ab,kw = Title, abstract or keyword; * = Truncation; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"
CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

Referenser

1. Läkemedeslverket. Läkemedelsboken 2011–2012,Endokrinologi,Tyreoideasjukdomar. http://www.lakemedelsboken.se/pdf/Tyreoideasjukdomar.pdf; 2011.

2. American Thyroid Association. ATA Hypothyroidism Booklet. http://new.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/Hypothyroidism-_web_booklet.pdf; 2003.

3. Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. Nucl Med Commun 2009;30:586-93.

4. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: Meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006;91:2592-2599.

5. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2256-71.

6. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. REVIEW: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4946-54.

7. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: A literature review and metaanalysis. Psychosomatics 2007;48:379-384.

8. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov, II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. Hormones (Athens) 2010;9:245-52.

9. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: A randomized controlled trial. Endocrine Research 2009;34:80-89.

10. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in

patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. European Journal of Endocrinology 2009;161:895-902.

11. Baillet J, Paillard J, Behar A. Effectiveness of various hormonal preparations in adults with hypothyroidism. Nouvelle Presse Medicale 1981;10:235-237.

12. Bindels AJ, Meinders AE. The serum concentrations of T3, T4 and TSH in evaluating replacement therapy in primary hypothyroidism. Neth J Med 1988;32:59-71.

13. Caron P, Camare R, Bennet A, Perret B, Hoff M, Louvet JP. A comparative study of lipid parameters in patients with hypothyroidism well controlled by thyroid extract or levothyroxine. Semaine des Hopitaux 1991;67:449-453.

14. Caron P, Couture E, Hoff M, Bennet A, Louvet JP. Treatment of primary hypothyroidism in adults: Desiccated thyroid versus L-thyroxine. Semaine des Hopitaux 1988;64:1777-1780.

15. Felt V, Nedvidkova J. A comparison of the treatment with L-thyroxine and with preparation of dried thyroid gland in patients with hypothyreosis. Vnitrni Lekarstvi 1982;28:1067-1073.

16. Górowski T, Puciłowska J, Wernic K. [Comparative effects of desiccated thyroid gland and sodium salt of L-thyroxine in the treatment of hypothyroidism]. In: Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland : 1960); 1989. p 768-70.

17. Jackson Cobb IMDWE. Why does anyone still use desiccated thyroid USP? American Journal of Medicine 1978;64:284-288.

18. Krenning EP, Docter R, Visser TJ, Hennemann G. Replacement therapy with L-thyroxine. Netherlands Journal of Medicine 1981;24:1-5.

19. Penny R, Frasier SD. Elevated serum concentrations of triiodothyronine in hypothyroid patients. Values for patients receiving USP thyroid. American Journal of Diseases of Children 1980;134:16-18.

20. Zgliczynska-Widlak J. [Treatment of hypothyroidism with L-thyroxin]. Endokrynol Pol 1992;43:298-307.