

Associazione Medici Endocrinologi (AME)



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)



LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DEL PAZIENTE ADULTO CON IPOTIROIDISMO PRIMARIO NON IN GRAVIDANZA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ 2024

in collaborazione con:

Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Imaging Molecolare e Terapia (AIMN)



Associazione Italiana della Tiroide (AIT)



ASSOCIAZIONE ITALIANA DELLA TIROIDE

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)



Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)



Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)



Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale (SIOeChCF)



Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)



Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Componenti del Comitato Tecnico-Scientifico

- Rinaldo Guglielmi (AME)
- Caterina Mian (SIE)
- Marcello Bagnasco (AIT)
- Ernesto De Menis (FADOI)
- Maria Luisa De Rimini (AIMN)
- Marco Raffaelli (SIUEC)
- Maria Gabriella Rugiu (SIOeChCF)

Panel degli estensori

- Rinaldo Guglielmi – *Chair*, Endocrinologo, SC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Gruppo Lifenet, Albano Laziale (RM)
- Caterina Mian – Endocrinologa, UO Endocrinologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova
- Claudio Andreoli – MMG, Azienda ULSS 9 Scaligera, Verona
- Marcello Bagnasco – Endocrinologo, Presidente AIT, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova
- Marco Boniardi – Endocrino-chirurgo, SS Chirurgia Endocrina - SC di Chirurgia Generale Oncologica e Mininvasiva, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano
- Ernesto De Menis – Internista, UOC Medicina 2, Ospedale di Treviso; Dipartimento Funzionale Endocrino-Metabolico AULSS 2 Veneto
- Maria Luisa De Rimini – Medico-Nucleare, Presidente AIMN, UOC Medicina Nucleare, AORN Ospedali dei Colli, Napoli
- Tina Doris – Infermiera, Servizio di Endocrinologia, Atri (TE)
- Giulia Fiorentini – Psicologa, IRCCS San Raffaele, Roma
- Pietro Locantore – Endocrinologo, Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslozionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
- Simone Mauramati – Chirurgo ORL, Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia della Testa e del Collo, Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia
- Enrico Papini – Endocrinologo, SC Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Gruppo Lifenet, Albano Laziale (RM)
- Federica Presciuttini – Endocrinologa, Rappresentante dei pazienti, UOC Medicina - ASL Roma 4
- Marco Raffaelli – Endocrino-chirurgo, UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Silvia Rizzati – Internista, endocrinologa, UOC Medicina Interna, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo
- Maria Gabriella Rugiu – Chirurgo ORL, Segretaria SIOeChCF, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Ospedale di San Daniele e Tolmezzo, ASU Friuli Centrale
- Marsida Teliti – Endocrinologa, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia
- Vincenzo Triggiani – Endocrinologo, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Medicina Interna, Geriatria, Endocrinologia e Malattie Rare, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro". UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AOU Consorziale Policlinico di Bari
- Annibale Versari – Medico-Nucleare, SC Medicina Nucleare, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia
- Camilla Virili – Endocrinologa, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Latina
- Marina Vitillo – Medico di laboratorio, UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei Laboratori, ASL Roma 1, Roma

Gruppo metodologico (*Evidence Review Team*)

- Michele Basile, Ilaria Valentini (Alta Scuola di Economia e *Management* dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)
- Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle (Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio)

Revisori esterni

- Mirco Bartolomei – Medico-Nucleare, Unità di Medicina Nucleare, Ospedale Universitario, Ferrara
- Giulia Bertino – Chirurgo ORL, Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia della Testa e del Collo, Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia
- Anna Maria Biancifiori – Rappresentante dei pazienti, Vice-Presidente CAPE, La Lumaca OnLus, Perugia
- Pietro Giorgio Calò – Chirurgo, *Past President* SIUEC, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari
- Federica D'Aurizio – Patologo Clinico, Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASU Friuli Centrale
- Caterina Di Cosmo – Endocrinologa, Endocrinologia, Ospedale Unico della Versilia, Azienda USL Toscana Nord Ovest
- Andrea Frasoldati – Endocrinologo, SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia
- Massimo Marchetti – Internista, Endocrinologo, UOC Medicina Interna, Ospedale Alto Vicentino, Dipartimento Medico AULSS 7 Veneto
- Rosa Elisa Miceli, – Psicologa, Libero professionista, Roma
- Salvatore Monti – Endocrinologo, UOS Endocrinologia - UOC Medicina Specialistica Endocrino-Metabolica, AOU Sant'Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma
- Alfredo Pontecorvi – Endocrinologo, UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
- Mario Rotondi, – Endocrinologo, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia

Developer Team (*Commissione Linee Guida AME*)

- Roberto Attanasio, Commissione Scientifica AME, Milano
- Roberto Novizio, UO Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma
- Agostino Paoletta, Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova
- Agnese Persichetti, Ministero dell'Interno - Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile, Roma; Commissione Scientifica AME, Roma
- Irene Samperi, Endocrinologia, ASL Novara
- Alessandro Scoppola, UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Ospedale S. Spirito

Segreteria organizzativa

- Arianna Iacuzzo, Segreteria AME, Udine

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

Scopo della presente LG è produrre raccomandazioni operative per il trattamento dei pazienti adulti (> 18 anni) con ipotiroidismo primario, sulla base delle evidenze disponibili e nel rispetto delle preferenze del paziente, valutando l'ambito e il consumo di risorse per la contestualizzazione più appropriata nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La **finalità** è migliorare e standardizzare il trattamento dell'ipotiroidismo, in base all'evidenza dei dati di letteratura analizzati secondo il metodo GRADE, offrendo ai pazienti la possibilità di usufruire della migliore cura su tutto il territorio nazionale.

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento dell'ipotiroidismo nell'adulto al di fuori della gravidanza.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con ipotiroidismo non in gravidanza è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la gestione clinica. Le preferenze dei pazienti sono state raccolte e verificate tramite una ricerca bibliografica specifica e mediante la partecipazione al gruppo di elaborazione della LG di due pazienti.

Popolazione esclusa. Non costituisce oggetto della presente LG il trattamento dell'ipotiroidismo nei minori di 18 anni, nelle donne in gravidanza e puerperio o durante l'allattamento, né il trattamento dei soggetti con ipotiroidismo centrale, dei pazienti operati di tiroidectomia per carcinoma tiroideo che necessitino di terapia soppressiva con levotiroxina (LT4) o con ipotiroidismo iatrogeno transitorio (farmaci immuno-oncologici, ecc).

I **benefici attesi** dalla diffusione, applicazione e implementazione di questa LG sono il miglioramento della qualità delle cure, l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale e la razionalizzazione della spesa sanitaria.

Destinatari della linea guida. La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con ipotiroidismo primario, in particolare specialisti in endocrinologia del territorio e di centri di 2° livello e medici di medicina generale (MMG). La LG è inoltre un riferimento per le Associazioni dei Pazienti, al fine di ottenere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'ipotiroidismo.

Setting e contesto assistenziale. Il contesto assistenziale dove si applicano gli interventi terapeutici oggetto della LG può essere l'ambulatorio del MMG, dello specialista, il *day service* o la degenza ordinaria.

INTRODUZIONE E RAZIONALE

Definizione

L'ipotiroidismo è la più frequente alterazione funzionale della tiroide e si definisce come il *deficit* di ormoni tiroidei.

L'assoluta maggioranza dei casi di ipotiroidismo è legata al *deficit* funzionale primario della tiroide (**ipotiroidismo primario**), caratterizzato biochimicamente dall'elevazione dei livelli sierici di TSH con ridotte concentrazioni di tiroxina libera (FT4). Esiste inoltre una condizione lieve, definita "subclinica", in cui l'elevazione del TSH si associa a livelli normali di FT4.

In una esigua minoranza di casi, l'origine dell'ipotiroidismo è "**centrale**", dovuta a patologie ipofisarie e/o ipotalamiche. In questo caso i valori di TSH non sono aumentati e l'unico marcatore funzionale riconoscibile è la riduzione della T4 circolante (1).

In un numero ancor più esiguo di casi si ha un ipotiroidismo "**periferico**", ascrivibile a malattie genetiche rare quali la resistenza all'azione degli ormoni tiroidei di natura recettoriale, i difetti del metabolismo e del trasporto cellulare degli ormoni tiroidei o ad alterazioni acquisite del catabolismo periferico della tiroxina (ipotiroidismo "da consumo" in corso di alcune neoplasie) (2).

Epidemiologia

La prevalenza dell'ipotiroidismo primario è stata stimata mediamente, sia pure con ampie variazioni, nell'ordine del 5% della popolazione generale (3). Tale prevalenza appare superiore nel sesso femminile e tende a crescere con l'avanzare dell'età dei soggetti esaminati. Le ampie variazioni

riscontrate nelle diverse indagini epidemiologiche dipendono dall'inclusione delle sole forme conclamate o dall'estensione anche alle forme subcliniche con variabile soglia della normalità per il TSH.

La carenza iodica grave, ma anche l'eccesso di iodio, si associano ad aumentata prevalenza dell'ipotiroidismo con meccanismi fisiopatologici differenti (4).

Tra le forme poco frequenti, l'ipotiroidismo centrale ha una prevalenza stimata tra 1:20 000 e 1:80 000 (5) e quello congenito varia tra 1:2000 e 1:3000 nati vivi (6).

Cause

Cause dell'ipotiroidismo primario sono in primo luogo la **tiroidite cronica linfocitaria** (TCL) e le forme iatrogene. La TCL è, nella maggior parte dei casi, una manifestazione autoimmune isolata, ma può associarsi in una minoranza di casi ad altre patologie autoimmuni, organo-specifiche o sistemiche, che ne condividono parzialmente la patogenesi nell'ambito delle sindromi autoimmuni multiple (diabete mellito di tipo 1, malattia celiaca, gastrite autoimmune, iposurrenalismo, artrite reumatoide).

In genere, la TCL evolve verso l'ipotiroidismo in genere maniera lenta, ma progressiva. Una volta instauratosi l'ipotiroidismo, la condizione è di regola permanente. Una condizione di ipotiroidismo transitorio può aver luogo in seguito a episodi di tiroidite subacuta o tiroidite *post-partum*, facendo spesso seguito a una fase iniziale di tireotossicosi, generalmente modesta, da rapida distruzione di tessuto (7). Occasionalmente si hanno casi di ipotiroidismo subclinico spontaneamente reversibile o di sviluppo di ipertiroidismo autoimmune dopo una fase di ipotiroidismo conclamato (8). Ipotiroidismo da riduzione del parenchima funzionante si può avere in una minoranza di casi anche a seguito di forme tiroiditiche infettive virali, di massiva infiltrazione neoplastica (es. linfomi), nelle malattie granulomatose o nelle rare forme fibrosanti (tiroidite di Riedel) (1).

La **carenza iodica** grave non è attualmente rilevante quale causa di ipotiroidismo nei paesi a maggiore sviluppo, inclusa l'Italia, in seguito all'attuazione di efficaci programmi di supplementazione iodica (9).

Infine, le rare forme di ipotiroidismo **congenito**, non oggetto di questa LG, sono dovute a patologie genetiche che compromettono l'ormono-genesi tiroidea, interferendo prevalentemente con il metabolismo dello iodio e la sintesi degli ormoni tiroidei, o a mancato o incompleto sviluppo della tiroide o sua involuzione patologica intra-uterina (6).

Un numero cospicuo di casi di ipotiroidismo è di **origine iatrogena**, innanzitutto in seguito a chirurgia tiroidea. La tiroidectomia totale è impiegata nella grande maggioranza dei casi di neoplasia tiroidea ed è eseguita spesso anche in caso di patologia uni- o multi-nodulare sintomatica per fenomeni compressivi e nelle forme di ipertiroidismo, sia da gozzo nodulare tossico (GMN) che da morbo di Graves. La terapia con iodio radioattivo a scopo ablativo, frequente opzione terapeutica nel morbo di Graves e per i noduli funzionalmente autonomi (adenomi "tossici"), può essere causa di ipotiroidismo tardivo (10). In questi casi, l'ipotiroidismo iatrogeno è una conseguenza prevista, accettata e considerata preferibile, perché più gestibile, rispetto alla terapia medica continuativa dell'ipertiroidismo. In una percentuale non trascurabile di casi (circa il 20-30%) (11,12) anche interventi di emitiroidectomia possono causare ipotiroidismo.

Inoltre, esistono cause di ipotiroidismo, reversibili e non, legate all'assunzione di farmaci (13).

Clinica

1. Sintomatologia e obiettività clinica

L'ipotiroidismo produce vari sintomi e segni, dovuti alla ridotta azione dell'ormone tiroideo su diversi organi e apparati. L'entità delle manifestazioni cliniche dipende dalla gravità della disfunzione tiroidea, con un ampio grado di variabilità interindividuale nella presentazione di sintomi e segni (15,16,16).

I **disturbi lamentati** dai pazienti sono per la maggior parte aspecifici e spesso necessitano di diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche. I sintomi e i segni più frequenti includono: astenia, ipersensibilità al freddo, stipsi, secchezza cutanea e pallore, fragilità dei capelli, aumento ponderale,

edema peri-orbitario e del volto, disfonia, debolezza e rigidità muscolare, mialgie, irregolarità mestruali, bradicardia, riduzione del tono dell'umore e disturbi mnesici. L'astenia è il sintomo più frequente, spesso è lieve e non limita significativamente le attività di vita quotidiana.

Questi disturbi sono presenti anche in altre condizioni fisiologiche o patologiche di frequente riscontro nella popolazione. Fra queste, devono essere esclusi in primo luogo le alterazioni legate alla senescenza, i disturbi dell'età peri-climaterica, l'anemia (che può essere anche una manifestazione clinica dell'ipotiroidismo), la sindrome dell'intestino irritabile, la fibromialgia, la sindrome della stanchezza cronica, le condizioni di *stress* e di sovraffaticamento.

Nell'ipotiroidismo di **grado lieve** questi sintomi sono in genere sfumati, in assenza di franchi segni obiettivamente clinicamente.

Nell'ipotiroidismo **moderato** l'astenia può essere più marcata e avere impatto sulla vita quotidiana dei pazienti, spesso associandosi a mialgie, debolezza generalizzata o rigidità muscolare. La cute è in genere secca e pallida e la stipsi più frequente. Il paziente può manifestare iniziali disturbi mnesici e difficoltà di concentrazione.

L'ipotiroidismo **grave** è caratterizzato da evidente rallentamento psico-motorio, con astenia debilitante, bradicardia e grave stipsi. I disturbi cognitivi possono diventare gravi e spesso sono accompagnati da una marcata riduzione del tono dell'umore. Anche l'aumento ponderale è estremamente variabile tra i pazienti ed è in relazione alla gravità dell'ipotiroidismo.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti giungono all'attenzione del medico con ipotiroidismo di grado lieve o moderato. Nella minoranza dei casi con ipotiroidismo autoimmune associato ad altre condizioni cliniche su base autoimmune, i pazienti possono presentare i sintomi indotti dalle patologie concomitanti.

L'ampia variabilità del quadro clinico implica la necessità di integrare la sintomatologia riferita con l'obiettività clinica e con i dati di laboratorio. All'**esame obiettivo** generale, va ricercata la presenza di pallore, ridotta elasticità cutanea e xerosi, succulenza sottocutanea o edemi (più tipicamente in sede peri-orbitaria e pre-tibiale) e di eventuale rallentamento ideo-motorio. È necessario valutare la frequenza cardiaca, la peristalsi intestinale e gli eventuali deficit di forza muscolare. L'ispezione e la palpazione del collo possono aiutare nella diagnosi eziologica dell'ipotiroidismo, valutando il volume e la consistenza della ghiandola tiroidea e la presenza di gozzo e/o di dolorabilità antero-cervicale. La presenza di alcuni di questi segni può supportare la diagnosi che deve necessariamente essere confermata con le indagini di laboratorio.

2. Complicanze di patologia non trattata

Nell'ipotiroidismo conclamato, in assenza di trattamento i disturbi possono aggravarsi, portando a complicanze multi-organo, fino alla morte.

A livello **cardio-vascolare**, la carenza dell'ormone tiroideo determina riduzione della contrattilità miocardica e della frequenza cardiaca, con dispnea da sforzo e intolleranza all'esercizio fisico. Se l'ipotiroidismo non viene adeguatamente trattato, si può determinare un'importante compromissione della funzione ventricolare sinistra, con versamento pericardico e bradicardia marcata. L'ipotiroidismo può influenzare il rischio cardio-vascolare, a seguito dell'aumento del colesterolo totale e della frazione LDL.

Il segno cutaneo più caratteristico dell'ipotiroidismo è il **mixedema**, un edema non improntabile di più frequente riscontro a livello pre-tibiale, dovuto all'accumulo di glicosaminoglicani nel derma. Nell'ipotiroidismo grave e di lunga durata il mixedema può generalizzarsi, portando al classico aspetto caratterizzato da gonfiore del viso, macroglossia e colorito giallognolo della cute, soprattutto a livello palmo-plantare, secondario all'accumulo di carotene.

Una estrema complicanza dell'ipotiroidismo protrato non trattato è il **coma mixedematoso**. È scatenato da fattori concomitanti, come infezioni, interventi chirurgici, esposizione al freddo estremo o assunzione di farmaci. Si manifesta clinicamente con ipotermia, difficoltà di concentrazione con rallentamento ideo-motorio e letargia crescente, fino al coma e alla morte. È una condizione clinica rara, ma estremamente drammatica poiché associata a tassi elevati di mortalità.

Diagnosi

1. Diagnosi biochimica e interferenze

L'ipotiroidismo primario conclamato è caratterizzato da concentrazioni sieriche di **TSH al di sopra del limite superiore dell'intervallo di riferimento** (valori normali sono il più spesso compresi fra 0.5 e 5.0 mUI/L) e da valori di T4 libera (**FT4**) **più bassi del limite inferiore dell'intervallo di riferimento**. Solo nelle forme più gravi anche la FT3 è al di sotto dell'ambito di normalità. L'ipotiroidismo subclinico (non oggetto di questa LG) è definito dalla presenza di valori di TSH al di sopra del *range* di normalità con normali valori di FT4.

Gli **ambiti di riferimento del TSH variano in rapporto a sesso ed età**. I limiti superiori del *range* di normalità per il TSH si innalzano con l'età, anche se l'adozione di *range* specifici per età non sembra avere impatto sulla diagnosi di disfunzione tiroidea (18,19,20,20,21). Le fluttuazioni fisiologiche dei livelli di **TSH** durante il giorno, con valori più elevati nel tardo pomeriggio e in serata, sono più evidenti nei soggetti affetti da ipotiroidismo (22). Le variazioni stagionali del TSH, con valori più elevati in inverno e primavera e più bassi in estate e autunno, non sembrano influenzare l'entità dei sintomi di ipotiroidismo (23).

Studi che indicano un aumentato rischio di eventi avversi per variazioni di funzionalità tiroidea ancora comprese nel *range* di normalità dimostrano che tali *range* non tengono conto dei sintomi o del rischio di possibili eventi avversi (26,27,26,27).

La positività degli anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) e anti-tireoglobulina (AbTg) suggerisce la patogenesi autoimmune (28). Nella TCL, la causa più frequente di ipotiroidismo, gli **AbTPO** rappresentano i marcatori patologia-correlati più specifici e sensibili, essendo presenti a valori elevati in più del 90-95% dei pazienti (29). Nel 5% circa dei pazienti sono presenti solo elevazioni isolate degli AbTg.

L'ipotiroidismo può frequentemente associarsi ad **altre alterazioni di laboratorio aspecifiche**: ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia, aumento di CPK e anemia.

Ai fini dello *screening* funzionale, la misurazione del solo TSH è generalmente sufficiente a stabilire la normalità della funzione tiroidea. In rare circostanze, la determinazione del solo TSH può risultare inadeguata come test di primo livello, come in presenza di patologie dell'asse ipotalamo-ipofisario o in corso di terapia con farmaci che inibiscono la secrezione tireotropinica. In queste situazioni è necessario valutare le frazioni libere degli ormoni tiroidei (FT4 e, solo in casi specifici, FT3). Per evitare la necessità di un secondo prelievo per la determinazione delle frazioni libere tiroidee, l'algoritmo "**TSH reflex**" prevede di dosare automaticamente FT4, e in alcune regioni anche TPOAb, sullo stesso campione di sangue se il TSH supera la soglia prestabilita, evitando così di eseguire un secondo prelievo per la determinazione delle frazioni libere tiroidee (30,31). Questo approccio riduce i costi dello *screening* funzionale tiroideo e non pregiudica la correttezza della valutazione iniziale del paziente.

Nella grande maggioranza dei casi, i risultati dei test funzionali della tiroide sono affidabili e coerenti con il quadro clinico. Tuttavia, in particolari situazioni l'interpretazione può risultare complicata, perché i risultati non sono in linea con il quadro clinico o per incoerenze tra i vari test. Possibili condizioni interferenti sono gravidanza, concomitanti malattie non tiroidee e alcune terapie farmacologiche. In assenza di queste circostanze, è necessario esaminare i fattori che potrebbero influenzare l'accuratezza dei metodi di laboratorio utilizzati per i test di funzionalità tiroidea. Il passo successivo include l'indagine sulla presenza di rari disordini, genetici o acquisiti, dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.

Nel corso degli anni, la misura degli ormoni tiroidei si è avvalsa di diverse **metodologie** principalmente basate sulla reazione antigene-anticorpo: test radio-immunometrici (RIA), test immuno-radiometrici (IRMA), test immuno-enzimatici (ELISA), test immunometrici in chemiluminescenza (CLIA) (32). Questi ultimi sono i più adottati nella pratica laboratoristica odierna.

L'evoluzione tecnologica nella **misura del TSH** è ben documentata dal miglioramento della cosiddetta sensibilità funzionale, cioè la concentrazione più bassa rilevabile con coefficiente di variabilità *inter-assay* < 20% (33). Attualmente, nei laboratori clinici la misurazione del TSH si basa su saggi di terza generazione, che presentano una sensibilità funzionale di 0.01-0.02 mUI/L (34). Si

tratta di immuno-dosaggi di tipo non competitivo, per la maggior parte basati sul sistema che sfrutta la capacità della biotina di legarsi alla streptavidina con alta affinità: un anticorpo di cattura biotinilato fissato su una superficie solida ricoperta di streptavidina riconosce la molecola di TSH, che a sua volta interagisce con un secondo anticorpo marcato con un tracciante. Il segnale emanato dal tracciante è proporzionale alla concentrazione dell'ormone (34).

Recentemente, si è riscontrato un problema legato all'**interferenza** da biotina, talvolta assunta in elevate quantità come supplemento dietetico (integratori multi-vitaminici/prodotti per capelli, unghie, pelle). L'eccessiva presenza di biotina solubile può competere con la streptavidina, con possibile riduzione del segnale, che porta a sotto-stima del valore sierico di TSH (dosaggi con due siti di legame a *sandwich*) e sovra-stima dei livelli di FT4 (immuno-dosaggi competitivi). È quindi essenziale che il clinico sia informato di questa possibilità e la consideri nell'analisi dei risultati (35). Inoltre, come per tutti gli immuno-dosaggi, è fondamentale considerare potenziali interferenze analitiche, tra le quali la nota interferenza da anticorpi eterofili. Il laboratorio può valutarne la presenza attraverso la combinazione di varie tecniche, tra cui il trattamento del campione con anticorpi specifici in grado di intercettarli.

La **determinazione degli ormoni tiroidei liberi** viene attualmente effettuata nei laboratori clinici di *routine* con immuno-dosaggi di tipo competitivo, caratterizzati da una relazione inversamente proporzionale tra il segnale emanato dal tracciante e la concentrazione dell'ormone (36). Si tratta di misurazioni complesse, a causa, principalmente, delle concentrazioni molto basse della frazione libera rispetto a quelle dell'ormone legato alle proteine (> 99.5%) (36). Per una corretta determinazione è quindi necessario tenere in considerazione tutti i fattori che possono esercitare effetti di disturbo dell'equilibrio originale, come, per esempio, le alterazioni strutturali o le variazioni della concentrazione delle proteine di trasporto, l'assunzione di farmaci che spiazzano l'ormone libero dai siti di legame, la diluizione del campione e la temperatura in fase di analisi (30,37). Inoltre, anche per gli ormoni tiroidei, è fondamentale essere consapevoli del rischio di incorrere in risultati inaccurati dovuti a fattori interferenti, tra i quali anticorpi eterofili, anticorpi anti-analita (anti-T3 e anti-T4), anticorpi anti-reagenti del saggio e uso di biotina in dosi sovra-fisiologiche, che possono portare a sovra-stima delle reali concentrazioni sieriche di FT3 e FT4 (30,31,35,38,39).

La valutazione degli AbTPO ed eventualmente degli AbTg (in caso di negatività dei precedenti) è utile a confermare la genesi autoimmune della patologia (40).

2. Diagnostica strumentale

Un ruolo centrale nell'inquadramento iniziale è ricoperto dall'**ecografia** del collo (41). Nei soggetti con ipotiroidismo da tiroidite cronica autoimmune, il volume tiroideo può apparire normale, aumentato nella variante ipertrofica e ridotto, a volte in maniera marcata, nella variante atrofica, come risultato della progressiva atrofia dei follicoli e incremento della componente fibrotica (42). L'ipoecogenicità del parenchima tiroideo, espressione di infiltrazione linfocitaria e fibrosi, causa di riduzione delle interfacce acustiche cellule/colloide, rappresenta la caratteristica ultrasonografica più tipica. In relazione all'entità ed estensione del processo infiammatorio e alla conseguente atrofia della componente follicolare, l'ecogenicità varia da un'ecogenicità simile alla normalità sino a un aspetto analogo a quello dei muscoli pre-tiroidei. La capsula tiroidea appare come una struttura iperecogena che circonda la ghiandola, spesso con contorni ondulati. Possono essere presenti setti iperecogeni che delimitano aree pseudo-nodulari. Pseudo-noduli molteplici, marcatamente ipoecogeni e subcentimetrici che corrispondono ad aree di marcata infiltrazione linfocitaria, possono conferire alla ghiandola un aspetto "a pelle di leopardo". Al contrario, formazioni pseudo-nodulari iperecogene possono corrispondere ad aree di risparmio o di iperplasia nodulare ("*white knights*") (43). L'elevazione del TSH può accompagnarsi ad aumento dei segnali vascolari parenchimali a distribuzione diffusa. Frequente il riscontro di linfonodi loco-regionali aumentati di volume, con le caratteristiche tipiche dei linfonodi di aspetto reattivo: ovalari e con ilo vascolare evidente nella localizzazione latero-cervicale nel II, III e IV livello, mentre appaiono spesso rotondeggianti/ovalari e privi di evidente ilo iperecogeno in corrispondenza del VI livello. Per questi ultimi possono porsi problemi di diagnosi differenziale con linfadenopatie secondarie.

In seguito a intervento di tiroidectomia, l'ecografia mostrerà la loggia tiroidea vuota o la presenza di residuo tiroideo o di un lobo tiroideo (interventi di lobectomia/lobo-istmectomia).

Terapia

1. Obiettivi

Nella maggior parte dei pazienti, con l'eccezione delle forme potenzialmente reversibili (come le cause iatrogene e la tiroidite subacuta), l'ipotiroidismo primario è una condizione permanente che richiede il trattamento durante l'intero arco della vita. Obiettivi della terapia sono (44,45):

- la normalizzazione dei livelli sierici di TSH;
- il miglioramento dei sintomi e dello stato di benessere;
- la riduzione, in casi specifici di ipotiroidismo, del volume del gozzo.

La terapia sostitutiva in età pediatrica e in gravidanza e il trattamento dei pazienti in *follow-up* per carcinoma tiroideo non sono presi in esame in questo documento.

2. Farmaci e schemi terapeutici

La **levotiroxina** (LT4) sintetica, assunta per bocca a digiuno, è la terapia sostitutiva più comune per i pazienti ipotiroidei (44). Il buon assorbimento (variabile dal 70 all'80% della dose ingerita) e la lunga emivita plasmatica (circa 7 giorni) consentono il raggiungimento di un livello sierico costante con la mono-somministrazione giornaliera (46).

Esistono varie **formulazioni** – in fase solida o pre-dissolta - di LT4: compresse, capsule molli e formulazioni liquide (47,48). La scelta della formulazione deve tenere conto delle preferenze e stile di vita del paziente e delle comorbidità che possono influenzare l'aderenza alla terapia, l'assorbimento e la stabilità del compenso metabolico.

Le formulazioni in compresse necessitano, per essere assorbite, di una fase di dissoluzione gastrica, per cui è necessario assumerle mantenendo il digiuno per 30–60 minuti e dopo almeno tre ore dall'ultima assunzione di cibo. Le capsule molli vanno incontro alla rapida dissoluzione del sottile involucro di gelatina (*soft-gel*) con più rapida liberazione del principio attivo, mentre le formulazioni liquide non necessitano di disgregazione e dissoluzione gastrica. L'assorbimento è, quindi, più completo e costante, anche in caso di alterata secrezione gastrica o malassorbimento (47,48,49).

La **dose** iniziale raccomandata negli adulti con perdita completa della funzione tiroidea e senza comorbidità è pari a 1.5-1.9 µg/kg/die, con variazioni in rapporto all'età, massa magra e sesso del paziente (50). Nel caso di ipotiroidismo lieve, è in genere richiesto un dosaggio inferiore, da modificare successivamente sulla base della risposta clinica e della normalizzazione biochimica.

La natura di pro-ormone della T4 consente ai meccanismi fisiologici del paziente di controllare, attraverso la desiodazione periferica, la produzione della T3, forma attiva dell'ormone tiroideo (51). Tuttavia, una minoranza dei pazienti ipotiroidei (in Europa < 10%) riferisce il persistere di incompleto benessere, scarsa concentrazione e facile affaticabilità anche dopo il raggiungimento dell'eutiroidismo biochimico (52,53). Dopo aver verificato la costanza dei livelli di TSH sierico e aver escluso la coesistenza di problemi ambientali, psicologici o internistici (54,55), in pazienti selezionati può essere condotto un tentativo terapeutico con la **combinazione di LT4 e LT3** (56). A causa della breve emivita plasmatica della T3 (circa 24 ore), la dose dovrebbe essere frazionata in due o tre somministrazioni, mantenendo il rapporto fisiologico T4/T3 oscillante fra 13:1 e 16:1.

In Italia l'utilizzo degli estratti di **tiroide secca** non è approvato dal Ministero della Salute.

3. Monitoraggio terapeutico e follow-up

L'adeguatezza del trattamento sostitutivo deve essere monitorata nel tempo con il dosaggio del TSH sierico, associato, in specifiche circostanze, alla determinazione dell'FT4 (53). Quest'ultima è obbligatoria in caso di ipotiroidismo centrale secondario a patologia ipotalamo-ipofisaria. Il TSH sierico dovrebbe essere mantenuto nell'ambito della normalità, generalmente fra un minimo di 1 e un massimo di 3 mU/L in rapporto alla tecnica di determinazione (57). In questo ambito, il livello ottimale del TSH deve essere guidato dalle condizioni generali e dallo stato di benessere del paziente (58). Nei soggetti anziani (età < 70-75 anni), durante il trattamento non è consigliabile avere un valore

di TSH ai limiti bassi della norma, vista il dimostrato moderato innalzamento del suo valore nella popolazione generale (59).

Molti fattori possono modificare la richiesta di LT4 nei pazienti. La tiroidite cronica autoimmune, causa più frequente di ipotiroidismo, può causare nel tempo l'aumento del fabbisogno per la progressiva perdita di funzionalità tiroidea (60). Altri fattori, non sempre prevedibili, includono l'aderenza del paziente alla terapia, le possibili interazioni farmacologiche e le malattie gastroenteriche (61,62,63). La posologia può essere adeguata con precisione in base ai valori del TSH riscontrati in misurazioni seriate, condotte a intervalli di 4-6 settimane, e alla modificazione del quadro clinico (44). I potenziali **effetti indesiderati** della terapia sono infatti legati, soprattutto negli anziani e nei soggetti con comorbilità cardio-vascolari, a un trattamento con una posologia inappropriatamente elevata. La condizione di tireotossicosi iatrogena può essere causa di eventi avversi, quali la fibrillazione atriale nell'anziano e l'osteoporosi in età post-menopausale (64,65,66), e avere un'influenza sfavorevole sulla qualità e durata della vita (66).

Dopo l'identificazione dell'appropriata dose di mantenimento, il dosaggio del TSH dovrebbe essere effettuato ogni 12 mesi nei pazienti asintomatici, in assenza di modificazioni significative del peso corporeo o di fattori potenzialmente interferenti (67,68).

Bibliografia

- Devdhar M, et al. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007, 36: 595-615. DOI: [10.1016/j.ecl.2007.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.008).
- Ruppe MD, et al. Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. *Thyroid* 2005, 15: 1369-1372. DOI: [10.1089/thy.2005.15.1369](https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1369).
- Garmendia Madariaga A, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 923-931. DOI: [10.1210/jc.2013-2409](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409).
- Laurberg P, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010, 24: 13-27. DOI: [10.1016/j.beem.2009.08.013](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.013).
- Beck-Peccoz P, et al. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nat Rev Endocrinol* 2017, 13: 588-598. DOI: [10.1038/nrendo.2017.47](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.47).
- van Trotsenburg P, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021, 31: 387-419. DOI: [10.1089/thy.2020.0333](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333).
- Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 334-342. DOI: [10.1210/jc.2011-2576](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2576).
- McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid* 2013, 23: 14-24. DOI: [10.1089/thy.2012.0374](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0374).
- De Angelis S, et al. Fifteen years of iodine prophylaxis in Italy: results of a nationwide surveillance (period 2015-2019). *J Clin Endocrinol Metab* 2024, 109: e495-e507. DOI: [10.1210/clinem/dgad593](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad593).
- Rokni H, et al. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab* 2014, 12: e14424. DOI: [10.5812/ijem.14424](https://doi.org/10.5812/ijem.14424).
- Apostolou K, et al. Posthemithyroidectomy hypothyroidism: updated meta-analysis of risk factors and rates of remission. *J Surg Res* 2024, 293: 102-120. DOI: [10.1016/j.jss.2023.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.08.020).
- Cooper D, et al. Hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res* 2024, 17: 18. DOI: [10.1186/s13044-024-00200-z](https://doi.org/10.1186/s13044-024-00200-z).
- Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med* 2019, 381: 749-761. DOI: [10.1056/NEJMr1901214](https://doi.org/10.1056/NEJMr1901214).
- Longo DL, et al. 341: Disorders of the thyroid gland. In *Harrison's principles of internal medicine 18th edition*, New York, McGraw-Hill, 2011, ISBN 0-07-174889-X.
- Chaker L, et al. Hypothyroidism. *Lancet* 2017, 390: 1550-1562. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
- MedlinePlus. Hypothyroidism. Available at <https://medlineplus.gov/hypothyroidism.html>. Updated June 16, 2021. Ultimo accesso 16 aprile 2024.
- Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 496-502. DOI: [10.1210/jc.2009-1845](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1845).
- Surks MI. TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract* 2013, 19: 1066-1069. DOI: [10.4158/EPI13246.CO](https://doi.org/10.4158/EPI13246.CO).
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 5483-5488. DOI: [10.1210/jc.2005-0455](https://doi.org/10.1210/jc.2005-0455).
- Kahapola-Arachchige KM, et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, 77: 773-779. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x).
- Yamada S, et al. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: a multicenter study from Japan. *Thyroid* 2023, 33: 428-439. DOI: [10.1089/thy.2022.0567](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567).
- Roelfsema F, et al. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 928-934. DOI: [10.1210/jc.2009-1959](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1959).
- Kim TH, et al. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 3420-3429. DOI: [10.1210/jc.2013-1607](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1607).
- Chaker L, et al. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101: 4270-4282. DOI: [10.1210/jc.2016-2255](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2255).
- Chaker L, et al. Thyroid function and sudden cardiac death: a prospective population-based cohort study. *Circulation* 2016, 134: 713-722. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789).
- Cappola AR, et al. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 1088-1096. DOI: [10.1210/jc.2014-3586](https://doi.org/10.1210/jc.2014-3586).
- Inoue K, et al. Association between serum thyrotropin levels and mortality among euthyroid adults in the United States. *Thyroid* 2016, 26: 1457-1465. DOI: [10.1089/thy.2016.0156](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0156).
- LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015, 162: 641-650. DOI: [10.7326/M15-0483](https://doi.org/10.7326/M15-0483).

29. Dwivedi SN, et al. Thyroid autoantibodies. *J Clin Pathol* 2023, 76: 19-28. DOI: [10.1136/jcp-2022-208290](https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208290).
30. Taher J, et al. Validating thyroid-stimulating hormone (TSH) reflexive testing cutpoints in a tertiary care institution. *Clin Chem Lab Med* 2019, 58: e11-e13. DOI: [10.1515/cclm-2019-0396](https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0396).
31. Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem* 2007, 44: 203-208. DOI: [10.1258/000456307780480945](https://doi.org/10.1258/000456307780480945).
32. Spencer CA. Thyroid function tests: assay of thyroid hormones and related substances. *Thyroid Disease Manager*, <http://www.thyroidmanager.org/> © 2017
33. Baloch Z, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13: 3-126. DOI: [10.1089/105072503321086962](https://doi.org/10.1089/105072503321086962).
34. Dotti C, Fortunato A. Le analisi immunometriche: basi teoriche e applicazioni cliniche. Piccin, Padova: 2014.
35. FDA. FDA warns that biotin may affect some lab test results. *Lab Test Online* 2/1/2018.
36. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, 30: 265-89. DOI: [10.1016/s0889-8529\(05\)70187-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70187-0).
37. Migliardi M, et al A. La misura degli ormoni tiroidei liberi: validità e limiti. *Ligand Assay* 2010, 15: 119-123.
38. Thienpont LM, et al. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013, 27: 689-700. DOI: [10.1016/j.beem.2013.05.012](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.012).
39. Favresse J, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev* 2018, 39: 830-850. DOI: [10.1210/er.2018-00119](https://doi.org/10.1210/er.2018-00119).
40. Frohlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol* 2017, 8: 521. DOI: [10.3389/fimmu.2017.00521](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521).
41. Hayashi N, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986, 14: 123-126. DOI: [10.1002/jcu.1870140208](https://doi.org/10.1002/jcu.1870140208).
42. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1991, 14: 115-121. DOI: [10.1007/BF03350281](https://doi.org/10.1007/BF03350281).
43. Yeh HC, et al. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996, 15: 813-819. DOI: [10.7863/jum.1996.15.12.813](https://doi.org/10.7863/jum.1996.15.12.813).
44. Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014, 24: 1670-1751. DOI: [10.1089/thy.2014.0028](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028).
45. Hegedüs L, et al. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 35: 235-238. DOI: [10.1111/j.1365-2265.1991.tb03528.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb03528.x).
46. Fish LH, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987, 316: 764-770. DOI: [10.1056/NEJM198703263161302](https://doi.org/10.1056/NEJM198703263161302).
47. Nagy EV, et al. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? *Thyroid* 2021, 31: 193-201. DOI: [10.1089/thy.2020.0515](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0515).
48. Liu H, et al. Levothyroxine: conventional and novel drug delivery formulations. *Endocr Rev* 2023, 44: 393-416. DOI: [10.1210/endrev/bnac030](https://doi.org/10.1210/endrev/bnac030).
49. Sachmechi I, et al. Efficacy of levothyroxine sodium soft gelatin capsules in thyroidectomized patients taking proton pump inhibitors: an open-label study. *Thyroid* 2023, 33: 1414-1422. DOI: [10.1089/thy.2023.0382](https://doi.org/10.1089/thy.2023.0382).
50. Cappelli C, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO Study. *Thyroid* 2016, 26: 197-202. DOI: [10.1089/thy.2015.0422](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422).
51. Jonklaas J, et al. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008, 299: 769-777. DOI: [10.1001/jama.299.7.769](https://doi.org/10.1001/jama.299.7.769).
52. Wekking EM, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 747-753. DOI: [10.1530/eje.1.02025](https://doi.org/10.1530/eje.1.02025).
53. Perros P, et al. The impact of hypothyroidism on satisfaction with care and treatment and everyday living: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. *Thyroid* 2022, 32: 1158-1168. DOI: [10.1089/thy.2022.0324](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0324).
54. Perros P, et al. Hypothyroidism and somatization: results from E-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. *Thyroid* 2023, 33: 927-939. DOI: [10.1089/thy.2022.0641](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0641).
55. Perros P, et al. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: a narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2023, 98: 461-468. DOI: [10.1111/cen.14473](https://doi.org/10.1111/cen.14473).
56. Wiersinga WM, et al. 2012 ETA guidelines: the Use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012, 1: 55-71. DOI: [10.1159/000339444](https://doi.org/10.1159/000339444).
57. Gharib H, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* 2016, 22: 622-639. DOI: [10.4158/EP161208.GL](https://doi.org/10.4158/EP161208.GL).
58. Baloch Z, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003, 13: 3-126. DOI: [10.1089/105072503321086962](https://doi.org/10.1089/105072503321086962).
59. Vadiveloo T, et al. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 1147-1153. DOI: [10.1210/jc.2012-3191](https://doi.org/10.1210/jc.2012-3191).
60. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2022, 132: 16222. DOI: [10.20452/pamw.16222](https://doi.org/10.20452/pamw.16222).
61. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 1994, 121: 247-251. DOI: [10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00002](https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00002).
62. Checchi S, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 465-469. DOI: [10.1210/jc.2007-1544](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1544).
63. Virili C, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: E419-E422. DOI: [10.1210/jc.2011-1851](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851).
64. Sawin CT, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994, 331: 1249-1252. DOI: [10.1056/NEJM199411103311901](https://doi.org/10.1056/NEJM199411103311901).
65. Flynn RW, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 186-193. DOI: [10.1210/jc.2009-1625](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1625).
66. Lillevang-Johansen M, et al. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol* 2019, 180: 407-416. DOI: [10.1530/EJE-19-0006](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0006).
67. Guglielmi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement. Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016, 22: 1319-1326. DOI: [10.4158/EPI161308.OR](https://doi.org/10.4158/EPI161308.OR).
68. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine* 2019, 66: 18-26. DOI: [10.1007/s12020-019-02023-7](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02023-7).

CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione delle LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi, finanziari e non, attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica del Sistema Nazionale LG, tutti i membri del *panel* della LG hanno compilato e firmato il relativo modulo, dichiarando di non avere potenziali conflitti di interesse.

FINANZIAMENTI

Le LG dell'Associazione Medici Endocrinologi (AME) non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto delle raccomandazioni. Il finanziamento è stato sostenuto in condivisione da AME e SIE, in quanto produttori del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

Premessa

La valutazione economica è stata eseguita da esperti di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane.

L'ipotiroidismo è una condizione diffusa nella popolazione generale, a prevalenza femminile, e colpisce circa il 5% della popolazione, con un incremento progressivo con l'avanzare dell'età. La patologia ha un interesse trasversale, poiché nella pratica clinica interessa specialisti dell'adulto (l'ipotiroidismo congenito, di interesse pediatrico, non rientra nell'oggetto della presente LG), quali Endocrinologi, Chirurghi, Medici Nucleari, Internisti, Ginecologi, Geriatri e Medici di Medicina Generale.

L'assunzione a scopo terapeutico sostitutivo di estratti derivati da tiroidi animali è stata descritta da molto tempo, ma è stata documentata su basi scientifiche solo negli ultimi 130 anni. Negli ultimi 40 anni sono stati resi disponibili entrambi gli ormoni tiroidei sintetici in forma stabile ed esattamente titolabile. Si è inoltre affinata la conoscenza della farmaco-cinetica, della dose media/kg peso, degli esiti clinici e delle modalità di verifica dell'adeguatezza terapeutica (1).

Grazie a questi risultati, la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo viene comunemente considerata "facile" da iniziare e gestire nel tempo. Tuttavia, gli studi volti a verificare l'adeguatezza del trattamento hanno mostrato che solo nel 50% dei pazienti gli ormoni circolanti sono all'interno del *target* programmato (2). Il risultato è insoddisfacente soprattutto nella popolazione anziana, dove una condizione di iper o ipocompenso tiroideo può comportare conseguenze cliniche ancor più sfavorevoli (2,3,4). Inoltre, una percentuale ridotta ma non trascurabile di pazienti ipotiroidei con esami biochimici adeguati per genere ed età continua a presentare sintomi correlabili all'ipofunzione della ghiandola e un elevato grado di insoddisfazione (5,6).

Nel *report* economico i pazienti in cui la terapia dell'ipotiroidismo è di difficile gestione sono stati inseriti nel percorso "*non standard*". La *survey* eseguita preliminarmente tra i componenti del *panel* degli autori ha indicato che l'insieme dei pazienti con difficoltà a normalizzare i dati biochimici o caratterizzati da insoddisfazione per la terapia è al 18% dei casi (tabella 1).

| Tabella 1 | |
|--|--------------|
| Percentuale pazienti stratificati per decorso della patologia e terapia | |
| Stratificazione | Media |
| Pazienti con decorso <i>standard</i> | 79.82% |
| Pazienti con decorso NON <i>standard</i> | 18.89% |
| Pazienti trattati con sola LT3 | 0.018% |
| Pazienti trattati con combinazione LT4 + LT3 | 1.27% |
| Pazienti trattati con estratti tiroidei | 0% |
| Totale | 100% |

La stima di tale percentuale potrebbe essere non corretta: i componenti del *panel*, “*opinion leader*” delle Società Scientifiche partecipanti, potrebbero non rappresentare l'operatore medio della specialità di appartenenza; inoltre, nei centri di riferimento dove operano potrebbero essere preferenzialmente inviati i pazienti che per qualche motivo risultano di più difficile gestione. La discrepanza tra una terapia teoricamente facile e un risultato pratico parzialmente insoddisfacente è fonte di frustrazione, sia per il paziente che per il medico. Questa circostanza è rimasta invariata nonostante la comparsa negli ultimi 15 anni di numerose LG per la pratica clinica e nonostante l'aderenza alle loro raccomandazioni mostrata dagli endocrinologi italiani (7,8).

Considerazioni sul *report economico*

L'inquadramento del paziente ipotiroideo: il costo medio è pari a € 135 (*range* € 78-212) (tabella 2).

| Tabella 2 | | | |
|---|-----------------|----------------|-----------------|
| Costo medio dell'inquadramento iniziale | | | |
| | Medio | Minimo | Massimo |
| Procedure per la diagnosi di ipotiroidismo | € 120.89 | € 66.50 | € 193.75 |
| Costo del personale | € 14.88 | € 11.42 | € 18.33 |
| Costo totale inquadramento iniziale | € 135.77 | € 77.92 | € 212.08 |

Visto che una quota significativa di ipotiroidismi (circa 1/3) è dovuta alla chirurgia (9), pazienti in cui la spesa iniziale è minima e la terapia viene iniziata subito dopo l'intervento direttamente dal chirurgo o dall'endocrinologo consulente, il costo medio ponderato per l'inquadramento iniziale è di poco inferiore a € 100.

Il paziente ipotiroideo con “decorso *standard*”: il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 139 (*range* € 84-196), con minimo aumento del costo per i soggetti di sesso maschile, legato alla dose media più elevata del farmaco utilizzata per i maschi in rapporto al peso corporeo (tabella 3). A parità di peso corporeo la massa magra nel maschio è in genere percentualmente maggiore e alcuni lavori riportano una relazione diretta tra fabbisogno di LT4 e massa magra (10). In Italia negli ultimi 20 anni sono state eseguite in media ogni anno circa 40 000 tiroidectomie (tra totali e parziali), di cui circa 10 000 motivate dalla presenza di patologia maligna (9). Dato che la patologia nodulare benigna motivo di chirurgia è spesso bilaterale, è frequente l'indicazione alla tiroidectomia totale (11). Inoltre, la lobistomectomia per patologia maligna, anche quando indicata dalle LG internazionali, è ancora poco praticata in Italia (12). In ogni caso, è comunque elevato il numero di soggetti sottoposti a tiroidectomia parziale che richiedono terapia sostitutiva. Può essere considerata pertanto trascurabile la percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia non trattati con LT4.

| Tabella 3 | | | | | | |
|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| Costo totale medio annuale del paziente <i>standard</i> | | | | | | |
| | Generale | | Uomini | | Donne | |
| | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max |
| Terapia farmacologica | € 48.44 | € 40.39-56.49 | € 56.35 | € 46.40-66.31 | € 43.13 | € 35.76-50.50 |
| <i>Follow-up</i> | € 61.71 | € 24.79-100.80 | € 61.71 | € 24.79-100.80 | € 61.71 | € 24.79-100.80 |
| Personale | € 11.44 | € 9.86-13.02 | € 11.44 | € 9.86-13.02 | € 11.44 | € 9.86-13.02 |
| Totale costi diretti | € 121.59 | € 75.04-170.31 | € 129.51 | € 81.05-180.13 | € 116.28 | € 70.41-164.32 |
| Costi indiretti | € 17.16 | € 8.62-25.70 | € 17.16 | € 8.62-25.70 | € 17.16 | € 8.62-25.70 |
| Totale costi | € 138.75 | € 83.65-196.01 | € 146.66 | € 89.66-205.83 | € 133.44 | € 79.02-190.02 |

Se il decorso fosse *standard* per tutti i pazienti, il costo complessivo teorico per il SSN del *follow-up* annuale per la gestione dell'ipotiroidismo (risultante da farmaci, operatori, indagini di controllo e costi indiretti) sarebbe di circa € 417 milioni (calcolo derivante dalla prevalenza del 5% della popolazione = 3 milioni, per costo annuo teorico = € 139). In realtà, la gestione dell'ipotiroidismo è più complessa e numerosi fattori ne modulano i costi. A incidere maggiormente sono i costi legati ai controlli biochimici, clinici e/o strumentali in pazienti fragili o che presentano comorbidità: età pediatrica e adolescenziale, donne in fase di pianificazione o in corso di gravidanza (entrambe categorie non oggetto di questa LG), cardiopatici affetti da aritmie o coronaropatie, soggetti in terapia con farmaci interferenti (amiodarone, litio e farmaci oncologici). Un altro fattore che modula i controlli e di conseguenza il costo del *follow-up* è la lunga durata di malattia: in tutte le patologie croniche è maggiore la frequenza dei controlli e delle eventuali modifiche terapeutiche nei primi anni del decorso, mentre successivamente si instaura progressivamente un approccio più inerziale, da parte sia del paziente che del medico. Questo accade soprattutto nei pazienti in cui la stessa terapia viene confermata in più controlli consecutivi (13). Il portato di questo approccio clinico è inizialmente una riduzione dei costi, mentre nel lungo periodo può essere causa di conseguenze cliniche avverse. In considerazione delle possibili ripercussioni, soprattutto cardio-vascolari (14), è quindi opportuno effettuare controlli clinici sistematici ed evitare un approccio inerziale, anche se le modifiche terapeutiche appaiono modeste.

Il paziente ipotiroidico con “decorso non *standard*”: il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 250 (*range* € 159-335), che è quasi il doppio del costo dei pazienti con decorso *standard*, con differenza quasi trascurabile tra soggetti maschili o femminili. Tale incremento è motivato dal raddoppio dei costi di tutte le voci considerate (farmaci impiegati e frequenza dei controlli, con conseguente aumento dei costi delle indagini, dei sanitari e dei costi indiretti). L'aumento dei costi è riconducibile all'aumento dei controlli e in minor misura ai farmaci. Tuttavia, in oltre il 60% dei casi in questa categoria vengono preferite le formulazioni di più recente introduzione in clinica, per la potenziale migliore aderenza del paziente e il più costante assorbimento, ma gravate da costi maggiori. Prima di prescrivere queste formulazioni, appare pertanto utile un'accurata indagine anamnestica: quando per concomitanti patologie o terapie è previsto un alterato assorbimento delle compresse o, viste le abitudini di vita, il mancato rispetto del digiuno, è possibile l'utilizzo delle formulazioni liquide o *soft-gel*. In questi pazienti aumenterebbe solo il costo del farmaco, ma si eviterebbero l'aumento dei costi diretti e indiretti legati ai più frequenti controlli laboratoristici e clinici e allo *stress* del paziente. (tabella 4).

| | Generale | | Uomini | | Donne | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max |
| Terapia farmacologica | € 92.23 | € 79.39-105.07 | € 100.75 | € 87.55-113.95 | € 87.64 | € 73.51-101.78 |
| <i>Follow-up</i> | € 112.18 | € 50.48-166.97 | € 112.18 | € 50.48-166.97 | € 112.18 | € 50.48-166.97 |
| Personale | € 20.12 | € 14.53-25.78 | € 20.12 | € 14.53-25.78 | € 20.12 | € 14.53-25.78 |
| Totale costi diretti | € 224.53 | € 144.40-297.82 | € 233.05 | € 152.56-306.70 | € 219.95 | € 138.53-294.53 |
| Costi indiretti | € 25.85 | € 14.40-37.30 | € 25.85 | € 14.40-37.30 | € 25.85 | € 14.40-37.30 |
| Totale costi | € 250.38 | € 158.80-335.12 | € 258.90 | € 166.97-344.00 | € 245.80 | € 152.93-331.83 |

Dato che nel complesso i pazienti che seguono questo “canale non *standard*” corrispondono a circa il 19% di tutti i pazienti ipotiroidici (pari a 570 000 soggetti), per un costo aggiuntivo individuale di € 111 (differenza tra i € 250 del decorso *non standard* e i € 139 del decorso *standard*), i costi complessivi della gestione dell'ipotiroidismo aumentano di circa € 63.3 milioni, per una cifra finale di € 480 milioni.

Il paziente ipotiroidico trattato con terapie alternative rispetto alla sola T4: il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 329 (range € 282-376), con minimo incremento per i soggetti di sesso maschile (tabella 5).

| Tabella 5 | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Costo totale medio annuale del paziente trattato con terapie alternative alla LT4 | | | | | | |
| | Generale | | Uomini | | Donne | |
| | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max |
| Terapia farmacologica | € 206.54 | € 206.54-206.54 | € 218.03 | € 218.03-218.03 | € 192.21 | € 192.21-192.21 |
| Follow-up | € 87.36 | € 51.52-123.33 | € 87.36 | € 51.52-123.33 | € 87.36 | € 51.52-123.33 |
| Personale | € 20.14 | € 16.19-24.09 | € 20.14 | € 16.19-24.09 | € 20.14 | € 16.19-24.09 |
| Totale costi diretti | € 314.04 | € 274.20-352.70 | € 325.53 | € 285.69-364.20 | € 299.71 | € 259.87-338.38 |
| Costi indiretti | € 14.77 | € 7.52-22.02 | € 14.77 | € 7.52-22.02 | € 14.77 | € 7.52-22.02 |
| Totale costi | € 328.81 | € 281.77-375.98 | € 340.30 | € 293.21-386.22 | € 314.48 | € 267.39-360.40 |

In questi pazienti l'aumento significativo del costo annuale è quasi del tutto dovuto all'elevato costo dei farmaci. Il maggior costo, in associazione con la maggiore complessità della terapia (la LT3 deve essere refratta in 2-3 dosi giornaliere ed è ipotizzabile un più intenso monitoraggio) e con il rischio clinico dovuto alla somministrazione di ormone già attivo, che sfugge ai normali meccanismi omeostatici, non rende conveniente tale trattamento, salvo nelle rare condizioni caratterizzate da ridotta attività delle desiodasi periferiche (15). La quota parte di pazienti ipotiroidici che assume terapie alternative alla LT4 è molto bassa secondo i componenti del *panel*, pari circa all'1.3% di tutti gli ipotiroidici. L'1.3% di tutti gli ipotiroidici è pari a 39 000, per cui va calcolato un costo aggiuntivo individuale di € 190, che è la differenza tra i € 329 del decorso del paziente con terapia alternative alla sola LT4 vs i € 139 del decorso *standard*, con un totale che ammonta a € 7.4 milioni/anno.

La spesa annuale finale individuale dell'ipotiroidismo in Italia è illustrata nelle tabelle 6 e 7.

| Tabella 6 | | | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Costo totale medio annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario | | | | | | |
| | Generale | | Uomini | | Donne | |
| | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max | Medio | Min-Max |
| Inquadramento iniziale | € 135.77 | € 77.92-212.08 | € 135.77 | € 77.92-212.08 | € 135.77 | € 77.92-212.08 |
| Inquadramento iniziale ponderato (A) | € 89.61 | € 51.42-139.97 | € 89.61 | € 51.42-139.97 | € 89.61 | € 51.42-139.97 |
| Pazienti con decorso standard (79.82%) | | | | | | |
| Costo totale | € 138.75 | € 83.65-196.01 | € 146.66 | € 89.66-205.83 | € 133.44 | € 79.02-190.02 |
| Costo ponderato (B) | € 110.75 | € 66.78-156.46 | € 117.07 | € 71.57-164.30 | € 106.52 | € 63.08-151.68 |
| Pazienti con decorso non standard (18.89%) | | | | | | |
| Costo totale | € 250.38 | € 158.80-335.12 | € 258.90 | € 166.97-344.00 | € 245.80 | € 152.98-331.83 |
| Costo ponderato (C) | € 47.29 | € 29.99-63.29 | € 48.90 | € 31.53-64.97 | € 46.42 | € 28.88-62.67 |
| Pazienti trattati con terapie alternative alla LT4 (1.29%) | | | | | | |
| Costo totale | € 328.81 | € 281.77-375.98 | € 340.30 | € 293.26-387.48 | € 314.48 | € 267.45-361.66 |
| Costo ponderato (D) | € 4.24 | € 3.64-4.85 | € 4.39 | € 3.78-5.00 | € 4.06 | € 3.45-4.67 |
| COSTO medio annuale (A+B+C+D) | € 251.89 | € 151.83-364.58 | € 259.97 | € 158.31-374.00 | € 246.60 | € 146.84-358.99 |

Tabella 7
Costo medio annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario
escludendo i costi del personale

| | Medio | Minimo | Massimo |
|---|-----------------|----------------|-----------------|
| Inquadramento iniziale | € 120.89 | € 66.50 | € 193.75 |
| Inquadramento iniziale ponderato (A) | € 79.79 | € 43.89 | € 127.88 |
| Pazienti con decorso <i>standard</i> (79.82%) | | | |
| Costo totale | € 127.31 | € 73.79 | € 182.99 |
| Costo ponderato (B) | € 101.62 | € 58.91 | € 146.07 |
| Pazienti "difficili" (18.89%) | | | |
| Costo totale | € 230.26 | € 144.27 | € 309.33 |
| Costo ponderato (C) | € 43.49 | € 27.25 | € 58.42 |
| Pazienti trattati con terapie alternative alla LT4 (1.29%) | | | |
| Costo totale | € 308.67 | € 265.57 | € 351.89 |
| Costo ponderato (D) | € 3.98 | € 3.43 | € 4.54 |
| COSTO medio annuale (A+B+C+D) | € 228.88 | € 133.47 | € 336.91 |

Conclusioni

Nella presente LG, le raccomandazioni emerse dalla valutazione dei lavori specifici (vedi Raccomandazione 1) e i suggerimenti di "buona pratica clinica" dei componenti del *panel* producono un'attenta gestione dei costi. Pur trattandosi di una patologia complessivamente non costosa rispetto ad altre condizioni internistiche (il costo individuale per l'80% dei pazienti è pari in media a € 139 complessivi/anno), la notevole prevalenza della patologia (5% della popolazione generale) e i numerosi anni di trattamento (in media 40) comportano una spesa complessiva elevata.

L'inizio della terapia con la sola LT4 rispetto al trattamento combinato LT4+LT3 consente una riduzione dei costi del 61% nel *follow-up* (la differenza fra € 329 della terapia combinata LT4+LT3 e € 139 della mono-terapia con LT4).

Le buone pratiche cliniche, suggerite a integrazione delle raccomandazioni basate sull'analisi metodologica dei lavori esaminati, hanno lo scopo duplice di utilizzare prevalentemente e al meglio i farmaci e le relative formulazioni che hanno dimostrato di ridurre le difficoltà di gestione di una patologia cronica. Nel caso specifico dell'ipotiroidismo, la scelta della formulazione migliore di levotiroxina deve tener conto delle caratteristiche del paziente (*compliance*, concomitante assunzione di altri farmaci, comorbidità, soprattutto in caso di interferenza con l'assorbimento intestinale, preferenza da parte del paziente stesso) ma anche della necessità di contenere i costi, scegliendo il trattamento con il miglior rapporto tra costo ed efficacia (1,2,3).

Anche nel caso di utilizzo di formulazioni di LT4 più costose per pazienti con "decorso non *standard*", la gestione economica complessiva è vantaggiosa rispetto alla terapia con LT4 in compresse (per la riduzione dei controlli laboratoristici, clinici e dei costi indiretti) e con LT4 + LT3 in combinazione (per la riduzione dei costi e il minor rischio di effetti collaterali legati all'utilizzo di ormone già attivo). Inoltre l'uso di formulazioni che realizzano un compenso più precoce e stabile riduce la percentuale di pazienti con decorso "non *standard*", con decremento dei controlli laboratoristici e clinici e riduzione dei costi indiretti, oltre a migliorare il rapporto di fiducia con il paziente. Rimane l'indicazione, indipendente dai costi, per l'uso della LT3 in aggiunta alla LT4 per quei pochi pazienti che, a fronte di una terapia ottimizzata con la sola LT4, confortata dal riscontro di concentrazioni sieriche di TSH e frazioni libere degli ormoni tiroidei nel *range* di normalità, non raggiungono un buon compenso clinico soggettivo in termini di percezione di benessere psico-fisico, in una parte dei casi probabilmente in relazione a un possibile *deficit* delle desiodasi periferiche. Essendo difficile la verifica di tale *deficit* nella pratica clinica quotidiana, in tali casi può essere utile un tentativo di terapia combinata con LT3+LT4. Il beneficio clinico dovrebbe essere monitorato e verificato nel tempo.

In relazione ai risultati dell'analisi economica, questa LG non porterà all'aumento dei costi di gestione della patologia: per gli ipotiroidici adulti non in gravidanza la raccomandazione è di iniziare la terapia con sola LT4 (il pannello degli estensori all'unanimità ha voluto l'*upgrade* a raccomandazione forte, pur nel rispetto dell'analisi dei lavori esaminati), soluzione che all'analisi economica risulta la più economica e che richiede un monitoraggio meno intenso.

La valutazione economica conferma che l'approccio del *panel* nei soggetti con decorso "non *standard*" consente, nonostante il possibile ricorso alla prescrizione di formulazioni di LT4 più costose, un'adeguata efficacia in specifici contesti clinici, in relazione alla maggiore aderenza del paziente (assunzione in un'unica somministrazione) e l'interruzione del decorso terapeutico "non *standard*". Il ricorso alla terapia combinata con LT4+LT3 nei casi prima specificati rispetto all'impiego delle forme liquide di LT4, anche considerando fra queste la più costosa e cioè la *soft-gel*, comporta un incremento > 20% della spesa annua per farmaci (rispettivamente, 206 e 165 €/anno).

Persiste, purtroppo, un elemento di disegualianza sociale, legato alla collocazione delle formulazioni *soft-gel* di LT4 nella fascia C di rimborsabilità (con costo a carico completo del cittadino), mentre tutte le altre formulazioni sono in fascia A.

È ipotizzabile, con l'adozione delle raccomandazioni della presente LG, un'uniformità di approccio alla malattia su tutto il territorio nazionale, indipendentemente dallo Specialista che sarà chiamato a gestirla, grazie alle raccomandazioni e ai suggerimenti di buona pratica clinica che sono stati formulati tenendo conto della realtà assistenziale italiana.

Bibliografia

- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017, 55: 6-18. DOI: [10.1007/s12020-016-1199-8](https://doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8).
- Somwaru LL, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1342-1345. DOI: [10.1210/jc.2008-1696](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696).
- Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008, 337: a801. DOI: [10.1136/bmj.a801](https://doi.org/10.1136/bmj.a801).
- Eligar V, et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem* 2016, 53: 421-433. DOI: [10.1177/0004563216642255](https://doi.org/10.1177/0004563216642255).
- Wekking EM, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005, 153: 747-753. DOI: [10.1530/eje.1.02025](https://doi.org/10.1530/eje.1.02025).
- Perros P, et al. The impact of hypothyroidism on satisfaction with care and treatment and everyday living: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. *Thyroid* 2022, 32: 1158-1168. DOI: [10.1089/thy.2022.0324](https://doi.org/10.1089/thy.2022.0324).
- Guglielmi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement. Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016, 22: 1319-1326. DOI: [10.4158/EP161308.OR](https://doi.org/10.4158/EP161308.OR).
- Vezzani S, et al. An Italian survey of compliance with major guidelines for L-thyroxine of primary hypothyroidism. *Endocr Pract* 2018, 24: 419-428. DOI: [10.4158/EP-2017-0159](https://doi.org/10.4158/EP-2017-0159).
- Pierannunzio D, et al. Thyroidectomies in Italy: A population-based national analysis from 2001 to 2018. *Thyroid* 2022, 32: 263-72. DOI: [10.1089/thy.2021.0531](https://doi.org/10.1089/thy.2021.0531).
- Santini F, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 124-127. DOI: [10.1210/jc.2004-1306](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1306).
- Aghini Lombardi F, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 1031-1039. DOI: [10.1210/jc.2012-2960](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2960).
- Italian Thyroid Cancer Observatory (ITCO). <https://www.firstitco.org>.
- Spandonaro F. L'aderenza nella governance della long-term care: proposta di indicatore sintetico. Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità 2020. [Scheda di sintesi dell'Expert Opinion Paper di Italia Longeva](#).
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008, 29: 76-131. DOI: [10.1210/er.2006-0043](https://doi.org/10.1210/er.2006-0043).
- Celi FS, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3466-3474. DOI: [10.1210/jc.2011-1329](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1329).

IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO

Implementazione

La diffusione ed implementazione della LG trae vantaggio dall'ampia partecipazione di numerose Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti. La LG sarà diffusa tramite media, pubblicata sul sito del SNLG-ISS, dell'AME, della SIE e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi pratici di aggiornamento per Specialisti e Medici di Medicina Generale, aventi oggetto la terapia dell'ipotiroidismo dell'adulto.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che i principali **fattori facilitanti** possano essere lo stimolo per il medico di riferimento a individuare le caratteristiche del paziente (comorbidità, terapie concomitanti e abitudini di vita) che rendono più idonee le varie opzioni terapeutiche al fine di migliorare la qualità di vita.

L'**ostacolo** maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato il basso numero di pubblicazioni scientifiche metodologicamente adeguate dedicate al confronto tra le varie opzioni terapeutiche disponibili. Le pubblicazioni si sono ulteriormente ridotte dopo l'inizio della pubblicazione di LG e documenti di consenso nazionali e internazionali sull'argomento oggetto della presente LG. Per tale motivo, il *panel* ha ritenuto necessario aumentare la forza della raccomandazione principale (la numero 1), poiché è parte del bagaglio consolidato e accettato dalla comunità scientifica e assistenziale nazionale e internazionale.

Inoltre, il *panel* ha inserito indicazioni di buona pratica clinica con lo scopo di rendere più fruibile la LG, fornendo riferimenti ai medici che si trovano a gestire pazienti in particolari condizioni cliniche. L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Verrà condotto un *audit* periodico, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG.

Al momento, non esiste un indicatore diretto che consenta di monitorare l'applicazione delle raccomandazioni e dei suggerimenti della presente LG. Il tracciamento della prescrizione farmacologica può essere considerato un indicatore indiretto di adeguata gestione della patologia.

Solo in particolari condizioni di gravità o di associazione a comorbidità la patologia viene gestita a livello ospedaliero. In tal caso può produrre il DRG 301 (endocrinopatia non complicata) o se associata a patologie particolarmente gravi può produrre il DRG 300 (endocrinopatia complicata).

LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nell'ambito dello sviluppo della linea guida per la terapia dell'ipotiroidismo, il *Panel* ha formulato raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: "Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nel paziente adulto con ipotiroidismo primario al di fuori della gravidanza?".

Il *Panel* ha formulato le seguenti raccomandazioni, che devono comunque essere condivise con il paziente, come tutte le scelte cliniche, tenendo conto della sua volontà dopo adeguata informazione.

Premesse

La terapia sostitutiva è essenziale nel paziente con ipotiroidismo, con il fine di raggiungere e mantenere nel tempo:

- la risoluzione dei sintomi e segni di malattia;
- la normalizzazione dei livelli sierici di TSH e FT4;
- il miglioramento della qualità della vita (QoL).

Questa LG non si applica alla gestione dell'ipotiroidismo in gravidanza, non solo perché basata su una revisione della letteratura che non prevedeva le donne in stato di gravidanza, ma soprattutto in quanto durante la gravidanza vi sono peculiarità e particolari accorgimenti riguardanti la posologia della terapia sostitutiva, il *range* di TSH da mantenere e la tempistica dei controlli degli esami di funzionalità tiroidea.

| Qualità delle prove | Raccomandazione 1 | Forza della raccomandazione |
|---------------------|--|-----------------------------|
| Molto bassa | Nel paziente adulto con ipotiroidismo primario il <i>panel</i> raccomanda la mono-terapia con LT4 rispetto alla terapia combinata LT4 + LT3. | Forte a favore* |

| Qualità delle prove | Raccomandazione 2 | Forza della raccomandazione |
|---------------------|--|--------------------------------|
| Molto basse | Nel paziente adulto con ipotiroidismo primario il <i>panel</i> suggerisce la somministrazione della LT4 orale a digiuno. | Debole (condizionata) a favore |

| Qualità delle prove | Raccomandazione 3 | Forza della raccomandazione |
|---------------------|---|--------------------------------|
| Molto bassa | Nel paziente adulto con ipotiroidismo primario da pregressa tiroidectomia totale il <i>panel</i> suggerisce una dose iniziale di LT4 adeguata alla completa sostituzione della perdita di funzione tiroidea, generalmente compresa fra 1.5 e 1.9 µg/kg di peso corporeo/die, in considerazione dell'età e del genere, da adeguare in base alle condizioni del paziente. | Debole (condizionata) a favore |

| Qualità delle prove | Raccomandazione 4 | Forza della raccomandazione |
|---------------------|--|--------------------------------|
| Molto bassa | Nel paziente adulto con ipotiroidismo primario dopo l'inizio della terapia sostitutiva il <i>panel</i> suggerisce la determinazione del TSH sierico dopo 4-6 settimane per la verifica dell'adeguatezza della terapia. | Debole (condizionata) a favore |

*Giustificazione per la raccomandazione 1

La terapia combinata con LT4 + LT3, pur determinando vantaggi sul livello di colesterolemia totale ed LDL, non presenta effetti favorevoli su:

- normalizzazione del profilo ormonale tiroideo periferico;
- QoL;
- controllo dei sintomi e segni correlati all'ipotiroidismo;
- mantenimento del peso corporeo.

Il pannello degli estensori, pur in presenza di evidenze deboli a favore del trattamento con la sola LT4, ha deciso all'unanimità di fornire una "raccomandazione forte" per molte ragioni sotto-elencate, oltre alle evidenze emerse dall'analisi metodologica del presente lavoro.

Considerazioni fisiopatologiche

- a. La diagnosi di ipotiroidismo viene fatta sulla base del valore di TSH e dei livelli di FT4 circolanti. La L-tiroxina è l'ormone principale prodotto dalla tiroide, mentre solo una porzione minoritaria di T3 circolante viene prodotta direttamente dalla tiroide: la quasi totalità della produzione di T3 avviene in periferia (ipofisi, fegato, rene e cellule bersaglio) (1-3).
- b. La L-tiroxina rappresenta un pro-ormone e viene convertita dalle desiodasi periferiche in ormone attivo (T3). L'espressione delle desiodasi attivanti e la loro attività è influenzata dalle concentrazioni di L-tiroxina circolanti. Questo significa che, in casi di minimo sovra-dosaggio della LT4 con lievi elevazioni della T4 circolante, si attiva un meccanismo di difesa (riduzione della conversione di T4 in T3), che evita l'esposizione dei tessuti (soprattutto del cuore) all'eccessiva attività degli ormoni tiroidei. Questo è quanto accade anche in tutte le condizioni in cui un eccesso di iodio aumenta la disponibilità di L-tiroxina circolante, mentre il valore di T3 generalmente non aumenta o addirittura si riduce. Ad esempio l'amiodarone inibisce l'attività desiodasica attivante e il trattamento causa inizialmente una riduzione dei livelli di T3 al di sotto della normalità, seguito dal raggiungimento di uno *steady state* con livelli di T3 prossimi alla parte bassa del *range* di normalità (3-6).
- c. Il dosaggio della T3 circolante è meno affidabile di quello della T4 e soprattutto del TSH. Tale dato, in associazione al fatto che la maggior parte della T3 prodotta in periferia subisce il catabolismo nella stessa sede, rende meno attendibile il valore della T3 circolante e di conseguenza più difficoltoso il monitoraggio dell'eventuale terapia combinata (3,7).
- d. Nei pazienti con altre comorbilità "croniche" e/o in caso di malattie "acute" intercorrenti, il dosaggio della T3 circolante non riflette lo stato funzionale della tiroide (sindrome a bassa T3), ma è una conferma indiretta della capacità di modulare l'attività degli ormoni tiroidei in periferia (8,9).

Considerazioni di gestione clinica

- e. La breve emivita della T3 rende meno semplice la terapia, che prevede 2-3 somministrazioni quotidiane, in confronto alla singola somministrazione giornaliera della LT4. La semplicità della terapia con LT4, caratterizzata da una singola somministrazione al mattino (o anche in orari diversi purché a digiuno), migliora in modo significativo l'aderenza (10,11). Ciò è particolarmente importante dato che l'ipotiroidismo è una patologia cronica con aspettativa di vita media molto lunga (in media circa 40 anni).
- f. Gli studi sull'aderenza nei soggetti ipotiroidei, soprattutto se in età avanzata e in trattamento multi-farmacologico, mostrano che il trattamento è adeguato in non più del 50% dei pazienti. In oltre i 2/3 dei pazienti non a *target*, si verifica una condizione di tireotossicosi iatrogena subclinica (12-14).

Buona pratica clinica e linee guida nazionali ed internazionali

Le maggiori Società Scientifiche (Italiane, Europee e Americane) raccomandano in modo forte (*upgrade* di evidenze moderate-deboli a favore) la terapia dell'ipotiroidismo in adulti non in gravidanza con la sola L-tiroxina (15-17). A conferma, anche nella LG del 2012 della *European*

Thyroid Association, indirizzata a valutare le condizioni cliniche in cui può essere utile la terapia combinata LT4+LT3, viene raccomandata come terapia *standard* la terapia con la sola L-tiroxina (18). L'orientamento generale delle Società Scientifiche e la Buona Pratica Clinica hanno influenzato le attenzioni dei ricercatori e questo spiega la poca disponibilità di lavori citati nella LG corrente, che nella maggior parte dei casi sono antecedenti (prima del 2010) alla stagione delle LG internazionali. Come conferma della buona pratica clinica va infine rilevato come gli oltre 6000 endocrinologi europei interpellati, con specifica competenza tireologica, asseriscono che la terapia di scelta nell'ipotiroidismo è la sola L-tiroxina (19).

Bibliografia

1. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J Clin Invest* 1965, 44: 1277-1286. DOI: [10.1172/JCI105234](https://doi.org/10.1172/JCI105234).
2. Beck-Peccoz P, et al. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985, 312: 1085-1090. DOI: [10.1056/NEJM198504253121703](https://doi.org/10.1056/NEJM198504253121703).
3. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, 30: 265-289. DOI: [10.1016/s0889-8529\(05\)70187-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70187-0).
4. Lum SM, et al. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest* 1984, 73: 570-575. DOI: [10.1172/JCI11245](https://doi.org/10.1172/JCI11245).
5. Amiodarone. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Last revision 2024 May 15. PMID: [29999620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29999620/).
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005, 118: 706-14. DOI: [10.1016/j.amjmed.2004.11.028](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028).
7. Ain KB, et al. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid* 1993, 3: 81-85. DOI: [10.1089/thy.1993.3.81](https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.81).
8. Kaplan MM, et al. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. *Am J Med* 1982, 72: 9-16. DOI: [10.1016/0002-9343\(82\)90565-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90565-4).
9. Peeters RP, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3202-3211. DOI: [10.1210/jc.2002-022013](https://doi.org/10.1210/jc.2002-022013).
10. Taylor PN, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med* 2014, 174: 32-r9. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.11312](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11312).
11. Cappola AR. Levothyroxine prescription: not as simple as it seems. *JAMA* 2014, 311: 2532-2535. DOI: [10.1001/jama.2014.3808](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3808).
12. Somwaru LL, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 1342-1345. DOI: [10.1210/jc.2008-1696](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696).
13. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ* 2008, 337: a801. DOI: [10.1136/bmj.a801](https://doi.org/10.1136/bmj.a801).
14. Eligar V, et al. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem* 2016, 53: 421-433. DOI: [10.1177/0004563216642255](https://doi.org/10.1177/0004563216642255).
15. Garber JR, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012, 22: 1200-1235. DOI: [10.1089/thy.2012.0205](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205).
16. Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014, 24: 1670-1751. DOI: [10.1089/thy.2014.0028](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028).
17. Guglielmi R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016, 22: 1319-1326. DOI: [10.4158/EP161308.OR](https://doi.org/10.4158/EP161308.OR).
18. Wiersinga WM, et al. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2012, 1: 55-71. DOI: [10.1159/000339444](https://doi.org/10.1159/000339444).
19. Attanasio R, et al. Patients' persistent symptoms, clinician demographics, and geo-economic factors are associated with choice of therapy for hypothyroidism by European thyroid specialists: the "THESIS" collaboration. *Thyroid* 2024, 34: 429-441. DOI: [10.1089/thy.2023.0580](https://doi.org/10.1089/thy.2023.0580).

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni di buona pratica clinica esprimono le opinioni dei componenti del *panel*. Sono complementari alle raccomandazioni e sono state formulate in accordo con il manuale metodologico del SNLG per fornire messaggi operativi su particolari aspetti per i quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sono basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale nel paziente con ipotiroidismo.

1. L'impiego delle diverse formulazioni di LT4 attualmente disponibili (solide, liquide o *soft-gel*) può essere considerato sulla base della preferenza del paziente, delle abitudini di vita e delle eventuali comorbilità, poiché egualmente efficaci ai fini della terapia sostitutiva (1,2) (*ungraded*).
2. È opportuno che la terapia con LT4 venga assunta preferenzialmente al mattino, almeno 30 minuti, ma preferibilmente 60 minuti, prima dell'assunzione di alimenti e/o bevande per massimizzare l'assorbimento dell'ormone (3,4,5) (*ungraded*).
3. È opportuno che la terapia con LT4 venga assunta a distanza adeguata dai diversi farmaci potenzialmente interferenti con il suo assorbimento (6,7,8,9,10) (*ungraded*). Fra i principali ricordiamo: inibitori di pompa protonica ed altri gastro-protettori, calcio, ferro, sequestranti degli acidi biliari.

4. Nel paziente che non fosse in grado di assumere la terapia con LT4 al mattino si può prendere in considerazione l'assunzione della LT4 in altri orari, in particolare alla sera, purché a digiuno da almeno tre ore. L'assorbimento della LT4 dipende infatti dall'acidità del contenuto gastrico e dagli alimenti in esso presenti (11,12,13) (*ungraded*).
5. Dopo aver introdotto o modificato il dosaggio o la formulazione della terapia tiroxinica sostitutiva, il TSH sierico dovrebbe esser controllato dopo 4-6 settimane. Una volta raggiunto l'adeguato dosaggio sostitutivo, è consigliato un monitoraggio a 6 mesi e poi a intervalli di 12 mesi o più frequentemente secondo indicazione clinica. Aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari in caso di variazioni ponderali, nel paziente anziano e/o in caso di comparsa di comorbilità internistiche e/o in caso di terapia con farmaci interferenti (2,14,15) (*ungraded*).
6. Se il trattamento sostitutivo risulta efficace sia sul piano biochimico che clinico, è opportuno mantenere il paziente con dosaggio e formulazione costanti nel tempo (14) (*ungraded*).
7. Nella terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo non è opportuno prescrivere la tiroide estrattiva né la monoterapia con LT3 (16,17,18,19,20) (*ungraded*).
8. Nel paziente anziano, fragile, con malattie cardio-vascolari o con comorbilità rilevanti, indipendentemente dall'eziologia e dalla gravità dell'ipotiroidismo, è opportuno un inizio prudente con bassi dosaggi della terapia sostitutiva e l'aumento progressivo della dose sulla base dei valori di TSH sierico, del controllo dei sintomi e dell'assenza di effetti indesiderati. Nel soggetto anziano è consigliabile mantenere i livelli di TSH ai limiti superiori della norma (21,22) (*ungraded*).
9. Il *follow-up* dell'ipotiroidismo può essere eseguito con il TSH e l'FT4, mentre non è utile dosare routinariamente l'FT3 (23) (*ungraded*).
10. Nei soggetti con ipotiroidismo conclamato emerso nel corso di terapia con amiodarone, il farmaco può essere proseguito nei casi con definita indicazione cardiologica. Il trattamento con L-tiroxina dovrebbe essere iniziato con cautela e con lievi incrementi progressivi, al fine di evitare un sovradosaggio terapeutico e il rischio di peggioramento della patologia aritmica sottostante (24,25,26,27) (*ungraded*).
11. Nei soggetti che iniziano la terapia con litio, a causa dell'elevata frequenza di ipotiroidismo (soprattutto nel sesso femminile), è necessario il monitoraggio della funzione tiroidea ogni 6-12 mesi. In caso di ipotiroidismo, è sufficiente la terapia con L-tiroxina senza dover necessariamente sospendere il litio (28,29,30) (*ungraded*).
12. La paziente affetta da ipotiroidismo in terapia sostitutiva deve essere informata circa la necessità di consulto medico in caso di diagnosi o pianificazione di gravidanza, per l'adeguamento precoce del dosaggio (31,32,33,34) (*ungraded*).
13. Prima di correggere la dose di LT4 in soggetti anziani con TSH ancora non a *target* ma con valori < 10 mUI/L, valutare attentamente le condizioni del paziente, perché le evidenze sono in favore del solo miglioramento del profilo lipidico (35,36) (*ungraded*).
14. Non vi sono evidenze forti che il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico porti vantaggi clinici (37,38). Tuttavia in caso di ipotiroidismo subclinico (TSH elevato con normali valori di FT4) in corso di terapia sostitutiva con LT4, è consigliata la normalizzazione del TSH sierico (*ungraded*).
15. La gestione ordinaria del paziente con ipotiroidismo, una volta esaurita la fase diagnostica e ottenuti valori ormonali stabilmente a *target*, può essere affidata al MMG (*ungraded*).
16. Il paziente ipotiroideo gestito dal MMG potrebbe avvalersi di un consulto dello specialista endocrinologo in alcune situazioni cliniche (*ungraded*):
 - pianificazione di gravidanza, gravidanza, *post-partum* e allattamento;
 - difficoltà a mantenere i valori di TSH all'interno del *range* di riferimento;
 - persistenza di sintomatologia attribuita a ipotiroidismo nonostante il controllo biochimico adeguato (con TSH all'interno del *range* di riferimento);
 - comparsa di ulteriori patologie che complicano il quadro clinico;
 - inizio di terapia con farmaci che possono modulare il sistema immunitario e/o influenzare la funzione tiroidea (per esempio, interferone, alemtuzumab, amiodarone).

Bibliografia

- Cappelli C, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid* 2016, 26: 197-202. DOI: [10.1089/thy.2015.0422](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422).
- Guglielmi R, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018, 18: 235-240. DOI: [10.2174/1871530318666180125155348](https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348).
- Benvenega S, et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 1995, 5: 249-253. DOI: [10.1089/thy.1995.5.249](https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.249).
- Virili C, et al. Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept. *Endocrine* 2022, 77: 102-111. DOI: [10.1007/s12020-022-03056-1](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03056-1).
- Virili C, et al. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021, 11: 621616. DOI: [10.3389/fendo.2020.621616](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.621616).
- Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009, 23: 781-92. DOI: [10.1016/j.beem.2009.06.006](https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.006).
- McMillan M, et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R D* 2016, 16: 53-68. DOI: [10.1007/s40268-015-0116-6](https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6).
- Caron P, et al. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2022, 23:463-483. DOI: [10.1007/s11154-021-09691-9](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09691-9).
- Wiesner A, et al. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements - A systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021, 14: 206. DOI: [10.3390/ph14030206](https://doi.org/10.3390/ph14030206).
- Liu H, et al. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2023, 19: 503-523. DOI: [10.2147/TCRM.S414460](https://doi.org/10.2147/TCRM.S414460).
- Skelin M, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine* 2018, 62: 432-439. DOI: [10.1007/s12020-018-1686-1](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1686-1).
- de Mello RB, et al. Evaluation of bedtime vs. morning levothyroxine intake to control hypothyroidism in older patients: a pragmatic crossover randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)* 2022, 9: 828762. DOI: [10.3389/fmed.2022.828762](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.828762).
- Bolk N, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010, 170: 1996-2003. DOI: [10.1001/archinternmed.2010.436](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.436).
- Burch HB, et al. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 2077-2085. DOI: [10.1210/jc.2014-1046](https://doi.org/10.1210/jc.2014-1046).
- Trimboli P, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: a real-life study. *Int J Endocrinol* 2020, 2020: 4524759. DOI: [10.1155/2020/4524759](https://doi.org/10.1155/2020/4524759).
- Celi FS, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol* 2010, 72: 709-715. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x).
- Hoang TD, 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: 1982-1990. DOI: [10.1210/jc.2012-4107](https://doi.org/10.1210/jc.2012-4107).
- Shakir MKM, et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: e4400-e4413. DOI: [10.1210/clinem/dgab478](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab478).
- Bjerkreim BA, et al. Thyroid signaling biomarkers in female symptomatic hypothyroid patients on liothyronine versus levothyroxine monotherapy: a randomized crossover trial. *J Thyroid Res* 2022, 2022: 6423023. DOI: [10.1155/2022/6423023](https://doi.org/10.1155/2022/6423023).
- Bjerkreim BA, et al. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022, 13: 816566. DOI: [10.3389/fendo.2022.816566](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.816566).
- Jonklaas J, Burman KD. Daily administration of short-acting liothyronine is associated with significant triiodothyronine excursions and fails to alter thyroid-responsive parameters. *Thyroid* 2016, 26: 770-778. DOI: [10.1089/thy.2015.0629](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0629).
- Laurberg P, et al. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005, 22: 23-38. DOI: [10.2165/00002512-200522010-00002](https://doi.org/10.2165/00002512-200522010-00002).
- Andersen S, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 1068-1072. DOI: [10.1210/jcem.87.3.8165](https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8165).
- Mohammadi K, et al. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism. A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med* 2023, 33: 252-262. DOI: [10.1016/j.tcm.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.01.001).
- Ylli D, et al. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021, 106: 226-236. DOI: [10.1210/clinem/dgaa686](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa686).
- Elnaggar MN, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018, 126: 333-341. DOI: [10.1055/a-0577-7574](https://doi.org/10.1055/a-0577-7574).
- Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med* 2015, 30: 179-185. DOI: [10.1177/0885066613503278](https://doi.org/10.1177/0885066613503278).
- Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-term lithium therapy: side effects and interactions. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023, 16: 74. DOI: [10.3390/ph16010074](https://doi.org/10.3390/ph16010074).
- Ferensztajn-Rochowiak E, et al. Ultra-long-term lithium therapy: all-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment. *Braz J Psychiatry* 2021, 43: 407-413. DOI: [10.1590/1516-4446-2020-1111](https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1111).
- Fairbrother F, et al. Lithium can cause hyperthyroidism as well as hypothyroidism: a systematic review of an under-recognised association. *Aust N Z J Psychiatry* 2019, 53: 384-402. DOI: [10.1177/0004867419833171](https://doi.org/10.1177/0004867419833171).
- Bohnet HG. Monitoring of thyroid malfunction and therapies in pregnancy and the postpartum period: a systematic updated critical review of the literature. *Ther Drug Monit* 2020, 42: 222-228. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000691](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000691).
- Khan I, et al. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017, 10: 97-109. DOI: [10.1080/17512433.2017.1253471](https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1253471).
- Okosieme OE, et al. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018, 89: 269-279. DOI: [10.1111/cen.13731](https://doi.org/10.1111/cen.13731).
- Hamza A, et al. Recommendations of the AGG (Working Group for Obstetrics, Department of Maternal Diseases) on how to treat thyroid function disorders in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023, 83: 504-516. DOI: [10.1055/a-1967-1653](https://doi.org/10.1055/a-1967-1653).
- Bensenor IM, et al. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging* 2012, 7: 97-111. DOI: [10.2147/CIA.S23966](https://doi.org/10.2147/CIA.S23966).
- Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine* 2019, 66: 63-69. DOI: [10.1007/s12020-019-02067-9](https://doi.org/10.1007/s12020-019-02067-9).
- Feller M, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018, 320: 1349-1359. DOI: [10.1001/jama.2018.13770](https://doi.org/10.1001/jama.2018.13770).
- Sawka AM, et al. Patient context and thyrotropin levels are important when considering treatment of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2019, 29: 1359-1363. DOI: [10.1089/thy.2019.0494](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0494).

Considerazioni aggiuntive

- La scelta della formulazione di LT4 più idonea per la terapia deve essere basata su un'accurata raccolta dell'anamnesi, con particolare attenzione ai seguenti aspetti:
 - presenza di patologie dell'apparato digestivo;
 - uso di farmaci o integratori potenzialmente interferenti con l'assorbimento della LT4. Fra i principali: inibitori di pompa protonica e altri gastro-protettori, calcio, ferro, sequestranti degli acidi biliari.
 - stile di vita;
 - preferenze per cibi e bevande;
 - orari di assunzione della terapia.

Analogo approccio deve essere seguito anche per i pazienti già in trattamento, che presentino difficile normalizzazione o instabilità dei livelli di TSH (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11).

- Nei soggetti a rischio o con evidenza di alterato assorbimento della LT4, si può prendere in considerazione il passaggio alle formulazioni liquide o *soft-gel* della LT4, in considerazione dell'assorbimento più rapido e costante del farmaco (1,2,10,11).
- Nei pazienti che, dopo la normalizzazione biochimica, continuano a presentare sintomi correlabili all'ipotiroidismo, è opportuno valutare:
 - la presenza di comorbidità internistiche;
 - l'influenza di circostanze ambientali;
 - la presenza di fattori psico-sociali pre-esistenti.

Solo dopo l'esclusione di fattori interferenti o la loro eventuale correzione, laddove possibile, può essere considerato un tentativo di terapia combinata con LT4 + LT3, la cui efficacia deve essere monitorata nel tempo. Il rapporto LT4/LT3 ottimale dovrebbe essere non inferiore a 10:1, preferibilmente tra 13:1 e 16:1, con impiego di dosi refratte di LT3 (due o tre volte al giorno). In ogni caso l'impiego della LT3 è controindicato in pazienti fragili o con patologie cardio-vascolari (12,13,14,15).

Bibliografia

- Cappelli C, et al. A Double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid* 2016, 26: 197-202. DOI: [10.1089/thy.2015.0422](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0422).
- Guglielmi R, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018, 18: 235-240. DOI: [10.2174/1871530318666180125155348](https://doi.org/10.2174/1871530318666180125155348).
- Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006, 354: 1787-1795. DOI: [10.1056/NEJMoa043903](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043903).
- McMillan M, et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. *Drugs R D* 2016, 16: 53-68. DOI: [10.1007/s40268-015-0116-6](https://doi.org/10.1007/s40268-015-0116-6).
- Gonzales KM, et al. The levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015-2018) at the Mayo Clinic. *Thyroid* 2019, 29: 1734-1742. DOI: [10.1089/thy.2019.0256](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0256).
- Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid* 2011, 21: 483-486. DOI: [10.1089/thy.2010.0296](https://doi.org/10.1089/thy.2010.0296).
- Jamil MZZ Sr, et al. Determining the association between Helicobacter pylori infection and treatment-refractory hypothyroidism. *Cureus* 2022, 14: e21316. DOI: [10.7759/cureus.21316](https://doi.org/10.7759/cureus.21316).
- Vorre MM, et al. Drug use in patients with short bowel syndrome and intestinal failure. *Dan Med J* 2022, 69: A12210940. PMID: [35485788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35485788/).
- Ghosh S, et al. Levothyroxine absorption test to differentiate pseudomalabsorption from true malabsorption. *Eur Thyroid J* 2020, 9: 19-24. DOI: [10.1159/000504218](https://doi.org/10.1159/000504218).
- Morelli S, et al. Timing of breakfast does not influence therapeutic efficacy of liquid levothyroxine formulation. *Endocrine* 2016, 52: 571-578. DOI: [10.1007/s12020-015-0788-2](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0788-2).
- Trimboli P, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: a real-life study. *Int J Endocrinol* 2020, 2020: 4524759. DOI: [10.1155/2020/4524759](https://doi.org/10.1155/2020/4524759).
- Laurberg P, et al. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging* 2005, 22: 23-38. DOI: [10.2165/00002512-20052210-00002](https://doi.org/10.2165/00002512-20052210-00002).
- 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: 577-585. DOI: [10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x).
- Joffe RT, et al. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics* 2007, 48: 379-384. DOI: [10.1176/appi.psv.48.5.379](https://doi.org/10.1176/appi.psv.48.5.379).
- Escobar-Morreale HF, et al. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015, 29: 57-75. DOI: [10.1016/j.beem.2014.10.004](https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.004).