



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 12 februari 2018. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen 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 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). Närmare 450 000 personer i Sverige behandlades år 2016 med syntetiskt framställt T4 (Levaxin® eller Euthyrox®). Kombination av T4 med syntetiskt T3 (Liotyronin®) används i mindre utsträckning. Innan syntetiska preparat fanns tillgängliga behandlades patienter med frystorkat sköldkörtelhormon (sköldkörtelextrakt), vanligen från grisar. Sköldkörtelextrakt innehåller en kombination av T4 och T3-hormon. Målet med behandlingen är symtomfrihet och normaliserade hormonvärden.

Fråga:

Vad finns det för studier som undersöker skillnader mellan kombinationsbehandling (tyroxin, T4, och trijodtyronin, T3) och monoterapi (tyroxin, T4) för patienter med hypotyreos?

Vad finns det för studier som undersöker skillnader mellan behandling med syntetiska sköldkörtelhormoner och sköldkörtelextrakt för patienter med hypotyreos?

Sammanfattning

Kombinationsterapi

Upplysningstjänsten har identifierat sex systematiska översikter som jämför behandling med en kombination av syntetiskt trijodtyronin (T3) och syntetiskt tyroxin (T4) med behandling med syntetiskt T4 enbart. Vidare har vi identifierat sex randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade efter 2009.



Sammantaget finns det randomiserade kontrollerade studier som ännu inte systematiskt granskats och vägts samman med tidigare publicerade studier på området. Författarna till de systematiska översikter som identifierats drar slutsatsen att behandling med enbart T4 bör vara förstahandsalternativ.

Sköldkörtelextrakt

Upplysningstjänsten har identifierat en randomiserad kontrollerad studie där behandling med syntetiskt T4 jämförts med behandling med sköldkörtelextrakt.

Upplysningstjänsten har även identifierat elva studier där patienter som behandlats med sköldkörtelextrakt fått byta till syntetiskt T4.

Sammantaget drar författarna i RCT-studien slutsatsen att man inte kan påvisa någon skillnad mellan grupperna avseende livskvalitet eller biverkningar, men att flera av deltagarna föredrog sköldkörtelextraktbehandlingen framför den syntetiska.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Hypotyreos beror på att sköldkörteln bildar och frisätter för lite ämnesomsättningshormon (tyroxin, T4, och trijodtyronin, T3 är de viktigaste). Förekomsten av hypotyreos ökar med stigande ålder och är vanligare hos kvinnor än män. Hypotyreos utvecklas ofta långsamt, ibland under loppet av flera år. Vanliga symtom är trötthet, tanketröghet, frusenhet, torr hud, håravfall, svullnadstendens, muskelvärk, ledvärk och förstoppning.

När man behandlas för hypotyreos följer läkaren vanligen kliniska symtom samt koncentrationer av sköldkörtelhormoner i serum, T3, T4, och tyreoida-stimulerande hormon (TSH) [1]. TSH är ett hormon som hjärnan skickar som signal till sköldkörteln för att öka produktionen av sköldkörtelhormoner. Målet med behandlingen är symtomfrihet och normaliserade hormonvärden. Eftersom kroppen omvandlar T4 till T3, så går det i de många fall bra att behandla med enbart T4 [1].

T3 är svårare att dosera än T4, bland annat på grund av sin snabba nedbrytning i kroppen. Halveringstiden är cirka 24 timmar, jämfört med T4:s halveringstid på cirka en vecka. Dosering av T3 en gång om dagen medför betydande variationer i blodkoncentrationer över dygnet. Kostnaden för 100 tabletter Levaxin (T4) i olika styrka, är 75 kronor och motsvarande antal tabletter Liothyronin (T3), i 20µg styrka, kostar 229 kronor.

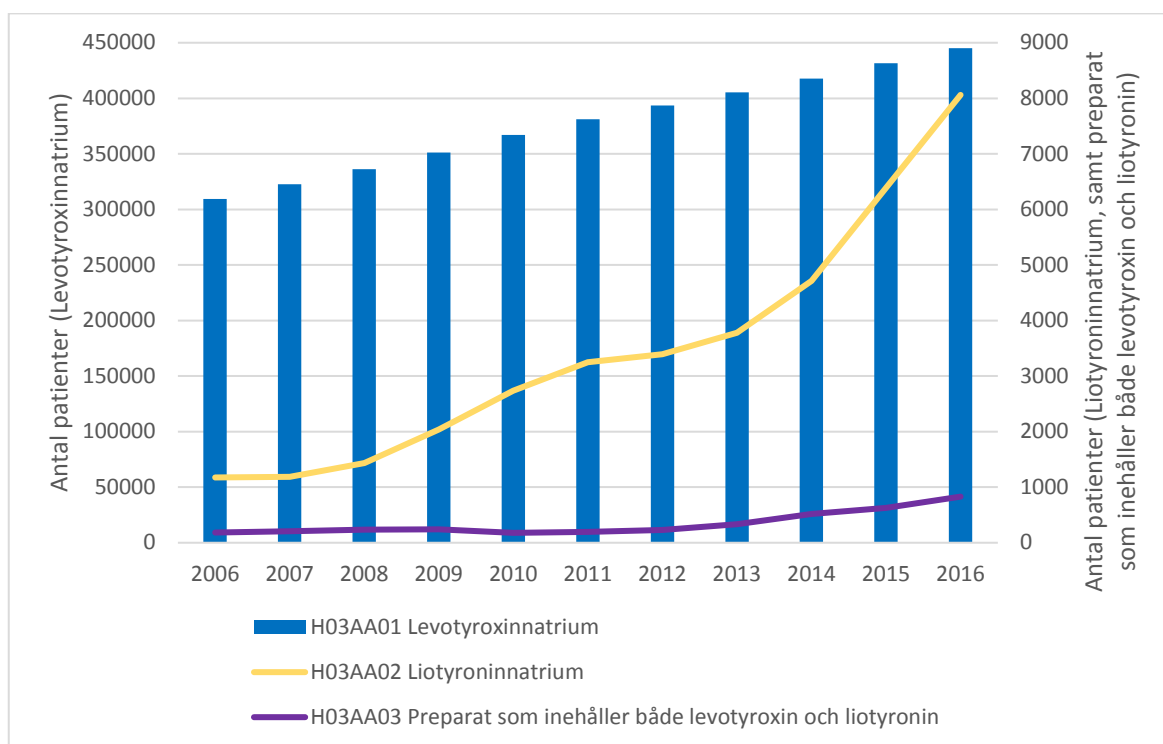
Det har diskuterats om sköldkörtelextrakt från grisar (som innehåller både T4 och T3) skulle ha fördelar jämfört med behandling med syntetiskt T4. Det finns sådana läkemedel på den internationella marknaden. Inget av dem är godkända av Läkemedelsverket, men några kan förskrivas på licens.

I Läkemedelsboken står följande om behandling med T4, T3 och sköldkörtelextrakt:

”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 och bör undvikas.” [1]

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas behandlades under 2016 i Sverige 445 035 personer med syntetiskt framställt T4 (ATC kod H03AA01), 8 061 med syntetiskt T3 (ATC kod H03AA02) och 830 patienter med preparat som innehåller kombination av T4 och T3 (ATC kod H03AA03) [2]. Figur 1 visar antal patienter som får läkemedel med dessa tre olika ATC koder utskrivna mellan 2016 och 2016.



Figur 1 Antal patienter som får läkemedel med sköldkörtelhormoner mellan 2006 och 2016 enligt socialstyrelsens statistikdatabas. Uppgifter hämtade 2018-01-08.

Det finns flera internationella riktlinjer om behandling av hypotyreos och en systematisk översikt från 2015 har sammanställt dessa [3]. Totalt identifieras 13 riktlinjer, varav 8 gäller vuxna personer.

Avgränsningar

Upplysningstjänsten har gjort sökningar i databaserna PubMed, Embase, Cochrane Library, DARE, NHS EED samt HTA database. Vi har inte inkluderat studier som enbart avser patienter med subklinisk hypotyreos eller medfödd hypotyreos. För frågan om kombinationsbehandling med T3 och T4 i jämförelse med behandling med enbart T4 har upplysningstjänsten enbart inkluderat systematiska översikter eller randomiserade kontrollerade studier. För frågan gällande sköldkörtelextrakt har även andra typer av studier inkluderats. För mer information se avsnittet Litteratursökning

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning i december 2017 genererade 1 510 träffar. Upplysningstjänstens tidigare litteratursökning från 2012 genererade 576 träffar. Samtliga 2 086 artikelsammanfattningar lästes. Av dessa har 24 från uppdateringssökningen och 39 från originalsökningen bedömts kunna vara



relevanta och har lästs i fulltext. I svaret ingår 12 studier som behandlar kombinationsterapi och 12 studier som undersöker behandling med sköldkörtelextrakt.

De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av studiedesign (se Avgränsningar) eller för att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi inte bedömt kvaliteten på varken översikterna eller de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

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

Upplysningstjänsten har identifierat sex systematiska översikter som jämför behandling med en kombination av syntetiskt T3 och T4 och behandling med enbart syntetiskt T4. Vidare identifierades sex randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade efter 2009.

I Clinical Evidence av Brite Nygaard [5] sammanställs systematiska översikter samt RCT-studier för två frågeställningar:

- 1) Vad är effekten av olika behandlingar med sköldkörtelhormon vid hypotyreos
- 2) Vad är effekten av olika behandlingar med sköldkörtelhormon vid subklinisk hypotyreos?

Enbart studierna och slutsatserna som återfinnes i relation till frågan om kombinationsbehandling finns sammanfattade i Tabell 1. I denna översikt redovisas inte sökstrategier och enbart en person granskar abstrakt och heltexter. Vidare framgår det inte ifall RCT:er och översikter kvalitetsgranskats och i så fall hur detta gjorts. Författarna presenterar inte några egna metaanalyser utan redogör för resultaten i de identifierade översikterna. I denna sammanställning lyfter man översikterna av Joffe et al [6] samt den av Grozinsky-Glasberg [7], men har inte med den senare översikten av Ma och medarbetare [8].

I översikten av Ma och medarbetare från 2009 inkluderas tio RCT:er (Tabell 1) [8]. Jämfört med översikten av Grozinsky-Glasberg från 2006 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 har utförts och man undersöker studiernas heterogenitet. Man summerar åtta punkter i slutsatsen som framhåller brister i kvalitet i de ingående studierna, bland annat att studierna är heterogena och att flera har inkluderat få patienter (enbart tre studier har fler än 50 patienter). Andra brister som påtalas i originalstudierna är att olika T4-T3 kombinationer används och att det skiljer sig hur många gånger dagligen T3 tagits samt att studierna har olika långa



behandlingsperioder (mellan fem veckor och fyra månader). Avslutningsvis framgår det 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 har fler än 50 patienter [7]. 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 medarbetare och någon publikation går inte att återfinna i vare sig i Pubmed eller i EMBASE¹. 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 heterogenitet, 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 återfunnit ytterligare tre äldre översiktsartiklar på ämnet [6,9,10]. I en av dessa har även en metaanalys genomfört [6]. Dessa tre artiklar saknar tydlig metodbeskrivning avseende litteratursökning och granskningsprocess.

Upplysningstjänsten identifierade även en systematisk översikt som sammanställer riktlinjer för denna frågeställning [3] och vissa av dessa riktlinjer som exempelvis riktlinjen som är framtagen av The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement bygger enligt författarna på en systematisk litteraturoversikt [4].

Vi har även sökt efter RCT:er publicerade 2009 eller senare och har identifierat sex stycken (Tabell 2).

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.



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

Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Nygaard B (2013) Clinical evidence [5]		
2 systematiska översikter 3 RCT studier som publicerats efter översikterna	Patienter med hypotyreos	sjukdomssymtom livskvalitet kognitiv förmåga hjärtfunktion
Författarnas slutsatser: "We found no evidence from RCTs that levothyroxine plus liothyronine improves symptoms compared with levothyroxine alone."		
Ma et al (2009) Kina [8]		
10 RCT	Patienter med hypotyreos	Serumnivåer av tyreoideahormon livskvalitet kognitiv förmåga humör sjukdomssymtom kliniska variabler
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 (2006) Israel [7]		
11 RCT	Patienter med hypotyreos	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."		



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

Population/ Design	Intervention/ Kontroll	Behandlingstid/Utfallsmått
Kaminski et al (2016) Australien [11]		
32 patienter med primär hypotyreos	Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3)	8 veckor i varje behandlingsarm
Överkorsningsprövning	Behandling med enbart tyroxin (T4).	Serumnivåer av tyreoidhormon Blodfetter Vikt EKG Blodsocker Livskvalitet.
Författarnas slutsatser: "The combination therapy yielded significantly lower free T4 levels, with no changes in TSH or T3 levels. More patients on LT4/T3 had elevated T3 levels, with no significant alterations in the evaluated outcomes."		
Carle A et al (2016) Danmark (abstract for oral presentation)[12]		
44 patienter med primär hypotyreos	Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3)	DIO2 och MCT10 genpolymorfier i relation till behandlingspreferens.
Överkorsningsprövning 3 månader i varje behandlingsarm-	Behandling med enbart tyroxin (T4).	
Författarnas slutsatser: "27 out of 45 patients (60%) preferred the combination therapy. Patients with a gene polymorphism in rs225014 (DIO2, Thr92Ala) and/or rs17606253 (MCT10) (n = 26) preferred the combined treatment more often than patients who had no such polymorphisms."		
Schmidt et al (2013) Danmark (Samma studie som [13] men andra utfallsmått i denna publikation) [14]		
26 patienter med primär hypotyreos	Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3)	Leverfunktion Hjärtats funktion Kollagen produktion i benvävnad.
Överkorsningsprövning 12 veckor i varje behandlingsarm.	Behandling med enbart tyroxin (T4).	
Författarnas slutsatser: "T4/T3 combination therapy in hypothyroidism seems to have more metabolic effects than the T4 monotherapy."		



Fadeyev et al (2010) Ryssland [15]		
36 patienter med obehandlad hypotyreos	Behandling med enbart tyroxin (T4) (n=20) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3) (n=16).	6 månader Serumnivåer av tyreoidhormon 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 (2009) Iran [16]		
71 patienter med hypotyreos	Behandling med enbart tyroxin (T4) (n=35) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3) (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 (2009) Danmark [13]		
59 patienter med hypotyreos Överkorsningsprövning 12 veckor i varje behandlingsarm.	Behandling med enbart tyroxin (T4) Behandling med kombination av tyroxin och trijodtyronin (T4+T3).	Livskvalitet Depression Patienternas behandlingspreferens.
Författarnas slutsatser: "When comparing scores of QOL and depression on T4 monotherapy versus T4/T3 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."		



Studier som jämför sköldkörtelextrakt med syntetiskt T4

Upplysningstjänsten har inte funnit några systematiska översikter där man jämfört syntetiskt T4 med sköldkörtelextrakt. Vi har dock identifierat en RCT (Tabell 3) från 2013 [17] samt elva studier där patienter som behandlats med sköldkörtelextrakt fått byta till syntetiskt T4 (Tabell 4).

Randomiserade kontrollerade studier

Den identifierade studien är från 2013 och inkluderar 78 patienter varav 8 avbryter innan studien är slut [17]. De som fullföljer studien genomgår två behandlingsperioder, en där de erhåller sköldkörtelextrakt och en där de får syntetiskt thyroxin, utan att själva veta vilken medicin de erhåller. Fördelen med ett sådant upplägg är att patienterna blir sin egen kontroll. Efter behandlingsperiodens slut får deltagarna, svara på om de föredrog den första eller andra behandlingen, fortfarande ovetandes om vilken av behandlingarna de erhållit. Inga statistiskt signifikanta skillnader ses i någon av de primära utfallsmåtten. Inga biverkningar rapporteras för någon av de två behandlingarna. De enda skillnader som påvisas i studien är att fler deltagare föredrar den behandling som de i efterhand fick veta var sköldkörtelextrakt före syntetiska preparat och att sköldkörtelextrakt var förknippat med större viktnedgång.

Övriga studier

En observationsstudie från 2013 av Pepper och medarbetare har identifierats [18]. I denna studie lät man personer med kvarvarande symtom vid stabil behandling övergå till behandling med sköldkörtelextrakt och följde upp deras symtom.

I majoriteten av de övriga tio studierna har man undersökt förändringar i kliniska symtom och/eller hormonnivåer. En studie på tjeckiska har inte kunnat läsas i fulltext, utan bara värderats utifrån ett abstrakt på engelska [19], övriga artiklar har lästs i fulltext. Samtliga har flertalet svagheter i design och utförande. Majoriteten av studierna inkluderar färre än 20 patienter. Man redovisar inte hur man valt ut patienterna.

Vidare har studierna upplägget att forskarna mäter hormonnivåer i serum för patienter som erhåller sköldkörtelextrakt, därefter låter de patienterna övergå till att ta tyroxin och mäter på nytt hormonnivåerna. 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 (ickeblindade) 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 ha påverkats.



Tabell 3. Identifierad RCT som jämför sköldkörtelextrakt med syntetiskt T4

Population Design	Intervention/ Kontroll	Utfallsmått
Hoang TD et al (2013) USA [17]		
78 patienter med primär hypotyreos (Dropout 8 patienter) Randomiserad dubbelblindad Överkursningsprövning.	Sköldkörtelextrakt/ Syntetiskt tyroxin (T4) Behandling i 16 veckor, i vardera grupp.	General Health Questionnaire (GHQ-12) Neuropsykologiska symtom Serumnivåer av fritt T4, totalt T3 samt TSH Vikt, puls och blodtryck.
<p>Författarnas slutsatser:</p> <p>“DTE therapy did not result in a significant improvement in quality of life; however, DTE caused modest weight loss and nearly half (48.6%) of the study patients expressed preference for DTE over L-T4. DTE therapy may be relevant for some hypothyroid patients.”</p>		

Tabell 4. Övriga identifierade studier som jämför sköldkörtelextrakt med syntetiskt T4

Studiedesign Språk Behandling (antal)	Behandling	Utfallsmått
Pepper GM et al (2014) USA [18]		
Observationsstudie Engelska 154 patienter (av 450) med kvarvarande symtom vid behandling med syntetiska hormoner övergår till sköldkörtelextrakt.	Sköldkörtelextrakt, Armour Thyroid (AT).	Femskaligt skattningsformulär (Satisfaction Rating Scale) Serumnivåer av T4, T3 samt TSH.
<p>Författarnas slutsatser:</p> <p>“AT treatment was preferred over LT4 replacement therapy by 78% of patients with hypothyroidism in the sub-group with persistent subjective complaints while on T4-only therapy. No serious adverse events were noted while on AT treatment including 30 subjects aged 65 yrs or older. AT could be a reasonable alternative choice for treating this sub-group of patients with hypothyroidism.”</p>		
Zgliczynska-Widlak J et al (1992) Polen [20]		
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 veckor uppehåll över till behandling med tyroxin.	EKG Serumkolesterol Serumnivåer av T4, T3 samt TSH Livskvalitet, humör klinisk bild.



Studiedesign Språk Behandling (antal)	Behandling	Utfallsmått
<p>Författarnas slutsatser: "After the treatment with Thyroideum "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."</p>		
<p>Caron et al (1991) Frankrike [21]</p>		
<p>Observationsstudie Franska 34 patienter med perifier hypotyreos.</p>	<p>Behandlade i minst 3 månader med sköldkörtelextrakt Därefter behandling med T4 i tre månader.</p>	<p>Serumkolesterol Serumnivåer av T4, T3 samt TSH Klinisk bild.</p>
<p>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."</p>		
<p>Górowski T et al (1989) Polen [22]</p>		
<p>Observationsstudie Polska 20 patienter med hypotyreos.</p>	<p>Patienter tar initialt sköldkörtelextrakt i minst tre månader och går sedan över till behandling med tyroxin (T4) i minst en månad.</p>	<p>Serumnivåer av T4, T3 samt TSH.</p>
<p>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."</p>		
<p>Caron et al [23][21][20][6] (1988) Frankrike [23]</p>		
<p>Observationsstudie Franska 50 patienter med hypotyreos (bortfall: 8 patienter).</p>	<p>Behandlade i minst 3 månader med sköldkörtelextrakt Därefter behandling med tyroxin (T4) i 90 dagar.</p>	<p>Serumnivåer av T4, T3 samt TSH.</p>
<p>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."</p>		



Studiedesign Språk Behandling (antal)	Behandling	Utfallsmått
Bindels et al [24][22][21][7] (1988) Holland [24]		
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 (1982) Tjeckien (enbart abstrakt) [19]		
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 hypothyrosis. 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 (1981) Frankrike [25]		
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 (1981) Holland [26]		
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.



Studiedesign Språk Behandling (antal)	Behandling	Utfallsmått
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 (1980) [27]		
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 (1978) USA [28]		
Observationsstudie Engelska 40 patienter med hypotyreos.	Behandling med sköldkörtelextrakt ersätts med behandling med T4 i minst sex veckor.	Serumnivåer 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, Miriam Entesarian Matsson, Jessica Dagerhamn, Anders Norlund, Anna Roehring Florczyk och Jan Liliemark vid SBU.

Referenser

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken 2011–2012, Endokrinologi, Tyreoideasjukdomar. <http://www.lakemedelsboken.se/pdf/Tyreoideasjukdomar.pdf>; 2011.
2. Statistikdatabas för läkemedel, Uppgifter hämtade 2018-01-08, <http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>.



3. 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:E305-13.
4. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
5. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *BMJ Clin Evid* 2014;2014.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2256-71.
10. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, 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.
11. Kaminski J, Miasaki FY, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:562-572.
12. Carle A, Laurberg P, Steffensen R, Faber J, Nygaard B. Combination of DIO2 and MCT10 gene polymorphisms predicts the preference for T4+T3 therapy in hypothyroidism-a blinded randomized clinical study. *European Thyroid Journal* 2016;5:65-66.
13. 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.
14. Schmidt U, Nygaard B, Jensen E, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Peripheral markers of thyroid function: the effect of T4 monotherapy vs T4/T3 combination therapy in hypothyroid subjects in a randomized crossover study. *Endocrine connections* 2013;2:55-60.
15. 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* 2010;9:245-252.
16. 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.
 17. Hoang T, Olsen C, Mai V, Clyde P, Shakir M. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:1982-1990.
 18. Pepper GM, Casanova-Romero PY (2014) Conversion to Armour Thyroid from Levothyroxine Improved Patient Satisfaction in the Treatment of Hypothyroidism. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2(3): 1055.
 19. Felt V, Nedvidkova J. A comparison of the treatment with L-thyroxine and with preparation of dried thyroid gland in patients with hypothyreosis. *Vnitřní Lekarství* 1982;28:1067-1073.
 20. Zgliczynska-Widlak J. [Treatment of hypothyroidism with L-thyroxin]. *Endokrynol Pol* 1992;43:298-307.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Baillet J, Paillard J, Behar A. Effectiveness of various hormonal preparations in adults with hypothyroidism. *Nouvelle Presse Medicale* 1981;10:235-237.
 26. Krenning EP, Docter R, Visser TJ, Hennemann G. Replacement therapy with L-thyroxine. *Netherlands Journal of Medicine* 1981;24:1-5.
 27. 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.
 28. Jackson Cobb IMDWE. Why does anyone still use desiccated thyroid USP? *American Journal of Medicine* 1978;64:284-288.



Litteratursökning

Kombinationsterapi

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



PubMed via NLM 28 nov 2017		
Treatment of hypothyrosis		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Hypothyroidism"[Majr:NoExp] OR Hypothyroidisms [Title/Abstract] OR Hypothyroidism [Title/Abstract] OR hypothyreosis [Title/Abstract]	32375
Intervention:		
2.	"Thyroxine"[Mesh:NoExp] OR t4 [Title/Abstract] OR levothyroxine [Title/Abstract] OR L-thyroxine [Title/Abstract] OR "Triiodothyronine"[Mesh] OR Triiodothyronine [Title/Abstract] OR T3 [Title/Abstract] OR LIOTHYRONINE [Title/Abstract]	97584
Combined sets		
3.	1 AND 2	11931
Study types:		
4.	systematic [sb]	343765
5.	((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])	4880572
6.	4 OR 5	5065461
Limits:		
7.	"2012/10/01"[PDat]: "2017/12/30"[PDat]	5613126
8.	(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	4392586
Final	(3 AND 6 AND 7) NOT 8	881

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		
	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



Embase via embase.com 28 nov 2017		
Treatment of hypothyreosis		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'hypothyroidism'/mj OR hypothyroidisms:ab,ti OR hypothyroidism:ab,ti OR hypothyreosis:ab,ti	67886
Intervention:		
2.	'thyroxine'/de OR t4:ab,ti OR levothyroxine:ab,ti OR 'thyroxine':ab,ti OR 'liothyronine'/de OR triiodothyronine:ab,ti OR t3:ab,ti OR liothyronine:ab,ti	136882
Combined sets		
3.	1 AND 2	23468
Study types:		
4.	'systematic review'/exp	149006
5.	'clinical trial'/exp	1264 708
6.	4 OR 5	1384 698
Limits:		
7.	[embase]/lim AND [2010-2017]/py	8863903
Final	3 AND 6 AND 7	550

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 search to the EMBASE database and does not include the MEDLINE database; py = Publication years

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 CDRS:3 DARE:2 CENTRAL: 147



Cochrane via wiley 28 nov 2017		
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)	Skriv text..
Intervention:		
2.	MeSH descriptor: [Thyroid Hormones] explode all trees or t4:ti,ab,kw or levothyroxine:ti,ab,kw or L-thyroxine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) OR Triiodothyronine:ti,ab,kw or T3:ti,ab,kw or "liothyronine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6116
Combined sets		
3.	1 AND 2	572
Final	3 AND Publication Year from 2010 to 2017	253 CDSR: 6 DARE:1 CENTRAL: 244 HTA: 1 EED: 1

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”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Sköldkörtelextrakt

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 28 nov 2017		
Treatment of hypothyreosis with thyroidextract		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Hypothyroidism"[Majr:NoExp] OR Hypothyroidisms [Title/Abstract] OR Hypothyroidism [Title/Abstract] OR hypothyreosis [Title/Abstract]	32375
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]	946
Limits:		
3.	"2012/10/01"[PDat] : "2017/12/30"[PDat]	5613126
4.	(animals [MeSH] NOT humans [MeSH])	4392586
Final	(1 AND 2 AND 3) NOT 4	10

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 via embase.com 28 nov 2017		
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	67886
Intervention:		
2.	'thyroid extract'/mj OR 'desiccated thyroid':ab,ti OR 'thyroid extract':ab,ti OR 'naturalm thyroid':ab,ti OR 'thyroid usp':ab,ti OR 'armour thyroid':ab,ti OR 'porcine thyroid':ab,ti OR 'usp thyroid':ab,ti	1253
Limits		
3.	[embase]/lim AND [2010-2017]/py	8863903
Study types:		
Final	1 AND 2 AND 3	28

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 search 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 via wiley 28 nov 2017		
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)	1250
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)	11
Final	1 AND 2	4 CDSR:1 CENTRAL:3

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”