



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Pääsihteeri Jaana Leipälä
Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto/STM
PL 33
00023 Valtioneuvosto

Vastaus Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston selvityspyyntöön

Asia: Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuus

Viite: Pääsihteeri Jaana Leipälän selvityspyyntö 22.12.2014

Tausta

Suomen endokrinologiyhdistys on pyytänyt Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolta lausuntoa

1. Käänteis-T3:n (reverse T3, rT3) määrittämisestä kilpirauhasen vajaatoiminnan (hypotyreoosin) diagnostiikassa ja
2. Synteettisestä trijodityroniinista (T3, kauppanimet Liothyronin ja Thybon) kilpirauhasen vajaatoiminnan yksinomaisena hoitona (monoterapiana).

STM:n Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston pääsihteeri Jaana Leipälä pyysi 22.12.2014 THL/Finohtaa selvittämään 21.1.2015 mennessä näiden tutkimusten ja hoitojen vaikuttavuutta kirjallisuuskatsauksella. Joululomien vuoksi pyyntö saatiin vasta 7.1.2015 ja Finohta pyysi katsaustyöhön lisää aikaa 26.1.2015 asti.

Palveluvalikoimaneuvosto esitti kysymykset PICO-muodossa (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) ja keskustelussa katsausten kysymykset tarkennettiin lopulliseen muotoon seuraavasti:

1. Käänteis-T3 hypotyreoosin diagnostiikassa
P= Potilaat, joilla epäillään kilpirauhasen vajaatoimintaa (hypotyreoosia)
I = Seerumin käänteis-T3-määrittäminen
C= seerumin TSH- ja T4v-määrittäykset
O= Diagnoosin herkkyys ja spesifisyys
2. Synteettinen trijodityroniini (T3) hypotyreoosin yksinomaisena hoitona
P= Potilaat, joilla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
I = Synteettinen trijodityroniini (T3) yksinään
C= Synteettinen tyroksiini (T4) tai T4-T3-yhdistelmähoito
O= Kilpirauhasarvojen (seerumin T4, vapaa T4, T3 ja TSH) normaalistuminen; potilaille tärkeät tulokset (mm. elämänlaatu, väsymys, kipu, unettomuus)

Kirjallisuushaut ja kriittinen arviointi

Finohtan informaattikko Jaana Isojärvi teki kirjallisuushaut erikseen hoito- ja diagnostiikkakysymyksistä 9.1.2015 tietokannoista Centre for Reviews and Dissemination (sisältää tietokannat Health Technology Assessment, DARE ja NHS EED), Cochrane Database of Systematic Reviews ja Medline. Keskeisinä hakutermeinä olivat hypothyreosis ja triiodothyronine. Haku rajattiin kattamaan systemaattiset katsaukset,



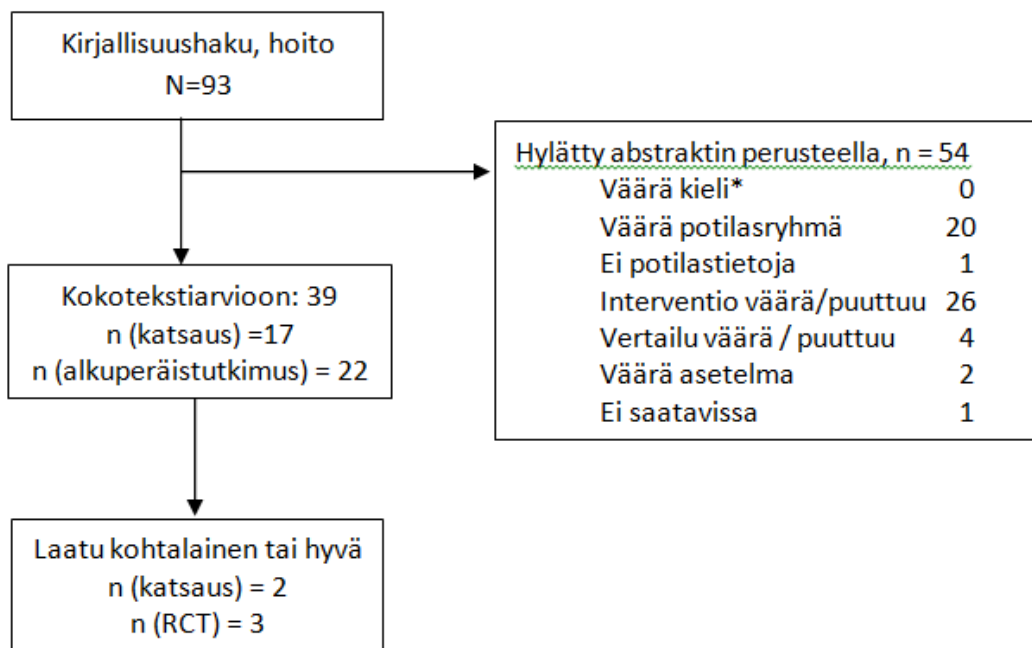
Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

terveydenhuollon menetelmien arviointiraportit ja satunnaistetut tutkimukset. Hakustrategiat on kuvattu liitteessä 1.

Kirjallisuushauilla saatiin kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 93 T3-hoitoa ja 21 rT3-diagnostiikkaa käsittelevää viitettä. Tapani Keränen (TK) ja Marjukka Mäkelä (MM) tarkastelivat hakuja toisistaan riippumatta. Ensimmäisellä karsintakierroksella hylättiin otsikkojen ja abstraktien perusteella väärää potilasryhmää, hoitoa tai tutkimusta käsittelevät julkaisut sekä ne, joissa ei ollut potilastietoja (kuvio 1). Mukaan toiselle kierrokselle otettiin viitteet, joita ainakin toinen tutkija oli ehdottanut mukaan.

Toisella kierroksella TK ja MM arvioivat tarkasteltavat artikkelit CASPin julkaisemien, systemaattisia katsauksia ja diagnostiikkaa koskevien tarkistuslistojen mukaan (1, 2). Hoitoa koskevasta hausta otettiin artikkeleita kokotekstiarvioon 39 ja diagnostiikkahausta 3.



Kuvio 1. Kirjallisuushaku T3-hoidon vaikuttavuudesta.

* Muu kuin suomi tai englanti

T3-hoidosta oli julkaistu 22 alkuperäistutkimusta, 13 systemaattista katsausta, kolme hoitosuosittelua ja yksi HTA-raportti. Nopean aikataulun takia valittiin yhteenvedon pohjaksi vuonna tuorein kirjallisuuskatsauksiin perustuva, yhdysvaltalainen hoitosuositus aiheesta (3). Tämän Jonklaasin ym. katsauksen laatu on CASPin kriteerien (1) mukaan kohtalainen: Hoitosuosituksen aihe oli tarkoin määritelty, käytettyjen tutkimusten asetelmat olivat laadukkaita ja mukaan otettujen tutkimusten laatu oli arvioitu. Hakustrategioita ja artikkelien valintatapoja ei sen sijaan ollut kuvattu. Katsauksessa oli kaikkiaan 64 PICO-kysymystä, joista useat vastasivat Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston esittämiä kysymyksiä.



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Hoitosuosituksen tietoja täydennettiin tarpeen mukaan muista 2010 tai myöhemmin julkaistuista katsauspohjaisista töistä, joiden laatua ei erikseen arvioitu. Näistä viisi oli systemaattisia katsauksia (4-8) kaksi hoitosuositusta (9, 10) ja yksi oli HTA-raportti (11). Satunnaistetut alkuperäistutkimukset hyväksyttiin mukaan vuodesta 2000 alkaen; niitä oli tehty 20 ja kahdesta oli mukana kaksi julkaisua kummastakin. Alkuperäistutkimuksissa oli mukana yhteensä 1685 potilasta. Katsauspohjaisten julkaisujen ja alkuperäistutkimusten viitetiedot ovat mukana tässä raportissa.

Diagnostisen kysymyksen osalta ei toisella kierroksella hyväksytty mukaan yhtään tutkimusta. Siksi valittiin vastausten perustaksi tuorein hoitohaussa löydetty HTA-raportti (11). Tämän Thompsonin ym. katsauksen laatu on CASPin kriteerien (2) mukaan kohtalainen. Kuusi tutkimuskysymystä oli tarkoin määritelty. Hakustrategiat ja artikkelien laatuarvio oli tehty NHSScotlandin tavanomaisin menetelmin, joita raportissa ei tosin kuvata tarkemmin. Katsauksen yksi PICO vastasi Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston esittämää kysymystä.

1. Käänteis-T3 hypotyreoosin diagnostiikassa

Aiheesta ei löytynyt järjestelmällisiä katsauksia eikä alkuperäistutkimuksia. Skotlantilaisessa HTA-raportissa (11) oli tärkeimpänä lähteenä tähän kysymykseen käytetty Yhdysvaltain National Academy of Biochemistryn julkaisema katsaus (12), joka on arkistoitu eikä ollut saatavilla katsauksemme aikataulussa. Lisäksi käytimme Jonklaasin ym. (3) hoitosuosituksen mekanistisia taustatietoja ja diagnostisessa haussa löydettyä Goichotin ym. (13) tutkimusta kliinisten taustamuuttujien vaikutuksesta rT3-tasoihin. Goichotin kohorttitutkimuksen laatu oli CASPin kriteerien mukaan hyvä: Tutkimuskysymys oli selkeä ja kohortti poimittiin väestöstä satunnaisotantana; sekä riippumattomat muuttujat että tulostuuttajat mitattiin luotettavin menetelmin, sekoittavat tekijät arvioitiin ja seuranta oli kattava.

Sekä elimistön tuottama että lääkkeenä annettu tyroksiini (T4) muuttuu eri kudoksissa trijodityroniiniksi (T3) dejodinaasientsyymien (D1 tai D2) vaikutuksesta ja kolmas dejodinaasientsyymi D3 hajottaa T3:a. Useissa sairauksissa D3:n määrä kasvaa ja T3:n hajoaminen nopeutuu (3). On epäselvää, johtaako tämä todelliseen, kudoksissa ilmenevään hypotyreoosiin (3). D2-entsyymi katalysoi T4:n muuttumista käänteis-T3:ksi (rT3). rT3:lla ei itsellään ole suoraa hormonaalista vaikutusta, mutta se toimii kudoksissa T3:n kilpailevana estäjänä (1).

Seerumin T3-tason mittaus ei ole herkkä eikä spesifinen hypotyreoosin osoittamisessa, sillä hormonin puutteen aikana T4:n konversio T3:ksi tehostuu kudoksissa; T3-tasot pysyvät siten korkeina, kunnes vajaatoiminta on vaikea (11, 12).

T3-taso elimistössä laskee paaston ja aliravitsemuksen aikana. Goichot ym. (13) mittasivat vapaan T3:n (fT3) ja rT3:n tasoja satunnaisotoksena väestöstä valituilla 440:llä iäkkäällä (65-96 v) ranskalaisella, joista kahdeksalla oli kilpirauhasen vajaatoiminta ja kahdeksalla liikatoiminta; kaikkien ravitsemustasoa mitattiin 3 p ajan. Iän mukana fT3- taso laski ja rT3-taso nousi. Kohonneet rT3-tasot liittyivät ravinnon matalaan kalorimäärään. rT3- tason vaikuttivat iän ja ravitsemuksen ohella selvimmin hemoglobiini- ja kolesterolitaso. (13)

Yhteenvetona kysymyksen 1 vastaukseksi voidaan todeta, että seerumin T3- tai rT3-mittaukset eivät ole luotettavia osoittamaan kilpirauhasen vajaatoimintaa.

2. Synteettinen trijodityroniini (T3) hypotyreoosin yksinomaisena hoitona

Kirjallisuushaun perusteella löydettyistä T3-hoitoa koskevista kliinisistä tutkimuksista 17:ssä verrattiin T4 hoitoa T4 – T3 yhdistelmähoitoon (14-28). Julkaisujen perusteella tehtyjen systemaattisten katsausten (7, 29) ja hoitosuositusten (3, 5, 10) johtopäätöksiä on, että näyttöä T3-T4-yhdistelmähoidon eduista



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

pelkkään T4-hoitoon nähden ei ole. T4 ja T4-T3-yhdistelmähoiton haitat eivät eroa toisistaan. Hoitosuosituksen mukaan yhdistelmähoitoa ei tule käyttää rutiininomaisesti eikä potilailla, joilla esiintyy hypotyreoosiin viittaavia subjektiivisia oireita, mutta TSH on viitealueella (3, 5, 10).

Celin ym. julkaisut (30-32) ovat ainoat satunnaistetut kaksoissokkotutkimukset, jossa T3-hoitoa on verrattu T4-hoitoon. Tutkimukseen osallistui 14 aikuispotilasta, jotka käyttivät hypotyreoosiin T4-hoitoa. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan joko T4-hoitoa entisellä annoksella tai T3-hoitoa annoksella, joka oli 1/3 T4-annoksesta. Tutkimuslääkkeet otettiin kolme kertaa vuorokaudessa ja sokkoutuksen ylläpitämiseksi käytettiin myös lumetabletteja. Sokkouttamaton tutkija sääti annoksia ennalta sovitun TSH-tason saavuttamiseksi. Kun tutkittavan TSH oli ollut tavoitetasolla vähintään 30 päivän ajan, potilas tuli sairaalaan TSH-, T3- ja T4-määrittämisiksi sekä TRH-rasituskoetta varten. Tämän jälkeen seurasi toinen vastaavan kaltainen hoitajakso toisella lääkityksellä. Kyseessä oli siis vaihtovuoroinen koeasetelma ilman wash-out jaksoa tutkimusjaksojen välillä. T4- ja T3-hoidolla saavutettiin samankaltaiset löydökset TSH-pitoisuuksissa sekä TRH-rasituksessa (30, 32). Kolmannessa julkaisussa verrattiin T4- ja T3-hoitojen metabolisia vaikutuksia (31). Tässä tutkimuksessa oli ilmeisesti mukana joitakin potilaita, jotka eivät osallistuneet edellä mainittuun tutkimukseen (30, 32). T3- jakson aikana tutkittavien paino ja kokonaiskolesterolitase olivat tilastollisesti merkittävästi matalampia kuin T4 jakson aikana (21). Vakavia haittatapahtumia ei esiintynyt kummallakaan tutkimushoidolla, ei myöskään hyper- tai hypotyreoosin oireita. Tutkimushoidon keskeyttämisistä haittojen takia ei tapahtunut (32). Celin työryhmän tutkimusten pääasiallisena heikkoutena on pieni otoskoko ja se, että T4:n pitkän puoliintumisajan (n. yksi viikko) takia ei T4:n itsenäistä vaikutusta voida sulkea pois T3:a toisella hoitajaksoilla saaneilla.

Kahdessa tutkimuksessa (29, 33) T3-hoitoa annettiin yksinään 2 viikon ajan kilpirauhassyöpäleikkauksen jälkeen T4-hoidon vieroitusvaiheessa, jolloin T4-hoito pitää lopettaa postoperatiivisia tutkimuksia varten. Näiden tutkimusten perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä T3-hoidon tehosta tai turvallisuudesta hypotyreoosin pitkäaikaishoidossa. Tuoreen yhdysvaltalaisen hoitosuosituksen (3) johtopäätös on, että T3-hoitoa ei tule käyttää yksinään hypotyreoosin eikä ns. matalan T3:n oireyhtymässä. Hoitosuositus toteaa myös, että T3:lla ei tule hoitaa eutyreoottisten potilaiden depressiota tai ylipainoa.

Yhteenvetona kysymyksen 2 vastaukseksi voidaan kirjallisuuden perusteella sanoa, että näyttöä yksinomaisen T3-hoidon tai T3-T4-yhdistelmähoiton eduista pelkkään T4-hoitoon verrattuna ei ole. Tieto yksinomaisen T3-hoidon haitoista on hyvin vähäistä. T4:n käyttöä puoltaa se, että annostelu on harvempi ja vaikutus tasaisempi kuin T3:n.

Marjukka Mäkelä
Tutkimusprofessori, LKT, M.Sc.(ClinEpi)
THL/JAVA/Finohta

Tapani Keränen
Yli lääkäri, LKT, dosentti
THL/JAVA/Finohta

Tiedoksi: Yksikön päällikkö Ritva Salmi, THL/JARO/JAVA
Osastopäällikkö Markku Pekurinen, THL/JARO
Finohtan tiimivetäjä Niina Kovanen, THL/JARO/JAVA



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Lähteet:

1. Critical appraisal skills programme (CASP) systematic review checklist 31.05.13. Osoitteessa http://media.wix.com/ugd/dded87_37491d0241aa448a8f3d4ae17c869472.pdf, noudettu 19.1.2015.
2. Critical appraisal skills programme (CASP) diagnostic test study checklist 31.05.13. Osoitteessa http://media.wix.com/ugd/dded87_5acb4e1a7e77977406d645a6e5eff0b4.pdf, noudettu 19.1.2015
3. 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 Dec;24(12):1670-751.
4. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *Clinical Evidence*. 2014.
5. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: Toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2256-71.
6. McDermott MT. Does combination T4 and T3 therapy make sense? *Endocr Pract*. 2012 Sep-Oct;18(5):750-7.
7. Okosieme OE. Thyroid hormone replacement: Current status and challenges. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Oct;12(15):2315-28.
8. Nygaard B. Hypothyroidism (primary). *Clinical Evidence*. 2010.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association. *Thyroid*. 2012 Dec;22(12):1200-35.
10. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):55-71.
11. Thompson L. Technologies scoping report 22: In the context of hypothyroidism, what is the evidence for the effectiveness of diagnostic tests and thyroid hormone replacement therapies? Glasgow: Quality Improvement Scotland (NHS QIS); 2014.
12. The National academy of clinical biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease. 2002. Osoitteessa www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/Archived%20and%20Historical/ThyroidArchived2010.pdf#page=1. Arkistoitu, ei noudettavissa, tiedot perustuvat viitteen 11 tietoihin.
13. Goichot B, Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A, Sapin R. Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly. interest of reverse triiodothyronine assessment. *Eur J Endocrinol*. 1994 Mar;130(3):244-52.
14. 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. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):895-902.



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

15. Valizadeh M, SeyyedMajidi 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. *Endocr Res.* 2009;34(3):80-9.
16. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Apr;115(4):261-7.
17. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4115-22.
18. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, et al. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6296-9.
19. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones.* 2005 Apr;4(2):101-7.
20. EscobarMorreale HF, BotellaCarretero JI, GomezBueno M, Galan JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: A randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med.* 2005 Mar;142(6):412-24.
21. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: Effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocrine practice.* 2005 Jul;11(4):223-33.
22. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: Results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):805-12.
23. Tellez TR. [Critical appraisal: Combined T3 and T4 replacement therapy is not better than replacement with T4 alone]. *Rev Med Chil.* 2005 Sep;133(9):1116-9.
24. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jun;60(6):750-7.
25. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):1055-60.
26. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Dec 10;290(22):2952-8.
27. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

with hypothyroidism? results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4551-5.

28. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: A randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4543-50.

29. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: A randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Dec;67(6):839-44.

30. Yavuz S, Linderman JD, Smith S, Zhao X, Pucino F, Celi FS. The dynamic pituitary response to escalating-dose TRH stimulation test in hypothyroid patients treated with liothyronine or levothyroxine replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E862-6.

31. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3466-74.

32. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: A randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 May;72(5):709-15.

33. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010 Feb;20(2):173-9.



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Liite 1

Kirjallisuushakujen kuvaus: Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuus

Finohtan informaattikko Jaana Isojärvi teki kirjallisuushaut erikseen hoito- ja diagnostiikkakysymyksistä 9.1.2015 tietokannoista Centre for Reviews and Dissemination (sisältää tietokannat Health Technology Assessment, DARE ja NHS EED), Cochrane Database of Systematic Reviews ja Medline. Keskeisinä hakutermeinä olivat hypothyreosis ja triiodothyronine. Haku rajattiin kattamaan systemaattiset katsaukset, terveydenhuollon menetelmien arviointiraportit ja satunnaistetut tutkimukset.

Hauulla löytyi kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 93 T3-hoitoa ja 21 rT3-diagnostiikkaa käsittelevää viitettä.

Hakustrategiat

Trijodityroksiini T3 hypotyreoosin hoidossa 9.1.2015

Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED, HTA, DARE)

| Line | Search | Hits |
|------|--|------|
| 1 | MeSH DESCRIPTOR hypothyroidism EXPLODE ALL TREES | 35 |
| 2 | (hypothyroid*) | 81 |
| 3 | #1 OR #2 | 81 |
| 4 | (Liothyronine) | 2 |
| 5 | (thybon) | 0 |
| 6 | (triiodothyronine) | 21 |
| 7 | (T3) | 54 |
| 8 | MeSH DESCRIPTOR Triiodothyronine EXPLODE ALL TREES | 11 |
| 9 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 69 |
| 10 | #3 AND #9 | 9 |



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2014>

- 1 triiodothyronine.ti,ab,kw. (5)
- 2 T3.ti,ab. (6)
- 3 Liothyronine.ti,ab. (0)
- 4 thybon*.ti,ab. (0)
- 5 1 or 2 or 3 or 4 (10)
- 6 hypothyroidism.kw. (6)
- 7 hypothyroid*.ti. (5)
- 8 6 or 7 (8)
- 9 5 and 8 (0)

Cochrane Central Register of Controlled Trials <November 2014>

- 1 exp Hypothyroidism/ (289)
- 2 Triiodothyronine/ (511)
- 3 triiodothyronin*.ti,ab. (463)
- 4 T3.ti,ab. (2230)
- 5 Liothyronine.ti,ab. (30)
- 6 thybon*.ti,ab. (1)
- 7 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (2643)
- 8 1 and 7 (100)
- 9 limit 8 to yr="2000 - 2015" (56)

**Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>,
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>**

- 1 exp Hypothyroidism/ (29209)
- 2 Triiodothyronine/ (24100)
- 3 triiodothyronin*.ti,ab. (14402)
- 4 Liothyronine.ti,ab. (158)
- 5 thybon*.ti,ab. (1)
- 6 2 or 3 or 4 or 5 (28349)
- 7 1 and 6 (4454)
- 8 animals/ not (animals/ and humans/) (4006510)
- 9 7 not 8 (3046)
- 10 limit 9 to systematic reviews (16)
- 11 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (58196)
- 12 9 and 11 (5)
- 13 limit 9 to meta analysis (4)
- 14 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (63137)
- 15 9 and 14 (4)
- 16 limit 9 to randomized controlled trial (70)
- 17 (randomi* or rct*).ti,ab. (389546)
- 18 9 and 17 (63)
- 19 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 18 (100)
- 20 limit 19 to yr="2000 - 2015" (74)
- 21 remove duplicates from 20 (66)



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 08, 2015>

-
- 1 hypothyroid*.ti,ab. (1691)
 - 2 triiodothyronin*.ti,ab. (490)
 - 3 Liothyronine.ti,ab. (15)
 - 4 thybon*.ti,ab. (0)
 - 5 or/2-4 (501)
 - 6 1 and 5 (107)
 - 7 (animal* or mouse or mice* or pig or pigs or swine or rat or rats or monkey or monkeys).ti,ab. (143012)
 - 8 6 not 7 (86)
 - 9 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (12156)
 - 10 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (11243)
 - 11 (randomi* or rct*).ti,ab. (39434)
 - 12 8 and (9 or 10 or 11) (5)

NLM PubMed

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #9 | Search (#3 AND #7) Filters: Publication date from 2014/11/19 to 2015/01/09 | 2 |
| #8 | Search (#3 AND #7) | 5983 |
| #7 | Search (#4 OR #5 OR #6) | 28305 |
| #6 | Search triiodothyronine[MeSH Terms] | 23492 |
| #5 | Search triiodothyronine[Title/Abstract] | 14709 |
| #4 | Search (liothyronine[Title/Abstract] OR thybon[Title/Abstract]) | 173 |
| #3 | Search (#1 OR #2) | 39143 |
| #2 | Search hypothyroidism[MeSH Terms] | 28543 |
| #1 | Search hypothyroid*[Title/Abstract] | 27740 |



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

**Käänteis-T3 hypotyreoosin diagnostiikassa
8.1.2014**

Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED, HTA, DARE)

| Line | Search | Hits |
|------|---|------|
| 1 | (hypothyroid*) | 81 |
| 2 | MeSH DESCRIPTOR hypothyroidism EXPLODE ALL TREES | 35 |
| 3 | #1 OR #2 | 81 |
| 4 | (reverse NEAR3 T3) | 0 |
| 5 | (reverse T3) | 0 |
| 6 | (rT3) | 0 |
| 7 | (reverse NEAR3 triiodothyronine) | 0 |
| 8 | MeSH DESCRIPTOR Triiodothyronine, Reverse EXPLODE ALL TREES | 0 |
| 9 | (3* NEAR3 triiodothyronine) | 0 |
| 10 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 | 0 |
| 11 | #3 AND #10 | 0 |

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 2014>

-
- 1 (reverse adj3 T3).ti,ab. (0)
 - 2 (reverse adj3 triiodothyronine).ti,ab. (0)
 - 3 rt3.ti,ab. (0)
 - 4 (3* adj3 triiodothyronine).ti,ab. (0)
 - 5 Triiodothyronine Reverse.kw. (0)
 - 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (0)
 - 7 hypothyroid*.ti,ab,kw. (14)
 - 8 6 and 7 (0)



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 07, 2015>

- 1 hypothy*.ti,ab. (1716)
- 2 (reverse adj3 T3).ti,ab. (14)
- 3 (reverse adj3 triiodothyronine).ti,ab. (5)
- 4 rt3.ti,ab. (36)
- 5 (3* adj3 triiodothyronine).ti,ab. (88)
- 6 or/2-5 (130)
- 7 1 and 6 (19)
- 8 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (12121)
- 9 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (11211)
- 10 (randomi* or rct*).ti,ab. (39349)
- 11 7 and (8 or 9 or 10) (0)

**Ovid MEDLINE(R) <1946 to November Week 3 2014>,
Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 19, 2014>**

- 1 Thyroid Diseases/ (14855)
- 2 exp Hypothyroidism/ (29209)
- 3 hypothyroid*.ti,ab. (26372)
- 4 1 or 2 or 3 (50075)
- 5 (reverse adj3 T3).ti,ab. (924)
- 6 (reverse adj3 triiodothyronine).ti,ab. (669)
- 7 rt3.ti,ab. (1837)
- 8 (3* adj3 triiodothyronine).ti,ab. (2829)
- 9 Triiodothyronine, Reverse/ (1397)
- 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (5169)
- 11 4 and 10 (976)
- 12 animals/ not (animals/ and humans/) (4006510)
- 13 11 not 12 (609)
- 14 limit 13 to systematic reviews (1)
- 15 (systemat* adj2 review*).ti,ab. (58196)
- 16 13 and 15 (0)
- 17 limit 13 to meta analysis (0)
- 18 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab. (63137)
- 19 13 and 18 (1)
- 20 limit 13 to randomized controlled trial (17)
- 21 (randomi* or rct*).ti,ab. (389546)
- 22 13 and 21 (15)
- 23 20 or 22 (19)
- 24 14 or 16 or 17 or 19 or 23 (20)



Finohta / Mäkelä, Keränen

27.1.2015

NLM PubMed

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #13 | Search (#8 OR #12) | 1 |
| #12 | Search (#7 AND #11) | 1 |
| #11 | Search publisher[sb] | 471909 |
| #8 | Search (#3 AND #6) Filters: Publication date from 2014/11/19 to 2015/01/08 | 1 |
| #7 | Search (#3 AND #6) | 487 |
| #6 | Search (#4 OR #5) | 2820 |
| #5 | Search triiodothyronine, reverse[MeSH Terms] | 1370 |
| #4 | Search (reverse T3[Title/Abstract] OR reverse triiodothyronine[Title/Abstract] OR rt3[Title/Abstract]) | 2402 |
| #3 | Search (#1 OR #2) | 39143 |
| #2 | Search hypothyroid*[Title/Abstract] | 27740 |
| #1 | Search hypothyroidism[MeSH Terms] | 28543 |