

Läkemedelsverket

Sarah Sandin, klin prövn Licenser
Box 26
751 03 Uppsala**Omprövning - överklagan**

Hypo2-föreningen och Sköldkörtelföreningen har begärt att få ta del av det beslutsunderlag och praktiska anvisningar som Läkemedelsverket grundar sina beslut på, men fått avslag. Vi begär nu en omprövning av detta beslut.

Det är av vikt för oss som representanter för patienter som drabbats av hypotyreos att vi har insyn i det beslutsunderlag som Läkemedelsverket tillgår i sina bedömningar av licensärenden rörande behandling med naturliga sköldkörtelhormon. Särskilt då vi i avslagsmotiveringar finner att Läkemedelsverket fattar beslut på ovissa grunder.

Vi begär att Läkemedelsverket framför det beslutsunderlag som inte bilageras beslutsmotiveringar till licensansökanden där följande beslutsmotiveringar frekvent framförs i avslagsärenden:

1. "För att överväga ändrad behandling ska patienten ha behandlats över ett år med Levaxin i optimal dos och med normala TSH-nivåer."

i) Våra respektive föreningar har genom befintliga studier (24-26) samt tusentals kontakter med drabbade av hypotyreos förstått att patienterna, trots tiotals år med levotyroxinbehandling, inte blir friska. Det finns inga studier som visar att behandling med levotyroxin är bättre än kombinationsbehandling med T3/T4 men väl studier som visar att kombinationsbehandling är bättre än behandling med bara levotyroxin (1-7,23, 48-50, 60-62). Vidare, vilket vi ser allvarligt på, finns studier som påvisar allvarliga biverkningar med levotyroxinbehandling (26, 34-36).

Vi ställer oss frågande till och önskar att Läkemedelsverket redovisar för oss varför patienter som behandlas med levotyroxin och inte blir friska ska behöva vänta i över ett år innan de kan få möjlighet till behandling med naturligt sköldkörtelhormon.

ii) Studier visar att patienter uppnår bättre livskvalitet med en kombinationsbehandling T3/T4 jämfört med behandling med levotyroxin (1-7,23,48-50,60-62). Naturliga sköldkörtelhormon innehåller samtliga sköldkörtelhormoner som en frisk sköldkörtel producerar. Studier har visat att behandling med bara T4 inte ger normala T3-halter i kroppens olika vävnader men att behandling med T3 gör det (7-11).

Vi ställer oss frågande till och önskar att Läkemedelsverket redovisar för oss varför Läkemedelsverket menar att levotyroxin (Levaxin) i "optimala doser" säkerställer normaliserade T3-halter i kroppens vävnader och därmed gör patienterna friska.

iii) Det finns inga studier som visat att TSH korrelerar med grad av hypotyreos-symptom. Däremot finns det studier som visar att TSH korrelerar *mycket dåligt* med klassiska hypotyreos-symptom (12,13, 27-29). Att begära av patienter att TSH ska "normaliseras" först, innebär därför för många drabbade att de inte blir friska från klassiska hypotyreos-symptom. Att TSH idag är "gold-standard" för diagnostik av hypotyreos bygger på ett konsensusbeslut taget i början på 1970-talet. Senare studier där vedertagna hypotyreos-symptom studerats visar att TSH korrelerar med exempelvis ~42-~62% (12-13).

Det finns även studier som visar att patienter mår bättre med ett pressat TSH (14-22).

TSH tar inte hänsyn till hur de enskilda målorganen/vävnaderna tillgodoses med adekvata halter aktivt T3 (7-11).

TSH tar slutligen inte hänsyn till om patienten lider av dejeringsfel pga av polymorfismer (23), genmutationer i TSH-receptorer (51-59) som leder till TSH resistens, antikroppar mot sköldkörtelhormoner (30-33), sekundär eller tertiär insufficiens m m.

Vi ställer oss frågande till att Läkemedelsverket kräver att patienter behöver ha normaliserade TSH-värden och begär av dem att de redovisar de referenser de hävdar visar att TSH korrelerar med grad av symptom/påvisar samtliga former av dysfunktioner.

2. "Porcint thyreoideaextrakt, det vill säga extrakt från svin-sköldkörtel, är dåligt definierat och innehållet av aktivt hormon varierar från batch till batch. Trijodthyronin (T3) som ingår i porcint thyreoideaextrakt har vidare en mycket kort halveringstid vilket är ytterligare ett skäl till att preparatet lämpar sig mindre väl som läkemedel. Mot denna bakgrund är syntetiskt thyreoideahormon (T4) sedan länge den behandling som rekommenderas vid klinisk och laboriemässig diagnostiserad hypotyreos."

i) Det finns idag flera läkemedel av svinsköldkörtelhormonextrakt.

Vi önskar att Läkemedelsverket redovisar bevisunderlag som visar att den frekvent använda beslutsmotiveringen att porcint thyreoideaextrakt är dåligt definierat och att innehållet av aktivt hormon varierar från batch till batch per produkt.

ii) Normal sköldkörtelhormonproduktion innebär syntetisering och utsöndring av T3 med ca 20% av den totala sköldkörtelhormonproduktionen. Studier har visat att hormonhalter av det aktiva hormonet T3, trots behandling med T4, inte ökar

T3 i kroppens målorgan (8-10). Dessa studier visar även att halten T3 *inte* ökar i målorganen trots behandling med högre doser av T3 men väl i plasma. Då det är visat att olika vävnader/målorgan nyttjar olika mängder av det aktiva hormonet T3 är det enkelt att dra den logiska slutsatsen att TSH i sig inte kan ange vilket eller vilka vävnader som har brist på T3.

Vi ställer oss frågande till varför Läkemedelsverket hävdar att T3 med ledning av dess halveringstid inte lämpar sig som läkemedel då normal sköldkörtelhormonproduktion nämnvärt inte skiljer sig från den i standardiserade läkemedel med svinsköldkörtelhormonextrakt eller medför förhöjda vävnadshalter (8-10). Vi vill även påpeka att man i Sverige behandlat med naturliga sköldkörtelhormoner fram till 1990 och att det under denna tid (över 50 år) endast lämnats tre rapporter om biverkningar.

3. "Vid hypotyreoos-behandling med levotyroxin kvarstår patientens symtom ofta länge trots normalisering av koncentrationen av tyreoidhormonerna i serum. Detta avspeglar kvarvarande hypotyreoos i perifera vävnader vilka normaliseras i efterhand".

i) Som vi tidigare påpekat har studier visat att behandling med levotyroxin med rekommenderade doser inte ger normaliserade T3-halter i kroppens vävnader. Endast behandling med kombinationsbehandling eller behandling med T3 ger normala vävnadshalter.

Vi önskar att Läkemedelsverket redovisar det underlag som visar att påståendet att behandling med levotyroxin normaliserar vävnadshalter av T3.

4. "Om patienten trots detta inte mår bar (exempelvis har sänkt livskvalitet, trötthet eller fusenhet) och depression har uteslutits kan licens för Thyroid Erfa övervägas. "

i) Det finns många studier som bekräftar att depression är ett symptom på hypotyreoos (38-47). Därför är det olyckligt att Läkemedelsverket i sina avslagsmotiveringar hänvisar till att depression först ska uteslutas innan licens för naturliga sköldkörtelhormon kan övervägas.

Vi önskar därför att Läkemedelsverket redovisar den evidens de menar visar att depression inte skulle vara ett symptom på hypotyreoos.

Slutligen vill vi påpeka det anmärkningsvärda i att Läkemedelsverket samtidigt beviljar licensansökningar och avslår licensansökningar, med dessa allvarliga påståenden om de naturliga läkemedlens potens.

Vi har tidigare erhållit kopior på 52 st avslagsmotiveringar från Läkemedelsverket. Eftersom den stora delen av ansökningarna består av kompletteringsärenden, ber vi också om en sammanställning av de kompletteringar Läkemedelsverket begärt in under 2009-2011, 440 st. Vi vill veta vilka uppgifter Läkemedelsverket efterfrågat i dessa ärenden, för att kunna bedöma varför de inte lett till godkända licenser.

**Bästa hälsningar
Hypo2-föreningen**

242 31 Hörby

Ordf Nina Oksa Norregatan 15

Sköldkörtelföreningen Ordf Ewa Berthagen

128 47 Bagarmossen

Byälsvägen 215

Referenser:

1. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. Eur J Endocrinol. 2009 Dec;161(6):895-902.
2. Robertas Bunevicius, M.D., Ph.D., Gintautas Kažanavicius, M.D., Ph.D., Rimas Žalinkevičius, M.D., and Arthur J. Prange, Jr., Effects of Thyroxine as Compared with Thyroxine plus Triiodothyronine in Patients with Hypothyroidism . M.D. N Engl J Med 1999; 340:424-429 February 11, 1999
3. Bunevicius R, Prange AJ. Mental improvement after replacement therapy with thyroxine plus triiodothyronine: relationship to cause of hypothyroidism. Int J Neuropsychopharmacol. 2000 Jun;3(2):167-174.
4. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ Jr. Endocrine. 2002 Jul;18(2):129-33.
5. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. Ann Intern Med. 2005 Mar 15;142(6):412-24.
6. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Endert E, van Weert HC, Wiersinga WM. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2666-74.
7. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. J Clin Invest. 1995 Dec;96(6):2828-38.
8. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine

- ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology*. 1996 Jun;137(6):2490-502.
- 9.** Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Hernandez A, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of iodothyronine deiodinase activity as studied in thyroidectomized rats infused with thyroxine or triiodothyronine. *Endocrinology*. 1997 Jun;138(6):2559-68.
- 10.** Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Tissue-specific patterns of changes in 3,5,3'-triiodo-L-thyronine concentrations in thyroidectomized rats infused with increasing doses of the hormone. Which are the regulatory mechanisms?. *Source. Biochimie*. 1999 May;81(5):453-62.
- 11.** Pedraza PE, Obregon MJ, Escobar-Morreale HF, del Rey FE, de Escobar GM. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man. *Endocrinology*. 2006 May;147(5):2098-108. Epub 2006 Feb 2.
- 12.** Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *Clin Endocrinol Metab*. 1997 Mar;82(3):771-6.
- 13.** Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, et al., 1969 Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med*. 38:255-266.
- 14.** Tigas, S., Idiculla, J., Beckett, G., and Toft, A.: Is excessive weight gain after ablative treatment of hyperthyroidism due to inadequate thyroid hormone therapy? *Thyroid*, 10(12):1107-1111, 2000. **15.** Carr, C., McLeod, D.T., Parry, G., et al.: Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin. Endocrinol.*, 28:325-333, 1988. **16.** Schlote, B., Schaaf, L., Schmidt, R., et al.: Mental and physical state in subclinical hyperthyroidism: investigation in a normal working population. *Biol. Psychiatry*, 32(1):48-56, 1992. **17.** Schlote, B., Nowotny, B., Schaaf, L., et al.: Subclinical hyperthyroidism: physical and mental state of patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 241(6):357-364, 1992.
- 18.** Wilson, I.C., Prange, A.J. Jr., and Lara, P.P.: L-triiodothyronine alone and with imipramine in the treatment of depressed women. In *The Thyroid Axis, Drugs, and Behavior*. Edited by A.J. Prange. New York, Raven Press, 1974, pp.49-62.
- 19.** Altshuler, L.L., Bauer, M., Frye, M.A., et al.: Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am. J. Psychiatry*, 158:1617-1622, 2001.
- 20.** Cooke, R.G., Joffe, R.T., and Levitt, A.J.: T3 augmentation of antidepressant treatment in T4-replaced thyroid patients. *J. Clin. Psychiatry*, 53(1):16-18, 1992.
- 21.** Joffe, R.T. and Singer, W.: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res.*, 32:241-251, 1990.
- 22.** Stern, R.A., Nevels, C.T., Shelhorse, M.E., et al.: Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol. Psychiatry*, 30:623-627, 1991
- 23.** Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM.. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1623-9. Epub 2009 Feb 3.1. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlov A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009 **24.** Walsh JP. Dissatisfaction with thyroxine therapy - could the patients be right? *Curr Opin Pharmacol*. 2002 Dec;2(6):717-22.
- 25.** Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec;153(6):747-53.
- 26.** Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):577-85.
- 27.** Johansen, K., Hansen, J.M., and Skovsted, L.: Myxedema and thyrotoxicosis: relations between clinical state and concentrations of thyroxine and triiodothyronine in blood. *Acta Med. Scandinav.*, 204(5):361-364, 1978.
- 28.** Fraser, W.D., Biggart, E.M., O'Reilly, D.St. J., Gray, H.W., and McKillop, J.H.: Are biochemical tests of thyroid function of any value in monitoring patients receiving thyroxine replacement? *Brit. Med. J.*, 293:808-810, 1986.
- 29.** Karmisholt J, Laurberg P Serum TSH and serum thyroid peroxidase antibody fluctuate in parallel and high urinary iodine excretion predicts subsequent thyroid failure in a 1-year study of patients with untreated subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2008 Feb;158(2):209-15
- 30.** Ruchala M, Kosowicz J, Baumann-Antczak A, Skiba A, Zamyslowska H, Sowinski J. The prevalence of autoantibodies to: myosin, tropomyosin and myoglobin in patients with circulating triiodothyronine and thyroxine autoantibodies (THAA). *Neuro Endocrinol Lett*. 2007 Jun;28(3):259-66 **31.** Erregragui K, Cheillan F, Defoort JP, Prato S, Fert V. Autoantibodies to thyroid hormones: the role of thyroglobulin *Clin Exp Immunol*. 1996 Jul;105(1):140-7
- 32.** Vyas SK, Wilkin TJ Thyroid hormone autoantibodies and their implications for free thyroid hormone measurement. *J Endocrinol Invest*. 1994 Jan;17(1):15-21
- 33.** Biukovic M, Musafija A, Skrobic M, Golubovic N, Mikac G, Rajkovic Z, Zubovic I. Autoantibodies to triiodothyronine and thyroxine in primary hypothyroidism. *Med Pregl*. 1993;46 Suppl 1:80-1.
- 34.** Oliviero U, Cittadini A, Bosso G, Carbone M, Valvano A, Capalbo D, Apuzzi V, Calabrese F, Lettierio T, Salerno M. Effects of long-term L-thyroxine treatment on endothelial function and arterial distensibility in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):289-94. Epub 2009 Nov 10; Department of Clinical Medicine, University Federico II, 80131 Naples, Italy. **35.** Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, Källén B, Asker C. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):617-2; Department of Medicine, Karolinska Institutet, Clinical Pharmacology Unit, Karolinska University Hospital, Stockholm, Solna, Sweden. birgitta.norstedt-wikner@karolinska.se
- 37.** Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Dec;37(6):500-3.
- 38.** Pop VJ, Maartens LH, Leusink G, van Son MJ, Knottnerus AA, Ward AM, Metcalfe R, Weetman AP. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3194-7
- 39.** Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for

depression? *Am J Psychiatry*. 1993 Mar;150(3):508-10

40. Gold MS, Pottash AL, Extein I. "Symptomless" autoimmune thyroiditis in depression. *Psychiatry Res*. 1982 Jun;6(3):261-9
41. O'Shanick GJ, Ellinwood EH Jr. Persistent elevation of thyroid-stimulating hormone in women with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1982 Apr;139(4):513-4
42. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1993 Feb;54(2):47-54
43. Kirkegaard C, Norlem N, Lauridsen UB, Bjorum N, Christiansen C. Protirelin stimulation test and thyroid function during treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1975 Sep;32(9):1115-8
44. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 May;47(5):427-32
45. Haggerty JJ Jr, Evans DL, Golden RN, Pedersen CA, Simon JS, Nemeroff CB. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 1990 Jan 1;27(1):51-60
46. Cole DP, Thase ME, Mallinger AG, Soares JC, Luther JF, Kupfer DJ, Frank E. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pre-treatment thyroid function. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):116-21
47. Joffe RT, Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Oct;157(10):1689-91
48. Pereira VG, Haron ES, Lima-Neto N, Medeiros-Neto GA. Management of myxedema coma: report on three successfully treated cases with nasogastric or intravenous administration of triiodothyronine. *J Endocrinol Invest*. 1982;5:331-4
49. Chernow B, Burman KD, Johnson DL, McGuire RA, O'Brian JT, Wartofsky L, Georges LP. T3 may be a better agent than T4 in the critically ill hypothyroid patient: evaluation of transport across the bloodbrain barrier in a primate model. *Crit Care Med*. 1983 Feb;11(2):99-104
50. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):805-12
51. Persani L, Calebiro D, Cordella D, Weber G, Gelmini G, Libri D, de Filippis T, Bonomi M 2010 Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol* 322:72–82
52. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, Weber G, Chiumello G, Beck-Peccoz P, Persani L 2002 Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2549–2555
53. Calaciura F, Miscio G, Coco A, Leonardi D, Cisternino C, Regalbuto C, Bozzali M, Maiorana R, Ranieri A, Carta A, Buscema M, Trischitta V, Sava L, Tassi V 2002 Genetics of specific phenotypes of congenital hypothyroidism: a population-based approach. *Thyroid* 12:945–951
54. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A, Trischitta V, Tassi V, Sava L, Vigneri R 2002 Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3209–3214
55. Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Banco ME, Di Cosmo C, Grasso L, Vitti P, Chiovato L, Pinchera A 2004 Low prevalence of thyrotropin receptor mutations in a large series of subjects with sporadic and familial nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5787–5793
56. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tato` L, BonaG2009 Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2414–2420
57. Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabo` S, Ballarini E, Cicognani A, Tonacchera M, Cassio A 2009 Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4187–4194
58. Camilot M, Teofoli F, Gandini A, Franceschi R, Rapa A, Corrias A, Bona G, Radetti G, Tato L 2005 Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:146–151
59. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamanasiri S, Ringkananont U, Montanelli L, Barkoff MS, Dahood AM, Refetoff S 2009 Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1706–1712
60. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med*. 2005 Mar 15;142(6):412-24.
61. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, Peper M, Lubrich B, Hug MJ, Nauck M, Olschewski M, Beuschlein F, Reincke M. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4115-22. Epub 2007 Aug 21.
62. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, Skarulis MC, Kozlosky M, Csako G, Costello R, Pucino F.J Clin Endocrinol Metab. 2011 Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *Nov;96(11):3466-74. Epub 2011 Aug 24.*