



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Pääsihteeri Jaana Leipälä
Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto/STM
PL 33
00023 Valtioneuvosto

Vastaus STM:n palveluvalikoimaneuvoston selvityspyyntöön

Asia: Synteettisen trijodityroniinin teho ja turvallisuus masennuksen ja ylipainoisuuden hoidossa euryreoottisilla potilailla

Viite: Pääsihteeri Jaana Leipälän selvityspyyntö 2.2.2015

Tausta

STM:n palveluvalikoimaneuvoston pääsihteerin Jaana Leipälän 22.12.2014 tekemän pyynnön perusteella THL/Finohta laati selvityksen käänteis-T3:n (reverse T3, rT3) määrittämisestä kilpirauhasen vajaatoiminnan (hypotyreoosin) diagnostiikassa sekä synteettisestä trijodityroniinista (T3, kauppanimet Liothyronin ja Thybon) kilpirauhasen vajaatoiminnan yksinomaisena hoitona (monoterapiana). Pääsihteeri Leipälä esitti 2.2.2015 lisäpyynnön selvittää synteettisen T3:n tehoa ja turvallisuutta masennuksen ja ylipainoisuuden hoidossa euryreoottisilla potilailla.

THL/Finohta teki kirjallisuushaun seuraavan PICO- (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) kysymyksen asettelun perusteella:

Synteettinen trijodityroniini masennuksen ja ylipainoisuuden hoidossa euryreoottisilla potilailla

P= Euryreoottiset potilaat, joilla on masennus tai ylipainoisuus

I = T3 hoito yksin tai lisähoitona masennuslääkkeiden tai dieettihoidon ohella

C= Masennuslääkehoito tai dieettihoito

O= Masennuksen paraneminen tai painon lasku, elämänlaatu, haittavaikutukset

Kirjallisuushaut ja kriittinen arviointi

Finohtan informaattikko Jaana Isojärvi teki kirjallisuushaut 19.2.2015 tietokannoista Centre for Reviews and Dissemination (sisältää tietokannat Health Technology Assessment, DARE ja NHS EED), Cochrane Database of Systematic Reviews ja Medline. Hakustrategiat on kuvattu liitteessä 1.

Kirjallisuushaulla saatiin kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 133 viitettä. Hakutuloksia tarkasteltaessa hylättiin ensimmäisellä kierroksella otsikkojen ja abstraktien perusteella väärää potilasryhmää, hoitoa tai tutkimusta käsittelevät julkaisut sekä ne, joissa ei ollut potilastietoja (liitekuvio 1).

Toisella kierroksella otettiin kokotekstiarviointiin 9 artikkelia. Näistä julkaisuista kaksi oli euryreoottisilla masennuspotilailla tehtyjä kliinisiä tutkimuksia (1, 2). sekä kaksi meta-analyysiä (3, 4). Euryreoottisten potilaiden ylipainoisuuden hoitoa T3:lla käsitteleviä kliinisiä tutkimuksia löytyi neljä (5 – 8), ja näiden lisäksi yksi systemaattinen katsaus (9).

Maaliskuussa 2015 tehdyssä erillisessä Medline-haussa löytyi kaksi euryreoottisten potilaiden masennuksen T3-hoitoa käsittelevää systemaattista katsausta (10,11).



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Koska kirjallisuushaussa löydetty masennuksen hoitoa koskevat tutkimukset sisältyivät löydettyihin meta-analyysihin ja systemaattisiin katsauksiin (3,4, 10, 11) ja koska ko. katsaukset sisälsivät muitakin kuin kirjallisuushaun löytämiä tutkimuksia, arvio T3-hoidosta eutyreottisten potilaiden masennuksessa perustuu näiden katsausten havaintoihin. Kirjallisuushaussa löydetty ylipainoisuuden hoitoa koskevat tutkimukset sisältyivät samoin systemaattiseen katsaukseen (9), jossa oli lisäksi mukana tutkimuksia, joita ei löydetty kirjallisuushaussa. Eutyreottisten potilaiden ylipainoisuuden hoito T3:lla on arvioitu tämän katsauksen perusteella.

Synteettinen trijodityreoniini eutyreottisten potilaiden masennuksen hoidossa

Altshuler työtovereineen (4) arvioi systemaattisessa katsauksessa kuusi satunnaistettua, lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta, joissa tutkittiin, nopeuttaako T3 hoito masennuslääkkeiden hoitovasteen ilmaantumista (Taulukko 1). Katsauksen laatu on CASPin kriteerien (12) mukaan kohtalainen. Katsauksen tutkimuskysymys vastasi selvityspyynnön PICOa, hakustrategia oli asianmukainen, mutta siinä käytettiin ensisijaisesti vain Medline-hakua ja sen lisäksi käsihakua. Tutkimusten laatuarviota ei tehty. Kirjoittajat toteavat kuitenkin, että valituista tutkimuksista viidessä käytettiin samaa lähes samansuuruisia T3 annoksia ja yhdessä annokset vaihtelivat 25 – 62.5 µg/vrk. Kaikissa tutkimuksissa vasteen määrittämiseen käytettiin Hamiltonin depressioasteikkoa. Tutkimusten potilasmäärät olivat pieniä; kaikkiaan analysoitujen tutkimusten osallistujamäärä oli 125 potilasta. Tutkimuksissa käytettiin trisyklisiä masennuslääkkeitä, pääosin imipramiinia.

Taulukko 1. Altshuler ym. (4) katsauksessa arvioidut kliiniset tutkimukset.

Study	N	Subjects Receiving Antidepressant Plus Placebo (N)	Subjects Receiving Antidepressant Plus T ₃ (N)	T ₃ Dose (µg/day)	Day T ₃ Added	Antidepressant	Antidepressant Dose (mg/day)	Number of Days of Assessment ^a	Global Acceleration Outcome ^b
Prange et al. (9)	20	10	10	25	5	Imipramine	150	28	+
Wilson et al., 1970 (33)	20	10	10	25	5	Imipramine	150	28	+
Coppen et al. (34)	15	8	7	25	1	Imipramine	150	28	+
Feighner et al. (35)	21	9	12	25	1	Imipramine	200	22	-
Wheatley (31)	30	17	13	20	1	Amitriptyline	100	21	+
Wilson et al., 1974 (36)	19	9	10	25 or up to 62.5 by day 7	3	Imipramine	150	28	+

^a Hamilton Depression Rating Scale (38) used as rating measurement for clinical change.

^b Report of an overall positive (+) or no (-) effect of T₃ (a statistically significant difference in the time to a change in mean Hamilton depression scale scores or presentation of data that supports a statistical difference).

Katsauksen mukaan viisi kuudesta satunnaistetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta totesi T3-hoidon nopeuttavan masennuslääkkeen vaikutuksen ilmaantumstia lumeseen nähden. Taulukossa 2 on esitetty tutkimuksissa havaitun vaikutuksen suuruuden ero T3- ja lumeryhmien välillä tutkimuskohtaisesti sekä meta-analyysin tulos. Vaikutusten voimakkuus oli yhteydessä tutkittavien sukupuolijakaumaan: vaste oli suurempi tutkimuksissa, joissa oli eniten naisia. Katsauksessa ei käsitellä erikseen tutkimuksissa havaittuja haittatapahtumia.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Taulukko 2. T3-hoidon vaikutuksen voimakkuus lumeeseen verrattuna eutyreoottisilla masennuspotilailla (4).

Study	Effect Size (d)	Percentage of Female Subjects
Coppen et al. (34)	-0.14	53
Wheatley (31)	0.38	69
Feighner et al. (35)	0.00	71
Prange et al. (9)	1.24	80
Wilson et al. 1970 (33)	1.24	80
Wilson et al. 1974 (36)	0.93	100
All studies	0.58 ^a	

^a 95% CI=0.21–0.94 (z=3.10, p<0.002).

Aronson ym. (3) laativat meta-analyysin tutkimuksista, joissa T3-hoitoa käytettiin lisälääkkeenä eutyreoottisilla potilailla, jotka eivät saaneet riittävästi apua masennukseen trisyklisistä masennuslääkkeistä. Meta-analyysin laatu on CASPin kriteerien (12) mukaan kohtalainen. Katsauksen tutkimuskysymys oli selkeä ja vastasi selvityspyynnön PICOa, hakustrategia oli asianmukainen, mutta siinä käytettiin ensisijaisesti vain Medline-hakua ja sen lisäksi käsihakua. Tutkimusten laatu arvioitiin Chalmersin ja työtovereiden (13) kriteerien mukaisesti. Meta-analyysissä tunnistettiin kahdeksan tutkimusta (taulukko 3), joihin kaikkiin liittyi useita menetelmällisiä puutteita. Esimerkiksi poissuljetuista potilaista, tutkimuksen keskeyttäneiden potilaiden tulostapahtumista ja otoskoon määrittämisestä annetut tiedot olivat puutteellisia.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Taulukko 3. Aronson ym. (3) meta-analyysissä arvioidut tutkimukset.

Study, y	Patients	Initial Therapy	Study Design	Study Therapy
Joffe et al, ⁴⁴ 1993	33 unipolar outpatients; 22 M, 11 F; mean age, 37.4 y	Imipramine HCl/desipramine HCl, >2.5 mg/kg; plasma levels monitored; duration, 5 wk	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Previous TCA dose and T ₃ , 37.5 µg/d × 14 d, or placebo
Joffe and Singer, ⁴³ 1990	38 unipolar outpatients; 24 M, 14 F; mean age, 34.5 y	Imipramine HCl/desipramine HCl, 2.5-3 mg/kg; plasma levels monitored; duration, 4 wk	Randomized, T ₄ -controlled, double-blind	Previous TCA dose and T ₃ , 37.5 µg/d × 21 d, or T ₄ , 150 µg/d
Thase et al, ⁴² 1989	40 unipolar outpatients; 29 M, 11 F; mean age, 42.5 y	Imipramine HCl, MTRD protocol; plasma levels monitored; duration, 12 wk	Sequential, historical controls, unblinded	Previous Imipramine HCl dose and T ₃ , 25 µg/d × 28 d
Gitlin et al, ³³ 1987	16 unipolar outpatients; 7 M, 9 F; mean age, 41 y	Imipramine HCl, up to 300 mg/d; duration, 4 wk	Randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover†	Previous imipramine HCl dose and T ₃ , 25 µg/d × 14 d, or placebo
Goodwin et al, ³² 1982	12 unipolar and bipolar inpatients; 6 M, 6 F; mean age, 38.4 y	Imipramine HCl/desipramine HCl, up to 300 mg/d; duration, 4 wk	Mirror design, placebo-controlled, double-blind	Previous TCA dose and T ₃ , 25-50 µg/d × 21 d
Steiner et al, ⁴¹ 1978	8 F unipolar and bipolar inpatients; mean age, 55.5 y	NR; duration, 6 wk	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Imipramine HCl, 150 mg/d, and T ₃ , 25 µg/d × 35 d, or placebo
Banki, ⁴⁰ 1977	49 F unipolar and bipolar inpatients; mean age, 45.5 y	NR; duration, 14 d	Historical controls, unblinded	Amitriptyline HCl, ≤200 mg/d, and T ₃ , 20-40 µg/d × 7 d
Banki, ³⁴ 1975	96 F unipolar and bipolar inpatients; mean age, 48 y	NR; duration, 10 d	Historical controls, unblinded	Previous TCA dose and T ₃ , 20-40 µg/d × 10 d

Meta-analyysin mukaan T3-hoito paransi masennuslääkkeen vastetta eurytreetisillä masennuspotilailla (taulukko 4). Kun satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset arvioitiin erikseen, ei tilastollisesti merkittävää vastetta T3-hoidolle voitu havaita. Meta-analyysin tekijät toteavat, että haittatapahtumista esitettiin tietoa viidessä tutkimuksessa. Tapahtumien määrä oli liian pieni niiden formaaliseen analysointiin.

Taulukko 4. Aronsonin ja työtovereiden meta-analyysin tulos (3).

Studies	Relative Response			P ₁ -P ₂ , % (95% CI)	No. Needed to Treat†	Effect Size		
	Rate (95% CI)	P	Heterogeneity Test, P			d‡	P	Heterogeneity Test, P
Joffe et al, ⁴⁴ Thase et al, ⁴² Steiner et al, ⁴¹ Banki, ⁴⁰ and Banki ³⁴	2.09 (1.31-3.32)	.002	.04	23.2 (4.5 to 41.9)	4.3	0.62	<.001	.18
Goodwin et al ³²	2.02 (1.23-3.34)	.006	.03	21.1 (-1.1 to 43.3)	4.8	0.56	<.001	.15
Joffe and Singer ⁴³	1.93 (1.13-3.29)	.02	.02	21.1 (-0.7 to 43.0)	4.8	0.62	<.001	.12
Gitlin et al ³³	2.70 (1.89-3.86)	.006	.45	36.5 (26.7 to 46.4)	2.7	0.64	<.001	.15
Randomized controlled trials only ^{33,41,43,44}	1.53 (0.70-3.35)	.29	.02	8.6 (-28.7 to 45.8)	12.5	0.60	.001	.28



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Viimeisimmässä meta-analyysissä (11) arvioitiin satunnaistettuja tutkimuksia, joissa T3-hoitoa aloitettiin samanaikaisesti serotoniiniselektiivisen masennuslääkkeen kanssa. Meta-analyysin laatu on CASPin kriteerien (12) mukaan kohtalainen. Katsauksen tutkimuskysymys oli selkeä ja vastasi selvityspyynnön PICOa, hakustrategia oli asianmukainen, ja haussa käytettiin useita tietokantoja. Tutkimusten laatua ei arvioitu. Meta-analyysiin otettiin viisi tutkimusta (taulukko 5).

Taulukko 5. Papakostas-in työryhmän meta-analyysiin (11) hyväksytyt tutkimukset.

Study	Antidepressant	Dose (mg)	T3 dose (µg)	N ^a T3	N ^a Pbo
Appelhof <i>et al.</i> (2004)	Paroxetine	30	25	30	53
(Appelhof <i>et al.</i> , 2004) ^c	Paroxetine	30	50	30	
Cooper-Kazaz <i>et al.</i> (2007)	Sertraline	100	50	64	60
Garlow <i>et al.</i> , submitted	Sertraline	50–200	50	78	79
Posternak <i>et al.</i> (2008)	Various ^b	Various ^b	25	23	27

T3, triiodothyronine.

^aNumber of patients randomized.

^bVarious antidepressants were used and at various doses. However, the antidepressant dose was kept constant during the trial.

^cThe study involved the use of two separate doses of T3, 25 µg, and 50 µg.

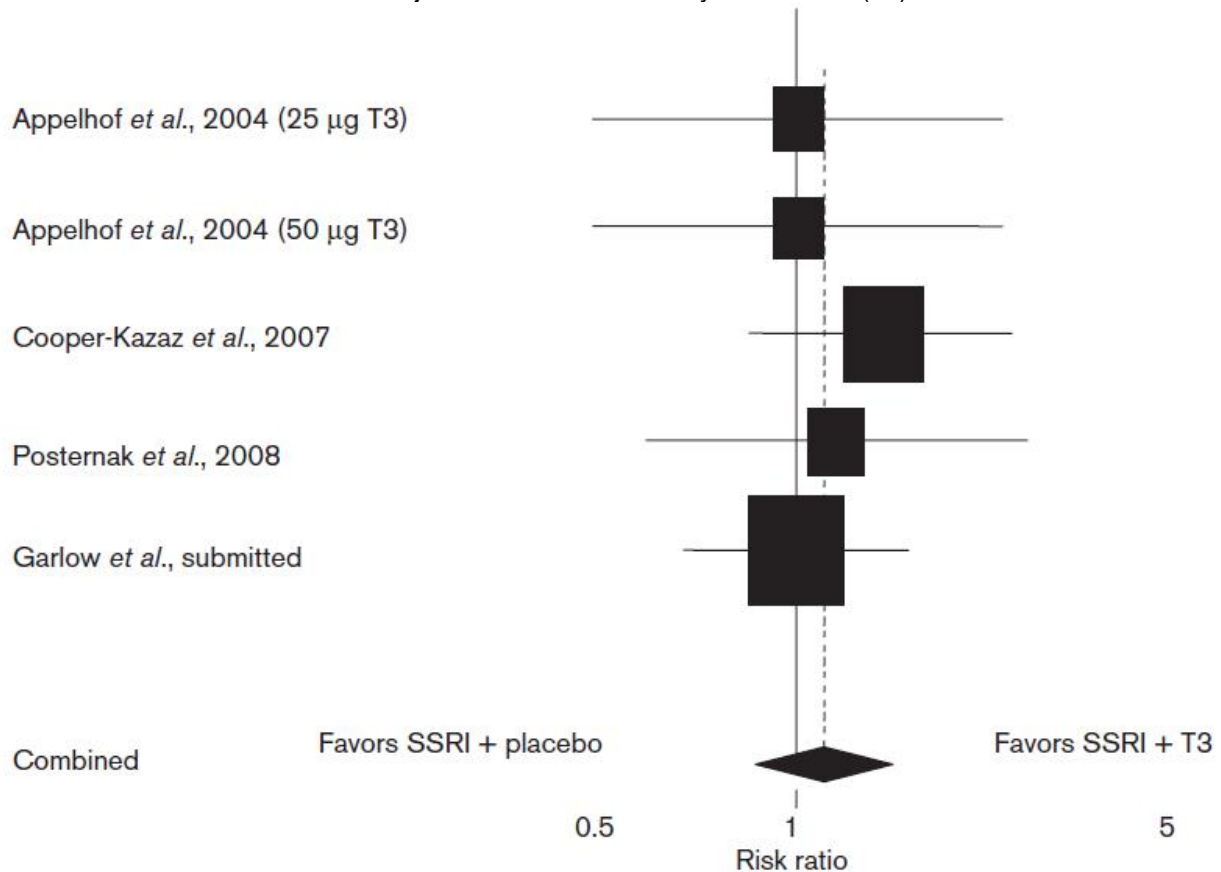
Meta-analyysin mukaan vaste tutkimushoidolle (vähintään 50 % pistemäärän väheneminen Hamilton depressioasteikolla) ei eronnut masennuslääke ja masennuslääke + T3 – ryhmien välillä (Kuvio 1). Turvallisuus- tai siedettävyyssparametreja ei arvioitu.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Kuvio 1. Vaste masennuslääkkeelle ja masennuslääke + T3 yhdistelmälle (11).



Cooper-Kazaz ja Lerman (10) tekivät systemaattisen katsauksen tutkimuksista, joissa selvitettiin T3-hoidon tehoa eutyreoottisilla potilailla. Katsauksen laatu on CASPin kriteerien (12) mukaan enintään kohtalainen. Katsauksen tutkimuskysymys oli selkeä ja vastasi selvityspyynnön PICOa. Tietoja haettiin vain Pubmed-tietokannasta, ja mukaan hyväksyttiin vain englanninkieliset julkaisut. Tutkimusten laatua ei arvioitu. Katsauksessa arvioitiin T3-hoidon tehoa samanaikaisesti käytetyn masennuslääkkeen ohella ja siinä selvitettiin erikseen T3-hoidon vaikutukset masennuslääkkeen vasteen ilmaantumiseen sekä vasteen saaneiden osuuteen. Katsauksessa arvioidut tutkimukset ovat pääosin samoja, jotka ovat olleet mukana edellä esitetyissä katsauksissa, mutta lisäksi arvioitiin yksi satunnaistettu single-blind tutkimus sekä kolme avointa prospektiivista tutkimusta. Katsauksen mukaan vakuuttavaa näyttöä ei ole T3-hoidon tehosta masennuslääkkeiden tehon vahvistajana tai vaikutuksen nopeuttajana. Katsauksessa todetaan, että yhdessä tutkimuksessa haittatapahtumat olivat yleisempiä T3 – masennuslääkeyhdistelmällä kuin masennuslääkkeellä yksinään käytettynä.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Synteettinen trijodityreoniini eutyreoottisten potilaiden ylipainoisuuden hoidossa

Kaptein työtovereineen laati systemaattisen katsauksen T3-hoidosta eutyreoottisten potilaiden ylipainoisuuden hoidossa (9). Katsauksen laatu on CASPin kriteerien (12) mukaan hyvä. Katsauksen tutkimuskysymys oli selkeä ja vastasi selvityspyynnön PICOa. Tietoja haettiin vain useista tietokannoista ja arvioitavien julkaisujen valintakriteerit on esitetty selkeästi. Tutkimusten laatu arviointiin käyttäen Agency for Healthcare Research and Quality kriteereitä. Taulukossa 6 on esitetty katsaukseen valitut, T3-hoitoa ylipainoisuudessa käsittelevät tutkimukset, joissa T3-hoitoa käytettiin dieettihoidon ohella. Yhdessä tutkimuksessa T3:a verrattiin tyrokksiini - (T4) hoitoon.

Taulukko 6. T3-hoito ylipainoisuuden hoidossa eutyreoottisilla potilailla (9).

First author, year (Ref.)	IRB/IC status	Patient population/ definition of obesity*	Gender	Age (yr)	n1, n2		T ₃	T ₄	No. of outcomes studied	No. of comparisons	Study design	Overall quality**	Quality score (component scores)***
					n1	n2							
Hollingsworth, 1970 (36)	NS	Obese CD/a	Both	41	7, 5		1		1	2	RCT	Poor	5 (2, 2, 1)
Bray, 1973 (37)	NS	Obese CD/a	Unk	17–50	12, 12		1		1	1	RCT	Poor	5 (2, 2, 1)
Burman, 1979 (7)	IRB/IC	Obese CD/b	Both	20–64	7, 8		1		2	5	Obs	Poor	2 (1, 1, 0)
Moore, 1980 (5)	NS	Obese CD/b	Unk	Unk	11, 11		1		2	8	RCT	Good	8 (2, 3, 3)
Limanova, 1981 (38)	NS	Obese CD/c	Female	38	7, 5		1		1	3	Obs	Poor	5 (2, 2, 1)
Moreira-Andres, 1981 (6)	NS	Obese CD/d	Both	22–54	10, 10		1		1	8	RCT	Good	8 (2, 3, 3)
Koppeschaar, 1983 (39)	IC	Obese CD/e	Both	30	10, 8		1		3	8	Obs	Poor	5 (2, 2, 1)
Koppeschaar, 1983 (40)	IC	Obese CD/e	Both	30	10, 8		1		4	5	Obs	Poor	4 (1, 2, 1)
Osborne, 1983 (41)	IC	Obese CD/b	Both	19–51	8, 9		1	1	2	10	Obs	Poor	2 (1, 1, 0)
Pasquali, 1984 (42)	NS	Obese CD/f	Both	37	7, 7		1		4	16	RCT	Good	8 (2, 3, 3)
Wolman, 1985 (43)	NS	Obese CD/f	Female	37	8, 7		1		1	1	Obs	Poor	3 (1, 2, 0)
Koppeschaar, 1985 (44)	IC	Obese CD/e	Unk	30	8, 10		1		1	1	Obs	Poor	5 (2, 2, 1)
Rozen, 1986 (45)	NS	Obese CD/f	Female	37	10, 10		1		4	4	RCT	Good	6 (2, 3, 1)
Nair, 1989 (46)	NS	Obese CD/f	Female	30	5, 3		1		3	3	Obs	Poor	5 (2, 2, 1)

Age represents mean or range. IRB, IRB approval obtained; IC, informed consent obtained; NS, informed consent and/or IRB approval not specified; CD, caloric deprivation; ICU, intensive care unit; CHF, congestive heart failure; CABG, coronary artery bypass; ARF, acute renal failure; Unk, unknown; n1, treatment group size; n2, control group size; Obs, observational study.

* Definition of obesity used by authors: a, >90 kg body weight; b, >25% ideal body weight; c, >30 kg overweight; d, >130% maximum desirable weight; e, relative body weight >150%; f, body mass index >30 kg/m²; g, not indicated as obesity, no weight specified, weight assumed to be 70 kg.

** Overall quality of an article was based on the quality score that was the sum of the scores for three components: excellent, 9 points; good, 6–8 points; poor, <6 points.

*** The three-component scoring system. Design component (2 points): concurrent comparison group (1 point) and representativeness of target population (1 point). Conduct component (4 points): consistent protocol (1 point), randomization (1 point), blinding (1 point), and lost-to-follow-up <20% (1 point). Analysis component (3 points): appropriateness of analysis (1 point), assessment of confounding (1 point), dose-response adjustment (1 point).

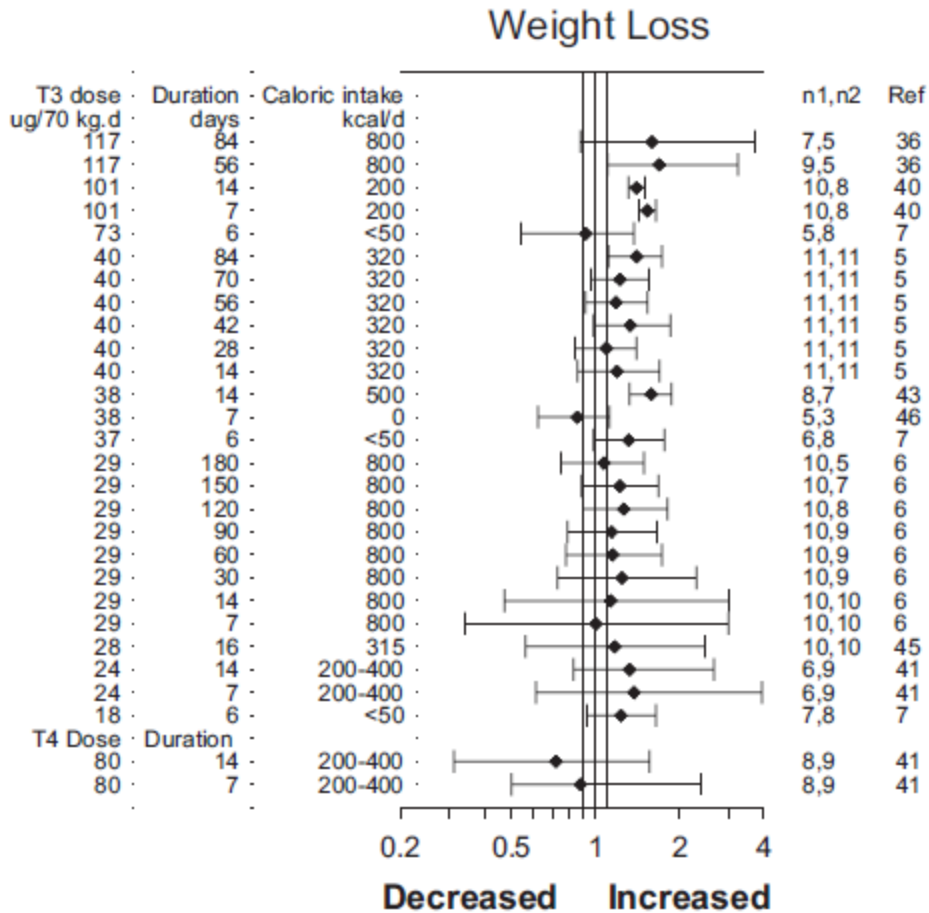
Kuviossa 2 esitetään T3-hoidon vaikutukset painoon ylipainoisilla eutyreoottisilla potilailla. Katsauksessa todetaan, että T3-hoidolla ei ole lisävaikutusta painon laskuun dieettihoidon verrattuna. Kirjoittajat toteavat, että fysiologisilla annoksilla T3- (sekä T4-) hoito ylipainoisilla eutyreoottisilla potilailla voi aiheuttaa subkliinisen hypertyreoosin ja että hoitoa ei tulisi käyttää.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Kuvio 2. T3-hoidon vaikutukset painoon dieettihoidon ohella ylipainoisilla eutyreoottisilla potilailla.



Tämän selvityksen laatijoiden arvio on, että ei ole riittävää tutkimusnäyttöä T3-hoidon tehosta eutyreoottisten potilaiden depression tai ylipainon hoidossa. Käytettävissä olevissa tutkimuksissa ei ole myöskään riittävästi arvioitu hoidon turvallisuutta ja siedettävyyttä

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

Tapani Keränen
Yliääkäri, LKT, dosentti
THL/JAVA/Finohta



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Liitteet:

1. Kirjallisuushakujen kuvaus: Kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuus
2. Liitekuvio. Kirjallisuuhaku T3-hoidon tehosta ja turvallisuudesta eutyreoottisten potilaiden masennuksen tai ylipainoisuuden hoidossa. Arvioitavien tutkimusten valinta.

Tiedoksi:

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



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Lähteet:

1. Thase ME, Kupfer DJ, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:385-388. (96).
2. Appelhof BC, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJ, Huyser J, Schene AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6271-6276. (52)
3. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848. (75)
4. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response: a review and meta-analysis of the literature. 2001;158:1617-1622 (62)
5. Koppeschaar HP, Meinders AE, Schwarz F. Metabolic responses in grossly obese subjects treated with a very-low-calorie diet with and without triiodothyronine treatment. *Int J Obes* 1983;7:133-141. (111)
6. Koppeschaar HP, Meinders AE, Schwarz F. The effect of a low-calorie diet alone and in combination with triiodothyronine therapy on weight loss and hypophyseal thyroid function in obesity. *Int J Obes* 1983;7:123-131. (110)
7. Pasquali R, Baraldi G, Biso P, Piazzini S, Patrono D, Capelli M, Melchionda N. Effect of 'physiological' doses of triiodothyronine replacement on the hormonal and metabolic adaptation to short-term semistarvation and to low-calorie diet in obese patients. *Clin Endocrinol* 1984;21:357-367 (108)
8. Rozen R, Abraham G, Falcou R, Apfelbaum M. Effects of a 'physiological' dose of triiodothyronine on obese subjects during a protein-sparing diet. *Int J Obes* 1986;10:303-312 (103)
9. Kaptein EM, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for obesity and nonthyroidal illnesses: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3663-3675. (34)
10. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:685-99.
11. Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, Posternak MA, Johnson DP, Klibanski A, Lerer B, Fava M. Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:19-25.
12. 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
13. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz D, A method for assessing the quality of a randomized controlled trial. *Control Clin Trials* 1981;2:31 – 49.



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Liite 1

Kirjallisuushakujen kuvaus: Synteettinen T3 hoito eutyreoottisilla potilailla, joilla on masennusta tai ylipainoisuutta

Finohtan informaattikko Jaana Isojärvi teki kirjallisuushaut 19.2.2015 tietokannoista Centre for Reviews and Dissemination (sisältää tietokannat Health Technology Assessment, DARE ja NHS EED), Cochrane Database of Systematic Reviews ja Medline.

Kirjallisuushaulla saatiin kaksoiskappaleiden poiston jälkeen 133 viitettä.

Hakustrategiat

Centre for Reviews and Dissemination

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR euthyroid sick syndromes	1
2	(euthyroid*)	16
3	(low NEAR2 t3)	0
4	#1 OR #2 OR #3	16
5	(obesity OR obese OR overweight OR depression OR depressive OR depressed)	4322
6	MeSH DESCRIPTOR depression	557
7	MeSH DESCRIPTOR depressive disorder EXPLODE ALL TREES	1008
8	MeSH DESCRIPTOR obesity EXPLODE ALL TREES	896
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	4328
10	#4 AND #9	3

Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to January 2015>

-
- 1 euthyroid*.ti,ab,kw. (4)
 - 2 (low adj2 t3).ti,ab,kw. (0)
 - 3 1 or 2 (4)
 - 4 (depression or depressive or depressed or obesity or obese or overweight).ti,ab,kw. (423)
 - 5 (triiodothyronin* or t3).ti,ab,kw. (10)
 - 6 3 and 4 and 5 (0)



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Cochrane Central Register of Controlled Trials <January 2015>

- 1 Euthyroid Sick Syndromes/ (24)
- 2 euthyroid*.ti,ab,kw. (427)
- 3 (low adj2 t3).ti,ab,kw. (33)
- 4 1 or 2 or 3 (469)
- 5 Depression/ (4865)
- 6 exp Depressive Disorder/ (6577)
- 7 exp Overweight/ (7467)
- 8 (depression or depressive or depressed or obesity or obese or overweight).ti,ab,kw. (46310)
- 9 5 or 6 or 7 or 8 (48705)
- 10 Triiodothyronine/ (511)
- 11 (triiodothyronin* or t3).ti,ab,kw. (2653)
- 12 triiodothyronine.sn. (0)
- 13 10 or 11 or 12 (2804)
- 14 4 and 9 and 13 (18)



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Ovid MEDLINE(R) <1946 to February Week 3 2015>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <February 18, 2015>

-
- 1 Euthyroid Sick Syndromes/ (407)
 - 2 euthyroid*.ti,ab. (9456)
 - 3 (low adj3 T3).ti,ab. (941)
 - 4 1 or 2 or 3 (10345)
 - 5 Depression/ (78773)
 - 6 exp Depressive Disorder/ (82306)
 - 7 exp Overweight/ (147145)
 - 8 5 or 6 or 7 (302014)
 - 9 Triiodothyronine/ (23493)
 - 10 (triiodothyronin* or t3).ti,ab. (39689)
 - 11 triiodothyronine.rn. (23493)
 - 12 9 or 10 or 11 (48153)
 - 13 4 and 8 and 12 (120)
 - 14 animals/ not (animals/ and humans/) (3893189)
 - 15 13 not 14 (109)
 - 16 remove duplicates from 15 (109)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 18, 2015>

-
- 1 euthyroid*.ti,ab,kw. (487)
 - 2 (low adj3 t3).ti,ab,kw. (51)
 - 3 1 or 2 (531)
 - 4 (depression or depressive or depressed or obesity or obese or overweight).ti,ab,kw. (42836)
 - 5 (triiodothyronin* or t3).ti,ab,kw. (2343)
 - 6 3 and 4 and 5 (17)
 - 7 (animal* or mouse or mice* or pig or pigs or swine or rat or rats).ti,ab. (127070)
 - 8 6 not 7 (14)

NLM PubMed

Search	Query	Items found
#8	Search (#3 AND #4 AND #7)	7
#7	Search (pubstatusaheadofprint OR publisher[sb] OR pubmednotmedline[sb])	1880536
#6	Search (#3 AND #4 AND #5)	1
#5	Search publisher[sb]	470885
#4	Search (obesity[Title/Abstract] OR obese[Title/Abstract] OR overweight[Title/Abstract] OR depression[Title/Abstract] OR depressive[Title/Abstract] OR depressed[Title/Abstract])	503976
#3	Search (#1 AND #2)	2907
#2	Search (triiodothyronine[Title/Abstract] OR T3[Title/Abstract])	42525
#1		



Finohta / Mäkelä, Keränen

10.3.2015

Kuvio 1. Kirjallisuushaku T3 hoidon tehosta ja turvallisuudesta masennuksen ja obesiteetin hoidossa eutyreoottisilla henkilöillä.

