

Effekt av torkat svinsköldkörtelextrakt vid hypothyreos – en systematisk översikt, förskrivning och hälsoekonomisk analys för Sverige 2017-2021

A Systematic Review of the Effects of Desiccated Thyroid Extract in Hypothyroidism, Prescription Patterns and Estimated Costs Sweden 2017-2021

- Lars Henning, Petros Nousios, Alexandra Snellman, Lars Breimer, Georg Lohse, Rolf Ahlzén, Louise Olsson, HTA-enheten Camtö

Följande personer har bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet

Klinisk effekt: Lars Henning, Lars Breimer, Alexandra Snellman, Georg Lohse

Läkemedelsstatistik: Petros Nousios fram till 2023-01-31, Louise Olsson

Hälsoekonomi: Petros Nousios fram till 2023-01-31

Etik: Rolf Ahlzén

Layout: Universitetstryckeriet, Örebro

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Extern granskning

Christos Karefylakis, överläkare, medicinkliniken US Örebro

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter. Ansvaret för den slutgiltiga utformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: lars.henning@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2023-09-29

Förkortningar

DTE	desiccated thyroid extract = torkat svinsköldkörtelextrakt
D2	enzym typ 2 deiodinase som omvandlar T4 till T3
D1 + D3	enzym som inaktiverar T3 till T2 eller T4 till rT3
ETA	European Thyroid Association
FDA	US Food and Drug Administration
FT4	fritt tetrajodtyronin (Tyroxin, T4) i blodbanan
FT3	fritt trijodtyronin (T3) i blodbanan
LT4	syntetiskt T4 i tablettform = Levotyroxin (Levaxin® i Sverige)
LT3	syntetiskt trijodtyronin i tablettform = Liothyronin
NDT	natural desiccated thyroid = samma betydelse som DTE (se ovan)
QoL	Quality of life
RCT	randomiserade kontrollerade studier
RoB	Risk of Bias
T4	T4 i sköldkörteln (för DTE i svinsköldkörteln)
T3	T3 i sköldkörteln (för DTE i svinsköldkörteln)
rT3	reverse T3 = inaktiverat form av T3
SBU	Statens Beredning för medicinsk och social utvärdering
TSH	tyroidea (sköldkörtel) stimulerande hormon
TSQ	thyroid symptom questionnaire
USP	United States Pharmacopeia

Innehåll

Abstract.....	5
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	6
Medicinsk faktaruta	7
Medicinhistorisk faktaruta.....	8
Kapitel 1: Systematisk litteraturoversikt klinisk effekt.....	10
Frågeställning	10
Selektion	12
Bedömning av risk för bias för inkluderade RCT.....	12
Analys	12
Pågående studier	12
Kapitel 2: Praxiskartläggning	23
Förskrivning av DTE-licensläkemedel i Sverige	23
Årsprevalens.....	25
Förskrivning av DTE via redovisning av volymstatistik (DDD).....	27
Kapitel 3: Kostnader kring förskrivning av DTE	29
Försäljning av DTE.....	29
Läkemedelskostnader och förmånssystemet.....	30
Organisatorisk hemvist och ägarform hos förskrivare av DTE-preparat.....	30
Diskussion	33
Sammanfattning	33
Referenser	34
Kapitel 4 Etiska aspekter	35
Kapitel 5: Sammanfattande diskussion	37
Referenser	38
Bilagor.....	39
Bilaga 1 Search strategy	39
Bilaga 2 Studier exkluderade på fulltextnivå, inklusive exklusionsorsak	41
Bilaga 3 Conflict of interest of the included studies.....	42
Bilaga 4 Conversion of laboratory outcomes of the included trials.....	43
Bilaga 5 Ongoing RCT registered at clinicaltrial.gov and ICTRP, searched 2023-02-20.....	44
Bilaga 6 Beviljade licenser per 100 000 invånare 2015-2021	45
Bilaga 7 Förpackningar per tusen invånare 2017-2021	46
Bilaga 8 Förpackningar per tusen kvinnor 2017-2021	47
Bilaga 9 Genomsnittligt enhetspris för DTE-preparat (olika styrkor) 2015-2021	48
Bilaga 10 Förmånskostnad per region 2017-2021	49
Bilaga 11 Förmånskostnad per 1000 invånare och region 2017-2021.....	50

Abstract

Background

Synthetic levothyroxine LT₄ has been standard treatment for hypothyroidism since the 1980s, but lately, prescription of DTE (desiccated thyroid extract) from pigs, containing both T₄ and T₃, has increased.

The aim of this systematic review was to assess the scientific literature on clinical effects and adverse events of DTE compared to LT₄.

Methods

PubMed, Cochrane Library, and Embase databases were searched by librarians at the Medical Library, Örebro University from January 1, 2000 until October 14, 2022. Both randomized controlled trials (RCT) for clinical efficacy, and observational trials for side effects of DTE were eligible. The PRISMA guidelines were followed for selection, the Cochrane Tool RoB II was used for risk of bias assessment, and a narrative analysis was carried out.

Results

Out of 338 initial hits, 2 RCT and 1 observational study were included. Both RCTs were double-blind, cross-over studies; one on DTE vs LT₄, the other compared DTE vs LT₄ and vs LT₃/LT₄. Primary outcomes were quality of life, memory and depression.

No differences between DTE vs LT₄ or LT₄/LT₃ treatment were reported. Both RCT had high risk of bias. One small case series included possible side effects of DTE and reported palpitations in 2/31 patients.

Conclusion

Two RCTs were identified and no data favouring DTE treatment compared to standard treatment with levothyroxine (LT₄) was found. There seems to be almost no data on side effects of DTE treatment.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Sedan 1980-talet är standardbehandling vid nedsatt produktion av ämnesomsättningshormon i sköldkörteln (hypotyreos) ersättning med syntetiskt framställt hormon (LT4) i tablettform. Under senare år har förskrivning av torkat extrakt av sköldkörtel (DTE) från svin ökat.

Syftet med detta projekt var därför att granska det vetenskapliga underlaget för behandling av underfunktion i sköldkörteln med svinsköldkörtelextrakt i jämförelse med sedvanliga tabletter med LT4.

Metod

Bibliotekarier vid Medicinska Biblioteket, Örebro Universitet eftersökte studier publicerade mellan 1 januari 2000 och 18 oktober 2022 i tre aktuella databaser. Två oberoende forskare valde ut relevanta studier som sedan granskades och resultaten sammanställdes.

Resultat

Två randomiserade studier som jämfört DTE med syntetiskt framställda sköldkörtelhormoner LT4 påträffades. Bägge studierna var skörsningsstudier vilket innebär att alla patienter som deltog i studien slumpades till att under en begränsad tid att få antingen DTE eller LT4, för att under nästa period korsa över till att få det andra preparatet.

De randomiserade studierna undersökte minne, nedstämdhet och livskvalité i början av studien och efter varje behandlingsperiod. Ingen av studierna rapporterade någon skillnad mellan DTE och sedvanlig behandling med LT4. Inga biverkningar rapporterades. Bägge studierna hade hög risk för snedvridna resultat.

En sammanställning av 31 patienter som behandlats med DTE rapporterade biverkningar i form av hjärtklappning hos två patienter.

Slutsats

I denna systematiska översikt av litteraturen från över 20 år påträffades inget vetenskapligt stöd för att torkad svinsköldkörtel från gris har bättre effekt än standardbehandling med syntetiskt framställda LT4-tabletter. Det saknas studier om risken för biverkningar med DTE-behandling.

Medicinsk faktaruta

Överläkaren Christos Karefylakis, Endokrinologi- och diabetessektionen, Universitetssjukhuset Örebro

Hypotyreos kännetecknas av brist på tyreoidhormon och är en endokrin folksjukdom. Den förekommer i alla åldrar och är cirka 4 gånger vanligare hos kvinnor. Hypotyreos kan vara primär (vanligast, underfunktion i sköldkörteln) eller sekundär/central (ovanligt, hypofysinsufficiens). Den kliniska bilden varierar från ospecifika, lindriga symptom såsom trötthet, frusenhet, nedsatt vitalitet till livshotande myxödem. Vid primär hypotyreos är tyreoidstimulerande hormon (TSH) stegrat, som regel till >10 mIU/l, samtidigt som fritt T₄ (tyroxin) är sänkt. En stor del av patienterna har också mätbara tyreoperoxidasantikroppar (TPO-ak) som tecken på autoimmun sjukdom. Vid subklinisk hypotyreos är TSH ökat samtidigt som fria T₄- och T₃-koncentrationerna är normala. Andelen som progredierar till manifest hypotyreos har beräknats till 4 procent/år vid samtidig förekomst av TPO-ak. Om subklinisk hypotyreos ska behandlas eller ej är omdiskuterat.

Syntetiskt T₄, levotyroxin, är standardbehandling vid hypotyreos. Syftet med behandlingen är symptomfrihet och normaliserade hormonvärden. En del patienter som fortfarande upplever hypotyreosymptom trots att de under längre tid varit välinställda på tyroxin efterfrågar alternativ behandling med kombinationen T₄ (levotyroxin) och T₃ (liotyronin). Denna kombination är teoretiskt tilltalande och har prövats i flera studier men metaanalyser har inte talat för någon fördel jämfört med enbart tyroxin. T₃ har dessutom mycket kortare halveringstid än T₄ (1 dag, jämfört med 7 dagar för tyroxin) och T₃-behandling kan ha nackdelen med svängande serumkoncentrationer av tyreoidhormon över dygnet. Torkat sköldkörtelextrakt från gris (desiccated-thyroid extract; DTE) rekommenderas inte eftersom förhållandet T₄/T₃ i det är ofysiologiskt (4/1).

Under senare år har förskrivning av levotyroxin ökat markant. Medan manifest hypotyreos kräver livslång medicinering och kontroll bör läkemedelsbehandlingen omprövas vid lindriga former av subklinisk hypotyreos där symptomen kvarstår eller där diagnosen är oklar.

Medicinshistorisk faktaruta

Lars Henning, Camtö

Användning av animaliskt sköldkörtelextrakt finns dokumenterad i kinesiska källor redan från 600-talet [1]. Djurexperiment under 1800-talet visade att efter borttagning av sköldkörteln uppkom det livsfarliga tillståndet myxödem. Genom kirurgisk behandling av struma med borttagande av hela sköldkörteln, vilket utfördes allt oftare under 1870-talet, blev myxödem med uttalad konfusion, areflexi och megakolon även bättre känt hos människan. Behandling med transplantation och subkutan injektion av animaliskt sköldkörtelextrakt hos patienter med myxödem visade bra klinisk effekt. Småningom framställdes mer praktiska orala beredningar av sköldkörtelextrakt från gris och ko men problem med överdoseringar uppmärksammades kort därefter.

December 1914 isolerade Edward Kendall sköldkörtelhormonet Tyroxin (T₄) genom att koka ner drygt 3 000 kg sköldkörtelvävnad från gris [2, 3]. Charles Harrington och George Barger bestämde den kemiska strukturen hos T₄ år 1926 och syntetiserade Levotyroxin (LT₄) år 1927 [2, 3]. Klinisk användning av levotyroxin blev först möjligt efter 1949 med framtagande av beredningar baserade på levotyroxinnatrium, vilket möjliggjorde läkemedlets absorption i tarmen. Levotyroxintabletter introducerades i USA 1961 utan att det krävdes ett godkännande av läkemedelsmyndigheten FDA eftersom den aktiva substansen inte ansågs vara nytt [4]. Rosalind Pitt-Rivers och Jack Gross upptäckte trijodtyronin (T₃) 1951 [5, 6]. En syntetisk liotyronin-tablett (LT₃, Cytomel[®]) blev godkänt av FDA 1956 [7].

Länge var endokrinologer övertygade om att behandling av hypotyreos krävde substituering med både T₄ och T₃ och därför användes främst DTE-preparat mot hypotyreos under 50- och 60-talet. Detta synsätt ändrades radikalt när grundforskningen under 60- och 70-talet visade att T₄ är ett förhormon och att T₄ omvandlas intracellulärt i de perifera målorganen genom enzymet typ 2 deiodinase (D2) till det intracellulärt biologiskt aktiva T₃ [5]. DTE-behandlingen övergavs alltmer när studier visade att DTE-preparat hade olika effekt på dåtidens biomarkör ”proteinbunden iodid” vilket tolkades vara orsakat av en otillräcklig standardisering av DTE-preparat och varierande innehåll av T₃ och T₄ [5].

Under 70-talet visade mätningar av T₃ och T₄ i blodet hos friska människor att sköldkörtelhormonerna inte varierade under dygnet. DTE-intag däremot ledde till en T₃-topp 2-6 timmar på grund av en mycket kortare halveringstid jämfört med T₄. Studier påvisade förhöjda T₃-värden under DTE-behandling där kliniska biverkningar som hjärklappningar och oro på grund av en överdosering med sköldkörtelhormoner försvann efter byte till Levotyroxin-tabletter [8]. Samtidigt påverkades LT₄-behandlingen markant genom introduktion av thyroideastimulerande hormon (TSH) runt 1975. Genom användning av TSH-mätning under behandlingen kunde man åstadkomma betydande dosminskningar av LT₄ med färre oönskade bieffekter på grund av överdosering [8].

Det har beskrivits att ett begränsat antal patienter med hypotyreos inte upplevde sig välbehandlad under LT₄ [9] och önskade att byta till DTE eller en kombination av syntetisk LT₃ och LT₄. En betydande utmaning har samtidigt varit en bristfällig standardisering i framtagning av torkat svinsköldkörtel med ovisst T₄/T₃-förhållande i DTE-preparatet och med risk för biverkningar på grund av överdosering främst med sköldkörtelhormonet T₃ [1].

Referenser

1. Hennessey, J.V., Historical and Current Perspective in the Use of Thyroid Extracts for the Treatment of Hypothyroidism. *Endocr Pract*, 2015. 21(10): p. 1161-70.
2. 70 years of Levothyroxin, G.J. Kahaly, Editor. 2021, Springer.
3. Slater, S., The discovery of thyroid replacement therapy. Part 3: A complete transformation. *J R Soc Med*, 2011. 104(3): p. 100-6.
4. Hennessey, J.V., Levothyroxine a new drug? Since when? How could that be? *Thyroid*, 2003. 13(3): p. 279-82.
5. Connelly, K.J., J.J. Park, and S.H. LaFranchi, History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr*, 2022. 95(6): p. 546-556.
6. Tata, J.R., Rosalind Venetia Pitt-Rivers, 4 March 1907-14 January 1990. *Biogr Mem Fellows R Soc*, 1994. 39: p. 327-48.
7. Morris, J.C. and V.A. Galton, The isolation of thyroxine (T₄), the discovery of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T₃), and the identification of the deiodinases that generate T₃ from T₄: An historical review. *Endocrine*, 2019. 66(1): p. 3-9.
8. Mateo, R.C.I. and J.V. Hennessey, Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine*, 2019. 66(1): p. 10-17.
9. Walsh, J.P., Dissatisfaction with thyroxine therapy - could the patients be right? *Current Opinion in Pharmacology*, 2002. 2: p. 717-722.

Kapitel 1: Systematisk litteraturöversikt klinisk effekt

Bakgrund

Sedan 1970-talet har syntetiskt Levotyroxin (LT₄) ersatt torkat svinsköldkörtelextrakt (DTE), som innehåller både T₄ och T₃, som standardbehandling vid hypotyreos. Skiftet motiverades med bättre standardisering och mindre risk för överdoseringar vid behandling med syntetiskt LT₄ [1]. År 1985 infördes krav på analys av T₄ respektive T₃ i DTE-preparat i USA [2] vilket ledde till att två DTE-preparat blev indragna i USA så sent som 2020 [3]. Från 1997 krävde FDA i USA även farmakologiska studier kring dosinnehåll och tablettens stabilitet för LT₄-tabletter [2]. Det sista DTE-preparatet avregistrerades i Sverige 1990 [4].

År 2018 gjorde Socialstyrelsen en kartläggning av hypotyreosbehandling i Sverige 2006-2017 vilken visade att antalet licensansökningar för DTE fördubblades 2013-2017, från 600 till 1200, och att 95 % av ansökningarna blev godkända av Läkemedelsverket [4]. Samma år konstaterade Statens Beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) i ett svar från deras upplysningstjänst att det råder en vetenskaplig kunskapslucka vad gäller behandling med DTE i jämförelse med LT₄ och LT₃/LT₄ [5]. I en enkät bland medlemmar av Svenska Endokrinologföreningen uppgav 92 av 93 svarande endokrinologer att de använde LT₄ som förstahandsbehandling och 16 (17 %) att de använde licensförskrivning av DTE för utvalda patienter [6].

Syfte med denna systematiska översikt var därför att identifiera och granska det vetenskapliga underlaget för behandling med DTE i jämförelse med LT₄.

Frågeställning

Vilken behandlingseffekt och biverkningsprofil har DTE i jämförelse med dagens standardbehandling med LT₄ vid hypotyreos?

Metod

Följande PICO ställdes upp inför projektstart:

- Population Vuxna ≥ 18 år med behandlingskrävande hypotyreos
 - ej orsakad av thyreoideacancer
 - ej under graviditet
- Intervention Torkad svinsköldkörtel (Desiccated thyroid extract)
Kommersiella namn: Armour Thyroid, Nature Thyroid, Thyroid Erfa, Thyranon eller Thyroid.
- Kontroll Levothyroxine (L-T4)
Levothyroxine + Liothyronine (L-T4 + L-T3)
- Utfall Symtom
Kliniska undersökningsfynd
Livskvalité
Lab-analyser (TSH, T4, T3)
Biverkningar

Litteratursökning gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet i databaserna PubMed, Cochrane och Embase för perioden 1 januari 2000 till 18 oktober 2022. Vi började vår sökning år 2000 på grund av den i kapitel "Bakgrund" beskrivna tidigare otillräckliga dosstandardiseringen för DTE-preparat. Söksträngar redovisas i Bilaga 1.

Följande inklusionskriterier ställdes upp inför projektstart:

- Endast publicerade primärstudier tillgängliga i fulltext
- Endast randomiserade studier för behandlingseffekt
- Observationsstudier endast för data kring biverkningar
- Endast studier som jämfört DTE med LT4 eller LT3/LT4
- Endast studier publicerade på engelska
- Endast studier utan författare som påträffats i Retraction Watch Database [7].

Selektion

Relevansbedömning av samtliga träffar gjordes av två granskare (LH och LB) oberoende av varandra. I en första omgång selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjorde de två granskarna först en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PICO, inklusions- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som på detta sätt inkluderats gick vidare till kvalitetsgranskning. Samtliga inkluderade fulltexter ingår i analysen. Referenslistor från inkluderade studier och från påträffade systematiska översikter gick igenom för att identifiera viktiga korsreferenser. De selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Dataextraktion genomfördes av en granskare (LH) och kontrollerades av en annan (LO). Följande data extraherades: förste författare, publikationsår, land, studiedesign, antal deltagare, ålder, kön, orsak till hypotyreos, behandling och utfallsmått enligt PICO.

Bedömning av risk för bias för inkluderade RCT

Risk för bias (RoB) i de inkluderade randomiserade studierna bedömdes utifrån Cochrane's granskningsmall för randomiserade studier med cross-over design [8]. Bedömningarna utfördes av två oberoende bedömare (LH, AS) för varje studie och fastställdes sedan efter diskussion vid ett konsensusmöte. Eventuella oenigheter löstes med hjälp av tredje granskare (GL). Bedömningen redovisas i särskild figur med färgmarkeringar för låg (grön), medelhög (gul) eller hög (röd) risk för bias.

Analys

En narrativ sammanställning av behandlingseffekten av DTE i RCT och biverkningar i observationsstudier planerades. Planerade subanalyser, om så skulle vara möjligt, inbegrep effekt av olika DTE-preparat, och dosering av DTE.

Pågående studier

Pågående systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO [8], medan pågående primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov [9] och i WHO:s databas ICTRP [10].

Resultat

Den systematiska litteratursökningen gav initialt 601 träffar, vilket motsvarar 338 unika publikationer efter borttagande av dubletter. En observationsstudie [11] som inte var indexerad i PubMed hittades på annat sätt. Efter relevansbedömning på titel- och abstrakt nivå kvarstod 2 RCT och 8 observationsstudier men efter fulltextläsning inkluderades två RCT och en observationsstudie. Urvalsprocessen redovisas i Figure 1. Ingen av författarna till de inkluderade studierna påträffades i Retraction Watch Database (2023-04-10). Studier exkluderade på fulltextnivå tillsammans med exklusionsorsak redovisas i Bilaga 2.

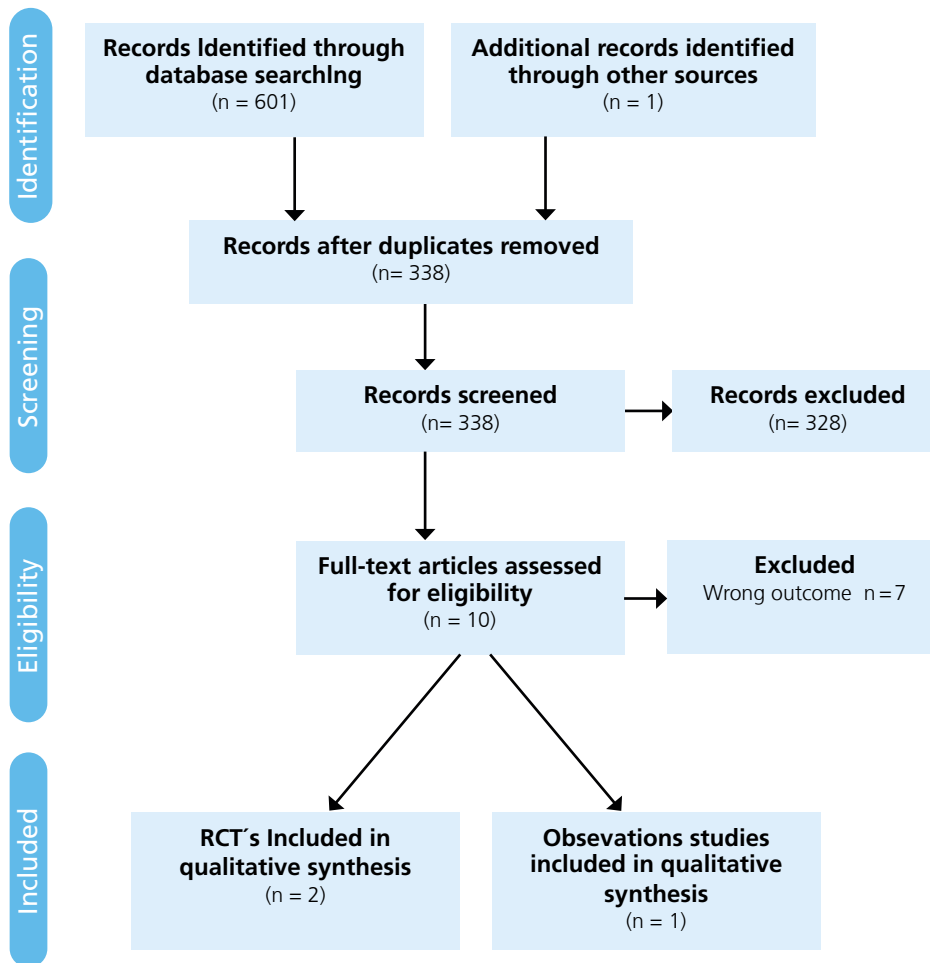


Figure 1 Study flow chart

Randomiserade kontrollerade studier

Bägge de inkluderade RCT var utförda av samma författargrupp i östra USA (Table 1). I studien av Hoang, 2013 jämfördes DTE med standardbehandling LT4 som monoterapi [12], medan studien av Shakir, 2021 hade tre armar där DTE jämfördes med kombinationsbehandlingen LT4 + LT3 och med LT4 som monoterapi [13]. I bägge studierna undersöktes effekten av DTE-preparatet Amour Thyroid® (Allergan/AbbVie).

Tabell 1 Basic characteristics of the included randomized controlled trials (n=2)

Author, year, country	Design	N	Mean age (range) Female %	Cause for hypothyroidism %	Intervention vs control	Length of sessions	Primary outcome
Shakir, 2021, USA (14)	Cross-over	75	50 (29-65) F 77%	Autoimmune 61 Thyroidectomy 21 Idiopathic 12 Radioiodine 5	DTE vs LT4 vs TL4/TL3	22 weeks x 3	QoL (TSQ-36, GHQ-12) Depression (BDI) Memory (WMS-IV)
Hoang, 2013, USA (13)	Cross-over	70	51 (23-65) F 76%	Autoimmune 50 Idiopathic 20 Radiotherapy 4 Radioiodine 14 Post surgery 12	DTE vs TL4	16 weeks X 2	QoL (TSQ-36, GHQ-12) Depression (BDI) Memory (WMS-IV)

TSQ-36: 36-point thyroid symptom questionnaire

GHQ-12: 12 point quality of life general health questionnaire

BDI: Beck Depression Inventory

WMS-IV: Wechsler Memory Scale 4th edition

Bägge studierna krävde att patienter med hypotyreos behandlats med en stabil LT4-dos i minst 6 månader före inklusion. Den först publicerade studien av Hoang anger att den genomfördes på ett militärsjukhus (Walter Reed) men det saknas information om hur patienterna rekryterades och vilken form av patienturval det rör sig om. Shakir et al rapporterar att det gjordes reklam för studien på primärvårdsenheter som hör till samma militärsjukhus men det framgår inte tydligt på vilken klinisk enhet patienterna inkluderades och inte heller hur urvalet till denna studie gick till. Den senare studien av Shakir publicerad 2021 hänvisar till ett protokoll som registrerades på clinicaltrials.gov i december 2014 [14]. En explorativ analys där patienter delades i terciler enligt deras besvär har vi inte inkluderat i vår översikt eftersom analysen inte var prespecifierat i protokollet.

Båda RCT var dubbel-blindade; alla läkemedel gavs i identiska gelatinkapslar. Bägge studierna hade en crossover design och undersökte minne, nedstämdhet och livskvalité i början av studien. Upplägget av studierna med mätning av primära utfallsmått inför inklusion och efter varje behandlingssekvens och omräkning från TL4-dos till DTE-dos var snarlika i bägge studierna.

De primära utfallsmåtten mättes i studierna med General health questionnaire (GHQ-12), Beck Depression Inventory och Wechsler memory scale version IV (WMS-IV) (Table 2). Vidare använde författarna en egen utvecklad skala (TSQ-36) för värdering av symtomen vid hypotyreos, som de redovisat i

en tidigare liten RCT [15] men som inte validerats av andra. Denna TSQ-36-skala låg för övrigt också till grunden för att beräkna antal patienter som skulle behöva inkluderas i studierna (powerberäkning). I de inkluderade studierna har författarna behandlat resultaten från de aktuella skalorna som kontinuerliga utfallsmått och rapporterat medelvärde (SD).

Resultaten för de i PICO preciserade primära utfallsmåtten redovisas i Tabell 2. Ingen studie visade någon signifikant fördel i sina primära utfallsmått för DTE jämförd med standardbehandlingen LT4. Studien från Shakir visade inte heller någon fördel för den syntetiska kombinationsbehandlingen TL4/TL3 i sina primära utfallsmått.

I båda RCT blev patienterna vid studieslut tillfrågade om sin preferens mellan givna behandlingar utan att någon signifikant skillnad framkom. Hoang rapporterade en signifikant preferens till fördel för DTE, men analysen bortsåg från patienter utan preferens för vare sig DTE eller LT4. Om man inkluderar patienter utan preferens för DTE eller LT4 förelåg ingen signifikant skillnad i preferens.

Table 2 Reported outcomes on quality of life, depression and memory for DTE, LT4 and LT3/LT4.

	Quality of life		Depression	Memory
	TSQ-36 (mean)	GHQ-12 (mean)	BDI (mean)	WMS-IV (mean) DTE vs LT4 vs LT4/TL3
Shakir, 2021, USA	DTE: 14.5 LT4: 15.9 LT3/LT4: 14.9 p-value: 0.36	DTE: 11.7 LT4: 11.9 LT3/LT4: 11.6 p-value: 0.89	DTE: 7.1 LT4: 7.2 LT3/LT4: 7.3 p-value: 0.95	AMI: 121 vs 121 vs 120 VMI: 80 vs 80 vs 81 VWMI: 115 vs 116 vs 117 IMI: 98 vs 100 vs 98 DMI: 101 vs 101 vs 100 p-values: 0.46 - 0.83
Hoang, 2013, USA	DTE: 9.8 LT4: 13.2 p-value: 0.12	DTE: 9.8 LT4: 11 p-value: 0.98	DTE: 4.4 LT4: 4.8 p-value: 0.47	AMI: 128 vs 126 VMI: 121 vs 120 VWMI: 117 vs 116 IMI: 124 vs 123 DMI: 130 vs 128 p-values: 0.08-0.7

TSQ-36: Thyroid Symptom Questionnaire GHQ-12: General Health Questionnaire BDI: Beck Depression Inventory WMS-IV: Wechsler Memory Scale 4th edition AMI: Auditory Memory Index VMI: Visual Memory Index VWMI: Visual Working Memory Index IMI: Immediate Memory Index DMI: Delayed Memory Index

Rapporteringen av biverkningar var i bägge RCT mycket kortfattad och redovisas med samma formulering: ”No adverse effects were reported with any of the treatments. All patients tolerated the treatments equally well.” I studien av Shakir anges att biverkningar efterfrågades vid varje mottagningsbesök, men det framgår inte vem som ställde frågorna och på vilket sätt. I studien från Hoang beskrevs inte metoden för att mäta biverkningar överhuvudtaget.

Observationsstudier

Endast en mindre fallserie av Heald et al från 2021 med resultat kring biverkningar påträffades [16]. Studiens huvudsyfte var att kartlägga livskvalitet bland brittiska patienter som behandlades med DTE under 6 månader, och endast 31 patienter med kännedom om behandlingen inkluderades. Två patienter drabbades av hjärtklappning utan andra symptom och det är svårvärderat hur det ska tolkas, särskilt som de haft liknande besvär tidigare.

Laboratorieanalyser och läkemedelsdos

På grund av olika urval av analyser och olika enheter var en jämförelse av rapporterade laboratorieresultat mellan RCT av Shakir respektive Hoang från USA och observationsstudien av Heald från UK svår att genomföra. Shakir och Hoang rapporterade total T3 och total T4 vilket enbart används i specifika fall när övriga provsvar är oklara i Sverige. Shakir och Hoang rapporterade däremot inte det kliniskt relevanta fritt T3.

I Appendix 3 finns en sammanställning där vi har räknat om redovisade laboratorieresultat från Shakir och Hoang till europeiska förhållanden, undantaget totalt T3. I studien av Heald redovisas suprafysiologiska nivåer av fritt T3 under DTE-behandling. Shakir och Hoang visar klart högre värden för total T3 under DTE-behandling och LT4/LT3 inom fysiologiska normalvärden jämförd med LT4 men rapporterar inte fritt T3.

Den genomsnittliga DTE-dosen i studien av Heald är 124 mg och därmed avsevärd högre jämfört med 77 mg i studien av Shakir och 81 mg i studien av Hoang.

Risk of bias i inkluderade RCT

Ingen av de två inkluderade cross-over RCT redovisade basala karaktäristiska för de två respektive tre behandlingsarmarna separat, vilket omöjliggör en bedömning av hur randomiseringen utfallit. Författarna har kontaktats om detta via e-post senast 2022-12-13, men något svar har ännu inte inkommit. Däremot fick vi svar via e-post att Shakir (2021) använde samma datorbaserade blockrandomisering som Hoang (2013) vilket inte var rapporterat i artikeln. I studierna saknas även information om en eventuell wash-outperiod [17], även om den korta halveringstiden av LT3 troligen minskar betydelsen av en sådan.

Bägge RCT bedömdes sammanlagt ha hög risk för bias (Figure 2).

RCT	Randomization	Deviation from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported results	Period effect and carry over effect	Summary
Shakir, 2021	●	●	●	●	●	●	●
Hoang, 2013	●	●	●	●	●	●	●

Figure 2 Risk of bias of included RCT

Intressekonflikter

I studien av Shakir uppger en medförfattare intressekonflikter. En sökning på internet visade på samma författare ytterligare jäv (Bilaga 4). Bägge studierna har sponsrats av militärsjukhuset Walter Reed.

Pågående studier

Ingen pågående systematisk översikt om DTE-behandling hittades i PROSPERO (2023-02-20). Pågående primärstudier inom området eftersöktes från databasen Clinicaltrials.gov och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (sista sökningsdatum 2023-02-20) och redovisas i Bilaga 5.

Av intresse är att i databasen clinicaltrials.gov påträffades en förhållandevis stor RCT med Armour® Thyroid sponsrat av läkemedelsbolaget Allergan [18]. Inklusionen av 284 planerade patienter anges vara avslutad redan i maj 2021 drygt för 2 år sedan men studien är ännu inte publicerad. Studien har som primärt utfallsmått ”normalisering av TSH-värdet” under upp till 48 veckor, således ett surrogatmått.

Diskussion

I denna genomgång av litteraturen publicerad under de drygt senaste tjugo åren påträffades totalt två RCT som kartlagt effekten av DTE (Armour® Thyroid) i jämförelse med syntetiskt thyreoideahormon. Studierna är utförda av samma forskargrupp med åtta års mellanrum och redovisar ingen skillnad vad gäller de primära utfallsmåtten av livskvalitet, minne och nedstämdhet mellan DTE och syntetiskt framställt hormon.

En nyligen publicerad systematisk översikt har visat att det inte är någon skillnad i klinisk effekt mellan enbart LT₄-behandling och kombinationsbehandling syntetisk LT₄/LT₃-behandling [19]. Det kan möjligen stärka resultaten av denna systematiska översikt, dvs det förefaller mindre troligt att kombinationsbehandling i form av DTE (som innehåller T₄/T₃ från grissköldkörtel) skulle visa någon skillnad.

De båda RCT hade som primära utfallsmått Beck Depression Inventory (BDI) [20], General health questionnaire (GHQ-12) [21] och Thyroid Symptom Questionnaire-36 (TSQ-36) [12] som är alla baserade på så kallade Likertskalor, dvs svarsalternativen är till exempel i TSQ-36-frågeformuläret 0 = inte alls, 1 = inte mer än vanligt, 2 = mer än vanligt och 3 = mycket mer än vanligt. Skillnaden mellan de olika svarsalternativen är inte säkert lika stor och därför betecknas de som ordinalskalor. Det föreligger dock diskussion om dylika skalor även kan betraktas som intervallskalor. som nämnts ovan behandlas skalorna i bägge RCT som kontinuerliga skalor där genomsnittsvärden av poängsummorna rapporteras men den kliniska betydelsen av detta kan diskuteras [22]. I stället bör andelen av de svarande som anger ett visst score redovisas, som exempelvis i en studie om hypotyreos [23], där andelen av patienter med GHQ-12-poäng ≥ 3 angavs. Det anses vara förknippad med nedsatt befinnande [21].

Livskvalité är ett viktigt patientcentrerat utfallsmått. De två inkluderade RCT använde sig av en mindre version från "thyroid symptom questionnaire" (TSQ), som rapporterades i ett supplement till artikeln från Hoang [12] och "General Health Questionnaire" som inte är validerat för hypotyreos [24]. Den mätmetod som rapporteras som bäst validerad och mest användarvänlig vid hypotyreos är en förkortad version av "Thyroid Patient Related Outcome" (ThyPRO) med 39 frågor (ThyPRO-39) [24]. Detta verktyg användes i observationsstudien från Heald som dock enbart mätte livskvalité upp till 6 månader efter behandlingsstart. Patienterna i observationsstudien var inte blindade vilket innebär en hög risk för placebo-effekt och författarna poängterade därför att en signifikant förbättrad livskvalité i en liten studiepopulation på bara 31 patienter inte skall ändra klinisk praxis.

Ingen av de båda randomiserade studierna rapporterade några biverkningar vilket förefaller orimligt för en placebokontrollerad randomiserad studie som undersöker biologisk aktiva substanser. En fallserie om 31 patienter som fått behandling med ERFA® Thyroid eller Armour® Thyroid, utan att fördelningen mellan preparaten rapporterades. Möjligen drabbades två patienter av biverkningar men eftersom det saknas en kontrollarm är det omöjligt att värdera beskrivningen. Denna systematiska översikt visar därmed hur bristfällig kunskapen om både kortsiktiga och långsiktiga biverkningar av DTE är. I detta sammanhang kan därför nämnas att en analys av berättelser från DTE-behandlade individer på öppna US-internetsidor visade att 136 av 673 patienter (20 %) rapporterade biverkningar med en genomsnittlig debut av drygt 64 dagar efter insättning av behandlingen [25].

I en internetbaserad enkät bland 293 danska patienter med kombinationsbehandling i form av DTE eller LT3/LT4 rapporterade 28 % av de svarande att de doserade sin behandling själva [26]. Fjorton procent av de svarande angav uttalat låga TSH-värden under behandlingen vilket ofta tolkas som överbehandling med risk för biverkningar och oönskade långtidseffekter som osteoporos eller förmaksflimmer. Problemet har även uppmärksammats i Sverige och Läkemedelsverket har bestämt avrått från självmedicinering av hypotyreos [19].

En analys av danska registerdata visade att 97 % av de som fick behandling med LT3 eller DTE under 2017-20 var kvinnor och den med 58 % vanligaste åldersgruppen var 40-59 år [27]. En universitetsutbildning motsvarande kandidat- eller masterexamen fördubblade chanserna att få behandling med LT3 eller DTE jämfört med kortare utbildning.

I den medicinska litteraturen om hypotyreos som vi har granskat under arbetet med vår systematiska översikt citeras återkommande gånger hypoteser om varför det möjligen kan tänkas finnas en subgrupp patienter med T3-brist i perifera vävnader som medför hypotyreosbesvär trots normaliserade TSH-värden [28]. De bioplausibla hypoteserna stödjer sig på djurexperiment och små explorativa forskningsstudier [24]. En möjlig hypotes är att det kan finnas en subpopulation patienter där enzymet typ 2-deiodinase (D2), som omvandlar T4 till T3 i perifera vävnader, är ur funktion eller är otillräckligt [29]. Shakir gjorde med sitt begränsade patientunderlag om 75 patienter en explorativ analys av D2 gen-polymorfism utan att hitta något samband med bättre effekt av DTE-behandling jämfört med LT4 eller LT3/LT4 [13]. Inga pragmatiska kliniska studier har hittills gjorts för att undersöka vilken klinisk betydelse hypotesen om en perifer T3-brist har.

Kunskapsluckor

Följande kunskapslucka av mer brådskande natur har påträffats:

- Biverkningar och långtidsrisker med DTE-behandling

Referenser

1. Rees-Jones, R.W., A.R. Rolla, and R.P. Larsen, Hormonal content of thyroid replacement preparations. *JAMA*, 1980. 243(8): p. 549-550.
2. Mateo, R.C.I. and J.V. Hennessey, Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine*, 2019. 66(1): p. 10-17.
3. FDA, RLC Labs, Inc., Issues Voluntary Nationwide Recall of All Lots of Nature-Throid® and WP Thyroid® with Current Expiry Due to Sub Potency. 2020 September 03: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/rlc-labs-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-all-lots-nature-throidr-and-wp-thyroidr-current>.
4. Socialstyrelsen, Kvinnor med sköldkörtelproblematik - Redovisning av läkemedelsstatistik 2006–2017. Juni 2018.
5. SBU, Behandling med en kombination av syntetiska sköldkörtelhormoner (T4 + T3) alternativt sköldkörtelextrakt vid hypotyreos, in SBU:s upplysningstjänst. 2018-02-12.
6. Planck, T., et al., Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: A 2020 THESIS Questionnaire Survey of Members of the Swedish Endocrine Society. *Frontiers in Endocrinology*, 2021. 12: p. 1-9.
7. Retraction Watch Database. [cited 2023 April, 10]: <http://retractiondatabase.org/RetractionSearch.aspx?>
8. PROSPERO International prospective register of systematic reviews. [cited 2023 Febr, 20]; Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
9. clinicaltrials.gov. [cited 2023 Febr, 20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
10. International Clinical Trials Register Platform (ICTRP). [cited 2023 Febr, 20]; Available from: <https://trialsearch.who.int/>.
11. Pepper GM, C.-R.P., Conversion to Armour Thyroid from Levothyroxine Improved Patient Satisfaction in the Treatment of Hypothyroidism. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 2014. 2 (3) (1055).
12. Hoang, T.D., et al., Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. 98(5): p. 1982-90.
13. Shakir, M.K.M., et al., Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021. 106(11): p. e4400-e4413.

14. Desiccated Thyroid Extract Versus Synthetic T3/T4 Combination (Thyrolar™) Versus L-T4 Alone in the Therapy of Primary Hypothyroidism With Special Attention to the Gene Polymorphism. [cited 2023 Feb, 20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02317926>.
15. Clyde, P.W., et al., Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Jama*, 2003. 290(22): p. 2952-8.
16. Heald, A.H., et al., Is there a role for natural desiccated thyroid in the treatment of levothyroxine unresponsive hypothyroidism? Results from a consecutive case series. *Int J Clin Pract*, 2021. 75(12): p. e14967.
17. Wellek, S. and M. Blettner, On the proper use of the crossover design in clinical trials. *Dtsch Arztebl Int* 2012. 109 (15): p. 276-81.
18. A Study of Armour® Thyroid Compared to Synthetic T4 (Levothyroxine) in Previously Hypothyroid Participants. [cited 2023 Febr, 20]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04124705>.
19. Millan-Alanis, J.M., et al., Benefits and Harms of Levothyroxine/L-Triiodothyronine Versus Levothyroxine Monotherapy for Adult Patients with Hypothyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 2021. 31(11): p. 1613-1625.
20. Formulärbanken, Beck Depression Inventory. <https://www.fbanken.se/form/50/beck-depression-inventory>.
21. Formulärbanken, The General Health Questionnaire 12. <https://www.fbanken.se/form/227/the-general-health-questionnaire-12>.
22. Sullivan, G.M. and A.R. Artino, Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales. *J Grad Med Educ*, 2013 December. 5(4): p. 541-542.
23. Saravanan, P., et al., Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002. 57(5): p. 577-85.
24. Hegedüs, L., et al., Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol*, 2022. 18(4): p. 230-242.
25. Toloza, F.J.K., et al., Patient experiences and perceptions associated with the use of desiccated thyroid extract. *Medicina*, 2020. 56(161): p. 1-12.
26. Michaelsson, L.F., et al., Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends? *Eur Thyroid J*, 2015. 4(3): p. 174-80.

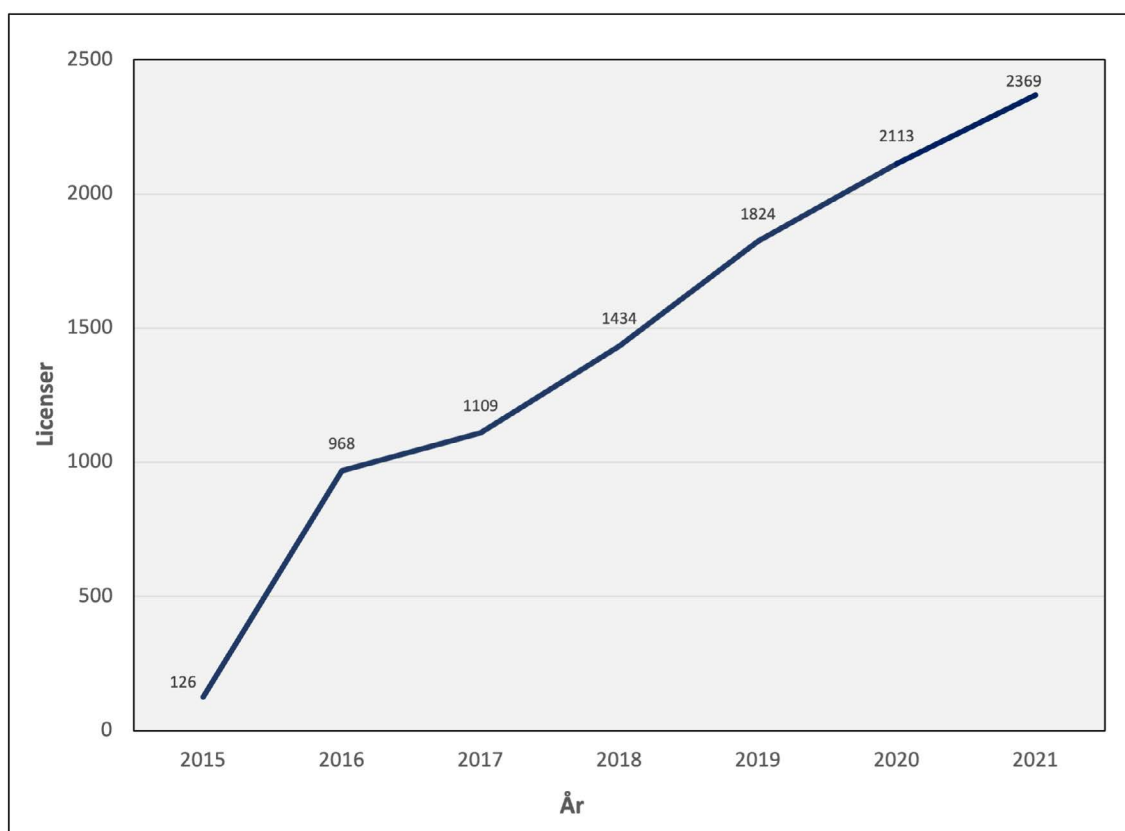
27. Lerche la Cour, J., et al., Socioeconomic influence on treatment with liothyronine and desiccated thyroid extract in Denmark. *European Thyroid Journal*, 2022, October 20. 11(6).
28. Taylor, P.N., et al., Combination Thyroid Hormone Replacement; Knowns and Unknowns. *Frontiers in Endocrinology*, 2019 October. 10:706: p. 1-9.
29. Calissendorff, J., Hypotyreos – folksjukdom som ofta överbehandlas, *Läkartidningen*, 2019, 116
<https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2019/07/hypotyreos-folksjukdom-som-ofta-overbehandlas/>

Kapitel 2: Praxiskartläggning

Förskrivning av DTE-licensläkemedel i Sverige

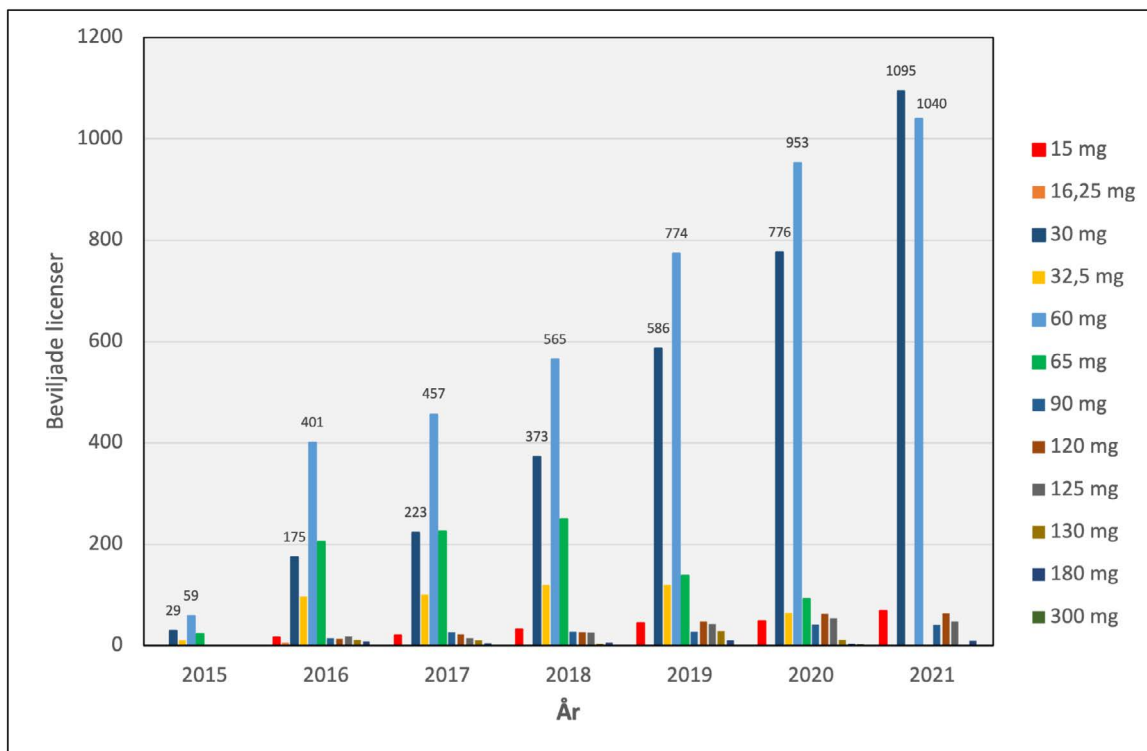
DTE-läkemedel är licensläkemedel dvs läkemedel som inte har godkänts i Sverige [1]. För att sådana läkemedel ska dispenserar krävs att ett behörigt apotek lämnar in en sk licensansökan för att få tillstånd från Läkemedelsverket [1]. Ansökan görs via e-Hälsomyndighetens kommunikationssystem för licensansökningar (KLAS) och bygger på det medicinska underlaget som skickas till apoteket av förskrivaren. Underlaget redovisar resultaten av tidigare terapier och motiverar bl a produktvalet och varför redan godkända läkemedel för indikationen inte är lämpliga för patienten [2]. Licensen gäller under giltighetstiden eller högst ett år [2], och innebär att läkemedlet vid godkännande ingår i högkostnadsskyddet med automatik utan ett fastställt pris av TLV [3].

Enligt KLAS lämnades in 12 871 licensansökningar mellan 2015 och 2022 (sista datum 2022-10-19) varav 696 ansökningar fick avslag (ca 5 %). Information om antalet inlämnade ansökningar uppdelad efter år var inte tillgänglig. Den nedan redovisade statistiken fokuserar på beviljade licenser för de åren med fullständiga uppgifter dvs 2015-2021. Enligt KLAS beviljades 9 943 DTE-licenser år 2015-2021 (Figur 1) [4-6]. Av dessa beviljades 2 369 ansökningar (25 %) år 2021 jämförd med 126 år 2015, vilket motsvarar en ökning med 1 780 %.



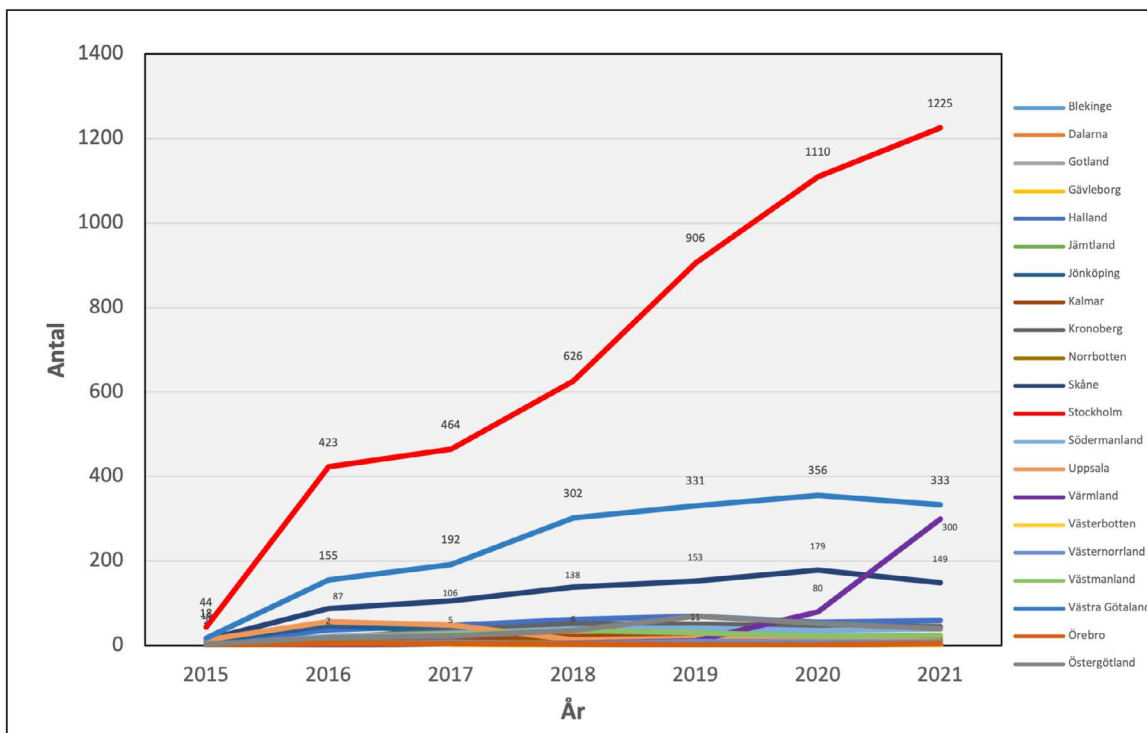
Figur 1 Beviljade licenser, Sverige 2015-2021 [4-6]

När det gäller läkemedelsstyrka, utgjorde preparat på 30 mg och 60 mg 35 % respektive 42,7 % av de totala beviljade licenserna under 2015-2021 [5, 6]. T o m år 2020 var 60 mg den vanligaste läkemedelsstyrka som beviljades. Sedan år 2021 har fler licenser beviljats för preparat på 30 mg (1 095) jämfört med 60 mg (1 040) (Figur 2).



Figur 2 Beviljade licenser efter läkemedelsstyrka, Riket 2015-2021 [5, 6]

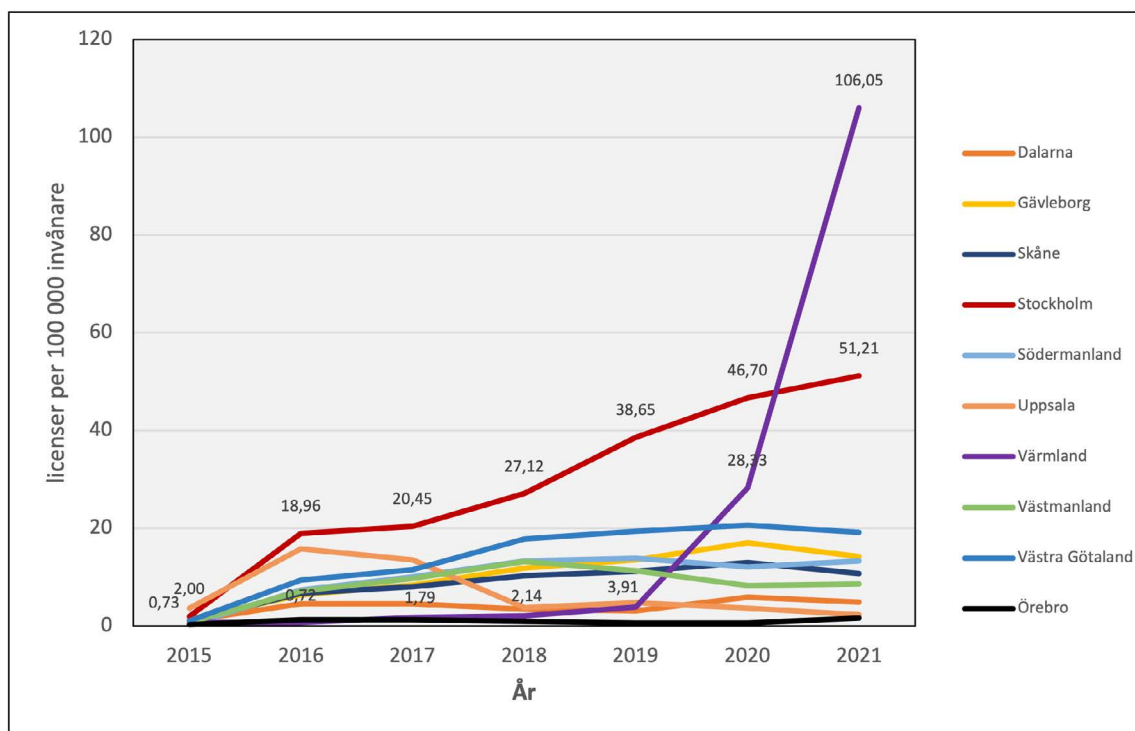
Licensansökningarnas regionala ursprung redovisas i Figur 3. Av de 9 943 licenserna som beviljades år 2015–2021, lämnades drygt hälften motsvarande 4 798 (48 %) in från Region Stockholm, följt av 1 687 (17 %) från Västra Götaland, 826 (8 %) från Skåne och 406 (4 %) från Värmland.



Figur 3 Beviljade licenser per region och kalender år 2015-2021 [5, 6]

Årsprevalens

Antalet beviljade licenser per 100 000 invånare år 2015-2021 redovisas i Figur 4. Figuren baserades på befolkningsstatistik från Socialstyrelsen och licensstatistik från Läkemedelsverket. En signifikant ökning registrerades i Region Värmland då antalet licenser ökade från 0,73 år 2015 till 106,05 år 2021. De underliggande data för Figur 4 redovisas i Bilaga 6.



Figur 4 Beviljade licenser per 100 000 invånare – Stockholm, Skåne, Västra Götaland och Sjukvårdsregion Mellansverige 2015-2021 [5-7]

Antalet unika patienter som fick minst ett DTE-recept redovisas i Tabell 1. Tabellen baseras på data från 17 regioner som delade med sig av sin egen statistik följande begäran av projektteamet och tyder på signifikanta ökningarna samt regionala variationer under den aktuella tidsperioden.

Tabell 1 Antal patienter med minst ett DTE-recept per 100 000 invånare, i 17 regioner 2017-2021

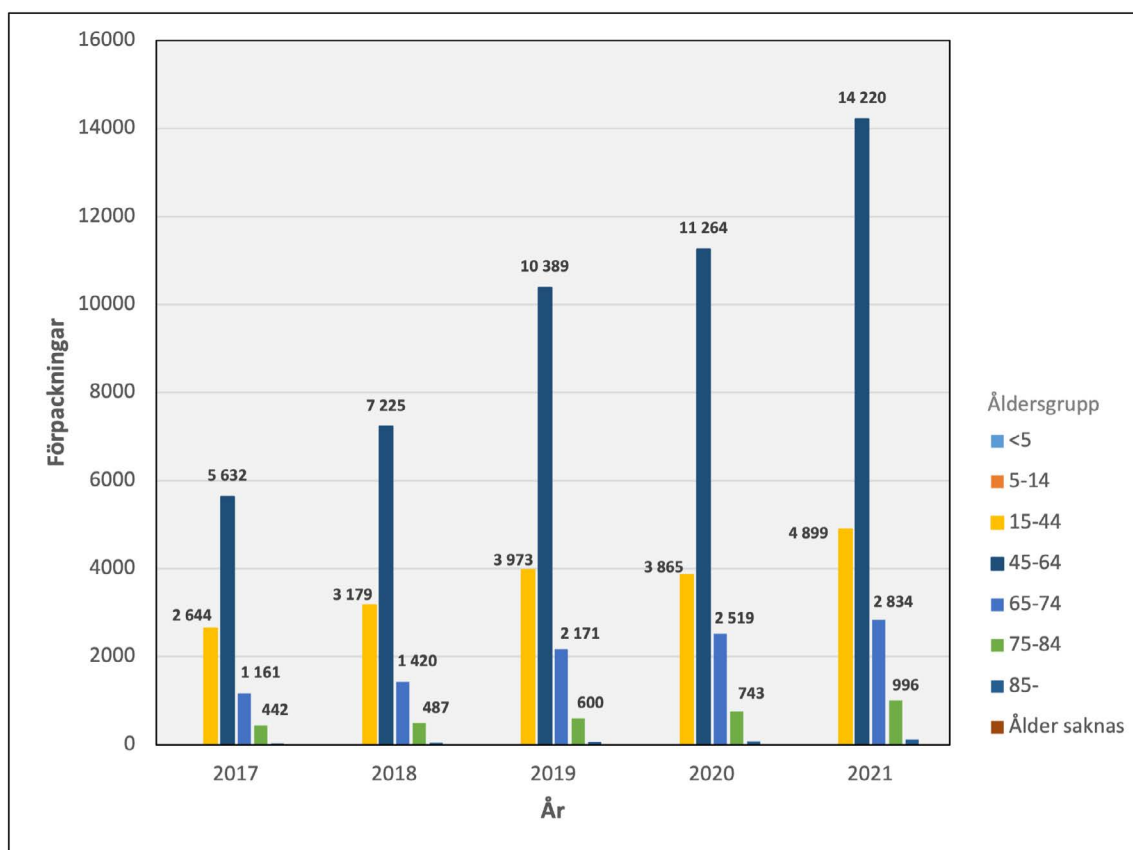
Region	År				
	2017	2018	2019	2020	2021
Stockholm	281	337	427	526	551
per 100 000	12.38	14.60	18.22	22.13	23.04
Uppsala	69	79	70	74	89
per 100 000	19.09	21.41	18.60	19.29	22.91
Södermanland	17	22	27	33	53
per 100 000	5.9	7.6	9.2	11.1	17.7
Östergötland	-	-	182	159	223
per 100 000	-	-	39.3	34.2	47.6
Jönköping	22	22	21	27	32
per 100 000	6.2	6.2	5.8	7.4	8.8
Kronoberg	30	43	49	45	48
per 100 000	15.4	21.8	24.5	22.3	23.7
Kalmar	26	29	34	35	38
per 100 000	10.7	11.9	13.9	14.3	15.4
Skåne	97	121	142	182	218
per 100 000	7.32	9.00	10.42	13.21	15.69
Halland	50	56	60	70	93
per 100 000	15.6	17.2	18.2	21.0	27.6
Västra Götaland	163	216	243	273	321
per 100 000	9.8	12.8	14.2	15.8	18.5
Värmland	16	20	24	90	298
per 100 000	5.7	7.1	8.5	31.9	105.3
Örebro	10	11	15	26	46
per 100 000	3.4	3.7	5.0	8.5	15.1
Västmanland		34	42	53	51
per 100 000	0.0	12.5	15.3	19.2	18.4
Gävleborg	22	31	38	42	50
per 100 000	7.7	10.9	13.3	14.6	17.4
Västernorrland	-	7	14	17	23
per 100 000	-	2.85	5.70	6.93	9.40
Jämtland	-	-	10	21	27
per 100 000	-	-	7.7	16.1	20.6
Västerbotten	8	12	14	24	35
per 100 000	3.0	4.5	5.2	8.8	12.8

Källa: Regionala läkemedelskommittéer, Sverige 2022 [8]

Förskrivning av DTE via redovisning av volymstatistik (DDD)

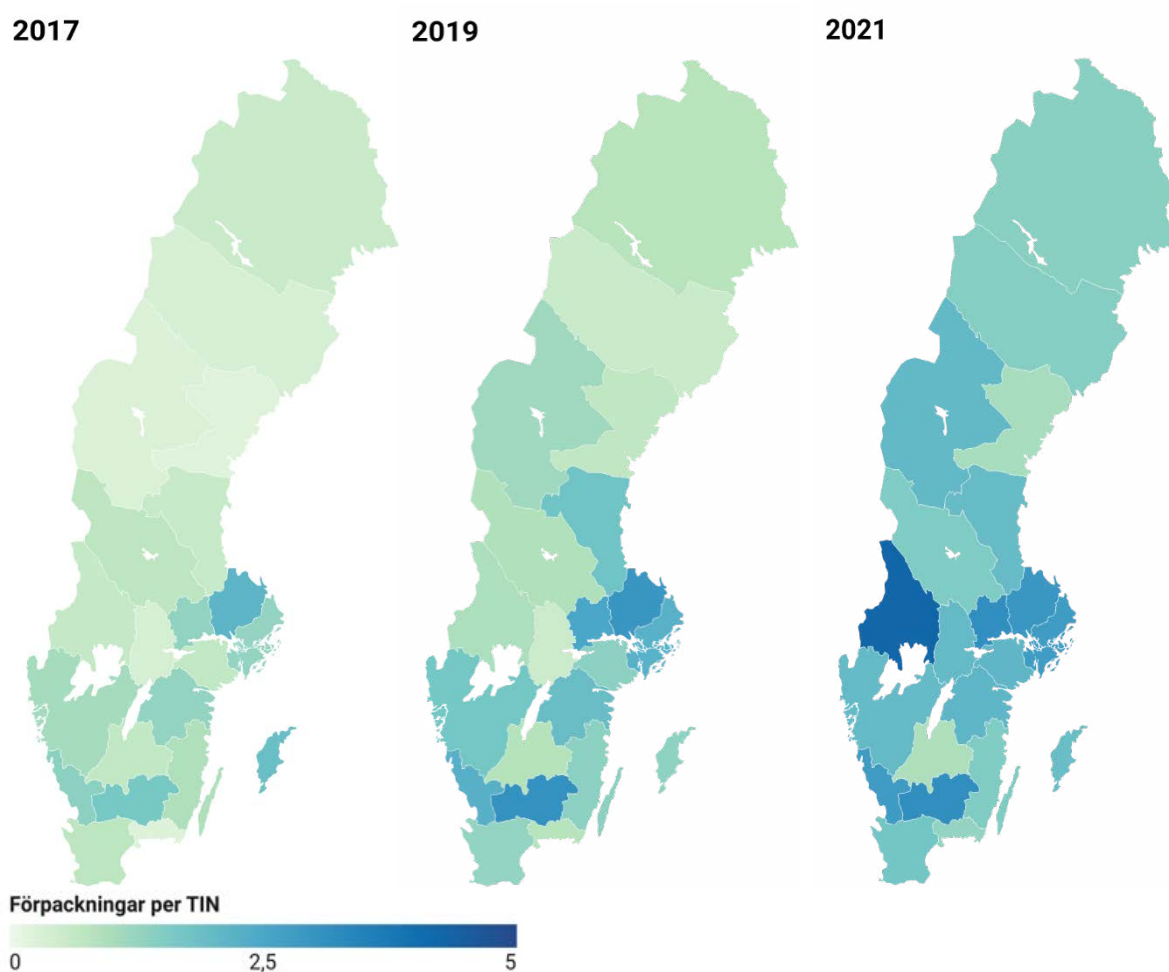
Förskrivning av DTE redovisas nedan på två olika sätt: antal förpackningar och antal förpackningar per tusen invånare (förpackningar/TIN) dvs justerad för regioners befolkningsstorlek. Informationen hämtades från e-Hälsomyndighetens Concise-system [9, 10] som har data tillgängliga från och med 1 januari 2017. En sammanställning baserad på Socialstyrelsens statistikdatabas [7] var inte möjliga eftersom DTE-preparat grupperas tillsammans med övriga icke-DTE-läkemedel under samma ATC-kod (H03AA03 kombinationer av levotyroxin och liotyronin). DTE-preparat klassificeras även under ATC-kod H03AA05 (sköldkörtelpreparat), men ytterligare information om koden inte var tillgängliga i FASS pga. att läkemedel inte är godkända i Sverige.

Antalet förskrivna förpackningar ökade från 9 909 år 2017 till 23 066 år 2021, dvs en ökning med 133 %. Region Stockholm stod för drygt 30 % (6 761) av det totala förskrivningsvolym år 2021 följt av Västra Götaland Region (3 504, 15,2 %) och Region Skåne (2 392, 10,4 %) [10]. I de yngsta åldersgrupperna (≤ 15 år) återfinns förskrivningen på låga nivåer under hela perioden 2017-2021 medan den ökade i samtliga övriga åldersgrupper (Figur 5). Förskrivning var högst för åldersgruppen 45–64 år med 14 220 förpackningar år 2021 jämfört med 4 899 förpackningar för åldersgruppen 15–44 år och 2 834 förpackningar för 65-74-åringa. Ökningen omfattade även den äldsta patientgruppen (+85 år) med en ökning med 304 %, från 28 förpackningar år 2017 till 113 förpackningar år 2021.



Figur 5 Förpackningar efter åldersgrupp, Sverige 2017-2021 [10]

Antalet förpackningar per TIN ökade från 0,99 år 2017 till 2,22 år 2021 dvs en ökning med 101 % men resultaten varierar mellan regionerna. Den största ökningen registrerades i Region Värmland från 0,60 förpackningar/TIN år 2017 till 4,26 förpackningar/TIN år 2021 dvs en ökning med 612 %, följt av Jämtland (0,31 - 2,05/TIN, 560 %) och Blekinge (0,25 – 1,30/TIN, 416 %) [10]. Figur 6 redovisar förändringen i förskrivning av DTE-preparat runt om i landet år 2017, 2019, och 2021. En ökning i antalet förpackningar per TIN kan ses omfatta allt fler, om än inte alla, regioner. Dataunderlaget för figuren redovisas i Bilaga 7.



Figur 6 Förpackningar per TIN per region, 2017-2021 [10]

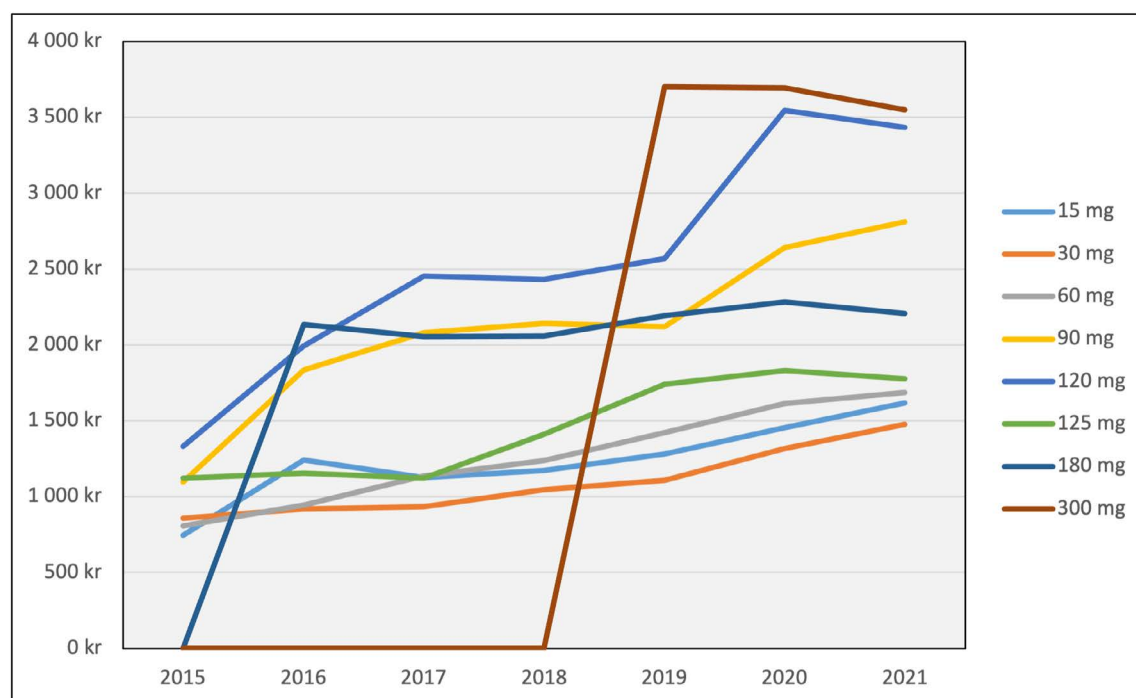
Förskrivning för kvinnor återfinns på högre nivåer jämförd med motsvarande för alla patienter under hela tidsperioden 2017-2021 [10]. Antalet förpackningar/TIN för kvinnliga patienter ökade från 1,9 år 2017 till 4,2 år 2021, dvs en ökning med 126 %. Den högsta ökningen skedde i Region Värmland då antalet förpackningar/TIN ökade från 1 år 2017 till 7,6 år 2021 motsvarande en ökning med 647 %. Regionernas förskrivningsnivå och associerade ökningsgrader för kvinnliga patienter redovisas i Bilaga 8.

Kapitel 3: Kostnader kring förskrivning av DTE

Kostnader för DTE-behandling redovisas nedan i tre sätt, nämligen läkemedlens genomsnittliga enhetskostnad eller utförsäljningspris (år 2015-2021), den totala förskrivningskostnaden och förmånskostnad per tusen invånare (TIN) år 2017-2021. Det första måttet baseras på statistik från TLV [11]. Förskrivnings- och förmånskostnaden per tusen invånare har kalkylerats utifrån tillgängliga data i eHälsomyndighetens Concise-system [10]. Läkemedlens genomsnittliga enhetspris har baserats på apotekens utförsäljningspris (AUP), som omfattar apotekens handelsmarginal och patientavgifter. Information om enhetspriser och förpackningsstorlek inkluderas inte i underlaget som granskas av Läkemedelsverket, utan är endast tillgängliga på apoteket vid expediering av receptet.

Försäljning av DTE

Enligt uppgifterna från TLV har det genomsnittliga läkemedelspriset för DTE-preparat i olika styrkor ökat med 84 % mellan 2015-2021. De största ökningarna har registrerats för styrkor på 120 mg (2015: 1 331 kr 2021: 3 432 kr, 158 %), 90 mg (2015: 1 095 kr 2021: 2 810 kr, 157 %) och 15 mg (2015: 747 kr 2021: 1 618 kr, 116 %) (Figur 7). Bilaga 9 redovisar de underliggande data till Figur 7.



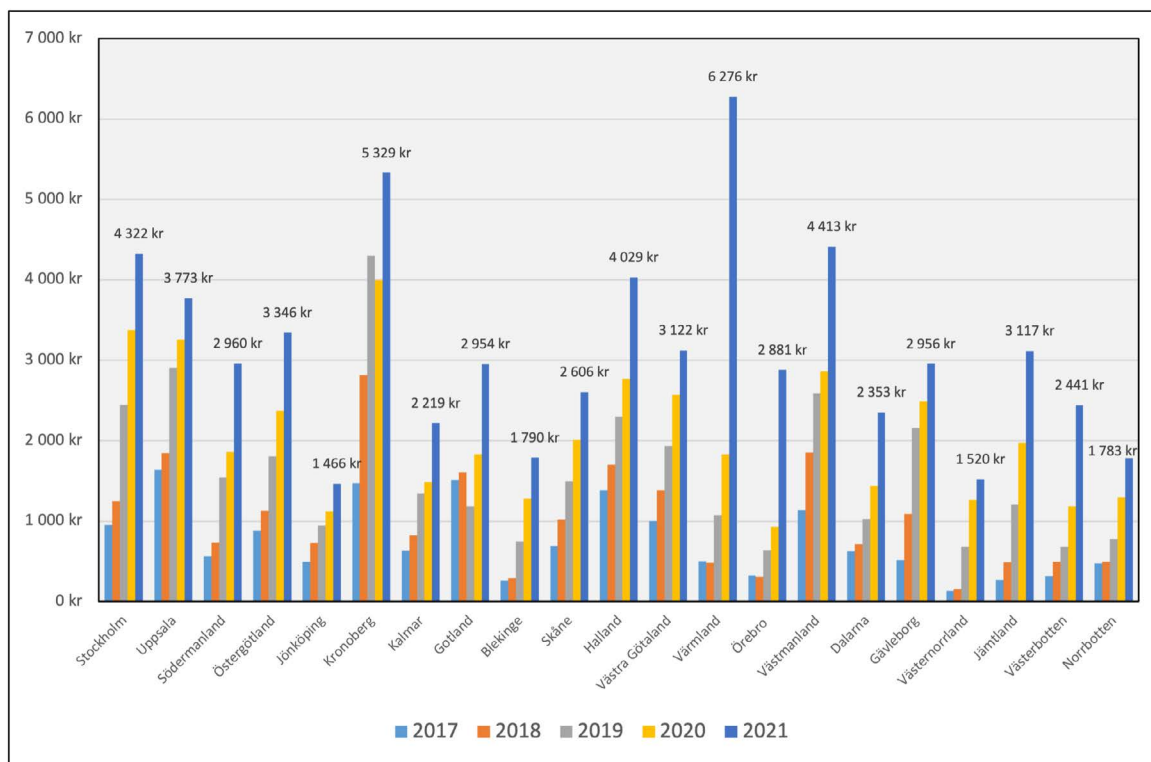
Figur 7 Genomsnittligt enhetspris för DTE-preparat, olika styrkor 2015-2021 [11]

Den totala förskrivningskostnaden för DTE-läkemedel var 107,5 mkr år 2017–2021. Kostnaderna ökade med 300 % från 9,4 mkr år 2017 till 37,5 mkr år 2021. Region Stockholm stod för en tredjedel av de totala förskrivningskostnaderna (31,9 mkr, 30 %), följt av Västra Götaland (18,8 mkr, 18 %) och Region Skåne (11,8 mkr, 11 %).

Läkemedelskostnader och förmånssystemet

Förmånskostnader ökade med 322 % från 8,2 mkr år 2017 till 34,6 mkr år 2021 mot en totalkostnad på 97,8 mkr, vilket motsvarar ca 91 % av den totala förskrivningskostnaden år 2017–2021 (Bilaga 10). Region Stockholm stod för 29,1 mkr (ca 30 %) följt av Västra Götaland (17,2 mkr, 18 %) och Region Skåne (10,7 mkr, 11 %). När det gäller kostnadsökning, registrerades de högsta ökningarna i Region Värmland (2017: 140 535 kr, 2021: 1,8 mkr + 1 163 %), Jämtland (2017: 35 189 kr, 2021: 408 816 kr + 1 062 %), Västernorrland (2017: 33 069 kr, 2021: 371 653 + 1 024 %) och Örebro (2017: 95 083 kr, 2021: 880 659 kr, + 769 %).

Förmånskostnaden per tusen invånare (TIN) ökade från 823 kr/TIN år 2017 till 3 330 kr/TIN år 2021 dvs en ökning med 305 % (Figur 7). De högsta kostnaderna/TIN år 2021 registrerades i region Värmland (6 276 SEK), Kronoberg (5 329 SEK), Västmanland (4 413 SEK) och Stockholm (4 322 SEK). De kraftigaste ökningarna för 2017-2021 registrerades i Region Värmland (+ 1 147 %) följt av Jämtland (+ 1 040%), Västernorrland (+ 1 029%) och Örebro (+ 794 %). Bilaga 11 redovisar de underliggande data för Figur 7.



Figur 7 Förmånskostnad per tusen invånare per region 2017-2021 [10]

Organisatorisk hemvist och ägarform hos förskrivare av DTE-preparat

I regionala läkemedelsdatabaser finns information avseende förskrivarnas organisatoriska hemvist och ägarform i form av arbetsplatskoder. Val av ägarform och verksamhetskoder är något som regionerna själva väljer baserat på en lista fastställd av Socialstyrelsen. Koderna kan omfatta olika verksamheter och förskrivare, inkl. verksamheter utan vårdavtal och icke-yrkesverksam sjukvårdspersonal med förskrivningsrätt. Samtidigt kan förskrivning ske på olika sjukvårdsnivåer och av vårdgivare som inte är nödvän-

digttvis baserade i samma region som patienterna. Detta kan i sin tur innebära att redovisad statistik på regional nivå inte matchar aktuella volymer/associerade kostnader för en region. Nedan presenteras utomlänsförskrivningens andel av förmånskostnaderna för de regioner som redovisade relevanta uppgifter. I många regioner utgörs en signifikant andel av förmånskostnaderna med förskrivning för utomlänsvård (Tabell 2).

Tabell 2 Förmånskostnad (1 000 SEK) och kostnadsandel för utomlänsförskrivning för folkbokförda i regionen (%) 2017–2022

Region	2017	%	2018	%	2019	%	2020	%	2021	%
Stockholm	2 148	3,0	2 836	2,5	5 654	4,8	7 909	8	10 272	9
Uppsala	596	12,5	686	58	1 095	74,3	1 255	83	1 469	84
Västra Götaland	1 672	8,5	2 337	7,2	3 294	9,9	4 390	15	5 381	34
Halland	442	23,0	553	25,6	756	25,1	924	34	1 357	50
Jönköping	197	19,9	286	43,6	374	65,8	434	68	577	75
Örebro	95	57,3	92	45,8	192	71,8	285	91	881	94
Östergötland	-	-	-	-	656	68,7	858	78	1 342	86
Västernorrland	-	-	40,7	73,9	168	71,2	312	80	374	79

Källa för statistik: [12]

En enhetlig sammanställning av förskrivarens organisatoriska hemvist för alla regioner var inte möjliga på grund av variation i regioners rapporteringssystem och/eller avsaknad av lättillgänglig information. Tabell 3 redovisar förskrivningsaktivitet för utomlänspatienter som fick sina DTE-recept i region Stockholm 2017-2021. Mer än 40 % av regionens DTE-recept år 2021 skrevs ut till patienter från andra regioner.

Tabell 3 Förmånskostnad (1,000 SEK) och antal recept i Region Stockholm för boende i Region Stockholm och i andra regioner 2017-2021 [13]

	2017	2018	2019	2020	2021	% förändring 2017-2021
Region Stockholm	2 148	2 836	5 654	7 909	10 272	378%
Andra regioner	786	1 502	3 226	4 498	7 745	885%
Summa	2 934	4 339	8 879	12 407	18 017	514%
% andra regioner	27 %	35 %	36 %	36 %	43 %	
Antal recept						
Region Stockholm	1051	1 318	1 787	2 167	2 533	141%
Andra regioner	421	692	1 000	1 217	1 929	358%
Summa	1472	2010	2 787	3 384	4 462	203%
% andra regioner	29 %	34 %	36 %	36 %	43 %	

Förmånskostnaderna utifrån förskrivande enhetens ägarform redovisas i Tabell 4. Trots att direkta jämförelser inte var möjliga på grund av skillnader i hur olika regioner klassificerar förskrivande enheterna noteras att en betydande andel och möjligen det mesta av DTE skrivs ut inom privat sjukvård.

Tabell 4 Förmånskostnad (1 000 SEK) efter förskrivande enhetens ägarform 2017-2021 [12]

Region	Ägarform	2017	2018	2019	2020	2021
Stockholm	Landsting	423	568	672	706,3	614,6
	Kommunal verksamhet	-	-	-	-	5,3
	Privat	2 447	3 686	7 928	11 061	16 478
	Ej data	64,1	85,7	279,2	639,6	919,2
	Totalsumma	2 934	4 339	8 879	12 407	18 017
	% privat	83,4%	84,9%	89,3%	89,2%	91,5%
Örebro	Offentlig	31,6	56,2	60,4	40	53,3
	Privat	63,5	36,2	132,1	244,5	827,4
	Totalsumma	95,1	92,4	192,4	284,5	880,7
	% privat	66,8%	39,2%	68,6%	85,9%	94%
Jönköping	Offentligt, eller VC inom vårdval	47,8	110	94	131	157,9
	Privat	149,1	175,6	279,8	302,8	418,6
	Totalsumma	196,9	285,6	373,8	433,9	576,5
	% privat	75,7%	61,5%	74,9%	69,8%	72,6%

Diskussion

Analysen redovisade information om förskrivning av DTE-preparat inom hälso- och sjukvården år 2017-2021. Den baseras på uppgifter om förskrivningsvolym, förskrivnings- och förmånskostnader från såväl regioner som myndigheter. Sammanställningen visade stadiga öknings i förskrivningen av DTE-preparat och därmed associerade kostnader. Förskrivningsmönstret kännetecknas av signifikanta regionala variationer och att läkemedlen till största delen förskrivas av privata vårdgivare.

Sammanställningen baserades på information från etablerade, nationella elektroniska databaser som kännetecknas av hög täckningsgrad och som anses ge tillförlitlig information om processer och utfall av olika insatser inom hälso- och sjukvårdssystemet. eHälsomyndighetens Concise-system rapporterade exempelvis omfattande information kring förskrivningen av DTE-preparat. Å andra sidan baseras inrapporterad information också från regioner som använder olika definitioner och klassificeringsstandarder för enheterna där förskrivningen äger rum. Resultaten pekar dock i samma riktning oavsett varifrån data inhämtats.

En utmaning var fastställandet av enhetspriser för DTE-läkemedel och associerade förpackningsstorlekar. Information om priser inkluderas inte i licensansökningar och i underlaget som granskas av Läke-medelsverket. Uppgifterna blir endast tillgängliga på apoteket vid dispenserering av recept. Information om förpackningsstorlek var inte heller lättillgänglig för mer precisa beräkningar av behandlingsskostnader i förhållande till behandlingens längd och behandlingsval. Analysen fokuserade på enbart läkemedelskostnader och inte på de totala kostnader som kan uppstå vid omhändertagandet av patienterna. Detta innebär en underskattning av sjukdomstillståndets kostnader inom hälso- och sjukvård. Enhetspriser för en rad styrkor (16,25 mg, 32,5 mg, 65 mg, 125 mg, 130 mg) var inte heller tillgängliga men förskrivningen av sådana preparat har minskat mycket i jämförelse med styrkor på 30 mg och 60 mg.

Ytterligare en utmaning i projektet handlade om variationer i inrapporterade data avseende den relativa vikten av olika vårdgivare och verksamheter i de observerade förskrivningsmönstren. Trots att mer systematiska jämförelser mellan regioner inte var möjliga, visade analysen att en betydande del av förskrivningen i mindre regioner sker inom utomlänsvård. Patienter får sina DTE-recept från andra regioner och vårdgivare med ägarformer som inte nödvändigtvis omfattas eller fungerar i samordning med det offentliga hälso- och sjukvårdssystemet. Dessa förskrivare erbjuder ofta bägge digitala och traditionella ("analog") sjukvårdstjänster. Det var inte möjligt att klargöra vikten av digitala tjänster i förskrivningsmönstret gällande den här gruppen av förskrivare pga. icke-fullständiga data. Därför bör resultaten tolkas med viss försiktighet på grund av begränsningar i underliggande data. Läkemedelsuppföljning inom en enskild region bör även omfatta förskrivningsaktivitet som inte enbart riktas till regionens invånare. Projektet utforskade inte heller pandemins roll i patienters vårdssökande och förskrivning av DTE-preparat.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis har användningen av DTE-preparat ökat avsevärt under de senaste fem åren (+133%). Läkemedelsförmånen har täckt över nittio procent (90 %) av läkemedelskostnaderna. En icke-försumbar andel av förskrivning sker inom utomlänsvård, oftast av privata förskrivare.

Referenser

1. Läkemedelsverket. *Licens för läkemedel* 2019 30 September 2022 [cited 2022 October 31]; Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/forskrivning/licenser>.
2. Läkemedelsverket. *Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2018:25) om licens Version 3, januari 2022 Dnr: 3.2.1-2022-001991*. 2022 [cited 2022 October 31]; Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/49052e/globalassets/dokument/lagar-och-regler/vagledning-och-regler/vagledning-hslf-fs-2018-25.pdf>.
3. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV). *Om läkemedel*. 2022 [cited 2022 October 31]; Available from: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/om-lakemedel.html>.
4. eHälsomyndigheten. *Kommunikationslösning för licensansökan (KLAS)*. 2022 [cited 2022 October 31]; Available from: <https://www.ehalsomyndigheten.se/yrkesverksam/klas/>.
5. Läkemedelsverket, *Sv: Fråga om licensläkemedel vid hypotyreos (ATC-kod H03AA03)*, P. Nousios, Editor. 2022.
6. Läkemedelsverket, *Fråga om licensläkemedel vid hypotyreos (ATC-kod H03AA03)*, P. Nousios, Editor. 2022.
7. Socialstyrelsen. *Statistikdatabas för läkemedel*. 2022 [cited 2022 20 September]; Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_lak/val.aspx.
8. Regionala Läkemedelskommittéer, *Kommunikation angående läkemedelsstatistik om hypotyreos*. 2022, RÖL: Sverige.
9. eHälsomyndigheten, *Concise systembeskrivning inklusive termkatalog och råd för användning version 3.0*. 2014, eHälsomyndigheten: Stockholm.
10. eHälsomyndigheten, *Concise*. 2022, eHälsomyndigheten: Stockholm.
11. Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV), *Svartjänst: Sv: Fråga om licensläkemedel vid hypotyreos 2022-10-14*. 2022, Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV),.
12. Sveriges Läkemedelskommittéer *Förskrivningsstatistik DTE-preparat 2017-2022*. 2022, Läkemedelskommittéer Stockholm m.fl. : Örebro.
13. Region Stockholm (SLL), *SLL Läkemedelskommitté: Svar - Fråga kring DTE-hormonbehandlingar vid hypotyreos i regionen*. 2022, Region Örebro Län (RÖL),: Örebro.

Kapitel 4 Etiska aspekter

Sjukdomen hypothyreos innebär att sköldkörteln producerar för låga nivåer av hormonerna T3 och T4 i förhållande till kroppens behov. Symptomen är, särskilt i milda och måttliga fall, mycket ospecifika och kan därmed lätt förväxlas med flera andra sjukdomstillstånd. Mot denna bakgrund används provet TSH frekvent som mått på nedsatt sköldkörtelfunktion. Var gränsvärdet mellan normalt och patologiskt går blir därmed en avgörande och kontroversiell fråga. Begreppet ”subklinisk hypothyreos” ger en indikator på svårigheterna. ”Subklinisk” har i detta sammanhang kommit att betyda ungefär ”diffusa ospecifika symptom”, av ett slag som är mycket spridda i populationen. Det finns skäl att anta att många personer som efterfrågar DTE har besvär där inte andra behandlingar, vare sig det är T3/T4 eller annat, har givit tillfredställande resultat.

Förskrivningen av licenspreparat med DTE har ökat markant sedan 2017. Förskrivningen är ojämnt fördelad regionalt och tycks härröra från en liten grupp förskrivare som ofta är privat anställda. Kostnaden för denna förskrivning är inte obetydlig, drygt 100 miljoner kr för de fem åren 2017-2021, och priset för DTE-preparat har stigit snabbt. Detta aktualiserar prioriteringsetiska frågeställningar.

Föreliggande rapport visar att evidens för behandling med DTE snarare än syntetiskt T4 saknas. Antalet studier är få och har hög bias. Vid randomisering har DTE-preparat och syntetisk T4 lika god effekt. Innebär detta också att personer som fått behandling med T4 utan den effekt de hoppats på har lika dåligt resultat om de sedan får pröva DTE? Detta förefaller inte säkert. Att DTE i en randomiserad dubbelblind undersökning inte har bättre effekt utesluter knappast att en placeboeffekt kan uppstå om preparatet blir ”sista hoppet” efter fruktlös behandling med T4.

Detta faktum är av etisk signifikans, eftersom osäkerheten kring den etiska grunden för DTE-förskrivning sammanhänger just med placebobehandlingens etik. Det råder sedan lång tid tillbaka konsensus i denna fråga. Behandling med placebo kan inte anses etiskt försvarbart. Detta gäller även om det finns god grund för att utesluta biverkningar av placebo-preparatet. I detta fall är rapporterna om eventuella biverkningar motstridiga. Om inte evidens med tillräcklig tyngd kan presenteras för behandling med DTE-preparat måste denna ses som oetisk ur denna synpunkt.

Denna slutsats förstärks av prioriteringsetiska överväganden. Den kostnad som täcks av läkemedelsförmånen ska jämföras med motsvarande kostnad vid behandling med syntetisk T3/T4. Skillnaden är en ”överkostnad” som endast kan motiveras av ökad patientnytta enligt den etablerade modellen för öppna prioriteringar. Sådan patientnytta tycks inte föreligga, om nu inte tillmötesgåendet av en önskan om just denna behandling skall räknas som en sådan (som preferensutilitaristen skulle kunna argumentera).

Men kan inte Patientlagen (2014:821) åberopas för att personer som inte svarat på annan behandling ska få pröva DTE? I 7 kap 1§ återfinns följande formulering:

”När det finns flera behandlingsalternativ som står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet ska patienten få möjlighet att välja det alternativ som han eller hon föredrar. Patienten ska få den valda behandlingen, om det med hänsyn till den aktuella sjukdomen eller skadan och till kostnaderna för behandlingen framstår som befogat.”

Är DTE-behandling i linje med ”vetenskap och beprövad erfarenhet”? Den tycks ha en effekt jämförbar med syntetiska hormonpreparat. Att behandlingen är dyrare kan knappast påverka vetenskapligheten. Att biverkningarna skulle vara allvarigare har, som nämnts, inte påvisats. Återstår då andra meningarna i lagtexten, där det konstateras att kostnaderna för behandlingen ska framstå som befogade.

Här finns möjligen en spänning mellan etik och juridik. Det skulle kunna hävdas att det ”framstår som befogat” med en något ökad kostnad för att patienten ska bli nöjd med behandlingen och få känna att alla möjligheter uttömts. Men om detta i realiteten innebär en placebobehandling?

Sammanfattningsvis måste mycket starka etiska frågetecken resas avseende behandling av hypothyreos med DTE-preparat.

Kapitel 5: Sammanfattande diskussion

Vår systematiska översikt visar avsaknad av evidens för DTE-behandling samtidigt som den hälsoekonomiska analysen visat en kraftigt ökad förskrivning av DTE-preparat under 2017-2021 i Sverige, vilket inte går att försvara ur etisk synpunkt. Den hälsoekonomiska analysen utgör en fortsättning på Socialstyrelsens rapport [1] som redan för 2006-2017 visade en betydande ökning av DTE-förskrivning från 179 till 1 176 licensansökningar per år. Vi kan nu konstatera en fortsatt kontinuerligt ökande förskrivning som 2021 nådde 2 369 beviljade licensansökningar för DTE.

Vår granskning visar även att det inte finns några planerade eller pågående registrerade kliniska studier om DTE-behandling. Det farmaceutiska företaget Allergan, som framställer det mest använda DTE-preparat Armour® Thyroid och som maj 2020 köptes av AbbVie [2], har ännu inte publicerat resultat av en randomiserat studie trots att inklusionen av studiepatienter avslutades juni 2021 [3]. Som beskrivs i Kapitel 1.7 ”Pågående studier” kommer studiens resultat dock inte att lyfta kunskapsläget på ett avgörande sätt eftersom studiens utfallsmått är ett surrogatmått med begränsad klinisk betydelse. Trots detta kvarstår frågan varför resultaten inte publiceras och i viss mån ändå bidrar till den samlade evidensen.

För syntetisk kombinationsbehandling med LT3/LT4 finns det till skillnad från DTE en pågående stor akademisk nederländsk randomiserad studie [4] hos patienter med hypotyreos och kvarstående besvär under behandling med LT4. Utfallsmåttet är livskvalité enligt det för hypotyreos validerade ThyPro-frågeformuläret. Resultat förväntas efter 2026.

Behandling av hypotyreos var föremål för en motion i riksdagen 2017 [5]. December 2022 fick Socialstyrelsen enligt Riksdagens beslut i uppdrag att ”utifrån aktuell forskning och kunskap, utveckla nationella riktlinjer och ett nationellt vårdprogram för hypotyreos. Ett nationellt kvalitetsregister med data kring vårdinsatser och olika behandlingsmöjligheter bör också tillskapas.” [6]. Det är därför vår förhoppning att denna HTA-rapport ska nå ut till alla berörda parter i arbetet med det kommande vårdprogrammet.

Referenser

1. Socialstyrelsen, *Kvinnor med sköldkörtelproblematik - Redovisning av läkemedelsstatistik 2006–2017*. Juni 2018.
2. Nawrat, A., *AbbVie acquires Allergan: unpicking the year-long approval process*, in *Pharmaceutical Technology*. 2020, May 12: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/abbvie-allergan-acquisition-63bn/>.
3. Allergan/AbbVie, *A Study of Armour® Thyroid Compared to Synthetic T4 (Levothyroxine) in Previously Hypothyroid Participants*. October 11, 2019, clinicaltrials.gov.
4. *LT4/LT3 Combination Therapy Versus LT4 Monotherapy in Patients With Autoimmune Hypothyroidism NCT05682482*. 2023 january [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov): <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05682482?term=Liothyronine&recrs=ab&cond=Hypothyroidism&cntry=N-L&draw=2&rank=1>.
5. Förbättrad kunskap om och behandling av sköldkörtelsjukdomar, Motion 2017/18:2214 av Ingela Nylund Watz med flera , Svenska Riksdagen, 2017 oktober https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/motion/forbatttrad-kunskap-om-och-behandling-av_H5022214
6. *Utvecklad vård och behandlingsmetoder för folksjukdomen hypotyreos*. 2022 December, Svenska Riksdagen: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/motion/utvecklad-varld-och-behandlingsmetoder-for_HA021597

Bilagor

Bilaga 1 Search strategy

Medline 2022-10-18

Database(s): Ovid **MEDLINE**(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to **October 14, 2022**

Söktermer	Antal träffar
Desiccated thyroid	
1. exp "Thyroid (USP)"/	345
2. ((desiccated adj2 thyroid) or (thyroid adj2 extract?) or "natural thyroid" or "thyroid usp" or "usp thyroid" or "armour thyroid" or "porcine thyroid" or "nature thyroid" or "thyroid erfa" or thyranon or "dried thyroid" or "thyroid dried" or "thyroideum siccatum" or "thyroid natural" or "thyroid armour" or "thyroid nature" or "erfa thyroid").ab,kf,ti.	1,363
3. 1 or 2	1,506
Limits	
4. limit 3 to yr="2000 -Current"	219
5. limit 4 to english language	205

Cochrane 2022-10-18

Söktermer	Antal träffar
Desiccated thyroid	
#1. MeSH descriptor: [Thyroid (USP)] explode all trees	3
#2. ((desiccated NEAR/2 thyroid) or (thyroid NEAR/2 extract) or (thyroid NEAR/2 extracts) or "natural thyroid" or "thyroid usp" or "usp thyroid" or "armour thyroid" or "porcine thyroid" or "nature thyroid" or "thyroid erfa" or thyranon or "dried thyroid" or "thyroid dried" or "thyroideum siccatum" or "thyroid natural" or "thyroid armour" or "thyroid nature" or "erfa thyroid"):ti,ab,kw	19
#3. #1 or #2	19
Limits	
#4. #1 or #2 with Cochrane Library publication date from Jan 2000 to present	12

Embase via embase.com 2022-10-18

Söktermer	Antal träffar
Desiccated thyroid	
#1. 'thyroid extract'/exp	668
#2. 'armour thyroid'/exp	14
#3. ((desiccated NEAR/2 thyroid):ab,kw,ti) OR ((thyroid NEAR/2 extract\$):ab,kw,ti) OR 'natural thyroid':ab,kw,ti OR 'thyroid usp':ab,kw,ti OR 'usp thyroid':ab,kw,ti OR 'armour thyroid':ab,kw,ti OR 'porcine thyroid':ab,kw,ti OR 'nature thyroid':ab,kw,ti OR 'thyroid erfa':ab,kw,ti OR thyranon:ab,kw,ti OR 'dried thyroid':ab,kw,ti OR 'thyroid dried':ab,kw,ti OR 'thyroideum siccatum':ab,kw,ti OR 'thyroid natural':ab,kw,ti OR 'thyroid armour':ab,kw,ti OR 'thyroid nature':ab,kw,ti OR 'erfa thyroid':ab,kw,ti	1,388
#4. #1 OR #2 OR #3	1,798
Limits	
#5. (#1 OR #2 OR #3) AND [2000-2022]/py	405
#6. (#1 OR #2 OR #3) AND [2000-2022]/py AND [english]/lim	384

Bilaga 2 Studier exkluderade på fulltextnivå, inklusive exklusionsorsak

	Publication	Reason for exclusion
1	la Cour JL, Mollehave LT, Medici BR, Jensen CZ, Bjerregaard AA, Nygaard B. Socioeconomic influence on treatment with liothyronine and desiccated thyroid extract in Denmark. <i>Eur Thyroid J</i> 2022; 11.	Observational study, side-effects not reported
2	Mitchell AL, Hegedus L, Zarkovic M, Hickey JL, Perros P. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: An online survey by the british thyroid foundation. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2021; 94: 513-20.	Observational study, side-effects not reported
3	Kuye R, Riggs C, King J, Heilmann R, Kurz D, Milchak J. Thyroid Stimulating Hormone Stability in Patients Prescribed Synthetic or Desiccated Thyroid Products: A Retrospective Study. <i>Ann Fam Med</i> 2020; 18: 452-4.	Observational study, side-effects not reported
4	Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, Dayan CM, Farwell AP, Hennessey JV, et al. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. <i>Thyroid</i> 2018; 28: 707-21.	Observational study, side-effects not reported
5	Tariq A, Wert Y, Cheriya P, Joshi R. Effects of Long-Term Combination LT4 and LT3 Therapy for Improving Hypothyroidism and Overall Quality of Life. <i>South Med J</i> 2018; 111: 363-9.	Observational study, side-effects not reported separately for DTE and LT3/LT4
6	Michaelsson LF, Medici BB, la Cour JL, Selmer C, Roder M, Perild H, et al. Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends? <i>Eur Thyroid J</i> 2015; 4: 174-80.	Observational study, side-effects not reported
7	Pepper G. M. CRPY. Conversion to Armour Thyroid from Levothyroxine Improved Patient Satisfaction in the Treatment of Hypothyroidism. <i>Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity</i> 2014; 2(3): 1055.	Observational study, wrong focus as side-effects no prespecified outcome

Bilaga 3 Conflict of interest of the included studies

Conflicts of interest disclosed or noticed in open sources:

Study	Financial individual COI disclosed by authors	Other	Funding
Hoang, USA, 2013	The authors declare that no competing financial interests exists		Walter Reed National Military Medical Center Institutional Review Board
Shakir, USA, 2021	Co-author Antonio C Bianco is a consultant for: Allergan	Co-author Antonio C Bianco is author of the book: "Rethinking Hypothyroidism: why treatment must change and what patients can do" [1], [2]	Walter Reed National Military Medical Center Institutional Review Board
Heald, UK, 2021	None of the co-authors reported any conflict of interest.		Quality improvement project by a tertiary center in Manchester/UK

1. Bianco, A.C., Rethinking Hypothyroidism: Why Treatment Must Change and What Patients Can Do. 2022: University of Chicago Press.
2. Bagley, D., Solving the Hypothyroidism Puzzle: Q&A: Antonio Bianco, in Endocrine News. 2023 January: <https://endocrinenews.endocrine.org/solving-the-hypothyroidism-puzzle-qa-antonio-bianco-md-phd/>.

Bilaga 4 Conversion of laboratory outcomes of the included trials

Study	American Units	EU/UK units
	Normal range: TSH $\mu\text{IU/mL}$ (0.27-4.2) total T3 ng/dL (60-181) free T3 - not in clinical use free T4 ng/dL (4.5-12)	Normal range Sweden: TSH $\mu\text{U/L}$ (0.27-4.2) total T3 - not in clinical use free T3 pmol/L (3-6.5) free T4 pmol/L (12-22)
Shakir, 2021	DTE TSH 2.3 total T3 155 free T3 NR free T4 1.0 LT4 TSH 1.8 total T3 103 free T3 NR free T4 1.44 LT3/LT4 TSH 1.8 total T3 132 free T3 NR free T4 1.2	DTE TSH 2.3 free T3 NR free T4 12.9 LT4 TSH 1.8 free T3 NR free T4 18.6 LT3/LT4 TSH 1.8 free T3 NR free T4 15.5
Hoang, 2014	DTE TSH 1.7 total T3 139 free T3 NR free T4 0.85 LT4 TSH 1.3 total T3 89 free T3 NR free T4 1.4	DTE TSH 1.7 free T3 NR free T4 10.1 LT4 TSH 1.3 free T3 NR free T4 18
Heald, 2021		DTE TSH 0.8 free T3 7.9 free T4 13.2 LT4 TSH 2.1 free T3 NR free T4 18.9

Bilaga 5 Ongoing RCT registered at clinicaltrial.gov and ICTRP, searched 2023-02-20

NCT/ID Number Country Funding	Study name/Title	N	Control /Intervention	Primary Outcome	Registe- red	Completion Date
ACTRN12621000237886 Australia Accademical	Thyroid Replacement Options-Pilot Study. To assess the feasibility of a Thyroid Replacement study of Australians aged 18-60 years who are dissatisfied with their wellbeing on levothyroxine (LT4) replacement for primary hypothyroidism.	40	C: TL3/TL4 I: DTE	Feasibility after 7 weeks	5/3/2021	Reply from PI: enrollment com- pleted, data analysis expected during 2023
NCT04124705 USA Allergan	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Dose-conversion Study on Armour® Thyroid Compared to Synthetic T4 (Levothyroxine) in Previously Hypothyroid Participants who are euthyroid on T4 Replacement Therapy	284	C: TL4 I: DTE	TSH-value after 7 weeks	11/10/2019	22/6/2021 Last update 13/5/2022 Trial not published yet
EUCTR2019-000239-21- DK Accademical	Characterization of LT4 treated patients with persistent hypothyroid symptoms - Effect of Synthetic LT4/LT3 combination therapy versus desiccated animal thyroid extract	100	C: TL3/TL4 I: DTE	Preference	24/5/2019	Reply from PI: study terminated in advance partly due to Covid-pandemic

Bilaga 6 Beviljade licenser per 100 000 invånare 2015-2021

Region	2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021								
	Befolkning	Beviljade licenser		Befolkning	Beviljade licenser		Befolkning	Beviljade licenser		Befolkning	Beviljade licenser		Befolkning	Beviljade licenser							
		n	per 100 000 invånare		n	per 100 000 invånare		n	per 100 000 invånare		n	per 100 000 invånare		n	per 100 000 invånare	n	per 100 000 invånare				
Blekinge	154 157	1	0,65	156 253	10	6,40	158 453	5	3,16	159 371	10	6,27	159 684	16	10,02	159 606	18	11,28	159 056	12	7,54
Dalarna	278 903	3	1,08	281 028	13	4,63	284 531	13	4,57	286 165	10	3,49	287 191	9	3,13	287 966	17	5,90	287 676	14	4,87
Gotland	57 255	0	0,00	57 391	7	12,20	58 003	8	13,79	58 595	11	18,77	59 249	9	15,19	59 686	11	18,43	60 124	11	18,30
Gävleborg	279 991	4	1,43	281 815	18	6,39	284 586	24	8,43	285 637	34	11,90	286 547	39	13,61	287 382	49	17,05	287 502	41	14,26
Halland	310 665	5	1,61	314 784	37	11,75	320 333	47	14,67	324 825	62	19,09	329 352	70	21,25	333 848	55	16,47	336 748	59	17,52
Jämtland	126 765	1	0,79	127 376	1	0,79	128 673	4	3,11	129 806	2	1,54	130 280	2	1,54	130 810	2	1,53	131 155	3	2,29
Jönköping	344 262	9	2,61	347 837	47	13,51	352 735	34	9,64	357 237	17	4,76	360 825	18	4,99	363 599	16	4,40	365 010	13	3,56
Kalmar	235 598	1	0,42	237 679	15	6,31	242 301	19	7,84	243 536	21	8,62	244 670	23	9,40	245 446	21	8,56	246 010	22	8,94
Kronoberg	189 128	2	1,06	191 369	19	9,93	194 628	35	17,98	197 519	51	25,82	199 886	50	25,01	201 469	46	22,83	202 263	45	22,25
Norrbottn	249 987	2	0,80	249 733	7	2,80	250 570	7	2,79	251 295	8	3,18	250 497	10	3,99	250 093	8	3,20	249 614	12	4,81
Skåne	1 288 908	14	1,09	1 303 627	87	6,67	1 324 565	106	8,00	1 344 689	138	10,26	1 362 164	153	11,23	1 377 827	179	12,99	1 389 336	149	10,72
Stockholm	2 198 044	44	2,00	2 231 439	423	18,96	2 269 060	464	20,45	2 308 143	626	27,12	2 344 124	906	38,65	2 377 081	1110	46,70	2 391 990	1225	51,21
Södermanland	280 666	1	0,36	283 712	21	7,40	288 097	29	10,07	291 341	39	13,39	294 695	41	13,91	297 540	36	12,10	299 401	40	13,36
Uppsala	348 942	13	3,73	354 164	56	15,81	361 373	49	13,56	368 971	14	3,79	376 354	18	4,78	383 713	14	3,65	388 394	9	2,32
Värmland	274 691	2	0,73	275 904	2	0,72	279 334	5	1,79	280 399	6	2,14	281 482	11	3,91	282 414	80	28,33	282 885	300	106,05
Västerbotten	262 362	0	0,00	263 378	0	0,00	265 881	3	1,13	268 465	2	0,74	270 154	4	1,48	271 736	6	2,21	273 192	1	0,37
Västernorrland	243 061	0	0,00	243 897	4	1,64	245 572	8	3,26	245 968	5	2,03	245 453	10	4,07	245 347	8	3,26	244 554	8	3,27
Västmanland	261 703	2	0,76	264 276	19	7,19	267 629	26	9,71	271 095	36	13,28	273 929	31	11,32	275 845	23	8,34	277 141	24	8,66
Västra Götaland	1 632 012	18	1,10	1 648 682	155	9,40	1 671 783	192	11,48	1 690 782	302	17,86	1 709 814	331	19,36	1 725 881	356	20,63	1 734 443	333	19,20
Örebro	288 150	1	0,35	291 012	4	1,37	294 941	4	1,36	298 907	3	1,00	302 252	2	0,66	304 805	2	0,66	305 643	5	1,64
Östergötland	442 105	3	0,68	445 661	19	4,26	452 105	22	4,87	457 496	36	7,87	461 583	69	14,95	465 495	53	11,39	467 158	40	8,56
Riket	9 747 355	126	1,29	9 851 017	968	9,83	9 995 153	1109	11,10	10 120 242	1434	14,17	10 230 185	1824	17,83	10 327 589	2113	20,46	10 379 295	2369	22,82

Obs! Uppgifter saknas för år (antal licenser): 2016 (4), 2017 (5), 2018 (1), 2019 (2), 2020 (3), 2021 (3)

Källor: Socialstyrelsens statistikdatabas 2022-10-07

Läkemedelsverket 2022-10-19

Bilaga 7 Förpackningar per tusen invånare 2017-2021

Region	År					% förändring 2017-2021
	2017	2018	2019	2020	2021	
Stockholm	1,28	1,54	2,27	2,45	2,83	121,5%
Uppsala	2,16	2,31	2,99	2,77	2,94	36,4%
Södermanland	0,66	0,86	1,40	1,42	2,12	221,1%
Östergötland	1,30	1,60	1,94	1,83	2,13	63,7%
Jönköping	0,66	0,79	0,83	0,80	0,95	45,0%
Kronoberg	1,63	2,61	3,09	2,55	3,17	94,0%
Kalmar	0,92	0,96	1,39	1,17	1,54	67,4%
Gotland	1,91	1,74	1,37	1,42	1,93	0,8%
Blekinge	0,25	0,36	0,80	1,08	1,30	415,5%
Skåne	0,74	0,95	1,30	1,44	1,72	132,7%
Halland	1,40	1,75	2,28	2,23	2,84	103,4%
Västra Götaland	1,06	1,32	1,70	1,84	2,02	90,8%
Värmland	0,60	0,51	0,96	1,37	4,26	612,5%
Örebro	0,39	0,39	0,53	0,81	2,02	413,3%
Västmanland	1,32	1,97	2,53	2,41	3,16	140,0%
Dalarna	0,72	0,66	0,90	1,10	1,55	116,2%
Gävleborg	0,58	1,07	1,77	1,80	1,98	244,0%
Västernorrland	0,24	0,24	0,68	0,93	1,03	328,9%
Jämtland	0,31	0,51	1,14	1,44	2,05	559,8%
Västerbotten	0,37	0,53	0,55	0,85	1,47	298,2%
Norrbottn	0,55	0,60	0,81	1,11	1,43	162,3%
Landsting saknas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0%
Riket	0,99	1,22	1,68	1,79	2,22	124,2%

Källa: eHälsomyndigheten - Concise

Bilaga 8 Förpackningar per tusen kvinnor 2017-2021

Region	År					% förändring 2017-2021
	2017	2018	2019	2020	2021	
Stockholm	2,4	2,9	4,3	4,6	5,4	126%
Uppsala	4,1	4,5	5,6	5,2	5,4	31%
Södermanland	1,3	1,6	2,7	2,8	4,3	222%
Östergötland	2,5	3,1	3,7	3,4	3,9	54%
Jönköping	1,2	1,4	1,5	1,5	1,7	50%
Kronoberg	3,2	5,1	6,1	5,0	6,3	100%
Kalmar	1,7	1,7	2,6	2,4	2,9	70%
Gotland	3,8	3,5	2,7	2,8	3,8	1%
Blekinge	0,5	0,7	1,4	2,0	2,5	379%
Skåne	1,4	1,8	2,5	2,7	3,2	126%
Halland	2,5	3,2	4,1	4,0	5,2	106%
Västra Götaland	2,0	2,5	3,2	3,5	3,9	97%
Värmland	1,0	0,9	1,7	2,5	7,6	647%
Örebro	0,8	0,8	1,0	1,5	4,0	407%
Västmanland	2,4	3,7	4,8	4,6	6,0	145%
Dalarna	1,3	1,2	1,6	1,9	2,8	116%
Gävleborg	1,2	2,2	3,5	3,4	3,7	220%
Västernorrland	0,5	0,5	1,4	1,9	2,0	320%
Jämtland	0,6	1,0	2,1	2,8	4,2	617%
Västerbotten	0,7	1,0	1,0	1,6	2,8	305%
Norrbottnen	1,0	1,1	1,5	2,2	2,9	194%
Landsting saknas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0%
Riket	1,9	2,3	3,2	3,4	4,2	126%

Källa: eHälsomyndigheten - Concise

Bilaga 9 Genomsnittligt enhetspris för DTE-preparat (olika styrkor) 2015-2021

Styrka	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	% förändring 2015 - 2021
15 mg	747	1 240	1 125	1 172	1 281	1 456	1 618	116%
30 mg	858	920	934	1 047	1 106	1 318	1 475	72%
60 mg	807	946	1 138	1 237	1 421	1 615	1 686	109%
90 mg	1 095	1 836	2 082	2 140	2 120	2 640	2 810	157%
120 mg	1 331	1 993	2 452	2 431	2 570	3 545	3 432	158%
125 mg	1 121	1 156	1 122	1 412	1 741	1 829	1 776	58%
180 mg	-	2 135	2 054	2 058	2 191	2 283	2 206	3%
300 mg	-	-	-	-	3 701	3 694	3 549	-4%
Genomsnitt								84%

Källa: TLV (2022)

Bilaga 10 Förmånskostnad per region 2017-2021

Region	År					% förändring 2017-2021	Summa 2017-2021	% totalkostnad (Riket) 2017-2021
	2017	2018	2019	2020	2021			
Stockholm	2 156 106	2 879 793	5 739 783	8 022 792	10 338 874	380%	29 137 348	29,8%
Uppsala	592 634	681 797	1 092 445	1 249 643	1 465 345	147%	5 081 864	5,2%
Södermanland	161 884	214 174	456 246	553 617	886 189	447%	2 272 110	2,3%
Östergötland	399 037	517 727	833 564	1 104 381	1 563 128	292%	4 417 836	4,5%
Jönköping	174 320	260 811	341 684	408 737	534 944	207%	1 720 496	1,8%
Kronoberg	285 713	556 054	859 816	805 331	1 077 766	277%	3 584 681	3,7%
Kalmar	153 971	200 479	328 751	364 316	546 009	255%	1 593 526	1,6%
Gotland	87 804	94 317	70 135	109 252	177 591	102%	539 099	0,6%
Blekinge	41 573	46 177	119 691	204 348	284 674	585%	696 463	0,7%
Skåne	917 610	1 374 217	2 040 712	2 772 067	3 621 226	295%	10 725 832	11,0%
Halland	441 758	553 066	755 763	923 677	1 356 745	207%	4 031 009	4,1%
Västra Götaland	1 677 938	2 335 311	3 304 195	4 436 032	5 415 638	223%	17 169 113	17,6%
Värmland	140 535	134 215	302 140	516 710	1 775 440	1163%	2 869 040	2,9%
Örebro	95 083	92 353	192 427	284 459	880 659	826%	1 544 981	1,6%
Västmanland	303 562	502 121	709 469	790 418	1 223 092	303%	3 528 662	3,6%
Dalarna	178 411	203 810	295 147	414 031	676 988	279%	1 768 386	1,8%
Gävleborg	146 618	310 852	618 936	715 363	849 786	480%	2 641 555	2,7%
Västernorrland	33 069	38 554	167 368	310 209	371 653	1024%	920 854	0,9%
Jämtland	35 189	63 240	156 770	258 313	408 816	1062%	922 329	0,9%
Västerbotten	84 712	132 291	183 905	322 479	666 748	687%	1 390 134	1,4%
Norrbotten	118 887	125 155	194 316	323 721	445 022	274%	1 207 100	1,2%
Riket	8 226 414	11 316 515	18 763 262	24 889 895	34 566 333	320%	97 762 420	100%

Källa: eHälsomyndigheten - Concise

Bilaga 11 Förmånskostnad per 1000 invånare och region 2017-2021

Region	År					% förändring 2017-2021
	2017	2018	2019	2020	2021	
Stockholm	950	1 248	2 449	3 375	4 322	355%
Uppsala	1 640	1 848	2 903	3 257	3 773	130%
Södermanland	562	735	1 548	1 861	2 960	427%
Östergötland	883	1 132	1 806	2 372	3 346	279%
Jönköping	494	730	947	1 124	1 466	197%
Kronoberg	1 468	2 815	4 302	3 997	5 329	263%
Kalmar	635	823	1 344	1 484	2 219	249%
Gotland	1 514	1 610	1 184	1 830	2 954	95%
Blekinge	262	290	750	1 280	1 790	582%
Skåne	693	1 022	1 498	2 012	2 606	276%
Halland	1 379	1 703	2 295	2 767	4 029	192%
Västra Götaland	1 004	1 381	1 932	2 570	3 122	211%
Värmland	503	479	1 073	1 830	6 276	1147%
Örebro	322	309	637	933	2 881	794%
Västmanland	1 134	1 852	2 590	2 865	4 413	289%
Dalarna	627	712	1 028	1 438	2 353	275%
Gävleborg	515	1 088	2 160	2 489	2 956	474%
Västernorrland	135	157	682	1 264	1 520	1029%
Jämtland	273	487	1 203	1 975	3 117	1040%
Västerbotten	319	493	681	1 187	2 441	666%
Norrbotten	474	498	776	1 294	1 783	276%
Riket	823	1 118	1 834	2 410	3 330	305%

Källa: eHälsomyndigheten - Concise

