



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

**LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA
DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SPORADICO NELL'ADULTO**

Edizione 2023



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 22 febbraio 2023

LG prodotta dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e dalla Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) in collaborazione con:

- *Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN)*
- *Società Italiana di Endocrinologia (SIE)*
- *Società Italiana di Nefrologia (SIN)*
- *Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)*
- *Società Italiana Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB)*
- *Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)*

**LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA
DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SPORADICO NELL'ADULTO**



Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)



in collaborazione con:

Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (AIMN)



Società Italiana di Endocrinologia (SIE)



Società Italiana di Nefrologia (SIN)



Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM)



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica

Società Italiana di Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB)



Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)



Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia

INDICE DEL DOCUMENTO

ACRONIMI E TERMINI.....	7
GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG	11
SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA.....	17
LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI.....	19
1. INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	21
1.1. EPIDEMIOLOGIA	21
1.2. CLINICA.....	23
1.3. DIAGNOSTICA BIOCCHIMICA.....	35
1.4. LOCALIZZAZIONE DI MALATTIA	37
1.5. TERAPIA	45
1.5.1. Terapia chirurgica.....	45
1.5.2. Sorveglianza	51
1.5.3. Terapie farmacologiche.....	52
2. CONFLITTI DI INTERESSE.....	65
3. FINANZIAMENTI.....	66
4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA	66
5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO.....	70
6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA	72
7. METODOLOGIA.....	76
7.1. Sviluppo del quesito clinico.....	76
7.2. Prioritizzazione degli esiti.....	76

7.3. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura	76
7.4. Valutazione della qualità delle prove.....	78
7.5. Sviluppo delle raccomandazioni.....	78
7.6. Revisione esterna	80
7.7. Aggiornamento.....	80
7.8. Bibliografia.....	81
8. ANALISI DELLA LETTERATURA	82
Priorità del problema.....	88
Effetti desiderabili.....	93
Effetti indesiderabili.....	108
Certezza delle prove.....	113
Valori	114
Bilancio degli effetti.....	116
Risorse necessarie	118
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie	119
Costo-efficacia	120
Equità	121
Accettabilità	124
Fattibilità	129
Riassunto dei giudizi.....	136
Conclusioni	138
Raccomandazioni per la ricerca	140
9. APPENDICI DELLA LG	141
Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione.....	141
Appendice 2 - Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi.....	143
Appendice 3 – Processo di selezione degli studi.....	153

Appendice 4. Studi esclusi.....	154
Appendice 5. Studi inclusi.....	155
Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate	158
Appendice 7 – Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)	161
Appendice 8. Caratteristiche degli RCT inclusi	163
Appendice 9 - Valutazione rischio di bias degli RCT inclusi (Cochrane risk of bias assessment)	170
Appendice 10 - Tabelle di evidenza GRADE	171
Appendice 11. Forest plot delle analisi effettuate per esito: metanalisi.....	194
Appendice 12. Report di valutazione economica	209
12.1. Metodi	209
12.1.1. Revisione della letteratura.....	209
12.1.1.1. Criteri di inclusione.....	209
12.1.1.2. Criteri di esclusione	209
12.1.1.3. Processo di screening.....	210
12.1.2. Analisi economica.....	210
12.1.2.1. Activity Based Costing Analysis	211
12.2. Risultati	212
12.2.1 Revisione di letteratura	212
12.2.1.1 Studi di confronto tra paratiroidectomia e terapia farmacologica/nessun trattamento.....	214
12.2.1.2. Studi comparativi tra diverse metodiche di paratiroidectomia	216
12.2.2. Analisi economica.....	222
12.2.2.1. Driver di costo.....	222
12.2.2.2. Inquadramento iniziale.....	227
12.2.2.3. Paratiroidectomia	230
12.2.2.4. Trattamenti non chirurgici	243
12.2.2.5. Burden dell'iperparatiroidismo	248
12.3. Conclusioni	249

12.4. Bibliografia	250
12.5. Appendici	256
Appendice 13. Altra documentazione	266
13.1. Votazione	266
13.2. Dichiarazioni	266
13.3. Conflitti di interesse	267
13.4. Contributi dei revisori	269
13.5. AGREE <i>Reporting Checklist</i>	273

ACRONIMI E TERMINI

Acronimi

4D-TC: tomografia computerizzata multifase in 4 dimensioni

ABC: *Activity Based Costing*

ACTH: adreno-corticotropina

AGREE: *Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AIMN: Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

ALP: fosfatasi alcalina

ALT: alanina amino-transferasi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni

AST: aspartato amino-transferasi

BMD: *bone mineral density* (densità minerale ossea)

BMI: *body mass index* (indice di massa corporea)

BNE: *bilateral neck exploration* (esplorazione bilaterale del collo)

CaSR: *calcium-sensing receptor*

CdI: conflitto di interesse

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

CEA: *Cost-Efficacy Analysis*

CEAC: *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*

CINHAL: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza

Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CTX: telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1

CV: cardio-vascolare

DEP: Dipartimento di Epidemiologia

DXA: *dual X-ray absorptiometry*

DOI: *digital object identifier*

DRG: *diagnosis related group*

ECM: educazione continua in medicina

eGFR: *estimated glomerular filtration rate* (tasso stimato di filtrazione glomerulare)

ERT: *Evidence Review Team* (gruppo di revisione sistematica)

ETD: *evidence to decision*

FP: *focused parathyroidectomy* (paratiroidectomia focalizzata)

FSH: ormone follicolo-stimolante

FT4: tiroxina libera

GGT: gamma-glutamyl transferasi

GH: <i>growth hormone</i> (ormone somatotropo)	LH: ormone luteinizzante
GIMBE: Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze	MD: <i>Mean difference</i> (differenza media)
GRADE: <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	MdC: mezzo di contrasto
HOMA-IR: <i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i>	MDRD: <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
HRpQCT: <i>high-resolution peripheral quantitative computed tomography</i>	MEN: <i>multiple endocrine neoplasia</i> (neoplasia endocrina multipla)
HRQoL: <i>health related QoL</i> (QoL correlata alla salute)	MESH: <i>Medical Subject Headings</i>
IC: intervallo di confidenza	MIP: <i>mini-invasive parathyroidectomy</i> (paratiroidectomia mini-invasiva)
ICER: <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> (rapporto incrementale di costo-efficacia)	MMG: medico di medicina generale
IGF: <i>insulin-like growth factor</i> (fattore di crescita insulino-simile)	MWA: <i>micro-wave ablation</i>
IPP: iperparatiroidismo primario	N/A: non appropriato
IRC: insufficienza renale cronica	NNT: <i>number needed to treat</i> (numero da trattare per ottenere un risultato)
IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico	nIPP: iperparatiroidismo primario normocalcemico
IRP: <i>International Reference Preparation</i>	OIS: <i>optimal information size</i> (dimensione ottimale dell'informazione)
ISS: Istituto Superiore di Sanità	OR: <i>odds ratio</i>
ITT: <i>Intention To Treat</i> (intenzione di trattamento)	P1NP: propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1
IVS: ipertrofia ventricolare sinistra	PAS: <i>Parathyroid Assessment of Symptoms</i>
LEA: livelli essenziali di assistenza	PET: <i>positron emission tomography</i> (tomografia a emissione di positroni)
LG: linea guida	PHPQoL-16: <i>Primary hyperparathyroidism quality of life-16 items</i>
	PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome (esito)

pQCT: *peripheral Quantitative Computed Tomography*

PRL: prolattina

PROM: *Patient Reported Outcome Measures*
(misure di esito riportate dal paziente)

PT: tempo di protrombina

PTT: tempo di tromboplastina parziale

QALY: *Quality-Adjusted Life Years* (anni di vita aggiustati per la qualità di vita)

QoL: *quality of life* (qualità della vita)

RCT: *Randomized Controlled Trial* (studio clinico randomizzato controllato)

RRL: ricetta ripetibile limitativa

RM: risonanza magnetica

RR: Rischio relativo

RS: Revisioni sistematiche

SF-36: *Short Form-36*

SIE: Società Italiana di Endocrinologia

SIN: Società Italiana di Nefrologia

SIOMMMS: Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro

SIRM: Società Italiana di Radiologia Interventistica

SIUEC: Società Italiana Unitaria di Endocrinologia e Chirurgia

SIUMB: Società Italiana di Ultrasonografia in Medicina e Biologia

SMD: *Standardized mean difference* (differenza media standardizzata)

SNLG: sistema nazionale delle linee guida

SoF: *Summary of Findings* (riepilogo dei risultati)

SPECT: *Single-Photon Emission Computed Tomography*

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TBS: *trabecular bone score*

TC: tomografia computerizzata

TSH: tireotropina

UNE: *unilateral neck exploration* (esplorazione unilaterale del collo)

WHO: *World Health Organization*
(Organizzazione Mondiale della Sanità)

WTP: *Willingness-to-pay*

Termini

Allocation concealment: mascheramento della sequenza di randomizzazione

Attrition bias: descrizione dei dati disponibili dei partecipanti persi al *follow-up* o usciti dallo studio

Blinding: cecità

Detection bias: o *bias* di rilevamento, si ha quando la rilevazione dell'esito non è corretta, perché, per esempio, si utilizza un test diagnostico non appropriato, oppure perché il test è operatore-dipendente (es. l'ecografia) e il ricercatore tende a registrare risultati più favorevoli, oppure tende a sovra-stimare o sotto-stimare segni e sintomi in relazione all'esito dello studio

Incomplete outcome data: incompletezza dei dati sugli esiti

Other bias: altre distorsioni

Performance bias: non tutti i pazienti ricevono la stessa assistenza o vengono sottoposti a controlli differenti.

Selective reporting bias: pubblicazione selettiva degli esiti di uno studio sperimentale

Sequence generation: generazione sequenza di randomizzazione

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG

Il *Panel* di Sviluppo della Linea Guida (LG) è stato costituito secondo criteri di multi-professionalità e multi-disciplinarietà, si è insediato il 27 giugno 2022 e ha sviluppato il quesito PICO in collaborazione con il gruppo metodologico del Dipartimento di Epidemiologia (DEP) del Servizio Sanitario Regionale del Lazio.

Società Proponente: Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Società produttrici: Associazione Medici Endocrinologi (AME) e Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), in collaborazione con:

- Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare (AIMN);
- Società Italiana di Endocrinologia (SIE);
- Società Italiana Unitaria di Endocrino-chirurgia (SIUEC);
- Società Italiana di Nefrologia (SIN);
- Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM);
- Società Italiana di Ultrasonografia in Medicina e Biologia (SIUMB).

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico

Fabio Vescini	AME- SIOMMMS	SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine
Giorgio Borretta	AME	Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo
Iacopo Chiodini	SIOMMMS	Unità di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano; Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
Roberto Attanasio	AME	Commissione Scientifica AME, Milano
Agostino Paoletta	AME	Endocrinologia, ULSS6 Euganea, Padova

Enrico Papini	AME	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
Agnese Persichetti*	AME	Ministero dell'Interno - Dipartimento dei Vigili del Fuoco, del Soccorso Pubblico e della Difesa Civile, Roma
Alessandro Scoppola	AME	UOSD Endocrinologia, ASL Roma 1, Ospedale S. Spirito
Irene Samperi	AME	Endocrinologia, ASL Novara
* Coordinatore Segreteria Scientifica		

Panel della Linea Guida

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Fabio Vescini	Endocrinologo, <i>Chair</i>	SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria- Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine	AME- SIOMMMS
Marco Boniardi	Endocrino- Chirurgo	SS Chirurgia Endocrina - SC di Chirurgia Generale Oncologica e Mininvasiva, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano	SIUEC
Marina Carotti	Radiologa	Clinica di Radiologia, Dipartimento Scienze Radiologiche, AOU delle Marche, Ancona, Università Politecnica delle Marche	SIRM
Elena Castellano	Endocrinologa	Dipartimento di Endocrinologia, Diabete e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo	AME
Cristiana Cipriani	Internista	Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardio- vascolari, Sapienza Università di Roma	SIOMMMS

Cristina Eller-Vainicher	Endocrinologa	Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico di Milano	SIOMMMS
Sandro Giannini	Nefrologo	Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova	SIN
Maurizio Iacobone	Endocrino-Chirurgo	Unità di Endocrino-Chirurgia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastro-enterologiche, Università di Padova	SIUEC
Francesca Pace	Avvocato	Milano	Rappresentante dei pazienti
Antonio Stefano Salcuni	Endocrinologo	SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine	AME
Federica Saponaro	Endocrinologa	Unità di Biochimica Endocrina, <i>Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica</i> , Università di Pisa	
Stefano Spiezia	Endocrino-chirurgo	UO Chirurgia Endocrina ed Ecoguidata, Ospedale del Mare, Napoli	AME-SIUMB-SIUEC
Annibale Versari	Medico-nucleare	SC Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia	AIMN
Guido Zavatta	Endocrinologo	UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete, IRCCS AOUI di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna	AME, SIE, SIOMMMS

Gruppo metodologico (Evidence Review Team)

Nome	Affiliazione
Debora Antonini	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Michele Basile	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Agostino Fortunato	Alta Scuola di Economia e <i>Management</i> dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Alexia Giovannazzi	Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento
Zuzana Mitrova	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R.- ASL Roma1 Regione Lazio

Revisori esterni

Dopo la stesura, la LG è stata valutata da un *team* di revisori esperti, che hanno fornito commenti, successivamente analizzati dai membri del *panel*.

Nome	Qualifica	Affiliazione	Società
Giorgio Calò	Chirurgo	Presidente SIUEC, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari	SIUEC
Filomena Cetani	Endocrinologa	Unità di Endocrinologia 2, Ospedale Universitario di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa	SIE
Luisella Cianferotti	Endocrinologa	Dipartimento Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Unità della Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU Careggi, Firenze	SIE

Sabrina Corbetta	Endocrinologa	Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi; Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università di Milano	SIE
Marialuisa De Rimini	Medico- nucleare	Presidente AIMN, UOC Medicina Nucleare, AORN Ospedale dei Colli, Napoli	AIMN
Alberto Falchetti	Endocrinologo	Laboratorio di Ricerca Clinica e Sperimentale sul Metabolismo Osseo, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano	AME- SIOMMMS
Giovanni Iannetti	Radiologo	Presidente SIUMB, Unità di Ecografia, Ospedale S. Spirito, Pescara	SIUMB
Stefano Laureti	Medicina Generale	Convenzionato con il SSN, USL Umbria 1, Perugia	
Celestino Pio Lombardi	Endocrino- chirurgo	UO di Chirurgia Endocrina e Metabolica, Ospedale Gemelli, Roma	SIUEC
Bruno Madeo	Endocrinologo	UOC di Endocrinologia, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena	AME- SIOMMMS
Claudio Marcocci	Endocrinologo	Unità di Endocrinologia 2, Ospedale Universitario di Pisa, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa	
Sandro Mazzaferro	Nefrologo	Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma	SIN
Piergiorgio Messa	Nefrologo	Presidente SIN, Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano	SIN

Vittorio Miele	Radiologo	Dipartimento di Radiologia d'Emergenza, Ospedale Universitario Careggi, Firenze	SIRM
Salvatore Minisola	Internista	UOC Medicina Interna A, Malattie Metaboliche dell'Osso, Ambulatorio Osteoporosi e Osteopatie Fragilizzanti, Sapienza Università di Roma	
Andrea Palermo	Endocrinologo	Unità di Malattie Tiroide e Osteo-Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma	AME- SIOMMMS
Jessica Pepe	Internista	Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardio-vascolari, Sapienza Università di Roma	SIOMMMS
Alfredo Scillitani	Endocrinologo	UO di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)	AME
Laura Tonzar	Infermiere	SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria- Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine	

Segreteria scientifica

Nome	Affiliazione
Agnese Persichetti	Commissione Scientifica AME, Roma
Roberto Attanasio	Commissione Scientifica AME, Milano
Roberto Novizio	UO Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma
Irene Samperi	Endocrinologia, ASL Novara

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 iperparatiroidismo primario (IPP) sporadico non sindromico e/o ereditario, 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 nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

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

Il presente documento prende in esame le opzioni di trattamento per l'IPP sporadico nell'adulto.

Non verranno qui considerati i casi che riguardano i minori di 18 anni, le donne in gravidanza o durante l'allattamento, le forme familiari e genetiche, il carcinoma paratiroideo e le forme di IPP normocalcemiche.

Il beneficio atteso da questa LG è il miglioramento della qualità delle cure e l'omogeneizzazione delle stesse su tutto il territorio nazionale.

Popolazione target. La popolazione di pazienti adulti con IPP sporadico è il *target* della presente LG, che mira a definire i tempi e le modalità terapeutiche più opportune per la loro gestione clinica. L'inclusione di soggetti affetti da IPP dai 18 anni di età in su (in particolare per la fascia di età compresa fra 18-50 anni) comporta la possibilità di imbattersi in forme genetiche di IPP, sindromiche e non, con anticipo dell'insorgenza rispetto all'età media dell'insorgenza dell'IPP nella popolazione italiana generale. 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 un paziente.

Destinatari della linea guida

La presente LG è destinata a medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione clinica dei pazienti con IPP, 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, per raggiungere una corretta informazione sullo stato dell'arte nella gestione dell'IPP.

Setting e contesto assistenziale

Gli interventi terapeutici oggetto della LG si attuano a livello ambulatoriale e ospedaliero.

LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI

QUESITO CLINICO: quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Bassa	<p>Nel soggetto adulto/anziano (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico sintomatico oppure nel paziente con almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio, • escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die, • osteoporosi rilevata con densitometria eseguita in uno qualunque dei tre siti abitualmente indagati (rachide lombare, femore e radio) e/o frattura da fragilità, • riduzione della funzione renale (GFR < 60 mL/min), • nefrolitiasi clinica o silente, • età ≤ 50 anni, <p>il panel raccomanda l'intervento di paratiroidectomia rispetto a una strategia di sorveglianza o alla terapia farmacologica.</p> <p>Nota. Nei soggetti in cui non sono soddisfatti i criteri per la chirurgia o che per qualsiasi altro motivo non sono stati sottoposti a paratiroidectomia, il panel suggerisce il monitoraggio e trattamento delle eventuali comorbilità/complicanze (ossee, renali, cardiovascolari, ecc) con provvedimenti <i>ad hoc</i>.</p>	Forte a favore dell'intervento (paratiroidectomia)

A complemento delle raccomandazioni, è stata formulata e condivisa una serie di indicazioni per la buona

pratica clinica (vedi [capitolo 6](#)).

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1. EPIDEMIOLOGIA

L'iperparatiroidismo primario (IPP) è la terza malattia endocrina più frequente ed è la causa più comune di ipercalcemia nel paziente non ospedalizzato.

La forma sporadica di IPP è la più frequente (90-95% dei casi); a tutt'oggi non sono stati identificati sicuri fattori di rischio clinico, anche se una progressiva irradiazione della regione del collo e il trattamento protratto con sali di litio sembrano avere un ruolo predisponente (1,2).

Le **forme ereditarie** di IPP non superano il 5-10% dei casi totali. La più comune è la MEN-1 (> 80% dei casi), caratterizzata da neoplasie multiple, endocrine e non, in cui l'IPP è la manifestazione più frequente, con una penetranza completa entro la quinta decade di vita. Altre forme ereditarie comprendono MEN-2A, MEN-4, IPP-*jaw tumor syndrome*, IPP familiare isolato, IPP neonatale, ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) (3).

In questo documento non verranno affrontate le forme genetiche ereditarie, sindromiche e non, poiché estremamente variegata e caratterizzata da una serie di comorbilità che comportano la necessità di una gestione personalizzata in centri specialistici di 3° livello, con *task-force* multi-disciplinare in base alla loro espressione.

Il **carcinoma paratiroideo** è raro (< 1%) (4) e non rientra nella pratica clinica comune, per cui la sua gestione non viene trattata in questo documento, pur rappresentando un'entità clinica da considerare per la diagnosi differenziale. Discorso analogo vale per l'adenoma atipico che non sarà oggetto di questa LG (5).

L'adenoma paratiroideo singolo è responsabile di circa l'85% dei casi di IPP, mentre nei restanti la malattia è multi-ghiandolare. Quest'ultima è di riscontro più frequente nelle forme ereditarie di IPP.

Il profilo epidemiologico è cambiato negli ultimi decenni. Attualmente, l'**incidenza** stimata è di circa 20 casi/100 000/anno e la **prevalenza** è tra 0.1% e 0.4%, che supera il 2% nelle donne dopo i 55 anni, con picco nella settima decade di vita. L'IPP è più frequente nelle donne rispetto agli uomini, con un rapporto di 3:1, che aumenta a 5:1 nella popolazione anziana europea. L'incidenza di malattia è invece simile nei due sessi prima dei 45 anni di età.

La presentazione clinica dell'IPP è profondamente cambiata negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi occidentali, ove la forma asintomatica è attualmente quella più frequentemente diagnosticata. A questo hanno fortemente contribuito il dosaggio automatizzato della calcemia e l'introduzione dello *screening* biochimico-

strumentale per l'osteoporosi, che hanno determinato un incremento di 4-5 volte dell'incidenza di IPP, in gran parte attribuibile al riconoscimento occasionale di pazienti con forme asintomatiche (1,2).

Nelle ultime decadi è stata descritta una forma normocalcémica di IPP (nIPP), caratterizzata da livelli elevati di PTH in presenza di livelli persistentemente normali di calcemia (corretta per albumina o mediante misurazione del calcio ionizzato). Non è ancora chiaro se si tratti di una forma iniziale di IPP classico, soprattutto quando la calcemia è nel terzo superiore del *range* della popolazione di controllo, oppure di una entità nosografica distinta. La diagnosi di nIPP richiede l'esclusione di tutte le cause secondarie di incremento del PTH, quali, a titolo d'esempio, uso di terapie interferenti, deficit di vitamina D, insufficienza renale cronica, malassorbimento (6). L'epidemiologia e la gestione dell'nIPP sono tuttora controversi (7), motivo per il quale non sarà argomento di questo documento.

Bibliografia

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [2018, 14: 115-25](#).
2. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2315-29](#).
3. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res* [2019, 51: 40-51](#).
4. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma. *Front Horm Res* [2019, 51: 63-76](#).
5. Cetani F, et al. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* [2019, 26: R 441-64](#).
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: R33-63](#).
7. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* [2021, 36: 525-35](#).

1.2. CLINICA

Si distinguono due forme:

- **sintomatica**, cioè con complicanze clinicamente manifeste, quali ad esempio fratture, osteite fibroscistica e coliche renali;
- **asintomatica**, nella quale non vi è evidenza di chiari segni/sintomi di malattia e che solitamente viene evidenziata da esami di *routine*.

La forma asintomatica, benché clinicamente silente, può distinguersi a sua volta in IPP **asintomatico complicato** (se c'è coinvolgimento d'organo bersaglio) o IPP **asintomatico non complicato** (se tale coinvolgimento non è presente). Ad esempio, la scoperta di bassa densità minerale ossea mediante DXA o di un calcolo renale mediante ecografia in un paziente con IPP senza segni/sintomi di malattia e quindi asintomatico lo definisce "paziente con IPP asintomatico complicato", per indicare che ha coinvolgimento di organi bersaglio (osso e rene) ma che l'IPP fino alla sua diagnosi è stato asintomatico (1).

In Italia, attualmente, la maggior parte dei pazienti con IPP è caratterizzata da ipercalcemia asintomatica. Nell'80% circa dei casi la diagnosi di IPP è successiva al riscontro di elevati livelli di calcemia in un prelievo ematico eseguito nell'ambito di esami di *routine* in almeno due occasioni, a distanza di almeno due settimane. I livelli di calcemia, nella maggior parte dei casi, sono modestamente aumentati e non associati a sintomi. Il restante 20% circa dei pazienti affetti risulta invece sintomatico e i segni e sintomi derivano sia dall'aumentata secrezione di PTH per sé sia dall'ipercalcemia/ipercalciuria.

L'assenza di sintomatologia classica conclamata, tuttavia, non esclude la presenza di possibili complicanze legate alla patologia. Anche se le complicanze classiche dell'IPP sono a carico del rene (urolitiasi, nefrocalinosi, danno renale) e dello scheletro (ridotta massa ossea rispetto all'atteso, osteoporosi, fratture), molti studi hanno più recentemente evidenziato come possano manifestarsi alterazioni a carico dell'apparato cardio-vascolare (CV) e neuro-psicologiche e come, più in generale, questa patologia possa avere un impatto sulla qualità della vita (QoL) (2,3). Tuttavia, per quanto riguarda queste ultime complicanze mancano studi randomizzati su larga scala che dimostrino un miglioramento dopo paratiroidectomia.

Ipercalcemia, ipercalciuria, urolitiasi

L'**ipercalcemia** è uno dei segni biochimici caratteristici dell'IPP. Nella maggior parte dei pazienti i livelli di calcemia sono solo modestamente aumentati, solitamente entro 1 mg/dL sopra il limite superiore dei livelli di normalità o comunque < 12 mg/dL, che rientrano in quella che viene definita ipercalcemia lieve. Raramente possono invece presentare livelli ≥ 13 mg/dL, che rientrano nell'ambito dell'ipercalcemia moderata/grave (rispettivamente fino a 14 e > 14 mg/dL).

Poiché il calcio ematico ha un ruolo fondamentale in un'ampia varietà di funzioni cellulari (attività neuromuscolare, funzione secretoria, trasduzione del segnale), la variazione dei livelli di calcemia al di fuori del *range* di normalità può portare allo sviluppo di una serie di sintomi. La sintomatologia legata all'ipercalcemia, tuttavia, spesso correla più con la rapidità dell'insorgenza che con il grado di ipercalcemia di per sé. I pazienti con IPP, avendo ipercalcemia cronica, sono spesso asintomatici o pauci-sintomatici (4). Un'ipercalcemia cronica che aumenta nel breve tempo per fattori concomitanti quali allettamento o disidratazione, può dare sintomi: inizialmente stipsi, nausea, vomito, dolore addominale e perdita di appetito; successivamente, in caso di ulteriore peggioramento dei livelli di ipercalcemia (> 14 mg/dL), possono presentarsi sintomi neurologici (come confusione, disturbi emotivi, delirio, allucinazioni fino al coma) e sintomi muscolari (astenia); infine possono manifestarsi alterazioni del ritmo cardiaco che possono portare al decesso. Questa condizione viene definita crisi ipercalcemica e rappresenta un evento raro (5), ma da tenere sempre in opportuna considerazione. Le più importanti manifestazioni renali dell'IPP includono la nefrolitiasi, l'ipercalciuria e la nefrocalcinosi. La **nefrolitiasi** è presente in circa il 15-20% dei pazienti con IPP. I calcoli sono composti nella maggior parte dei casi (73-79%) da ossalato di calcio e in una percentuale più bassa (21-22%) da fosfato di calcio (6). L'**ipercalciuria**, definita più correttamente come escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die o alternativamente come calciuria nelle 24 ore > 250 mg nelle donne e > 300 mg negli uomini (6), è favorita dagli elevati livelli di calcitriolo, secondari allo stimolo del PTH, che determinano aumento del calcio assorbito a livello intestinale e aumentata filtrazione di calcio a livello renale (7). L'ipercalciuria è sicuramente uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di nefrolitiasi (8). I soggetti con IPP e calcoli renali presentano calciuria più elevata rispetto ai soggetti senza calcoli renali, e in un terzo di questi l'ipercalciuria è molto marcata. Inoltre, anche la presenza di alcuni polimorfismi a carico del recettore del sensore del calcio (CaSR) è risultata associata a maggior rischio di nefrolitiasi (9). Il rischio di calcolosi, tuttavia, non è spiegato dalla

sola aumentata escrezione di calcio: iperossaluria, ipocitraturia, ipomagnesiuria e scarsa idratazione, e, in misura minore, basso apporto di calcio alimentare, elevata assunzione di ossalati, proteine animali e sodio sono ulteriori fattori di rischio per la formazione dei calcoli, sia di ossalato di calcio, sia di fosfato di calcio (7,8,10). Nei pazienti con calcolosi renale ed escrezione di calcio nei limiti non si può escludere che la causa della nefrolitiasi sia diversa dal punto di vista eziologico dalle alterazioni tipiche dell'IPP. In questi soggetti l'analisi del calcolo, ove possibile, può essere utile per capire l'eventuale ulteriore causa patogenetica (i.e. iperuricemia determinante formazione di calcoli di urato) (11).

Nel 22% circa dei pazienti possono essere presenti calcoli renali clinicamente silenti, motivo per cui è importante andarne a ricercare la presenza anche nei pazienti asintomatici (12).

Danno renale

Da lungo tempo si ritiene che l'IPP possa associarsi a qualche grado di insufficienza renale cronica (IRC) (13). In uno studio su 617 pazienti con IPP (14), il 23% dei soggetti dimostrava calcificazioni renali alla TC addominale e il 12% eGFR < 60 mL/min. Non vi era alcuna relazione tra IRC e presenza di calcificazioni renali (nefro-calcosi o nefrolitiasi). Nello stesso studio, i livelli di calcemia e PTH erano inversamente correlati con il livello di funzione renale. In uno studio condotto su un ampio *database* amministrativo statunitense (15), la funzione renale è stata retrospettivamente valutata in 9485 pazienti con IPP, rilevando eGFR 45–59 mL/min in circa il 16% dei pazienti e 30–44 mL/min in circa il 9%.

Non sono ancora del tutto note le ragioni esatte in grado di spiegare l'IRC nell'IPP. Si ritiene che la gravità dell'IPP non sia correlata al grado di IRC. In uno studio su 114 pazienti con IPP (16), si confermava la prevalenza del 15% di pazienti con valori di eGFR < 60 mL/min (tutti peraltro compresi tra 30-59 mL/min). I pazienti con IRC erano più anziani e più probabilmente ipertesi, ma non mostravano segni di maggiore gravità dell'IPP. Nello stesso studio (16), i valori di eGFR calcolati con l'equazione MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e con quella CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) risultavano sovrapponibili. In effetti, si ritiene che anche nell'IPP il ruolo di maggiore rilievo sia svolto dai comuni fattori di rischio per IRC (età, ipertensione arteriosa, obesità, resistenza insulinica), più che dalla gravità della malattia endocrina (17). D'altra parte, la presenza di IRC sembra associarsi a complicanze e a un decorso meno favorevole dell'IPP ed è nota l'associazione tra ipercalcemia grave ed episodi di insufficienza renale acuta. È

stato ipotizzato che un peggioramento della funzione renale possa ulteriormente concorrere all'aumento dei valori di PTH in soggetti con IPP (2). Anche in considerazione di queste ragioni e pur in assenza di evidenze conclusive, si ritiene che nei pazienti con IPP ed eGFR < 60 mL/min sia indicata la paratiroidectomia (PTX) (2).

In conclusione, la funzione renale può essere compromessa nei pazienti con IPP. Il grado della sua compromissione non può essere messo in relazione solo con la presenza di calcificazioni renali. L'IRC può condizionare il peggioramento della densità ossea e l'ulteriore aumento dei valori di PTH.

Danno osseo

Le complicanze scheletriche sono tra le manifestazioni cliniche di più comune riscontro nell'IPP. È noto come il danno scheletrico sia evidente in tutti i fenotipi in cui è comunemente classificata la malattia, ovvero IPP sintomatico, asintomatico e normocalcémico (18).

Dal punto di vista biochimico, i livelli sierici dei marcatori del *turn-over* scheletrico, in particolare di riassorbimento, sono più elevati nei soggetti con IPP rispetto a soggetti sani di pari età e sesso (19).

Nella pratica clinica attuale nei paesi occidentali alcuni quadri clinici, quali osteite fibroso-cistica (tipica della forma sintomatica di IPP, caratterizzata da dolori ossei e tumori bruni), condro-calcinosi e pseudo-gotta, non sono più di frequente riscontro (18). Nei pazienti in cui non vi è evidenza di osteite fibroso-cistica e nei soggetti con IPP asintomatico, l'utilizzo di tecnologie non invasive ha permesso, nelle ultime 5 decadi, di definire il fenotipo scheletrico (20), con il frequente riscontro di ridotta massa ossea rispetto all'atteso, osteoporosi e fratture da fragilità anche asintomatiche (21).

La densità minerale ossea (BMD), misurata tramite metodica DXA (*dual X-ray absorptiometry*), è tipicamente ridotta nei siti scheletrici con prevalenza di osso corticale (radio e collo del femore), mentre vi è minor compromissione a livello dell'osso trabecolare (22,23). Nel 50-60% dei pazienti con IPP (e in percentuale ancor maggiore nelle donne in post-menopausa) si riscontra osteoporosi rilevata all'esame densitometrico (18). I dati desunti dagli studi sulla DXA confermano quanto osservato storicamente negli studi di isto-morfometria da campioni biotici di cresta iliaca (ottenuti in pazienti che venivano etichettati a quel tempo come asintomatici): compromissione prevalente dell'osso corticale, con riduzione dello spessore e aumento del *turn-over*, incremento del volume e dello spessore trabecolare, nonché del numero delle trabecole (24).

Nonostante questi dati, è stato dimostrato come in realtà sia l'osso trabecolare che quello corticale siano coinvolti nelle manifestazioni scheletriche dell'IPP. Dati da studi osservazionali, prospettici e relative meta-analisi della letteratura hanno, infatti, dimostrato che nei pazienti con IPP è aumentato il rischio fratturativo, a livello vertebrale e del polso, mentre non vi sono dati sufficienti relativi alle fratture femorali (18,25). La prevalenza di fratture vertebrali nei pazienti con IPP oscilla dall'1.7% al 48%; la notevole discrepanza può essere addebitata alle diverse popolazioni studiate, in termini di origine etnica e fenotipo biochimico-clinico dell'IPP (18). Osteoporosi e fratture da fragilità sono particolarmente frequenti nelle donne in post-menopausa, negli anziani e nei pazienti con ridotto BMI (18). Altri fattori di rischio associati all'aumentata prevalenza di fratture vertebrali sono l'età della menopausa e i valori ridotti di BMD a livello della colonna lombare e del radio (26,27). Inoltre, è stato segnalato che la valutazione della micro-architettura dell'osso trabecolare tramite *trabecular bone score* (TBS), il cui valore risulta significativamente ridotto nei pazienti con IPP, permette di aumentare la capacità predittiva nei riguardi del rischio di fratture vertebrali nelle donne in post-menopausa e negli uomini anziani, anche indipendentemente dalla BMD (26,28,29), ma questo dato non è stato confermato da uno studio successivo (30).

Infine, studi clinici in pazienti con IPP hanno utilizzato una metodica non invasiva per lo studio della qualità dell'osso, la tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione (HRpQCT) (31,32), dimostrando la riduzione della BMD volumetrica a livello dell'osso corticale e trabecolare, del numero di trabecole e l'aumento della separazione delle trabecole, l'aumento della porosità e la riduzione della rigidità dell'osso corticale (31,32). I dati HRpQCT relativi alla qualità dell'osso trabecolare hanno mostrato una correlazione significativa con i valori di TBS (22).

Altre manifestazioni non classiche/tipiche

Complicanze cardio-vascolari

Numerosi studi hanno valutato negli ultimi anni la presenza di un coinvolgimento dell'apparato CV nell'IPP. I dati al riguardo sono contrastanti, sia per ciò che concerne la prevalenza di fattori di rischio CV nell'IPP, sia per quanto riguarda l'efficacia della PTX nella riduzione del rischio CV (33).

È riportata una prevalenza di ipertensione arteriosa nell'ordine del 30-65%, di diabete mellito nell'8%, di sindrome metabolica nell'8-59% (18,33). Per quanto riguarda quest'ultima, una recente meta-analisi riporta

come solo l'insulino-resistenza sia più frequente nei soggetti con IPP rispetto ai controlli, senza differenze di BMI tra i due gruppi (34).

I meccanismi associati all'aumento dell'**insulino-resistenza** nei pazienti con IPP sono (35):

- azione diretta di elevati livelli di PTH sulla disfunzione della cellula β -pancreatica e sul trasporto periferico del glucosio;
- riduzione della captazione del glucosio da parte dei tessuti determinata dall'ipercalcemia cronica.

Fattori potenzialmente coinvolti nella patogenesi dell'**ipertensione arteriosa** nell'IPP sono (35,36):

- l'ipercalcemia è una possibile causa diretta di ipertensione e danno CV;
- azione di vaso-costrizione del PTH sulle cellule muscolari lisce vasali;
- iperstimolazione da parte del PTH dei meccanismi di vaso-costrizione in risposta a stimoli vasopressori;
- correlazione tra aumento dei livelli sierici di PTH e di aldosterone.
- aumento del rapporto aldosterone-renina, i cui valori sono stati descritti come direttamente correlati ai valori di pressione sistolica e diastolica notturne, in particolare nei pazienti con i livelli sierici più elevati di PTH.

Per ciò che concerne la **dislipidemia**, nei pazienti con IPP rispetto ai controlli è descritta una riduzione dei livelli sierici di colesterolo HDL, con aumento di colesterolo LDL e trigliceridi (34,37).

Negli studi clinici in pazienti con IPP sono state comunemente descritte alterazioni del **rimodellamento cardiaco**. In particolare, rispetto ai controlli risulta aumentata la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), noto fattore di rischio di mortalità CV, in relazione agli elevati livelli di PTH, che determina una disfunzione diastolica (33,35). I meccanismi principali alla base della disfunzione ventricolare sembrano l'azione diretta del PTH sui cardiomiociti, insieme all'aumento, determinato dallo stesso, delle resistenze periferiche (35).

Nei pazienti con IPP è aumentato il **rischio aritmico** (18). L'ipercalcemia si correla con l'accorciamento dell'intervallo QT e il potenziale allungamento del PR (33). Durante test al ciclo-ergometro, si osserva aumento dei battiti ectopici ventricolari nei pazienti con IPP rispetto ai soggetti sani, in associazione agli elevati livelli di calcemia (38).

La patologia CV è stata associata ad un incremento della **mortalità** in numerosi studi clinici, anche se i dati al riguardo non sono univoci nel definire una diretta correlazione (18).

Alterazioni neuro-psichiche e qualità della vita

Nell'IPP sono descritti numerosi sintomi neuro-psichici e cognitivi, che includono depressione, ansia, irritabilità, ottundimento, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, apatia, alterazioni della personalità, fino a psicosi, idee suicidarie, alterazioni cognitive, demenza, allucinazioni (39). La grande eterogeneità degli studi che prendono in considerazione fenotipi diversi di IPP, la carenza di questionari specifici validati e di un approccio neuro-psicologico mirato, rendono conto della variabilità dei dati in questo ambito.

La maggioranza dei sintomi neuro-psichici e cognitivi è descritta nelle forme sintomatiche di IPP, con prevalenza tra il 3% e il 50% (40-46); nell'IPP asintomatico invece, alcuni studi riportano una prevalenza maggiore, fino al 60%, evidenziata attraverso l'utilizzo di questionari neuro-psicologici (46-51). Studi prospettici caso-controllo, su piccoli gruppi di pazienti con IPP asintomatico confrontati con controlli sani attraverso batterie di test neuro-psicologici, hanno documentato alterazioni della sfera cognitiva, soprattutto della memoria verbale e non verbale, dei processi di apprendimento, difficoltà di concentrazione e riduzione della fluenza semantica (52,53).

Anche per quanto riguarda i sintomi neuro-psichici come **depressione e ansia**, gli studi sono piuttosto variegati in termini di numerosità, strumenti utilizzati e criteri di inclusione. Alcuni studi evidenziano come depressione e ansia siano più frequentemente riscontrati nei pazienti con IPP rispetto ai controlli (50,54-56). D'altro canto, un recente studio che combinava la valutazione delle funzioni cerebro-vascolari con i sintomi neuro-psichici non evidenziava alcuna differenza in termini di depressione e funzioni cognitive in un campione di pazienti con IPP con ipercalcemia lieve, rispetto al gruppo di controllo (57).

L'impatto dei sintomi neuro-psichici e cognitivi sulla vita quotidiana dei pazienti con IPP è stato valutato attraverso questionari dedicati alla **QoL**, per lo più utilizzando questionari aspecifici come *Short Form Health Surveys* (SF-36) e più recentemente questionari specifici per IPP come il PHPQoL-16 (50,58). Studi caso-controllo hanno evidenziato in diversi fenotipi di IPP una riduzione della QoL, sia per i domini della salute fisica che mentale. Anche un gruppo di pazienti in cui la QoL veniva valutata con il test *Parathyroid Assessment of Symptoms* (PAS), presentava punteggi significativamente peggiori, correlati con quelli del SF-

36, rispetto ai controlli (59,60).

È necessario sottolineare l'importanza della valutazione dei sintomi neuro-psicologici e l'alterazione della QoL nei pazienti con IPP, che possono percepirla come fortemente invalidante, al punto che anche l'efficacia delle cure può esserne compromessa o fortemente ridotta. Specialmente nei casi in cui si conduca una vita molto attiva o si svolga un lavoro che richieda un impegno intellettuale elevato e costante, l'insorgenza di disturbi del sonno (con alternanza di sonnolenza frequente e insonnia) e l'alterazione delle funzioni cognitive, con sensazione di lentezza nell'apprendimento e nella comprensione e di minor memoria, provocano senso di precarietà, sfiducia nel futuro, paura di non poter più attendere autonomamente, in un tempo molto prossimo, alle attività della vita quotidiana; in taluni momenti, timore di non poter avere un futuro, o di essere destinati a un'esistenza monca sotto tutti i punti di vista contribuiscono certamente a peggiorare, non solo la QoL, ma la reattività stessa alla patologia in corso. Tant'è che il miglioramento di tali sintomi e dell'umore in generale porta con sé conseguenze altrettanto positive su tutta la sintomatologia neuro-psichica e cognitiva. L'intervento di paratiroidectomia e l'idea di avvenuta "eliminazione del problema" che ne consegue, danno la percezione di un miglioramento generalizzato immediato, in cui tutti i sintomi sembrano regredire rapidamente. Col tempo, tuttavia, si acquista la consapevolezza che non tutto torna ad essere esattamente come prima dell'insorgere della patologia: resta una sorta di calo di energia e di rapidità di pensiero e i disturbi del sonno non spariscono del tutto, come se permanesse, in altri termini, una "memoria" della sintomatologia pregressa. Non può essere trascurato che il medico, oltre ad esercitare il suo ruolo sul piano strettamente clinico-terapeutico, può essere determinante nella gestione della sintomatologia sopra descritta. Una chiara e solida prospettiva di guarigione, o comunque la rassicurazione circa la sicurezza delle procedure diagnostico-terapeutiche, sono elementi decisivi per una gestione equilibrata e più serena della sintomatologia psico-cognitiva e per un complessivo miglioramento della QoL. Per i pazienti affetti da IPP, in altri termini, il rapporto empatico con il clinico può assumere un rilievo decisivo nel percorso di cura, in una visione olistica della patologia che affronti con la dovuta attenzione anche le alterazioni per le quali non è stata ancora comprovata la relazione causale con la malattia.

Bibliografia

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism:

- summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2293-314](#).
2. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, et al; Task Force #8. Management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2391-403](#).
 3. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, et al. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2018, 32: 805-20](#).
 4. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3580-94](#).
 5. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med* [2015, 128: 239-45](#).
 6. Parks JA, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* [2009, 103: 670-8](#).
 7. Saponaro F, Marcocci C, Apicella M, et al. Hypomagnesuria is Associated With Nephrolithiasis in Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e2789-95](#).
 8. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2377-85](#).
 9. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Nephrol* [2015, 28: 67-72](#).
 10. Saponaro F, Marcocci C, Apicella S, et al. Hypomagnesuria is associated with nephrolithiasis in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e2789-95](#).
 11. Curhan GC. Epidemiologic insights into stone disease as a systemic disorder. *AIP Conf Proc* [2007, 900: 88-91](#).
 12. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract* [2014, 20: 1137-42](#).
 13. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* [2002, 17 suppl 2: N87-94](#).
 14. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, et al. Predictors of renal function and calcifications in

- primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 3574–83](#).
15. Assadipour Y, Zhou H, Kuo J et al. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery* [2019, 165: 99–104](#).
 16. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1885–92](#).
 17. Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol* [2017, 176: R39-52](#).
 18. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2330-50](#).
 19. Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, et al. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [1996, 81: 3487-91](#).
 20. Cipriani C, Bilezikian JP. Three generational phenotypes of sporadic primary hyperparathyroidism: evolution defined by technology. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2019, 7: 745-7](#).
 21. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1309-15](#).
 22. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, et al. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* [2011, 34: 801-10](#).
 23. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L, et al. Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* [2019, 180: R213-32](#).
 24. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* [1990, 70: 930-8](#).
 25. Narayanan N, Palui R, Merugu C, et al. The risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *JBMR Plus* [2021, 5: e10482](#).
 26. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. Trabecular Bone Score (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* [2013, 53: 154-9](#).
 27. Arya AK, Kumari P, Bhadada SK, et al. Progressive rise in the prevalence of asymptomatic primary hyperparathyroidism in India: data from PHPT registry. *J Bone Miner Metab* [2021, 39: 253-9](#).

28. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2014, 171: 399-406](#).
29. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 155-62](#).
30. Grigorie D, Coles D, Sucaliuc A. Trabecular bone score (TBS) has a poor discriminative power for vertebral fractures in 153 Romanian patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar)* [2018, 14: 208-12](#).
31. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* [2013, 28: 1029-40](#).
32. Hansen S, Hauge EM, Rasmussen L, et al. Parathyroidectomy improves bone geometry and microarchitecture in female patients with primary hyperparathyroidism: a one-year prospective controlled study using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Bone Miner Res* [2012, 27: 1150-8](#).
33. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: R297-308](#).
34. Qin Sun, Tao Zhang, Ping Chen, et al. Glucose metabolic disorder in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [2019, 12: 11964-73](#).
35. Frey S, Mirallié É, Cariou B, Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, 31: 981-96](#).
36. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens* [2016, 34: 1778-86](#).
37. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3223-32](#).
38. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *Eur J Clin Invest* [2013, 43: 208-14](#).
39. Cipriani C, Romagnoli E, Cilli M, et al. Quality of life in patients with primary hyperparathyroidism.

Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res [2014, 14: 113-21.](#)

40. Yadav SK, Johri G, Mishra SK, et al. Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease. Arch Endocrinol Metab [2020, 64: 105-10.](#)
41. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non-classical manifestations in the city of Recife, Brazil. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes [2013, 6: 69-74.](#)
42. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, et al. Presentation diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience. Endocr Connect [2018, 7: 1105-15.](#)
43. Aresta C, Passeri E, Corbetta S. Symptomatic hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism is associated with severity of disease, polypharmacy, and comorbidity. Int J Endocrinol [2019, 2019: 7617254.](#)
44. Yao XA, Wei BJ, Jiang T, Chang H. The characteristics of clinical changes in primary hyperparathyroidism in Chinese patients. J Bone Miner Metab [2019, 37: 336-41.](#)
45. Bhadada SK, Arya AK, Mukhopadhyay S, et al. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. J Bone Miner Metab [2018, 36: 238-45.](#)
46. Kearns AE, Espiritu RP, Vickers Douglass K, et al. Clinical characteristics and depression score response after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) [2019, 91: 464-70.](#)
47. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. J Endocrinol Invest [2016, 39: 567-76.](#)
48. Liu JY, Peine BS, Mlaver E, et al. Neuropsychologic changes in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy from a dual-institution prospective study. Surg (United States) [2021, 169: 114-9.](#)
49. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. PLoS One [2015, 10: e0127574.](#)
50. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. JAMA Surg [2013, 148: 109-15.](#)
51. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Validation of PHPQoL, a disease-specific quality-of-life questionnaire for patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [2016, 101: 1571-8.](#)

52. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1951-8.](#)
53. Babińska D, Barczyński M, Stefaniak T, et al. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg* [2012, 397: 825-31.](#)
54. Liu JY, Saunders ND, Chen A, et al. Neuropsychological changes in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Am Surg* [2016, 82: 839-45.](#)
55. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, et al. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: E1737-45.](#)
56. Kahal H, Aye M, Rigby AS, et al. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2012, 76: 196-200.](#)
57. Liu M, Sum M, Cong E, et al. Cognition and cerebrovascular function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest* [2020, 43: 369-79.](#)
58. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes* [2013, 11: 97.](#)
59. Mihai R, Sadler GP. Pasiëka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* [2008, 32: 807-14.](#)
60. Pasiëka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* [2009, 146: 1006-13.](#)

1.3. DIAGNOSTICA BIOCHIMICA

La diagnosi di IPP si basa sulle alterazioni dei parametri di metabolismo calcio-fosforo. Il termine iperparatiroidismo primario sottintende un eccesso di secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi, svincolata dai meccanismi di controllo fisiologici, ovvero autonoma e inappropriata rispetto alle concentrazioni di calcio sierico, che risultano elevate. Dal momento che il calcio sierico è legato all'albumina per circa il 50%, per definire un IPP si considera la **calcemia corretta** per albumina. Ridotti livelli di albumina, pertanto, possono nascondere un aumento della calcemia reale. L'accorgimento più

utilizzato per correggere la calcemia è quello di aumentare di 0.8 mg/dL il valore di calcemia totale per ogni riduzione di 1 mg/dL dei valori di albuminemia al di sotto di 4 mg/dL (1).

Anche il dosaggio del **calcio ionizzato** è utile a definire un quadro di ipercalcemia, specialmente in presenza di livelli elevati di albumina, o quando la calcemia corretta risulta nella norma o ai limiti superiori, condizione in cui un IPP di grado lieve potrebbe essere classificato erroneamente come normocalcemico (2).

Il PTH determina una riduzione del riassorbimento del fosfato da parte del tubulo renale, determinando una **fosfatemia** molto spesso ai limiti inferiori della normalità, o anche francamente ridotta. L'azione sovra-fisiologica dell'eccesso di PTH conduce, quindi, a un aumento del rapporto calcio/fosfato sierico rispetto alla popolazione generale (3).

Un deficit di **25OH-vitamina D** può essere causa di iperparatiroidismo secondario. Anche i pazienti con IPP con deficit di vitamina D possono presentarsi con valori di PTH più elevati e di calcemia lievemente inferiori, sebbene nel *range* di normalità, potendo quindi portare a classificare erroneamente un IPP classico come normocalcemico (4). La diagnosi biochimica dell'IPP è, quindi, dipendente dallo stato di sufficienza o meno di vitamina D, intesa come livelli di 25OH-vitamina D sierica sopra una determinata soglia (30 ng/mL).

Tra le ipercalcemie PTH-dipendenti che entrano in diagnosi differenziale con l'IPP si distingue l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), geneticamente determinata. Il rapporto tra *clearance* del calcio/*clearance* della creatinina > 0.02 generalmente esclude questa condizione genetica (dipendente da un'alterazione del CaSR), utilizzando la seguente formula:

$$([\text{UCa} \times \text{SCr}]/[\text{SCa} \times \text{UCr}])$$

dove 'Ca' e 'Cr' sono rispettivamente calcio e creatinina e 'U' e 'S' rispettivamente urinaria e sierica, tutti espressi in mg/dL. Valori di *clearance* del calcio/*clearance* della creatinina < 0.01 sono suggestivi di FHH, mentre nei casi dubbi l'analisi mutazionale dei geni associati a FHH aiuta per una diagnosi definitiva (6). Nella valutazione di una sospetta FHH è importante effettuare gli esami in condizione di normovitaminosi D e di normale introito alimentare di calcio e in assenza di fattori confondenti (es. diuretici tiazidici).

Le indagini biochimiche devono essere effettuate in assenza di eventuale terapia con litio e diuretici tiazidici (questa sospesa da almeno tre settimane), che possono determinare un aumento di PTH e calcemia, in quanto, rispettivamente, interferiscono con il *set-point* del CaSR presente sulla paratiroide, o aumentano il riassorbimento tubulare renale del calcio (5); se possibile, sospendere le terapie anti-riassorbitive ossee, che

possono influenzare i livelli di calcio.

Con tutti gli accorgimenti del caso sovra-citati, **si pone quindi diagnosi biochimica di IPP in presenza di valori elevati di calcemia corretta per albumina, in presenza di PTH intatto elevato o inappropriatamente normale** (utilizzando un *kit* di dosaggio del PTH di 2^a o 3^a generazione), **in almeno due occasioni, a distanza di almeno due settimane (7).**

1.4. LOCALIZZAZIONE DI MALATTIA

Nella maggior parte degli individui, le ghiandole paratiroidi sono quattro, due superiori e due inferiori. Le paratiroidi superiori sono tipicamente **localizzate** a livello del passaggio fra terzo medio e terzo superiore del lobo tiroideo, quelle inferiori in corrispondenza del polo tiroideo inferiore o in posizione più caudale. Esiste, tuttavia, una certa variabilità inter-individuale, per cui in alcuni soggetti ce ne possono essere solo tre, in altri, al contrario, vi sono una o più ghiandole sovranumerarie. Le paratiroidi possono assumere localizzazioni ectopiche o comunque più craniali o caudali rispetto alla condizione normale. Le paratiroidi superiori ectopiche possono trovarsi all'interno del parenchima ghiandolare della tiroide (< 3%), al polo superiore del lobo tiroideo (< 1%), posteriormente alla faringe o all'esofago o nel mediastino superiore (1-4%). Le paratiroidi inferiori ectopiche possono trovarsi all'interno della tiroide (< 3%), al polo medio o inferiore del lobo tiroideo (7%), nel legamento tiro-timico (26%) o lungo la fascia carotidea (< 2%). Quando situate nel mediastino anteriore, le paratiroidi inferiori possono trovarsi all'interno del timo, posteriormente alla capsula timica o a contatto con i grandi vettori vascolari mediastinici. Sono inoltre possibili localizzazioni nella finestra aorto-polmonare.

Prima di discutere vantaggi e limiti delle diverse metodiche di *imaging*, è importante una **premessa**. Le indagini di localizzazione non servono a porre diagnosi di IPP, ma servono esclusivamente come supporto alla strategia di cura chirurgica, quando questa sia la strategia scelta. La diagnosi di localizzazione è indispensabile per un'eventuale possibilità di terapia chirurgica mini-invasiva. Ne consegue quindi che:

1. le indagini di localizzazione non sono necessarie nei pazienti non candidati a chirurgia;
2. l'assenza di localizzazione non è una controindicazione alla terapia chirurgica.

Localizzazione mediante ecografia

Tra le metodiche di diagnostica per immagini, l'ecografia riveste un ruolo fondamentale (7-9). Per eseguire un **corretto studio ecografico** delle paratiroidi, è importante che il paziente sia posizionato sul lettino, con il capo iperesteso, con un cuscino sotto le spalle. L'esame viene condotto con sonde lineari a frequenze elevate (7.5-13 MHz), indicate per lo studio dei tessuti superficiali, mentre si utilizzano frequenze più basse (es. 5 MHz) per lo studio dei piani più profondi, specialmente nei pazienti obesi. Si possono poi utilizzare sonde convesse per l'esame della regione cervicale profonda e/o mediastinica superiore. L'indagine deve essere estesa al tratto cervicale distale, alla regione timica e al compartimento laterale del collo (localizzazioni peri-carotidiche, perivagali o all'angolo mandibolare). L'esame deve essere completato con scansioni longitudinali e oblique, che dalla regione mediana del collo devono raggiungere il piano del fascio vascolo-nervoso: questo consente di studiare la morfologia dei lobi tiroidei, la cartilagine cricoide, la trachea, l'esofago e può consentire di precisare il profilo di una lesione delle paratiroidi, definendone i rapporti con il lobo tiroideo. Talvolta è opportuno ricorrere a un esame "dinamico", invitando il paziente a ruotare il capo, a deglutire o a eseguire la manovra di Valsalva, consentendo l'affioramento della lesione paratiroidea in prossimità del margine tracheale, nei casi di localizzazioni retro-tracheali. È inoltre opportuna la valutazione dei linfonodi della regione anteriore e laterale del collo, specialmente nel sospetto di una lesione tiroidea e/o paratiroidea.

I principali **vantaggi** dell'ecografia sono costituiti dal basso costo, dalla facilità di esecuzione, dal non utilizzo di radiazioni o sostanze radioattive e dal fatto che consente una dettagliata caratterizzazione della sede della lesione e dei suoi rapporti con le altre strutture cervicali; è un'indagine fondamentale prima di ogni intervento, specialmente se mini-invasivo.

I **limiti** dell'ecografia sono rappresentati dalla presenza di un gozzo multi-nodulare, in pazienti con collo corto e tozzo e dal fatto che non consente la visualizzazione di alcuni distretti, quali quello retro-tracheale, retro-esofageo e mediastinico; si tratta inoltre di una metodica fortemente operatore-dipendente.

L'esame può essere integrato con indagine *color-power-Doppler*, per valutare la vascolarizzazione delle lesioni e/o delle aree di maggior interesse. La vascolarizzazione ghiandolare può aiutare, non solo nell'identificazione della lesione, ma anche per la diagnosi differenziale. Dai vari studi della letteratura l'ecografia ha dimostrato una sensibilità del 76-87%, con valore predittivo positivo del 93-97% e accuratezza diagnostica dell'88%.

In condizioni normali le ghiandole paratiroidi non sono identificabili, perché di piccole dimensioni, al di sotto della risoluzione della metodica, per il loro profilo piatto e discoide e per l'ecogenicità parenchimale non distinguibile dai tessuti adiacenti, in particolare tiroide e tessuto connettivo.

L'**identificazione pre-operatoria delle paratiroidi** mediante esame ecografico può essere utile nella pianificazione chirurgica (10).

Non esistono criteri ecografici utili a caratterizzare con sicurezza il profilo istologico di una lesione paratiroidea. Pertanto, nei referti le immagini riferibili a paratiroidi non devono essere riportate come "adenoma" o iperplasia", ma devono essere usati solo termini descrittivi, come "paratiroide ingrandita".

L'**adenoma paratiroideo** appare solitamente come formazione ovalare, omogeneamente ipoecogena, a margini netti, ben distinta dal lobo tiroideo; talora si possono osservare calcificazioni e cisti contestuali, soprattutto negli adenomi di maggiori dimensioni. Le **paratiroidi iperplastiche** presentano generalmente dimensioni più ridotte (diametro longitudinale < 6-7 mm), ma questo non è una regola assoluta. Il **carcinoma paratiroideo** è estremamente raro e di solito si presenta come lesione di grosse dimensioni (> 30-40 mm), caratterizzata da margini irregolari, ma tali caratteristiche possono appartenere anche agli adenomi di maggiori dimensioni. Pertanto, il carcinoma paratiroideo può essere talora sospettato sul piano ecografico, ma non identificato con sicurezza in fase pre-chirurgica, a meno della presenza di metastasi documentate.

Esistono alcuni fattori che possono compromettere l'identificazione ecografica di una lesione paratiroidea, quali l'anomalia di sede, in particolare retro-tracheale o retro-esofagea, e le localizzazioni mediastiniche più caudali e profonde, la patologia paratiroidea multi-ghiandolare e l'aspetto ecografico atipico. Altrettanto importanti sono i **falsi positivi** ecografici, dovuti a noduli/pseudo-noduli tiroidei, tiroidite cronica autoimmune, linfonodi del compartimento centrale, schwannomi e neuromi post-chirurgici, anomalie vascolari o la presenza di altre masse cervicali.

Anche se non riguarda la localizzazione di malattia, un altro importante ruolo dell'ecografia è rappresentato dalla **valutazione degli effetti dell'IPP sugli organi bersaglio**, come i reni. Infatti, sebbene oggi l'incidenza di nefrolitiasi e nefrocalcinosi secondaria a IPP sia minore, grazie a efficaci percorsi diagnostico-terapeutici, la loro incidenza rimane, comunque, più elevata in questi pazienti rispetto alla popolazione generale (1).

Localizzazione mediante *imaging* medico-nucleare

Le metodiche medico-nucleari hanno avuto un notevole sviluppo negli ultimi anni, dalla scintigrafia planare e tomografica (SPECT – *Single-Photon Emission Computed Tomography*) alla PET (*Positron Emission Tomography*), combinate, con sicuro vantaggio, in apparecchiature ibride come SPECT/TC, PET/TC, PET/RM.

La **scintigrafia** delle paratiroidi si avvale attualmente del radiofarmaco ^{99m}Tc -MIBI, un complesso cationico lipofilico, che si accumula nelle paratiroidi iperfunzionanti per l'aumentato numero di mitocondri. Questo radiofarmaco ha una captazione paratiroidea superiore a quella tiroidea e soprattutto un *wash-out* più lento nelle paratiroidi iperfunzionanti, per cui risulta particolarmente indicato nella scintigrafia con **tecnica a doppia fase**, consistente in una rilevazione precoce e una tardiva: in quest'ultima si evidenziano le paratiroidi iperfunzionanti. **Le paratiroidi normali non vengono visualizzate con la scintigrafia.**

Un'altra tecnica spesso impiegata è quella a “**doppio tracciante con sottrazione**”: i traccianti sono ^{99m}Tc -pertechnetato (captato dalla tiroide) e ^{99m}Tc -MIBI (captato da tiroide e paratiroidi iperfunzionanti). La sottrazione dell'immagine tiroidea ottenuta con ^{99m}Tc -pertechnetato dall'immagine tiroide-paratiroide iperfunzionante permette una migliore visualizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti (Tiroide-Paratiroide meno Tiroide = Paratiroide).

La scintigrafia con ^{99m}Tc -MIBI può essere eseguita con tecnica SPECT, che permette la localizzazione tridimensionale delle lesioni, migliorando la sensibilità della metodica rispetto all'indagine planare.

Un ulteriore miglioramento dell'accuratezza diagnostica e della localizzazione anatomica si ottiene con la **tecnica ibrida SPECT/TC**. Recenti metanalisi hanno confermato la superiorità della SPECT/TC con ^{99m}Tc -MIBI, per la quale vengono riportati una “*Detection Rate*” dell'86-88%, sensibilità dell'84% e valore predittivo positivo del 95% (11-13).

Recentemente **l'imaging ibrido PET/TC** ha dimostrato un ulteriore miglioramento dell'accuratezza diagnostica nella localizzazione delle paratiroidi iperfunzionanti rispetto a SPECT e SPECT/TC. I radiofarmaci PET che si sono dimostrati più validi sono ^{11}C -colina e ^{18}F -colina, ma le loro caratteristiche fisiche hanno permesso un ampio uso clinico solo della **^{18}F -colina**, in quanto la sua emivita fisica (110 minuti) consente il trasporto del farmaco dai centri di produzione a centri di utilizzo anche lontani, mentre la ^{11}C -colina ha emivita breve (20 minuti) e necessita di un ciclotrone in loco per la produzione. Recenti studi riportano per

la ^{18}F -colina PET/TC una sensibilità molto elevata (90%) e una “*detection rate*” fino all’80% anche in pazienti negativi o dubbi all’*imaging* precedente, peraltro con considerevole vantaggio dal punto di vista della radioprotezione rispetto alla MIBI-SPECT e TC (14,15). In una casistica altamente pre-selezionata di pazienti negativi all’*imaging* precedente, la ^{18}F -colina PET/TC ha permesso la localizzazione della paratiroide iperfunzionante in $\frac{3}{4}$ dei casi (16).

Alla luce di questi importanti risultati, recentemente (determina AIFA n. 113166, [GU 5 ottobre 2021](#)) il radiofarmaco Fluorocolina ^{18}F -cloruro è stato inserito nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge n. 648 del 23 dicembre 1996, per la localizzazione pre-operatoria di adenomi della paratiroide in caso di IPP dopo diagnostica per immagini convenzionale (ecografia, scintigrafia con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI o SPECT/TC) negativa o non conclusiva.

Localizzazione mediante *imaging* di secondo livello

Nell’ottica che nessuna delle metodiche di *imaging* per la localizzazione pre-operatoria possieda una sensibilità e specificità altamente performante, è oggi possibile un approccio multi-modale grazie allo sviluppo e implementazione delle metodiche di *imaging*. Il **ruolo** dei test di secondo livello (oltre che nelle forme familiari non oggetto di questa LG) è cruciale in alcune situazioni cliniche:

- localizzazione della paratiroide iperfunzionante ectopica;
- *imaging* di primo livello dubbio o discordante;
- persistenza/recidiva;
- laddove sia richiesta un’informazione anatomica accurata e dettagliata.

La **tomografia computerizzata multifase in 4 dimensioni** (4D-TC) è una metodica relativamente recente, sperimentata per la prima volta nel 2006 nel campo dell’*imaging* delle paratiroidi (17). L’associazione delle tre dimensioni spaziali con la quarta dimensione del tempo rende conto del nome. È una metodica multi-fase, con protocolli che includono 3 o 4 fasi: una fase senza contrasto, una fase arteriosa, una fase venosa e una fase venosa ritardata, laddove sia inclusa la quarta fase (18). La metodica consente di coniugare l’informazione anatomica con quella funzionale e fornisce immagini anatomicamente molto dettagliate, consentendo la visualizzazione delle differenze di perfusione tra il tessuto paratiroideo iperfunzionante (per esempio rapida captazione e rapido *wash-out*) e tessuto paratiroideo normale o altri tessuti del collo (17,19). L’adenoma

paratiroideo apparirà alla 4D-TC come lesione solida nodulare con caratteristico incremento contrastografico in fase arteriosa e progressiva riduzione in fase venosa, spesso con evidente polo vascolare (20). I **vantaggi** della metodica comprendono i brevi tempi di acquisizione e l'elevata risoluzione spaziale, soprattutto nel rilevare ghiandole di piccole dimensioni o ectopiche. Gli **svantaggi** risiedono nella dose di radiazioni elevata, almeno nel protocollo classico (92 mGy contro 1.6 mGy di una scintigrafia con ^{99m}Tc-sestaMIBI), la possibilità di artefatti e possibili complicanze legate alla somministrazione del mezzo di contrasto (21). Una recente revisione sistematica, che includeva più di 2000 pazienti sottoposti a chirurgia dopo localizzazione con TC, evidenziava sensibilità del 73% per la corretta localizzazione del quadrante e dell'81% per il lato corretto (22). Nei casi di *imaging* di primo livello inconcludente, inoltre, la TC dimostrava sensibilità del 73% e specificità dell'86%, confrontata con la *performance* inferiore di ecografia e scintigrafia in 104 pazienti (23). Nei casi di persistenza/recidiva con indicazione al re-intervento la TC aveva sensibilità dell'88% e specificità del 54% messa a confronto con la scintigrafia in una coorte di 45 pazienti valutati prospetticamente (24).

Altra metodica di secondo livello è la **RM**, che è stata utilizzata per le paratiroidi nei primi anni 2000, con una sensibilità ampiamente variabile tra il 43% e il 94%, a seconda del centro e dell'esperienza degli operatori (25). Studi recenti con macchinari più moderni (3 Tesla) e protocolli implementati hanno evidenziato sensibilità e specificità > 97% anche per la ricerca di adenomi paratiroidi in sede ectopica (26). I protocolli utilizzati includono sia sequenze T1- che T2-pesate: l'adenoma delle paratiroidi ha tipicamente alto segnale nelle sequenze T2, con la tipica caratteristica della lesione definita "marmorizzata" (27). Al momento la RM delle paratiroidi rimane un esame di secondo o terzo livello, riservato a casi particolari e soprattutto nella localizzazione per il re-intervento o laddove non sia possibile utilizzare le altre metodiche (21). I **vantaggi** risiedono nell'assenza di radiazioni ionizzanti e nella possibilità di eseguire scansioni senza mezzo di contrasto e dunque nel possibile utilizzo in donne in gravidanza, in pazienti con insufficienza renale o in coloro che presentino allergie al mezzo di contrasto. Gli **svantaggi** sono tuttora legati ai costi, alla necessità di personale esperto, alla suscettibilità agli artefatti e all'incompatibilità nei pazienti con dispositivi tipo *pace-maker*.

Per entrambe le metodiche il vantaggio aggiuntivo è rappresentato dalla possibilità di essere coniugate alle metodiche moderne di medicina nucleare, ad esempio alla PET con ¹⁸F-Fluorocolina: in una recente revisione sistematica che comprendeva 23 studi e 1112 pazienti, nonostante la variabilità di protocolli inclusi, la PET con ¹⁸F-Fluorocolina in associazione con TC o RM, risultava superiore a tutte le altre metodiche *standard* (28).

In casi molto selezionati, per esempio re-intervento con *imaging* dubbio, è stato proposto il dosaggio del PTH sul liquido eluato dall'ago-aspirato. La metodica non è comunque standardizzata e la sua indicazione deve essere posta e la procedura eventualmente eseguita solo in centri con grande esperienza (29).

Bibliografia

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2293-314](#).
2. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* [2015, 38: 577-93](#).
3. Madeo B, De Vincentis S, Repaci A, et al. The calcium-to-phosphorous (Ca/P) ratio in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism: a multicentric study. *Endocrine* [2020, 68: 679-87](#).
4. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic hyperparathyroidism: a heterogeneous disorder often misdiagnosed? *JBMR Plus* [2020, 4: e10391](#).
5. Falchetti A. Genetics of parathyroids disorders: overview. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2018, 32: 781-90](#).
6. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, et al; Task Force #8. Management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2391-403](#).
7. Lee L, Steward DL. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol Clin North Am* [2010, 43: 1229-39](#).
8. Ha TK, Kim DW, Jung SJ. Ultrasound detection of normal parathyroid glands: a preliminary study. *Radiol Med* [2017, 122: 866-70](#).
9. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol (Lausanne)* [2022, 12: 760419](#).
10. Shou JD, He SM, Jiang XF, et al. Anatomical localization of normal parathyroid glands before thyroidectomy through ultrasonography reduces postoperative hypoparathyroidism. *Medicine (Baltimore)* [2019, 98: e16020](#).

11. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, et al. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using ^{99m}Tc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Hell J Nucl Med* [2015, 18: 127–35](#).
12. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT: a metaanalysis. *Nucl Med Commun* [2015, 36: 363–75](#).
13. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al. Detection rate of ^{99m}Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Head Neck* [2016, 38: E2159–72](#).
14. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, G. et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-MIBI or ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2018, 45: 1762–71](#).
15. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2021, 48: 2801–22](#).
16. Grimaldi S, J Young, P Kamenicky, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of ¹⁸F-fluorocholine PET/ CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2018, 45: 1772–80](#).
17. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* [2006, 140: 932–40](#).
18. Bahl M, Sepahdari AR, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid adenomas and hyperplasia on four-dimensional CT scans: Three patterns of enhancement relative to the thyroid gland justify a three-phase protocol. *Radiology* [2015, 277: 454–62](#).
19. Acar N, Hacıyanlı M, Coskun M, et al. Diagnostic value of four-dimensional computed tomography and four-dimensional magnetic resonance imaging in primary hyperparathyroidism when first-line imaging was inadequate. *Ann R Coll Surg Engl* [2020, 102: 294–9](#).
20. Vu TH, Guha-Thakurta N, Harrell RK, et al. Imaging characteristics of hyperfunctioning parathyroid adenomas using multiphase multidetector computed tomography: A quantitative and qualitative approach. *J Comput Assist Tomogr* [2011, 35: 560–7](#).
21. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol*

(Lausanne) [2022, 12: 760419](#).

22. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* [2017, 88: 117-28](#).
23. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, et al. Four-dimensional computed tomography: clinical impact for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* [2018, 25: 117-21](#).
24. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, et al. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography. *J Am Coll Surg* [2008, 206: 888-95](#).
25. Nael K, Hur J, Bauer A, et al. Dynamic 4D MRI for characterization of parathyroid adenomas: Multiparametric analysis. *Am J Neuroradiol* [2015, 36: 2147-52](#).
26. Kawai Y, Iima M, Yamamoto H, et al. The added value of non-contrast 3-Tesla MRI for the pre-operative localization of hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol*. [2022, 88 Suppl 4: S58-S64](#).
27. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ, et al. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol* [2012, 19: 981-9](#).
28. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F. ¹⁸F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Ann Nucl Med* [2020, 34: 601-19](#).
29. Castellana M, Virili C, Palermo A, et al. Primary hyperparathyroidism with surgical indication and negative or equivocal scintigraphy: safety and reliability of PTH washout. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [2019, 181: 245-53](#).

1.5. TERAPIA

1.5.1. Terapia chirurgica

La terapia chirurgica è l'unica cura dell'IPP e trova indicazione in tutte le forme sintomatiche e in quelle asintomatiche con interessamento degli organi bersaglio (1). In particolare, tutti i pazienti di età < 50 anni hanno indicazione chirurgica, indipendentemente dalla gravità della malattia.

D'altro canto, nonostante il profilo di sicurezza ed efficacia a favore della PTX anche nella popolazione di età avanzata (2-5), il bilancio rischio-beneficio deve essere valutato, perché l'età costituisce già di per sé un fattore

che incrementa il rischio operatorio generale. Tuttavia, il fatto che le comorbilità frequenti nell'anziano incrementino il rischio di crisi ipercalcemica sintomatica (6) e la mancanza di dati sull'efficacia delle terapie farmacologiche in questa specifica categoria di pazienti fanno comunque propendere verso la scelta chirurgica. La chirurgia si pone come obiettivo primario la normalizzazione dei valori di calcemia e PTH.

L'intervento chirurgico di paratiroidectomia (PTX) è considerato il trattamento di elezione dell'IPP. Consiste nella rimozione della paratiroide patologica in caso di coinvolgimento uni-ghiandolare (usualmente un adenoma singolo, come accade nel 90-95% dei casi) o nella paratiroidectomia subtotale o totale con autotrapianto nelle forme a coinvolgimento multi-ghiandolare (5-10% dei casi).

Tale chirurgia in centri di riferimento con chirurgo esperto è gravata da percentuali di **complicanze** ridotte (1-3%), rappresentate da infezioni di ferita, emorragie post-operatorie, disfonia per danno dei nervi laringei, ipoparatiroidismo permanente. È dimostrato che il chirurgo esperto ha minori percentuali di complicanze e maggiori percentuali di successo (7).

Le **percentuali di successo** nelle mani di chirurghi esperti (cioè con alti volumi di attività, definibili come superiori a 40 paratiroidectomie/anno) sono > 96% in caso di coinvolgimento uni-ghiandolare, mentre possono essere inferiori in caso di coinvolgimento paratiroideo multi-ghiandolare, per il rischio di recidiva/persistenza di malattia.

La **persistenza dell'IPP** dopo l'esplorazione chirurgica del collo (circa 4% dei casi) è dovuta, nella maggioranza dei casi, al mancato reperimento dell'adenoma paratiroideo, soprattutto se posto in sede ectopica; meno frequentemente all'incompleta asportazione in caso di coinvolgimento multi-ghiandolare (8).

L'esplorazione cervicale bilaterale (BNE) con asportazione delle paratiroidi di aspetto patologico è stato lungamente considerato l'**approccio chirurgico "standard"**; l'avvento di metodiche di *imaging* morfofunzionale (ecografia, scintigrafia, RM, TC, PET), che hanno permesso in un'alta percentuale di casi di localizzare pre-operatoriamente con accuratezza la sede della paratiroide patologica, e l'introduzione del **dosaggio intra-operatorio del PTH** con metodo rapido in chemi-luminescenza hanno reso possibile l'adozione di approcci "focalizzati" mini-invasivi ed eventualmente video-assistiti, diretti sulla paratiroide patologica, rendendo superflua l'identificazione delle restanti paratiroidi normali. Infatti, la breve emivita del PTH permette di ottenere una riduzione significativa dei suoi livelli dopo asportazione di tutto il tessuto paratiroideo patologico rispetto ai valori pre-ablativi, con valori predittivi di guarigione dell'IPP sporadico

molto elevati. Sono stati proposti numerosi protocolli relativamente al *timing* di tale dosaggio (comunque solitamente eseguiti all'inizio dell'intervento e 10-15 minuti dopo la paratiroidectomia) e ai *cut-off* predittivi di guarigione (riduzione dei livelli post-ablativi di PTH maggiore del 50%, o del 70%, o normalizzazione dei valori) (9). Le percentuali di successo delle tecniche mini-invasive si sono dimostrate sovrapponibili a quelle della chirurgia tradizionale, con vantaggi sulla riduzione dei tempi operatori, sugli indici di complicanze e sul risultato estetico (10-21).

L'esplorazione cervicale bilaterale viene ancora proposta nei casi di IPP con *imaging* negativo o nel sospetto di un coinvolgimento multi-ghiandolare come nelle forme di iperparatiroidismo ereditario.

Recentemente è stato proposto l'utilizzo di tecniche para-chirurgiche di ablazione delle paratiroidi patologiche, nei pazienti che rifiutino l'intervento di paratiroidectomia o in presenza di comorbidità che lo controindichino.

Tali **tecniche di termo-ablazione**, mediante impiego di laser, radio-frequenza, micro-onde e ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, sono condotte per via trans-cutanea eco-guidata e determinano necrosi coagulativa della ghiandola patologica, riducendone o eliminandone l'ipersecrezione di PTH (22,23). Tali tecniche necessitano di ulteriori studi per verificarne gli esiti a lunga scadenza, e pertanto il loro ruolo non è stato considerato nella presente LG.

I **benefici** della PTX sulla funzione renale e sul metabolismo osseo sono stati ampiamente dimostrati, mentre non hanno ancora trovato una conferma i riflessi positivi sul sistema cardio-circolatorio e sulla sfera neurologica.

Funzione renale. Uno studio condotto su 109 pazienti con IPP dimostrava come nei soggetti con eGFR basale < 60 mL/min (12.8%) la PTX arrestasse il declino della funzione renale rispetto ai soggetti con eGFR basale più elevato, nei quali si assisteva a un peggioramento (24). Uno studio retrospettivo più recente (25) su 3585 pazienti con IPP dimostrava che la funzione renale declinava significativamente nei 1977 pazienti sottoposti a PTX (-4%) rispetto ai 1608 che non andavano alla chirurgia (-1%). Pur se non sono disponibili evidenze conclusive, valori di eGFR < 60 mL/min costituiscono un'indicazione alla PTX, che si associa a stabilizzazione della funzione renale in coloro in cui era già presente una compromissione.

Effetti ossei. La PTX è associata al miglioramento significativo di diversi esiti scheletrici nei pazienti con IPP. Gli RCT che hanno confrontato l'efficacia sulle complicanze scheletriche della chirurgia rispetto al trattamento conservativo con un *follow-up* di 1-5 anni hanno dimostrato come l'intervento determini successivamente un incremento della BMD a livello di diversi siti scheletrici. Una meta-analisi recente di tali studi ha dimostrato dopo 2-5 anni dalla PTX un incremento significativo della BMD lombare e del femore totale, ma non a livello del collo femorale e del radio (26). I dati relativi alla qualità dell'osso, derivati prevalentemente da studi osservazionali e da un singolo RCT, non evidenziano una reale efficacia della PTX sulla micro-architettura dell'osso trabecolare valutata tramite TBS: alcuni riportano un incremento significativo del TBS a 13-24 mesi dalla PTX, mentre altri non lo confermano (9,27-29). Lo studio di Cusano et al. (30) riporta invece dati sull'efficacia della PTX nel determinare il miglioramento di parametri qualitativi dell'osso misurati tramite HRpQCT: incremento a 24 mesi della BMD volumetrica dell'osso corticale e trabecolare, dello spessore corticale e del volume trabecolare, nonché miglioramento della rigidità e del carico di rottura. Infine, la recente meta-analisi di Ye et al (26) ha dimostrato, pur con evidenze di bassa qualità, come la PTX sia associata alla riduzione significativa del rischio di fratture vertebrali a 1-5 anni, mentre i risultati non sono definitivi per le fratture non-vertebrali.

Effetti cardio-vascolari e metabolici. Gli effetti della PTX sembrano positivi in termini di riduzione dell'insulino-resistenza, valutata tramite *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), livelli di glicemia e insulinemia a digiuno e di incremento della risposta incretinica (31). I risultati degli RCT, così come di una recente meta-analisi, non sono concordi nel dimostrare un miglioramento dopo PTX di parametri correlati al rischio CV, quali insulino-resistenza, glicemia e colesterolemia (31-34). È stata segnalata una riduzione dei valori di pressione arteriosa, in particolare diurna, dopo PTX, non confermata da altri studi (35), nonché una riduzione della progressione della dislipidemia (31,32). Dopo PTX sembra possibile la reversibilità della disfunzione diastolica determinata da IVS nei soggetti con IPP (35,36), nonché la riduzione dei disturbi aritmici, con normalizzazione dell'intervallo QT (37). Non è stata però ancora dimostrata la riduzione della mortalità CV (38).

Effetti neuro-psicologici. In studi prospettici, senza gruppo di controllo, alcuni aspetti cognitivi risultavano migliorati dopo PTX (39,40). Un solo studio randomizzato su un piccolo gruppo di pazienti con IPP asintomatico ha utilizzato la RM funzionale, evidenziando dopo PTX un miglioramento della sonnolenza ma non di altri parametri cognitivi (41). Sulla base di questi studi, le LG del *Fifth International Workshop* non hanno ritenuto opportuno inserire i sintomi neuro-psichici tra le indicazioni alla PTX (42).

È stata riportata la presenza di alterazioni significative del *Mini-Mental State Examination* test nel 25% di un'ampia coorte di pazienti con IPP, sia sintomatici che asintomatici, con un significativo miglioramento dopo PTX (43). In piccoli gruppi di pazienti con IPP è stato evidenziato dopo la chirurgia un significativo e precoce miglioramento di test modulari computerizzati per la valutazione di prestazioni cognitive, memoria, attenzione, flessibilità, linguaggio, precedentemente alterati (44,45). Alcuni studi hanno evidenziato come depressione e ansia, più frequentemente riscontrati in pazienti con IPP rispetto ai controlli, migliorino significativamente dopo PTX rispetto a pazienti sottoposti solo a sorveglianza oppure a tiroidectomia per patologia tiroidea (46-49).

Qualità della vita. È stato riportato che i pazienti con IPP sottoposti a PTX vanno incontro a miglioramento di almeno una parte di domini della salute fisica e mentale rispetto ai controlli sottoposti a tiroidectomia per tireopatia benigna (50). Anche con il test PAS i punteggi migliorano dopo PTX, al contrario dei controlli (51,52). Una metanalisi di tre RCT ha evidenziato un significativo miglioramento nel gruppo sottoposto a PTX ma solo per alcuni domini inerenti alla QoL. Un recente RCT con *follow-up* di dieci anni ha evidenziato un miglioramento significativo dei pazienti sottoposti a PTX solo per il dominio vitalità (53).

Valutazione post-operatoria e rischio di recidiva. La determinazione post-operatoria della calcemia e del PTH è generalmente effettuata in prima giornata per valutare la risposta biochimica all'atto chirurgico e in particolare la necessità di supplementazione precoce con calcio e/o calcitriolo (1). Infatti, in caso di ipercalcemia moderata o grave oppure di indici di *turn-over* osseo pre-operatori (es. fosfatasi alcalina, fosfatasi alcalina ossea e telopeptide C-terminale, CTX) significativamente aumentati, il paziente è esposto nell'immediato post-operatorio al rischio di ipocalcemia sintomatica da sindrome dell'osso affamato e/o da ipoparatiroidismo funzionale transitorio, con secondario aumento compensatorio di PTH che avviene più

tardivamente. In questi casi è possibile somministrare dosi profilattiche di calcio (1-3 g/die) e/o calcitriolo (0.5-1.0 µg/die) per evitare crisi ipocalcemiche (1), monitorando calcemia e PTH in modo da consentire una progressiva diminuzione delle dosi fino alla sospensione. In assenza di sintomatologia o di ipocalcemia, è ragionevole misurare la calcemia corretta per albumina a 3 e 6 mesi dall'intervento chirurgico per confermare la completa guarigione dell'IPP. In questa fase è comunque opportuno garantire un introito ottimale di calcio e vitamina D attraverso la dieta o con supplementazione specifica. Una volta definita la certezza della cura dell'IPP a 6 mesi dall'intervento chirurgico, la calcemia può essere monitorata su base annuale per almeno 5 anni. Il tasso di recidiva di IPP a una media temporale di 10 anni dalla PTX sembra infatti basso (< 5%) (54), anche se non tutti gli studi concordano su tali numeri. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato un significativo rischio di recidiva anche dopo 5 anni dalla PTX, in particolare nei pazienti più giovani e nei casi di malattia multi-ghiandolare non riconosciuta come tale (55,56). Nei casi di malattia multi-ghiandolare (es. adenoma doppio) o istologia compatibile con iperplasia paratiroidea appare quindi utile un monitoraggio annuale senza limiti temporali. Anche la giovane età del paziente dovrebbe imporre un *follow-up* temporale prolungato. Qualora la diagnosi istologica fosse compatibile con 'tumore paratiroideo atipico' o 'adenoma paratiroideo atipico' (57), si rende invece necessario un *follow-up* biochimico precoce e ravvicinato per valutare l'andamento clinico nel tempo (58).

Follow-up e definizione di "guarigione". La terapia chirurgica consente di ottenere la guarigione della patologia paratiroidea in oltre il 96% dei casi (26). Per definire l'efficacia della chirurgia, è sufficiente la risoluzione biochimica della patologia paratiroidea, che si considera molto spesso come persistenza di calcemia nella norma dopo l'intervento di PTX. Una definizione più rigorosa di guarigione biochimica è data invece dalla normalizzazione sia della calcemia che del PTH (59). D'altronde, non è infrequente il rilievo post-operatorio di aumentati livelli di PTH. Infatti, ad un anno dall'intervento di PTX fino a un terzo dei pazienti può manifestare un persistente iperparatiroidismo associato a calcemia nella norma (60). Vari fattori sono stati associati al riscontro di PTH aumentato post-PTX, anche se il meccanismo non è ancora del tutto chiarito. Tra questi sono stati identificati età più avanzata e più alti valori di PTH pre-PTX (61,62), minori livelli pre-operatori di 25OH-vitamina D (62,63), maggiori dimensioni della neoformazione paratiroidea escissa (64), funzione renale ridotta (65) e indici di rimaneggiamento osseo più elevati nella fase pre-operatoria (64). È,

quindi, tuttora dibattuta la necessità di misurare il PTH nei mesi successivi alla PTX, in quanto non sembra associato ad aumentato rischio di recidiva o persistenza di malattia (66). Nella fase post-operatoria, è altresì fondamentale garantire al paziente un normale introito di calcio e di vitamina D, che risultano fattori determinanti nella fisiologica secrezione di PTH. Pertanto, nel paziente post-PTX in assenza di ipercalcemia (o di calcemia ai limiti superiori di normalità), la misurazione di *routine* dei livelli di PTH non sembra rivestire alcuna utilità diagnostica. Al contrario della misurazione del PTH, quella della calcemia totale corretta per albumina e/o ionizzata consente di porre il sospetto diagnostico di persistenza o recidiva di malattia, qualora vengano rilevati in più occasioni valori oltre il *range* di normalità. L'**IPP persistente** è definito dalla persistenza del quadro biochimico di IPP con ipercalcemia riscontrabile nei primi 6 mesi dopo intervento di PTX. L'**IPP recidivo** è quindi definito come la ricomparsa di un quadro biochimico compatibile con IPP ipercalcemico dopo una iniziale PTX 'efficace', intesa come mantenimento di calcemia e PTH nella norma per almeno 6 mesi dopo l'intervento chirurgico (59).

1.5.2. Sorveglianza

I pazienti con IPP che non si sottopongono a intervento chirurgico di PTX possono andare incontro a progressione di malattia. Sebbene vi siano prove a favore di una stabilità della malattia, questa non dura all'infinito. Infatti, studi con lungo *follow-up* hanno mostrato che la malattia rimane stabile dal punto di vista biochimico per circa 10-11 anni, per poi presentare un modico incremento della calcemia; anche la BMD si mantiene stabile per circa 8 anni, per poi ridursi a livello del femore e soprattutto a livello radiale (67).

Inoltre, un recente studio su una coorte di pazienti anziani affetti da IPP seguiti longitudinalmente ha mostrato come il trattamento conservativo si associ a maggior rischio di qualsiasi frattura e di frattura di femore (2) mentre l'approccio chirurgico ne riduca il rischio (68).

Per quello che riguarda l'interessamento renale, altri studi mostrano che i pazienti con IPP seguiti conservativamente, perché affetti da malattia lieve e asintomatica, presentano una riduzione del filtrato glomerulare, con rischio maggiore di sviluppare insufficienza renale e litiasi renale (69). In questa stessa coorte di pazienti era stato osservato un aumento del rischio di mortalità, nonché di malattia CV fatale e non fatale. Comunque, il rapporto di causalità tra l'IPP e la mortalità CV rimane incerto, a causa della mancata riduzione

della mortalità dopo intervento di PTX (70).

1.5.3. Terapie farmacologiche

Vitamina D

La **prevalenza del deficit** di vitamina D è maggiore tra i pazienti con IPP rispetto alla popolazione generale, a causa dell'incrementata conversione nella sua forma attiva operata dal PTH e dell'aumentato metabolismo epatico (71).

Nell'IPP il *deficit* vitaminico D sembra associato a fenotipi più gravi, in particolare sul versante osseo, con aumentato *turn-over* e ridotta BMD (72). Il deficit di vitamina D è stato anche identificato come fattore di rischio indipendente per ipocalcemia post-operatoria e per sindrome dell'”osso affamato” (73).

Le preoccupazioni relative agli effetti della supplementazione con vitamina D sul potenziale peggioramento dell'ipercalcemia nell'IPP non hanno trovato riscontro: una meta-analisi di 10 studi osservazionali su pazienti con IPP carenti di vitamina D, dopo supplementazione con diversi regimi non ha riportato alcuna variazione dei livelli di calcemia, fosfatemia e calciuria, a fronte di un lieve calo dei livelli di PTH (74). L'unico RCT in doppio cieco che ha valutato la supplementazione di vitamina D nell'IPP è stato condotto in 40 pazienti, 26 settimane prima della PTX, utilizzando per 6 mesi colecalciferolo 2800 UI/die vs placebo. I risultati hanno mostrato aumento significativo dei livelli di vitamina D, diminuzione dei livelli di PTH, aumento della BMD a livello lombare, con stabilità del calcio sierico e urinario (27).

Cinacalcet

Il cinacalcet è un modulatore allosterico positivo del CaSR ed è l'unico calcio-mimetico disponibile in commercio in Italia. Agisce amplificando la sensibilità del CaSR allo ione calcio extra-cellulare, suo principale agonista (75), potenziando il *feed-back* inibitorio che la calcemia esercita sulle cellule paratiroidee, riducendo così in modo transitorio l'increzione del PTH e riducendo indirettamente la calcemia.

Una recente revisione sistematica sugli **effetti** del cinacalcet nell'IPP (76) ha riportato la normalizzazione dei livelli di calcemia nel 90% dei pazienti, con incremento significativo dei livelli di fosfato, mentre i livelli di PTH si sono normalizzati solo nel 10% dei soggetti.

Al momento non sono stati dimostrati effetti del cinacalcet sulle sequele dell'IPP, né sulla BMD a livello lombare, femorale o radiale, né sulla funzione renale. D'altra parte, l'utilizzo combinato di cinacalcet e bisfosfonati nell'IPP ha dimostrato un effetto protettivo a livello osseo (77).

In Italia cinacalcet può essere **prescritto** con ricetta RRL - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. La prescrizione in Italia è autorizzata per ottenere la riduzione dell'ipercalcemia in pazienti adulti con IPP, nei quali la PTX sarebbe indicata sulla base dei valori di calcemia (in accordo con le relative LG di trattamento), ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.

La **dose** iniziale di cinacalcet raccomandata nell'adulto per la gestione dell'ipercalcemia da IPP è pari a 30 mg per due volte al giorno per *os*, preferibilmente durante o subito dopo il pasto. La calcemia andrebbe misurata entro una settimana dopo l'inizio o l'aggiustamento della dose di cinacalcet e monitorata per tutta la durata del trattamento.

Le **reazioni avverse** riportate più comunemente sono nausea e vomito, di entità da lieve a moderata e di natura transitoria nella maggior parte dei pazienti. Non vi sono dati clinici provenienti dall'uso del cinacalcet in donne in gravidanza (se non isolati *case report*) né è noto se sia trasmesso nel latte materno.

Anti-riassorbitivi ossei

Gli effetti dei bisfosfonati in corso di IPP sono stati studiati su differenti esiti clinici, pur se in modo non estensivo. Inoltre, solo per alendronato esistono studi controllati verso *placebo* o nessun trattamento durante il corso della malattia.

Una recente revisione sistematica e metanalisi (26) ha preso in considerazione tre studi (78-80) in cui gli effetti della terapia con **alendronato** (10 mg/die o 10 mg a dì alterni), della durata di 12-24 mesi è stata confrontata con gruppi di controllo in *placebo* (79,80) o nessun trattamento (78) in soggetti con IPP non candidati alla terapia chirurgica. Un solo studio, su soli 26 pazienti anziani (78), riportava dati sulle fratture, che non si verificavano in nessun paziente trattato con alendronato o di controllo. Nei 95 pazienti dei tre studi (78-80), la BMD aumentava in modo significativo a 1-2 anni di *follow-up* nei pazienti trattati con alendronato rispetto al gruppo di controllo. La valutazione metanalitica (26) non evidenziava variazioni significative di calcemia, PTH e calciuria delle 24 ore.

Uno studio condotto su una popolazione interamente maschile (81) ha confermato i benefici fin qui descritti per il sesso femminile.

Un RCT *vs placebo* ha valutato gli effetti sulla salute ossea della PTX da sola (28 pazienti) rispetto alla PTX associata ad **acido zoledronico** ev (28 pazienti, dose non precisata) per due anni (82). Venivano reclutati uomini di età > 50 anni e donne in menopausa con osteoporosi vertebrale e/o femorale riscontrata alla densitometria ossea. In entrambi i gruppi la BMD vertebrale aumentava in modo significativo, ma l'incremento era maggiore nel gruppo trattato con PTX + zoledronato rispetto ai pazienti trattati con sola PTX (+6.4% *vs* +3.0%). La BMD del collo femorale aumentava in modo significativo nei pazienti con PTX + zoledronato, ma non in quelli con sola PTX. Due pazienti con sola PTX sviluppavano una frattura vertebrale, una delle quali traumatica.

Uno studio in aperto (83) ha valutato BMD vertebrale areale (DXA) e volumetrica, insieme con le proprietà geometriche ossee misurate alla tibia (pQCT) in donne in menopausa con IPP trattate con **risedronato** 35 mg alla settimana (16 pazienti) rispetto alla PTX (16 pazienti). In sintesi, i risultati dimostravano che la PTX risultava più efficace sulla salute ossea rispetto alla terapia con risedronato, specie ai siti trabecolari.

In un primo studio retrospettivo longitudinale, **denosumab** (60 mg sc ogni 6 mesi) ha mostrato un'efficacia maggiore in termini di miglioramento della BMD in 25 pazienti anziane con IPP paragonate a 25 pazienti trattate con denosumab per osteoporosi primitiva, paragonabili per età, sesso e coinvolgimento scheletrico al basale (84). L'efficacia nell'IPP è stata confermata da un RCT in doppio cieco della durata di un anno (85), in cui denosumab da solo (14 pazienti) o in combinazione con cinacalcet (16 pazienti) è stato valutato contro *placebo* (15 pazienti). Indipendentemente dall'associazione con cinacalcet, denosumab induceva un significativo aumento della BMD vertebrale, del collo femorale e del femore *in toto* rispetto al gruppo *placebo*. La calcemia diminuiva in modo significativo e persistente solo nel gruppo di combinazione cinacalcet + denosumab. Il PTH aumentava precocemente nei pazienti in terapia di combinazione o con solo denosumab, per poi progressivamente tendere verso una diminuzione, ma rimanendo superiore rispetto al gruppo *placebo*. Durante il periodo di *follow-up* non si verificavano fratture vertebrali, ma una frattura di polso in un paziente nel gruppo denosumab. Le calcificazioni pancreatiche e renali e il punteggio di Agaston per le calcificazioni coronariche, nonché la prevalenza di eventi avversi non differiva tra i gruppi e non si verificava alcun evento avverso fatale.

In **conclusione**, nei pazienti con IPP la terapia con alendronato si associa ad aumento della BMD. Non sono disponibili dati sull'incidenza di fratture e non vi è evidenza di alcun evento avverso di rilievo. La terapia post-PTX con acido zoledronico sembra garantire un più evidente miglioramento di BMD rispetto alla sola PTX. I bisfosfonati non sembrano associati a modificazioni di rilievo di calcemia, PTH e calciuria 24 ore. La terapia con denosumab, associata o meno a cinacalcet, migliora in modo robusto la BMD, senza eventi avversi di rilievo.

Diuretici

Nella pratica clinica, i tiazidici sono comunemente adoperati per la terapia dell'ipertensione arteriosa (86). Diversi studi hanno, tuttavia, dimostrato la loro efficacia nel controllo dell'iperpariuria idiopatica e nella profilassi delle recidive di calcolosi renale (87). Il loro effetto sul riassorbimento tubulare di calcio può associarsi ad aumento della calcemia, che normalmente è contenuto in relazione alla riduzione dei valori di PTH indotta dai tiazidici (88). In una popolazione americana di 221 pazienti con iperpariemia associata all'impiego di tiazidici, il 24% dei soggetti veniva poi diagnosticato come affetto da IPP.

Queste considerazioni hanno portato a una discussione sull'impiego dei tiazidici nei pazienti con IPP e iperpariemia non candidati all'intervento chirurgico o con persistenza/recidiva dell'eccessiva eliminazione renale di calcio dopo chirurgia. In effetti, diversi studi hanno segnalato un peggioramento dell'iperpariemia in pazienti con IPP trattati con tiazidici (89,90). In tempi più recenti questa prospettiva è stata almeno in parte rimessa in discussione. Uno studio su 1066 pazienti affetti da IPP ha confrontato i parametri metabolici di soggetti con e senza terapia con tiazidici (91). La calciuria delle 24 ore e il rapporto calcio/creatinina nelle urine risultava inferiore nei soggetti che assumevano tiazidici, nei quali peraltro non vi era alcun aumento della calcemia e del PTH. Gli autori raccomandavano tuttavia la sospensione della terapia con tiazidici nel caso in cui fosse ancora necessaria la diagnosi differenziale tra IPP e FHH.

Uno studio retrospettivo condotto su 72 pazienti con IPP non candidati alla chirurgia ha preso in considerazione le modificazioni di calcemia, calciuria delle 24 ore e valori di PTH pre- e post-impiego di tiazidici (92). L'indicazione all'uso di questi farmaci era la presenza di ipertensione arteriosa (21% dei casi) o iperpariemia (79% dei casi). I pazienti risultavano in media repleti di vitamina D. Dopo l'impiego di idroclorotiazide, il PTH e la calciuria diminuivano in modo ampiamente significativo, senza variazioni significative di calcemia.

Tali variazioni erano sostanzialmente identiche con dosaggi di idroclorotiazide compresi tra 12.5 e 50 mg/die, che risultava quindi efficace e sicura.

Non sono disponibili dati apprezzabili su indapamide e clortalidone.

In **conclusione**, nei soggetti con IPP non candidati alla chirurgia in casi selezionati si potrebbe prendere in considerazione l'impiego di tiazidici (idroclorotiazide), pur in assenza di evidenze definitive, per l'efficacia nel controllo della calciuria, senza modificazioni sfavorevoli i livelli di calcemia e PTH. Considerata l'esiguità dei dati disponibili, rimane la necessità di stretto monitoraggio dei pazienti ai fini di preservarne la sicurezza.

Citrato di potassio

Nel 15-20% dei pazienti con IPP è presente nefrolitiasi: nel 73-79% dei casi i calcoli renali sono composti da ossalato di calcio, nel 21-22% da fosfato di calcio (93,94).

Attualmente, nei pazienti con IPP, la presenza di nefrolitiasi costituisce un criterio per inviare il paziente alla chirurgia. Tuttavia, nei soggetti con calcolosi renale, in cui la PTX sia controindicata o non sia stata risolutiva, non vi è alcuna indicazione in merito alla gestione della calcolosi renale (95).

Non vi sono studi che abbiano valutato l'efficacia del potassio citrato nei pazienti con IPP e calcolosi calcica e i dati si basano unicamente su esperienze personali. L'efficacia del citrato di potassio in soggetti con IPP e nefrolitiasi dovrebbe pertanto essere oggetto di studi prospettici randomizzati. Tuttavia, i meccanismi patogenetici condivisi tra pazienti con e senza IPP, l'efficacia dimostrata del citrato di potassio nel ridurre il rischio di recidiva di nefrolitiasi in assenza di IPP, l'assenza di sostanziali rischi associati alla supplementazione con citrato di potassio e l'assenza di un'alternativa terapeutica nei soggetti con persistenza di IPP o controindicazione all'intervento, potrebbero far prendere in considerazione questa terapia ove indicato.

Poiché l'iperparatiuria e la nefrolitiasi sono condizioni spesso persistenti dopo la PTX, può essere opportuno l'utilizzo anche successivamente all'intervento risolutivo.

Bibliografia

1. Perrier N, Lang BH, Costa Bandeira Farias L, et al. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* [2022, 37: 2373-90](#).

2. Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of fracture among older adults with primary hyperparathyroidism receiving parathyroidectomy vs nonoperative management. *JAMA Intern Med* [2022, 182: 10-8](#).
3. Habib AR, Katz MH. Parathyroidectomy in Elderly Individuals With Primary Hyperparathyroidism: To Operate or Not to Operate. *JAMA Intern Med* [2022, 182: 7-8](#).
4. Seib CD, Meng T, Cisco RM, et al. Adverse Cardiovascular Outcomes Among Older Adults with Primary Hyperparathyroidism Treated with Parathyroidectomy vs. non-operative Management. *Ann Surg* [2022, DOI: 10.1097/SLA.0000000000005691](#).
5. Hangge PT, Norain A, Butterfield RJ 3rd, et al. Parathyroidectomy in the elderly is beneficial and safe with similar improvements in postoperative bone mineral density. *Am J Surg* [2022, 224: 147-52](#).
6. Aresta C, Passeri E, Corbetta S. Symptomatic Hypercalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism Is Associated with Severity of Disease, Polypharmacy, and Comorbidity. *Int J Endocrinol* [2019, 2019: 7617254](#).
7. Rajan S, Gracie D, Aspinall S. Does surgeon volume impact morbidity following parathyroidectomy? A study of 16,140 parathyroidectomies from the UK Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS) Database. *World J Surg* 2023, [DOI: 10.1007/s00268-022-06863-9](#).
8. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 5658-71](#).
9. Rosato L, Raffaelli M, Bellantone R, et al. Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in parathyroid surgery: II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB). *J Endocrinol Invest* [2014, 37: 149-65](#).
10. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* [1996, 83: 875](#).
11. Naitoh T, Gagner M, Garcia-Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck. An initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* [1998, 12: 202-5](#).
12. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* [2002, 137: 1055-9](#).
13. Lorenz K, Miccoli P, Monchik JM, et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy:

- multiinstitutional study. *World J Surg* [2001, 25: 704–7](#).
14. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* [1997, 20: 429–30](#).
 15. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, et al. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* [1999, 126: 1117–21](#).
 16. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [1998, 8: 189–94](#).
 17. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* [2008, 22: 398–400](#).
 18. Henry JF. Minimally invasive thyroid and parathyroid surgery is not a question of length of the incision. *Langenbeck's Arch Surg* [2008, 393: 621–6](#).
 19. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, et al. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg* [2004, 28: 1216–8](#).
 20. Berti P, Materazzi G, Picone A, Miccoli P. Limits and drawbacks of video-assisted parathyroidectomy. *Br J Surg* [2003, 90: 743–7](#).
 21. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: a 2011 update. *J Endocrinol Invest* [2011, 34: 473–80](#).
 22. Ye J, Huang W, Huang G, et al. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* [2020, 37: 245-53](#).
 23. Chen Z, Cheng L, Zhang W, He W. Ultrasound-guided thermal ablation for hyperparathyroidism: current status and prospects. *Int J Hyperthermia* [2022, 39: 466-74](#).
 24. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 3069–73](#).
 25. Matzen J, Bislev LS, Sikjær T, et al. The effect of parathyroidectomy compared to non-surgical surveillance on kidney function in primary hyperparathyroidism: a nationwide historic cohort study. *BMC Endocrine Disorders* [2022, 22: 14](#).
 26. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, et al. The efficacy and safety of medical and surgical therapy in patients

- with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2351-72](#).
27. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1072–80](#).
 28. Jones AR, Simons K, Harvey S, Grill V. Bone mineral density compared to trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *J Clin Med* [2022, 11: 330](#).
 29. Miguel GA, Carranza FH, Romero Rodriguez JC, et al. Trabecular bone score, bone mineral density and bone markers in patients with primary hyperparathyroidism 2 years after parathyroidectomy. *Horm Metab Res* [2019, 51: 186-190](#).
 30. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, et al. Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 196-205](#).
 31. Qin Sun, Tao Zhang, Ping Chen, et al. Glucose metabolic disorder in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [2019, 12: 11964-73](#).
 32. Godang K, Lundstam K, Mollerup C, et al. The effect of surgery on fat mass, lipid and glucose metabolism in mild primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect* [2019, 7: 941-8](#).
 33. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3223–32](#).
 34. Noghani SN, Milani N, Afkhamizadeh M, et al. Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Endocrinol Diabetes Metab* [2021, 4: e00294](#).
 35. Frey S, Mirallié É, Cariou B, Blanchard C. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2021, 31: 981-96](#).
 36. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol* [2017, 177: R297-308](#).
 37. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test. *Eur J Clin Invest* [2013, 43: 208-14](#).
 38. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2330-50](#).

39. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* [2011, 253: 131-7](#).
40. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, et al. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc* [2009, 15: 1002-11](#).
41. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* [2009, 146: 1116-22](#).
42. Bilezikian JP, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Min Res* [2022, 37: 2293-314](#).
43. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 567-76](#).
44. Shah-Becker S, Derr J, Oberman BS, et al. Early neurocognitive improvements following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* [2018, 128: 775-80](#).
45. Bell CF, Warrick MM, Gallagher KC, et al. Neurocognitive performance profile postparathyroidectomy: a pilot study of computerized assessment. *Surgery* [2018, 163: 457-62](#).
46. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* [2013, 148: 109-15](#).
47. Liu JY, Saunders ND, Chen A, et al. Neuropsychological changes in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Am Surg* [2016, 82: 839-45](#).
48. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, et al. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: E1737-45](#).
49. Kahal H, Aye M, Rigby AS, et al. The effect of parathyroidectomy on neuropsychological symptoms and biochemical parameters in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2012, 76: 196-200](#).
50. Leong KJ, Sam RC, Garnham AW. Health-related quality of life improvement following surgical treatment

- of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. *Surgeon* [2010, 8: 5-8](#).
51. Mihai R, Sadler GP. Pasieka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* [2008, 32: 807-14](#).
 52. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* [2009, 146: 1006-13](#).
 53. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res* [2021, 36: 3-11](#).
 54. Hedbäck G, Oden A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* [2003, 148: 413-421](#).
 55. Lou I, Balentine C, Clarkson S, et al. How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? *Surgery* [2017, 161: 54-61](#).
 56. Van Den Heede K, Bonheure A, Brusselaers N, et al. Long-term outcome of surgical techniques for sporadic primary hyperparathyroidism in a tertiary referral center in Belgium. *Langenbecks Arch Surg* [2022, 407: 3045-3055](#).
 57. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol* [2022, 33: 64-89](#).
 58. Christakis I, Bussaidy N, Clarke C, et al. Differentiating Atypical Parathyroid Neoplasm from Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* [2016, 23: 2889-97](#).
 59. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2950-8](#).
 60. Caldwell M, Laux J, Clark M, et al. Persistently elevated PTH after parathyroidectomy at one year: experience in a tertiary referral center. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 4473-80](#).
 61. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et al. Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* [2002, 132: 1086-92](#).
 62. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, et al. Normocalcemia with elevated parathyroid hormone levels after surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* [2001, 182: 15-9](#).
 63. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms

- of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* [2005, 138: 1018-25](#).
64. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* [2000, 24: 1323-9](#).
65. Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery* [1996, 119: 624-33](#).
66. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* [2022, 186: R33-63](#).
67. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 3462-70](#).
68. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* [2000, 321: 598-602](#).
69. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* [2011, 75: 169-76](#).
70. Palmér M, Adami HO, Bergström R, et al. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery* [1987, 102: 1-7](#).
71. Clements MR, Davies M, Fraser DR, et al. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci* [1987, 73: 659-64](#).
72. Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, et al. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* [2007, 68: 707-15](#).
73. Salman MA, Rabiee A, Salman A, et al. Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A prospective study. *Scand J Surg* [2020, 110: 329-34](#).
74. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary

- hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 797-803](#).
75. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* [2003, 4: 530-8](#).
76. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect* [2020, 9: 724-35](#).
77. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary hyperparathyroidism: a narrative review of diagnosis and medical management. *J Clin Med* [2021, 10: 1604](#).
78. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2001, 16: 113-9](#).
79. Chow CC, Chan WB, Li JKY, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2003, 88: 581-7](#).
80. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 3319-25](#).
81. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* [2009, 15: 705-13](#).
82. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, et al. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* [2021, 185: 515-24](#).
83. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* [2014, 32: 151-8](#).
84. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, et al. Protective effect of denosumab on bone in older women with primary hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc* [2018, 66: 518-524](#).
85. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 407-17](#).
86. Weir MR. In the clinic: hypertension. *Ann Intern Med* [2014, 161: ITC1-15](#).
87. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a

- systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* [2020, 18, 106](#).
88. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1166–73](#).
 89. Desai HV, Gandhi K, Sharma M, et al. Thiazide-induced severe hypercalcemia: a case report and review of literature. *Am J Ther* [2010, 17: e234–6](#).
 90. Chandler PD, Scott JB, Drake BF, et al. Risk of hypercalcemia in blacks taking hydrochlorothiazide and vitamin D. *Am J Med* [2014, 127: 772–8](#).
 91. Riss P, Kammer M, Selberherr A, et al. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* [2016, 85: 196-201](#).
 92. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, et al. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism - A new indication for an old medication? *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1270-6](#).
 93. Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU Int* [2009, 103: 670-8](#).
 94. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract* [2014, 20: 1137-42](#).
 95. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 3607-18](#).

2. CONFLITTI DI INTERESSE

Policy per la gestione del conflitto di interessi (CdI)

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG è finalizzata alla determinazione dei casi di CdI per ciascun quesito clinico e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della LG.

Questa valutazione si basa sulla *policy* per la gestione del CdI nello sviluppo delle LG dell'ISS descritta nel manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, utilizzandone il relativo modulo (appendice 5 del manuale metodologico per la produzione di LG di pratica clinica, aprile 2019) per la dichiarazione dei CdI sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), il quale descrive nel dettaglio gli specifici conflitti di interesse. La valutazione ha, infatti, tenuto conto della tipologia di interesse, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG, del periodo, della durata e posizione dell'esperto.

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 modulo per la dichiarazione degli interessi.

Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di CdI, potenziale o rilevante, relativamente ai quesiti. A tutti i partecipanti è stata richiesta la dichiarazione dei CdI all'accettazione dell'incarico, alle votazioni delle raccomandazioni e all'approvazione del documento finale. Le condizioni di potenziale CdI dei componenti dei gruppi di lavoro sono state auto-certificate e sono rese pubbliche unitamente agli atti della LG. L'eventuale decisione di "acclarato conflitto d'interesse" è stata presa dalla Segreteria Scientifica.

Nel caso di acclarati CdI, il componente del *panel* non ha avuto diritto di voto, almeno per gli aspetti nei quali il CdI avrebbe potuto influenzarne le decisioni.

I CdI che sono stati dichiarati nelle diverse fasi del processo sono riportati nell'[Appendice 13.3](#).

3. 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 SIOMMMS, 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.

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

La valutazione economica è stata eseguita da un esperto di farmaco-economia, partendo da una *survey* tra i componenti del *panel*, pienamente rappresentativi delle diverse discipline e regioni italiane (vedi *report* economico all'[Appendice 12](#)).

La paratiroidectomia ha rappresentato nel passato, lo *standard* di cura dell'IPP. Solo di recente, a seguito della maggior accuratezza nelle indicazioni all'intervento e all'evoluzione delle tecniche chirurgiche, è stato possibile, in particolare per le forme sporadiche oggetto di questa LG, prediligere un approccio mini-invasivo rispetto all'esplorazione completa del collo. Negli ultimi anni, inoltre, si sono rese disponibili terapie farmacologiche mirate alla gestione dell'ipercalcemia e/o alla protezione dell'osso. Questi sviluppi consentono oggi di valutare la possibilità di una strategia non chirurgica.

L'analisi economica, riportata in dettaglio nell'appendice 12, ha evidenziato il costo dell'inquadramento diagnostico e delle complicanze che ammonta a € 888.

Se la strategia scelta è la paratiroidectomia, il costo previsto ammonta in media a € 4588 (comprensivo delle spese di inquadramento diagnostico, del *follow-up* post-operatorio, delle spese indirette per il paziente e il *care-giver* e della quota parte di pazienti con possibili complicanze post-operatorie acute e croniche, ivi inclusi quelli che necessitano di terapie farmacologiche complementari in fase pre- e post-operatoria).

In realtà il rimborso per l'intervento di paratiroidectomia, come per qualsiasi altra prestazione nelle Strutture Ospedaliere Pubbliche o Convenzionate, non è calcolato sulla base dei costi realmente sostenuti, ma è fisso e calcolato sulla base di una stima fissata dagli Enti Regolatori. Esiste un rimborso massimo erogabile da parte delle Regioni alle Strutture Ospedaliere, regolato dal Decreto del Ministero della Salute del 18 ottobre 2012

riguardante “Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungo-degenza post-acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale”, pubblicato sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale, n. 23 del 28 gennaio 2013. In tale Decreto l’intervento chirurgico di paratiroidectomia (ICD9-CM 06.81 e 06.89) produce il DRG 289, con un rimborso massimo di € 3482,48 per il ricovero ordinario (che non tiene conto ovviamente di tutti i costi correlati al *follow-up* a lungo termine). Se applichiamo i costi previsti dal SSN e teniamo conto del costo aggiuntivo previsto nel primo anno dal nostro calcolo per tutte le prestazioni complementari, il costo della paratiroidectomia ammonta a € 5714 (i € 4588 del costo complessivo per il primo anno decurtati dei € 2356 per il costo netto dell’intervento (come calcolato alla tab 19 dell’appendice economica), aggiungendo poi i € 3482 del rimborso SSN).

Il costo annuo della strategia conservativa ammonta € 197 per la sorveglianza e € 953 per le strategie farmacologiche. È evidente che il costo annuo della strategia conservativa deve essere moltiplicato per gli anni di *follow-up*.

Infatti, i costi del decorso con complicanze croniche dopo paratiroidectomia dipendono dell’estendersi del controllo di tali complicanze per la vita residua del paziente. Se calcoliamo che in media l’intervento avviene a 55 anni, l’orizzonte temporale residuo può essere calcolato conservativamente in almeno 30 anni. La spesa per il controllo delle complicanze croniche è stimata in € 10/anno, e diventa quindi pari a € 300 (10 x 30) per un orizzonte temporale di 30 anni. Il costo totale per la paratiroidectomia e il controllo delle complicanze è stimato quindi in € 6004 (5714 + 300 – 10).

Il costo stimato delle terapie farmacologiche per un orizzonte temporale di 30 anni nel paziente seguito con strategia conservativa ammonta a € 28.590, mentre il costo della sola sorveglianza è stimato in euro € 5910. È importante notare che la terapia chirurgica viene consigliata nei pazienti con complicanze. Di conseguenza, i costi della strategia chirurgica sono da confrontare primariamente con quelli della strategia conservativa farmacologica.

L’incidenza annuale dell’IPP è di 20 casi/100.000, per cui la platea dei nuovi casi annuali di IPP in Italia ammonta a 12.000. Se trasferiamo a livello di popolazione le cifre precedenti relative ai costi, rispettando la proporzione dei pazienti fra le diverse strategie (indicata dai componenti del *panel*), possiamo stimare il costo annuale di questa patologia in oltre € 56 milioni.

Strategia	%	N	Costo annuale
Chirurgia	76,11	9133	€ 54.834.532
Sorveglianza	11,44	1373	€ 270.481
Farmaci	12,45	1494	€ 1.423.782
Totale	100	12000	€ 56.528.795

Dati ufficiali del Ministero della Salute (1) indicano quanti interventi sulle paratiroidi vengono eseguiti ogni anno in Italia: nel 2017 sono stati 2499, nel 2018 sono stati 2676, nel 2019 sono stati 3115 (e nel 2020, dato influenzato dalla pandemia da COVID-19, 2365). Quindi nella realtà, ogni anno in Italia viene operato circa un terzo dei pazienti che sarebbero candidabili a chirurgia secondo la stima dei componenti del nostro *panel* (3115 operati su 9133 candidati, pari al 34%). La stima è probabilmente in eccesso, visto che non tutti gli interventi sulle paratiroidi derivanti dai dati ministeriali vengono eseguiti come primo intervento per IPP (una parte, seppur piccola, di essi saranno per recidive e re-interventi o altre patologie come l'iperparatiroidismo terziario).

Scorporando dai tre percorsi la cifra spesa per l'inquadramento iniziale, possiamo vedere in tabella la differenza di costo netta fra le diverse strategie.

Strategia	Costo individuale annuale	Costo rapportato a 30 anni
Chirurgia	€ 5116	€ 5116
Sorveglianza	€ 197	€ 5910
Farmaci	€ 953	€ 28.590

L'eccesso di costo individuale sull'arco di 30 anni per un paziente trattato farmacologicamente rispetto a uno operato è quindi di € 23.474 (28.590 - 5116).

Se ipotizziamo conservativamente che il 10% dei pazienti attualmente trattati farmacologicamente ogni anno (n = 1494) venga spostato sulla strategia chirurgica, possiamo stimare un risparmio annuo di circa € 3.521.100 (23.474 x 150).

È opportuno segnalare alcuni **limiti** nella precisione del calcolo dei costi, che dovranno essere verificati nel corso della pratica clinica:

- alcuni costi possono variare in rapporto alla fluttuazione dei prezzi del materiale d'uso impiegato per la chirurgia;
- è probabile che nel mondo reale la percentuale di rischio di complicanze chirurgiche con necessità di trattamento riportata in letteratura (e considerata in questa analisi) sia più alta, nel caso di interventi non effettuati solo in centri di alta specializzazione (come definiti nelle indicazioni di buona pratica clinica);
- nell'analisi dei costi degli interventi chirurgici, il costo reale del personale è probabilmente sotto-stimato, perché non è stato considerato il ribaltamento dei tempi non produttivi tra un intervento e l'altro (per esempio, tempi di vestizione e svestizione, informazione sulle modalità di intervento e sulle possibili complicanze, acquisizione del consenso informato, pulizia della sala operatoria, controllo del paziente in fase di risveglio dall'anestesia, ecc);
- è stato ipotizzato che il paziente avviato a una strategia di sorveglianza o farmacologica la segua fino alla fine del suo percorso di vita, cosa improbabile nella realtà;
- il prezzo di tutti i farmaci potrebbe essere soggetto a variazioni (anche ampie) nei prossimi anni;
- non è stato considerato il costo (e il risparmio) delle complicanze prevenute con la guarigione chirurgica della malattia (fratture, nefrolitiasi, ecc);
- i costi indiretti (per il paziente e il *care-giver*) sono stati considerati solo per il percorso chirurgico, mentre è verosimile che abbiano almeno altrettanta importanza anche per gli altri percorsi (almeno per il tempo di visite, esami e controlli, senza voler pensare ai ricoveri per complicanze).

È ipotizzabile che l'adozione delle raccomandazioni della presente LG sarà seguita da un incremento del numero annuale di interventi chirurgici in regime di ricovero ordinario per IPP. Non è prevista una sostanziale modifica dei LEA, quanto piuttosto una maggior appropriatezza ed efficienza nell'utilizzo delle risorse messe a disposizione per la cura dell'IPP e delle sue complicanze.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. La banca dati nazionale dei ricoveri ospedalieri. https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1236&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto (Consultato il 3/2/2023).

5. 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 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 di Alta Formazione Universitaria, aventi oggetto la terapia dell'iperparatiroidismo.

Si avrà cura di predisporre una pubblicazione per la diffusione della LG, per renderla accessibile a un ampio spettro della popolazione interessata. In particolare, saranno prodotti articoli scientifici e divulgativi inerenti alle raccomandazioni per la pratica clinica e quelle per la ricerca.

Applicabilità

Il *panel* ritiene che il principale fattore facilitante possa essere l'offerta al paziente della strategia di cura più efficace, cioè l'opzione chirurgica. La difficoltà del *follow-up* con la sola terapia medica, nonché la minore efficacia nel controllare sia la calcemia, sia le possibili complicanze, rendono la chirurgia l'opzione più applicabile nell'IPP sporadico.

Ancorché la scelta fra procedure sia nettamente a favore dell'intervento chirurgico, il paziente ha anche la possibilità di scegliere la terapia farmacologica a lungo termine: dopo accurata valutazione delle informazioni fornitegli dal medico di riferimento sulle opzioni terapeutiche più adeguate alle circostanze cliniche specifiche, il paziente farà la sua scelta, anche in relazione ai suoi valori e alle sue preferenze.

L'ostacolo maggiore evidenziato nel corso dello sviluppo della LG è stato la necessità di identificare un adeguato numero di centri di riferimento qualificati per l'opzione chirurgica, in cui operi personale dedicato e competente, che possa garantire la rapida implementazione delle raccomandazioni. 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 annuale, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti, per verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente LG. Specifici indicatori clinici saranno:

- percentuale di pazienti inviati a intervento rispetto al totale dei pazienti con diagnosi di IPP;
- cause di mancato invio all'intervento;
- tipi di terapia nei pazienti seguiti con approccio conservativo.

Il DRG sotto osservazione sarà, a tale scopo, il 289.

6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA

Nell'ambito dello sviluppo della linea guida per la terapia dell'IPP, il *Panel* ha formulato due raccomandazioni, relative al seguente quesito clinico: "Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?".

Per ciascuno dei diversi trattamenti identificati in letteratura, 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.

Qualità delle prove	Raccomandazione 1	Forza della raccomandazione
Bassa	<p>Nel soggetto adulto/anziano (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico sintomatico oppure nel paziente con almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio, • escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die, • osteoporosi rilevata con densitometria eseguita in uno qualunque dei tre siti abitualmente indagati (rachide lombare, femore e radio) e/o frattura da fragilità, • riduzione della funzione renale (GFR < 60 mL/min), • nefrolitiasi clinica o silente, • età ≤ 50 anni, <p>il <i>panel</i> raccomanda l'intervento di paratiroidectomia rispetto a una strategia di sorveglianza o alla terapia farmacologica.</p> <p>Nota. Nei soggetti in cui non sono soddisfatti i criteri per la chirurgia o che per qualsiasi altro motivo non sono stati sottoposti a paratiroidectomia, il <i>panel</i> suggerisce il monitoraggio e trattamento</p>	Forte a favore dell'intervento (paratiroidectomia)

	delle eventuali comorbilità/complicanze (ossee, renali, cardiovascolari, ecc) con provvedimenti <i>ad hoc</i> .	
--	---	--

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni esprimono le opinioni dei componenti del *panel*, complementari alle raccomandazioni, per le quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sono, tuttavia, 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 per il paziente con iperparatiroidismo primario sporadico.

1. La diagnosi è biochimica, basata sui livelli di calcemia (totale corretta per albumina o ionizzata) e PTH, dopo eventuale replezione dei depositi di vitamina D, perché l'ipovitaminosi D può mascherare il quadro biochimico di IPP, impedendo l'aumento della calcemia oltre il *range* di riferimento, e quindi la corretta diagnosi.
2. I pazienti dovrebbero essere valutati per la diagnosi possibilmente in assenza di eventi acuti intercorrenti e considerando l'interferenza di terapie farmacologiche che possano modificare i parametri biochimici della diagnosi.
3. Nei pazienti con diagnosi di IPP in età giovanile, e quindi a maggior rischio di forme ereditarie, potrebbe essere utile uno *screening* nei familiari di primo grado.
4. La localizzazione con tecniche di diagnostica per immagini non costituisce un requisito per la diagnosi.
5. L'assenza di localizzazione non è una controindicazione alla terapia chirurgica.
6. Non esiste un'indicazione di *routine* a eseguire ago-aspirato delle paratiroidi.
7. È sempre opportuna la replezione di vitamina D e un normale introito alimentare di calcio, soprattutto in fase pre-operatoria nei pazienti candidati a chirurgia, per evitare la sindrome dell'"osso affamato" e in generale per migliorare la gravità del quadro biochimico, in particolare PTH e marcatori di *turn-over* osseo.
8. La paratiroidectomia è sempre appropriata in assenza di controindicazioni, tenendo conto delle comorbilità e dell'aspettativa di vita del paziente.

9. Nel paziente candidato a chirurgia l'intervento di paratiroidectomia non deve essere eseguito in un centro chirurgico a basso volume di attività (definibile come un numero di paratiroidectomie inferiore a 15/anno).
10. Nel paziente portatore di condizioni ad alto rischio di insuccesso chirurgico (re-intervento, sospetto coinvolgimento multi-ghiandolare, diagnosi pre-operatoria di localizzazione incerta o assente, ectopia), l'intervento deve essere eseguito da chirurghi esperti e con alti volumi di attività (definibili come superiori a 40 paratiroidectomie/anno).
11. Il dosaggio intra-operatorio del PTH è utile per valutare la radicalità della resezione chirurgica in caso di intervento con esplorazione focale o uni-laterale, in presenza di localizzazione pre-operatoria con risultati solo parzialmente positivi o contrastanti; è obbligatoria in caso di re-intervento per IPP persistente o recidivo.
12. Il *follow-up* post-operatorio nel paziente con diagnosi istologica di adenoma paratiroideo singolo, considerato in remissione sulla base della normalizzazione dei valori di calcemia corretta per albumina e PTH, può essere sospeso dopo 5 anni. Nel caso di diagnosi istologica di adenoma atipico, è più prudente mantenere inizialmente un *follow-up* laboratoristico più ravvicinato e allungare il controllo nel tempo.
13. Nel paziente con diagnosi istologica di iperplasia delle paratiroidi o coinvolgimento multi-ghiandolare o sottoposto a paratiroidectomia in giovane età (≤ 50 anni), il *follow-up* annuale dei livelli di calcemia corretta per albumina e fosfatemia dovrebbe essere prolungato *sine die*.
14. Al paziente che per qualsiasi motivo non è stato sottoposto a paratiroidectomia e particolarmente a quello che rifiuta l'intervento, devono essere chiaramente spiegate le possibili complicanze della malattia e le potenziali difficoltà a ottenere un adeguato controllo della malattia e delle sue complicanze con la sola terapia farmacologica.
15. Nel paziente che per qualsiasi motivo non è stato sottoposto a paratiroidectomia, è necessario lo stretto *follow-up sine die* dei parametri di monitoraggio della malattia e delle complicanze con valutazione:
 - annuale dei livelli di calcemia totale corretta per albumina, fosfatemia ed escrezione urinaria di calcio nelle 24 h;
 - biennale della densità minerale ossea mediante DXA e della comparsa di fratture da fragilità, anche vertebrali asintomatiche;
 - annuale della funzione renale;

- annuale della comparsa o peggioramento clinico della nefrolitiasi, con esecuzione di ecografia in relazione al rischio di base e alle modifiche del quadro clinico e laboratoristico.

16. Valutare l'utilizzo di:

- cinacalcet se calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio;
- anti-riassorbitivi seguendo le indicazioni della nota AIFA 79;
- citrati se presenza di calcolosi calcica o uratica;
- tiazidico eventualmente se escrezione urinaria di calcio superiore alla norma, associato ad adeguata idratazione ed eventuale correzione della sodiuria, con monitoraggio della calcemia.

7. METODOLOGIA

Questa sezione riporta in dettaglio i metodi e il processo seguito per la revisione della letteratura per rispondere al quesito clinico identificato dal *Panel* e per lo sviluppo delle raccomandazioni. I metodi utilizzati seguono il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità, versione febbraio 2019 (1). I contenuti della LG sono stati riportati in accordo alla checklist AGREE (*The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*) (2).

7.1. Sviluppo del quesito clinico

In base alle indicazioni del Comitato Tecnico-Scientifico, il *panel* ha elaborato una prima versione del quesito clinico relativo al trattamento dei pazienti con IPP. A seguito di una discussione, via *web*, tra il *Panel*, il CTS e il gruppo ERT, il quesito clinico è stato rielaborato nella versione finale utilizzando l'approccio PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e sono stati definiti i criteri di inclusione ed esclusione (si veda [Appendice 1](#)).

7.2. Prioritizzazione degli esiti

Nel corso della definizione del quesito clinico è stato chiesto al *Panel* di identificare gli esiti clinici ritenuti rilevanti. Successivamente, è stato richiesto al *Panel* di esprimere un giudizio di importanza degli esiti, considerando una scala da 1 a 9:

- 1-3 punti: esiti poco rilevanti,
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti definiti critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e nella formulazione delle raccomandazioni.

7.3. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda [Appendice 1](#)), è stata condotta la ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL e *Web of Science*:

- fino al 30 agosto 2022 al fine di individuare studi (revisioni Sistematiche – RS –, studi clinici randomizzati controllati – RCT) sull'efficacia e sicurezza della paratiroidectomia (PTX) rispetto a nessun intervento chirurgico di PTX: sorveglianza attiva/attesa con o senza terapia farmacologica: vitamina D (colecalfiferolo, calcifediolo), cinacalcet, bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, clodronato), denosumab, diuretici tiazidici (indapamide, idroclorotiazide, clortalidone) (si veda [Appendice 2](#));
- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati fino all'8 agosto 2022, sui valori e le preferenze da parte dei pazienti, la fattibilità e accettabilità degli interventi in esame, l'impatto sull'equità e l'uso delle risorse.

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. In [Appendice 2](#) sono riportati i dettagli di ogni strategia.

Ulteriori studi sono stati ricercati nei riferimenti bibliografici degli studi rilevanti reperiti attraverso le banche dati elettroniche.

I *record* ottenuti dalla ricerca bibliografica sono stati selezionati sulla base di titolo e *abstract*. Degli articoli potenzialmente rilevanti sono stati recuperati il testo in *extenso* e valutata l'eleggibilità in base ai criteri di inclusione ed esclusione riportati in [Appendice 1](#).

Per ogni articolo ritenuto pertinente sono stati estratti i dati relativi al disegno di studio, alle caratteristiche della popolazione in studio, alle caratteristiche dei trattamenti, agli esiti studiati e i risultati.

Dove possibile, i dati sono stati combinati in un'analisi statistica (metanalisi) e presentati come *forest plot*. Se non disponibili, i risultati sono stati sintetizzati in modo narrativo.

I dati dicotomici sono stati sintetizzati con il rischio relativo (RR) e l'incertezza nei risultati è stata espressa con l'intervallo di confidenza al 95% (IC). I dati continui sono stati analizzati utilizzando la differenza media (MD) con i relativi IC al 95%; laddove negli studi inclusi sono state utilizzate scale diverse per misurare lo stesso esito, è stata utilizzata la differenza media standardizzata (SMD) con intervalli di confidenza del 95%. Nell'interpretazione dei valori, SMD è stato considerato "piccolo" se < 0.20 , "moderato" se $0.20-0.50$, "sostanziale" se $0.50-0.80$ e "grande" se > 0.80 .

Due componenti dell'ERT, in maniera indipendente, hanno valutato il rischio di distorsione (*bias*) nei singoli studi inclusi, utilizzando lo strumento della Cochrane per revisioni sistematiche degli interventi (3), che

consente di esprimere un giudizio di rischio alto, basso o non chiaro per i seguenti aspetti: *sequence generation; allocation concealment; blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessor; incomplete outcome data; selective reporting*. È stata creata una tabella "Rischio di distorsione" per gli studi inclusi, che indica le prestazioni dello studio in ciascuno dei domini di cui sopra. Per ciascun dominio è stato assegnato un giudizio sul rischio di distorsione in termini di basso, alto o poco chiaro (4).

7.4. Valutazione della qualità delle prove

La valutazione della certezza delle prove è stata eseguita con la metodologia sviluppata dal gruppo di lavoro *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* (5).

Per ogni esito ritenuto critico è stata valutata la qualità delle prove utilizzando i criteri GRADE (5,6). I risultati della valutazione sono stati riportati in tabelle di sintesi "*Summary of findings*" (SoF) e, in maniera più dettagliata, in tabelle delle evidenze GRADE rispetto alle seguenti dimensioni: disegno di studio, rischi di *bias* degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

Al termine della valutazione la qualità/certezza delle prove può risultare:

- alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

7.5. Sviluppo delle raccomandazioni

In occasione di diversi incontri via *web*, il gruppo ERT e l'esperto di analisi economiche hanno presentato al *Panel*:

- la lista e le caratteristiche degli studi identificati, la lista degli studi esclusi, insieme ai motivi di esclusione;
- l'*Evidence to Decision (EtD) framework*, uno strumento utile per la formulazione delle raccomandazioni dove, per ogni confronto, sono state riportate delle tabelle di sintesi SoF con i risultati delle metanalisi (se

possibili) e i risultati della valutazione complessiva delle prove. Nell'EtD è stata inoltre riportata una sintesi dei risultati degli studi che hanno valutato i valori e le preferenze del paziente, l'accettabilità e la fattibilità del trattamento in esame, l'impatto sull'equità;

- il *report* sull'analisi economica sui trattamenti considerati nel quesito clinico.

Sulla base delle prove disponibili, della valutazione del rapporto benefici/rischi, della qualità complessiva delle prove, delle preferenze e valori espressi dal paziente durante le riunioni e dell'uso delle risorse, il *Panel* ha proposto una bozza delle raccomandazioni, esprimendo un giudizio sulla forza delle raccomandazioni tramite votazione ([Appendice 13.1](#)), integrate con eventuali giustificazioni a supporto e priorità per la ricerca. Il testo delle raccomandazioni è stato discusso tra i membri del *Panel* attraverso un metodo informale, fino al raggiungimento di una versione finale condivisa.

La raccomandazione si distingue in “forte” o “debole” (o condizionata), in cui la direzionalità a favore o contro l'uso del trattamento viene stabilita sulla base del bilancio tra gli effetti positivi (o benefici) e negativi (o dannosi) dell'intervento stesso.

La tabella seguente illustra le implicazioni delle raccomandazioni.

Forza della raccomandazione	Forte	Debole o condizionata
Per i clinici	La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire la raccomandazione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni).	Si devono considerare in modo completo e attento i valori e le preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta. Gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi ma c'è ancora rilevante incertezza.
Per i pazienti	La quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte agisce diversamente.	Una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato, ma una buona percentuale agisce diversamente.

<p>Per i ricercatori</p>	<p>La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In alcune occasioni una raccomandazione forte può essere basata anche su prove con certezza bassa o molto bassa. In questi casi ulteriori studi potrebbero fornire informazioni importanti e modificare la raccomandazione.</p>	<p>La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della “condizionalità” della raccomandazione.</p>
---------------------------------	---	--

In caso di assenza di studi di confronto diretto fra le opzioni terapeutiche o in mancanza di sufficienti prove a supporto, il *Panel* ha formulato delle “Indicazioni per la buona pratica clinica” sulla base dell’esperienza clinica dei membri del *Panel* e di un loro elevato grado di consenso e tenendo in considerazione le preferenze del paziente, gli esiti attesi dei trattamenti, la accessibilità alle risorse e l’impatto sui LEA.

7.6. Revisione esterna

Una bozza della LG è stata inviata a un gruppo multi-disciplinare di esperti per un’approfondita revisione. I revisori esterni hanno fatto pervenire le proprie osservazioni in merito al contenuto e all’interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni. La finalità della revisione esterna è stata migliorare la qualità della LG, implementandone anche la chiarezza espositiva. I revisori hanno espresso giudizi sintetici, correzioni di parti del documento con critiche e suggerimenti. Dopo ulteriore valutazione da parte del *Panel*, le osservazioni degli esperti sono state integrate nel testo finale o respinte motivatamente (motivazioni dettagliate in [Appendice 13.4](#)).

7.7. Aggiornamento

Le raccomandazioni contenute nella presente LG hanno validità per un massimo di tre anni dalla data di pubblicazione. Al termine dei tre anni, il gruppo di produzione della LG effettuerà una revisione sistematica

della letteratura per verificare la disponibilità di nuove evidenze che possano influenzare la forza e la direzione delle raccomandazioni. Sarà responsabilità del CTS dell'AME ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

7.8. Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Febbraio 2019 (https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/08/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf).
2. The Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation. (<https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2016/02/AGREE-Reporting-Checklist-2016.pdf>).
3. Higgins JP, Green S (Editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration. [2011](#).
4. Higgins JP AD, Sterne JA (Editors) on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0 (updated June 2017). Cochrane [2017](#).
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [2008, 336: 924-6](#).
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [2011; 64: 383-94](#).

8. ANALISI DELLA LETTERATURA

QUESITO CLINICO: Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?

SELEZIONE DEGLI STUDI E RISULTATI

Efficacia e sicurezza

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di Revisioni Sistematiche (RS). Tale processo di selezione ha portato all'identificazione di sei RS pertinenti al quesito clinico (1-6) ([Appendice 3](#)).

In generale, le RS sono risultate di qualità metodologica bassa o molto bassa, eccetto per la RS condotta da Ye et al 2022, che è stata giudicata di alta qualità ([Appendice 7](#)).

Sulla base della pertinenza, della strategia di ricerca più recente e aggiornata e della qualità metodologica, è stata quindi selezionata la RS di Ye (1).

La revisione ha incluso 6 studi RCT, corrispondenti a 12 pubblicazioni (7-18), che hanno confrontato l'intervento chirurgico di PTX rispetto al non effettuare la PTX ovvero rispetto a un periodo di osservazione/sorveglianza attiva/attesa con o senza terapia farmacologia, in una popolazione di soggetti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di IPP sporadico lieve asintomatico (escluso iperparatiroidismo normocalcemico).

Un aggiornamento della ricerca ha portato all'identificazione di 4 ulteriori RCT, non inclusi in Ye 2022, rispondenti al quesito clinico: Talpos 2000 (19), pubblicazione secondaria di Rao 2004 (13), e Pretorius 2022 (20), che è la più recente pubblicazione dello studio "SIPH", e due pubblicazioni dello studio condotto da Pepe et al (21,22).

Nelle Appendici 3-9 sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, le RS escluse e i motivi di esclusione, le caratteristiche e la valutazione della qualità metodologica delle RS e degli RCT inclusi.

Descrizione degli RCT inclusi nella RS e di quelli identificati tramite aggiornamento della ricerca

Per l'analisi dei dati sono state considerate 15 pubblicazioni (7,9-22).

Dei 15 RCT identificati, sei lavori si riferiscono allo stesso RCT (SIPH study: 14-18, 20) e riportano esiti e/o

follow-up differenti.

I lavori di Rao et al, 2004 (13) e Talpos et al, 2000 (19) si riferiscono allo stesso studio, così come i lavori di Morris et al, 2010 (11) e Perrier et al, 2009 (12), con *follow-up* differenti, e così come Pepe et al, 2013 (21) e Pepe et al, 2018 (22).

I restanti tre lavori sono pubblicazioni di studi indipendenti (7,9,10).

Gli studi sono stati condotti in Italia (9,21,22), Stati Uniti (11,12,13,19), Svezia (7) e Danimarca (10). Lo studio SIPH - *Scandinavian Investigation of Primary Hyperparathyroidism* - è uno studio multicentrico, condotto in Svezia (4 centri coinvolti), Danimarca (1 centro coinvolto) e Norvegia (3 centri coinvolti).

I soggetti inclusi negli studi sono stati arruolati tra il 1994 (13) e il 2005 (studio SIPH e 9). L'età della popolazione studiata varia nel range compreso tra 45 e 80 anni.

I pazienti considerati negli studi inclusi appartengono alla popolazione affetta da forme lievi e asintomatiche di IPP con ipercalcemia, con esclusione delle forme normocalcemiche, e da forme di IPP sporadico clinicamente florido.

Il *follow-up* degli studi è risultato in un *range* compreso tra i 3 mesi (10) e i 10 anni (SIPH *Trial*).

Nessuno studio ha valutato il trattamento farmacologico come specifico comparatore rispetto all'intervento di PTX ma, quando riportato e definito, era parte integrante del periodo di sorveglianza attiva/osservazione/attesa dell'intervento chirurgico.

In linea con quanto definito nei criteri di inclusione, sono stati estratti i dati per i seguenti esiti con il più lungo *follow-up* disponibile:

1. risoluzione dei sintomi e segni sistemici;
2. complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e paralisi del nervo ricorrente;
3. qualità complessiva della vita;
4. mortalità.

Nelle Appendici 6, 8 e 9, sono riportate le caratteristiche delle RS e degli RCT inclusi e la valutazione del rischio di *bias* degli RCT primari inclusi.

Per gli esiti considerati critici e importanti dal *Panel*, sono state riportate le sintesi statistiche (*Forest plot*,

[Appendice 11](#)) e le tabelle di evidenza GRADE ([Appendice 10](#)).

I risultati sono riportati e sintetizzati nell'*EtD framework* (a seguire).

Bibliografia

1. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, et al. The efficacy and safety of medical and surgical therapy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2351-72](#).
2. Anagnostis P, Vaitis K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies. *J Endocrinol Invest* [2021, 44: 1127-37](#).
3. Horiuchi K, Yoshida Y, Okamoto T. Effects of surgery on the patient-reported outcomes of primary hyperparathyroidism patients with mild hypercalcemia without classic symptoms: a systematic review of the literature. *Surg Today* [2020, 50: 650-6](#).
4. Zhang L, Liu X, Li H. Long-term skeletal outcomes of primary hyperparathyroidism patients after treatment with parathyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* [2018, 50: 242-9](#).
5. Singh Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* [2016, 27: 3395-407](#).
6. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, et al. Quality of life after surgery or surveillance for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [2015, 94: e931](#).
7. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, et al. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. *Surgery* [2004, 136: 1281-8](#).
8. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, et al. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* [2002, 132: 1126-32](#).

9. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 3114-21.](#)
10. Ejlsmark-Svensson, Lars Rolighed, Lars Rejnmark, Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3223-32.](#)
11. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, et al. Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial. *Ann Surg* [2010, 251: 832-7.](#)
12. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* [2009, 146: 1116-22.](#)
13. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 5415-22.](#)
14. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 1687-92.](#)
15. Lundstam K, Heck A, Godang K, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res* [2017, 32: 1907-14.](#)
16. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1359-67.](#)
17. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2011, 74: 174-80.](#)
18. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J*

Bone Miner Res [2021, 36: 3-11](#).

19. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* [2000, 128: 1013-20](#).
20. Pretorius M, Lundstam K, Heck A, et al. Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. *Ann Intern Med* [2022, 175: 812-9](#).
21. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 255-61](#).
22. Pepe J, Cipriani C, Curione M, et al. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. *Eur J Endocrinol* [2018, 179: 117-24](#).

Evidence to Decision Framework.

QUESITO CLINICO: Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?

POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (≥ 18 anni) (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di IPP (escluse forme familiari e genetiche e carcinomi), sia forme clinicamente floride che lievi (escluso iperparatiroidismo normocalcemico).
INTERVENTO:	Paratiroidectomia (escludere paratiroidectomia nell'iperparatiroidismo secondario e terziario).
CONFRONTO:	Nessun intervento (sorveglianza/attesa) con o senza terapia farmacologica: vitamina D (colecalfiferolo, calcifediolo); cinacalcet; bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, clodronato) o denosumab; diuretici tiazidici (indapamide, idroclorotiazide, clortalidone).
ESITI PRINCIPALI:	<ol style="list-style-type: none">1. Risoluzione dei sintomi e segni sistemici: ipercalcemia, cura dell'iperparatiroidismo (valori di calcemia e PTH adeguati a 6 mesi), urolitiasi, ipercalciuria, danno renale, osteoporosi, fratture, alterazioni cardio-vascolari (ipertensione arteriosa, calcificazioni valvolari, aritmie, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia coronarica), alterazioni neuro-psichiche (alterazioni del tono dell'umore: depressione/ansia, alterazione della funzione cognitiva).2. Qualità complessiva della vita (disagio relazionale e lavorativo, percezione del proprio aspetto, auto-stima, necessità di aderenza terapeutica, ansia da sintomi locali e generali, assenza dal lavoro) (SF36).3. Decesso.4. Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e lesioni nervi laringei.

TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica valutate con la <i>checklist</i> AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità.
SETTING:	Qualsiasi <i>setting</i>
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ● Sì 	<p>L'iperparatiroidismo primario (IPP) è una patologia endocrina caratterizzata dall'aumento del livello sierico di paratormone (PTH) e solitamente da ipercalcemia (1,2).</p> <p>Mentre nel passato questa patologia era per lo più sintomatica alla diagnosi e associata a grave compromissione degli organi, oggi nella maggior parte dei casi (tra il 70 e l'80%) risulta caratterizzata da assenza di sintomi (1,3,4) grazie alla maggiore attenzione alla medicina preventiva e alla maggiore frequenza di esecuzione di test biochimici di <i>screening</i> che favoriscono la diagnosi precoce di malattia (5,6).</p>	<p>In considerazione della prevalenza ed incidenza della patologia, dell'interesse della letteratura</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 	<p>Nella maggior parte dei casi (80%) l'IPP è dovuto alla presenza di un adenoma singolo (1,2).</p> <p>L'iperparatiroidismo è la terza patologia endocrina più diffusa, dopo il diabete e le tireopatie (1). Dati epidemiologici provenienti da studi condotti in Europa e negli Stati Uniti indicano che l'incidenza varia da 16 a 21.6 casi per 100mila persone-anno (7,8). Anche le stime di prevalenza risultano molto variabili: da meno di 1/1000 fino a 8.6/1000 (5,7-10).</p> <p>L'IPP viene più spesso riscontrato nei soggetti di sesso femminile, con un rapporto femmina/maschio nel <i>range</i> compreso tra 2:1 a 4:1 (5,8,11).</p> <p>Inoltre, la prevalenza di IPP sembrerebbe maggiore all'aumentare dell'età (1,5,8) e nei soggetti afro-americani, sia di sesso femminile che maschile (circa 1.5–2 volte maggiore rispetto ai soggetti di etnia caucasica) (5).</p> <p>Poiché le paratiroidi hanno un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'equilibrio calcio-fosforico (1), le manifestazioni cliniche del IPP riguardano soprattutto lo scheletro, con un rischio aumentato di patologia osteoporotica e fratture, e i reni, con il rischio di nefrolitiasi, nefrocalcosi o compromissione della funzione renale. Inoltre, si possono associare alterazioni cardio-vascolari, con possibile aumento della mortalità relativa, e modificazioni delle funzioni neuro-psichiche e cognitive (stanchezza, alterazioni del tono dell'umore come depressione e ansia). (4,12). Una delle possibili conseguenze è la percezione di ridotta qualità della vita (13). Il IPP grave si associa anche ad aumento della mortalità.</p> <p>Il trattamento chirurgico è considerato l'unico curativo per l'IPP (11,14). In accordo con le linee guida del 2022,</p>	<p>internazionale e dell'impatto della patologia sul sistema sanitario nazionale, si ritiene che il problema sia una priorità (e pertanto si scrive la LG).</p>
---	---	---

derivanti dal *Fourth International Workshop* per la gestione delle persone con IPP asintomatico, l'intervento è raccomandato nel caso in cui vi siano sintomi correlati a ipercalcemia o eventuali complicanze (14). Nel caso di persone asintomatiche o con una forma di IPP lieve, la chirurgia è indicata se vengono soddisfatti i criteri di eleggibilità per l'intervento chirurgico di paratiroidectomia (14).

Un'alternativa all'intervento chirurgico, qualora questo sia controindicato o rifiutato dal paziente o per vari altri motivi non venga preso in considerazione, può essere la terapia conservativa (o sorveglianza attiva) (14).

Tra i trattamenti farmacologici che al momento vengono utilizzati maggiormente per il controllo e la prevenzione delle complicanze da IPP vi sono i calcio-mimetici (tra cui il cinacalcet) e i farmaci anti-riassorbitivi (tra cui bisfosfonati, modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni e denosumab) (15).

Bibliografia

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* [2009, 374: 145-58.](#)
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* [2016, 2: 16033.](#)
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* [2018, 391: 168-78.](#)
4. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99:](#)

[3580-94.](#)

5. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1122-9.](#)
6. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone* [2015, 73: 1-7.](#)
7. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* [2006, 21: 171-7.](#)
8. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2009, 71: 485-93.](#)
9. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* [2013, 154: 1232-7.](#)
10. Lundgren E, Ridefelt P, Akerström G, et al. Parathyroid tissue in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism recruited by health screening. *World J Surg* [1996, 20: 727-34.](#)
11. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* [2018, 14: 115-25.](#)
12. Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Clin*

	<p>Densitom 2013, 16: 40-7.</p> <p>13. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 1687-92.</p> <p>14. Bilezikian JP, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. J Bone Min Res 2022, 37: 2293-314.</p> <p>15. Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018, 32: 821-35.</p>	
--	---	--

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so 	SUMMARY OF FINDINGS: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO					<p>Nessuno studio ha valutato il trattamento farmacologico come specifico comparatore dell'intervento di PTX ma, quando riportato e definito, era parte integrante del periodo di sorveglianza attiva/osservazione/attesa dell'intervento chirurgico.</p> <p>Nell'analisi degli effetti</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	
	Rischio senza intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Rischio con paratiroidectomia				
	Livelli medi di calcemia (mg/dL) (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up: 6 mesi-5 anni</i>	MD -1.02 (da -1.15 a -0.89)	-	213 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	

<p>Livelli medi di PTH (pg/mL) (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni (Lundstam 2015)</p>		<p>MD -40.54 (da -59.35 a -21.7)</p>	<p>-</p>	<p>213 (3 RCT)^{1,2,3}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</p>	<p>desiderabili attesi il <i>panel</i> ha ritenuto che la riduzione della calcemia dopo l'intervento (sia come dato numerico continuo, da 1.15 a 0.89 mg/dL rispetto al basale, sia come dato dicotomico di normalizzazione) oltre a essere significativa statisticamente rispetto alla sola sorveglianza, abbia una <i>magnitudo</i> grande. Anche la riduzione dei valori medi di</p>
<p>Livelli medi di PTH (pg/mL) (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-10 anni (Perrier 2022)</p>		<p>MD -41.65 (da -62.5 a -20.79)</p>	<p>-</p>	<p>190 (3 RCT)^{1,2,4}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,d}</p>	
<p>Risoluzione dei parametri biochimici (normalizzazione calcemia nel post-trattamento); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni</p>	<p>0 eventi/183 pazienti (0%)</p>	<p>178 eventi/179 pazienti (99.4%)</p>	<p>RR 55.12 (16.17-187.89)</p>	<p>362 (5 RCT)^{1,2,3,5,6}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{e,f}</p>	

<p>Risoluzione dei parametri biochimici (normalizzazione calcemia nel post-trattamento); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni (+ Pepe 2018)</p>	<p>0 eventi/196 pazienti (0%)</p>	<p>191 eventi/192 pazienti (99.4%)</p>	<p>RR 48.88 (15.98-149.53)</p>	<p>386 (6 RCT)^{1,2,3,5,6,11}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{e*,f}</p>	<p>paratormone (riduzione di 62.5-20.79 pg/mL) è stata considerata “grande”. La qualità di questa evidenza è “molto bassa”, ma il <i>panel</i> ritiene che questo possa essere dovuto alla presenza di iperparatiroidismo secondario a ipocalcemia post-chirurgica per remineralizzazione ossea o a mancata guarigione, piuttosto che a recidiva. Tutti questi risultati originano da <i>follow-up</i></p>
<p>Fratture vertebrali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>:1-5 anni (SIPH trial: Lundstam 2015)</p>	<p>74 per 1000</p>	<p>13 per 1000 (1-110)</p>	<p>RR 0.18 (0.02-1.48)</p>	<p>156 (2 RCT)^{3,6}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{g,h}</p>	
<p>Fratture vertebrali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>:1-10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)</p>	<p>90 per 1000</p>	<p>80 per 1000 (31-203)</p>	<p>RR 0.89 (0.35-2.26)</p>	<p>176 (2 RCT)^{4,6}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{g,h}</p>	
<p>Fratture non vertebrali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>:1-5 anni</p>	<p>48 per 1000</p>	<p>39 per 1000 (9-166)</p>	<p>RR 0.81 (0.19-3.44)</p>	<p>159 (2 RCT)^{3,5}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{g,h,i}</p>	

	Fratture periferiche; <i>Follow-up</i> : 10 anni	177 per 1000	158 per 1000 (83-298)	RR 0.89 (0.47-1.68)	191 (1 RCT) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{h,j,k}	<p>brevi.</p> <p>Il <i>panel</i> ritiene che i dati sulle fratture (riduzione non significativa) originino da evidenze di qualità molto bassa, per cui vengono considerati poco affidabili.</p> <p>Per quanto riguarda la BMD, sono stati separati i valori del 1/3 distale del radio e dell'avambraccio, perché nello studio di Rao veniva usata QDR-2000. Il <i>panel</i> sottolinea che i dati sul miglioramento a livello</p>
	BMD avambraccio in pazienti asintomatici (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1 anno		MD -1.47 (da -10.13 a +7.19)	-	53 (1 RCT) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^{k,l,m}	
	BMD colonna lombare in pazienti asintomatici (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-5 anni		MD +4.82 (da +2.55 a +7.09)	-	258 (4 RCT) ^{1,5,6,7}	⊕⊕○○ Bassa ^{b,n}	

<p>BMD collo femorale in pazienti asintomatici (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i>: 1-5 anni</p>		<p>MD +3.18 (da -0.95 a +7.31)</p>	<p>-</p>	<p>208 (3 RCT)^{1,5,7}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{m,o}</p>	<p>femorale sono positivi e significativi. Tale dato è ritenuto particolarmente importante, perché deriva da un breve <i>follow-up</i> (1-5 anni).</p>
<p>BMD femore totale in pazienti asintomatici (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i>: 1 anno</p>		<p>MD +4.41 (da +2.62 a +6.2)</p>	<p>-</p>	<p>103 (2 RCT)^{5,6}</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{b,p}</p>	<p>Anche la BMD vertebrale da questa analisi risulta migliorata. Il <i>panel</i> ritiene la</p>
<p>BMD 1/3 distale del radio in pazienti asintomatici (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i>: 1 -5 anni</p>		<p>MD +0.28 (da -1.25 a +1.8)</p>	<p>-</p>	<p>136 (2 RCT)^{6,7}</p>	<p>⊕○○○ Molto bassa^{g,m}</p>	<p>riduzione della calciuria, nonostante la sua mancata normalizzazione, sia rilevante. Tale dato è peraltro atteso, poiché secondo alcuni autori si</p>

Calcoli renali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i> : 1-5 anni (SIPH trial: Lundstam 2015)	24 per 1000	13 per 1000 (2-73)	RR 0.55 (0.10-3.10)	248 (3 RCT) ^{3,5,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{h,q}	<p>può instaurare iperparatiroidismo terziario.</p> <p>Anche il miglioramento della QoL risulta rilevante anche se non significativo.</p> <p>Malgrado ci sia variabilità rispetto ai risultati dei vari esiti di beneficio, la <i>magnitudo</i> viene votata “grande”, guidata dagli esiti più significativi dal punto di vista clinico perché direttamente correlati alla guarigione di</p>
Calcoli renali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i> : 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)	47 per 1000	18 per 1000 (5-68)	RR 0.39 (0.11-1.45)	294 (3 RCT) ^{4,5,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{h,q}	
Escrezione di calcio urinario nelle 24 ore (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1 anno		MD -135.2 (da -188.69 a -81.71)	-	50 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{b,k,r}	
Tasso stimato di filtrazione glomerulare (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-5 anni		MD -5.52 (da -112.75 a +101.71)	-	195 (2 RCT) ^{1,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,w}	

	Insufficienza renale; <i>Follow-up</i> : 1 anno	0 per 1000	0 per 1000 (0-0)	RR 0.00 (da -0.07 a + 0.07)	53 (1 RCT) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^{h,k,s}	malattia (livelli di calcemia e PTH e normalizzazione della calcemia).
	QoL in pazienti asintomatici: vitalità (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +6.42 (da -1.93 a +14.77)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,q,t}	
	QoL in pazienti asintomatici: dolore fisico (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +7.04 (da -10.22 a +24.31)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,p,u}	
	QoL in pazienti asintomatici: funzionamento emotivo (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +3.8 (da -7.1 a +14.7)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,p}	

QoL in pazienti asintomatici: percezione generale della salute (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +5.88 (da -2.15 a +13.91)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,p}
QoL in pazienti asintomatici: salute mentale (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +4.38 (da -0.34 a +9.1)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,p}
QoL in pazienti asintomatici: funzione fisica (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +0.34 (da -4.56 a +5.24)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,p}
QoL in pazienti asintomatici: funzione sociale (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-10 anni		MD +6.51 (da +1.04 a +11.98)	-	225 (3 RCT) ^{5,6,8}	⊕⊕○○ Bassa ^{b,p}

	Alterazioni CV: pressione arteriosa sistolica (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up: 3 mesi-5 anni</i>		MD +3.11 (da -0.37 a +6.6)	-	214 (2 RCT) ^{3,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,v}	
	Alterazioni CV: pressione arteriosa diastolica (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up: 3 mesi-5 anni</i>		MD +2.02 (da +0.06 a +3.98)	-	214 (2 RCT) ^{3,9}	⊕⊕○○ Bassa ^{b,v}	
	Alterazioni CV: indice di massa ventricolare sinistra (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up: 1-2 anni</i>		MD -8.04 (da -17.99 a +1.91)	-	99 (2 RCT) ^{1,10}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,w}	

Alterazioni CV: frazione di eiezione (differenze medie – MD – dal basale); <i>Follow-up</i> : 1-2 anni		MD -2.45 (da -5.75 a +0.85)	-	99 (2 RCT) ^{1,10}	⊕○○○ Molto bassa ^{m,w}
Eventi CV; <i>Follow-up</i> : 10 anni (Pretorius 2022)	104 per 1000	105 per 1000 (46-242)	RR 1.01 (0.44-2.32)	191 (1 RCT) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{h,k,x}
Alterazioni CV: aritmie; <i>Follow-up</i> : 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)	42 per 1000	32 per 1000 (7-137)	RR 0.76 (0.17-3.30)	191 (1 RCT) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{h,k,x}
Malattia coronarica; <i>Follow-up</i> : 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)	63 per 1000	42 per 1000 (13-144)	RR 0.67 (0.20-2.31)	191 (1 RCT) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{h,k,x}
<p>Legenda: CV = cardio-vascolare</p> <p>Spiegazioni</p> <p>a. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 2 per “<i>allocation concealment</i>”, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”,</p>					

	<p>2 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 1 a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>b. Abbassato di 1 livello per imprecisione, poiché vi è un basso numero di partecipanti (< 400).</p> <p>c. Abbassato di 1 livello per inconsistenza, poiché $I^2 = 74\%$.</p> <p>d. Abbassato di 1 livello per inconsistenza poiché $I^2 = 76\%$.</p> <p>e. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 5 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 4 per “<i>allocation concealment</i>”, 4 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 3 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 1 a rischio non chiaro e 4 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>f. Abbassato di 1 livello per imprecisione per numero di eventi basso (< 300) e bassa numerosità campionaria (campione teorico ottimale (OIS) non raggiunto) e intervalli di confidenza molto ampi.</p> <p>g. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 1 per “<i>allocation concealment</i>”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 1 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 2 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>h. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di eventi molto basso (< 50) e bassa numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto ($RR = 1$).</p> <p>i. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 1 per “<i>allocation concealment</i>”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 2 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 2 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p>	
--	---	--

	<p>j. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, perché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>k. Non applicabile per presenza di 1 solo studio nell'analisi.</p> <p>l. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, perché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, “<i>allocation concealment</i>”, “<i>performance bias</i>” e “<i>detection bias</i>” e ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>m. Abbassato di 2 livelli per imprecisione, poiché vi è un numero molto basso di partecipanti (< 400) e gli intervalli confidenza sono molto ampi e non significativi.</p> <p>n. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 4 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 3 per “<i>allocation concealment</i>”, 3 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 3 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 1 a rischio non chiaro e 3 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>o. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, 2 per “<i>allocation concealment</i>”, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 3 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 1 a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>p. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, “<i>allocation concealment</i>”, “<i>performance bias</i>”, 1 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 2 ad</p>	
--	--	--

	<p>alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>q. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>” e “<i>allocation concealment</i>”, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di “<i>performance bias</i>”, 2 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 3 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>r. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, “<i>allocation concealment</i>”, “<i>performance bias</i>” e “<i>detection bias</i>” e “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>s. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per “<i>random sequence generation</i>”, “<i>allocation concealment</i>”, “<i>performance bias</i>” e “<i>detection bias</i>” e alto rischio di “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>t. Abbassato di 1 livello per inconsistenza poiché $I^2 = 50\%$.</p> <p>u. Abbassato di 1 livello per inconsistenza poiché $I^2 = 82\%$.</p> <p>v. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>” e 1 per “<i>allocation concealment</i>”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di “<i>performance bias</i>”, 2 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 2 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>w. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>” e 1 per “<i>allocation concealment</i>”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>performance bias</i>”, 2 a rischio non chiaro per “<i>detection bias</i>”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>x. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione non chiaro per “<i>random sequence generation</i>” e “<i>detection bias</i>” e ad alto</p>	
--	--	--

	rischio per “ <i>performance bias</i> ” e “ <i>selective reporting</i> ”.	
	<p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, et al. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. <i>Surgery</i> 2004, 136: 1281-8. 2. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, et al. Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial. <i>Ann Surg</i> 2010, 251: 832-7. & Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. <i>Surgery</i> 2009, 146: 1116-22. 3. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2015, 100: 1359-67. 4. Pretorius M, Lundstam K, et al. Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. <i>Ann Intern Med</i> 2022, 175: 812-9. 5. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2004, 89: 5415-22. & Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. <i>Surgery</i> 2000, 128: 1013-20. 6. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: 	

	<p>a prospective, randomized clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007, 92: 3114-21.</p> <p>7. Lundstam K, Heck A, Godang K, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). <i>J Bone Miner Res</i> 2017, 32: 1907-14.</p> <p>8. Pretorius M, Lundstam K, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). <i>J Bone Miner Res</i> 2021, 36: 3-11.</p> <p>9. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2019, 104: 3223-32.</p> <p>10. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2011, 74: 174-80.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	SUMMARY OF FINDINGS: POSSIBILI EVENTI AVVERSI					<p>Il dato sulla mortalità non è significativo e derivato da un unico studio su pochi pazienti. Inoltre, è noto che l'IPP non trattato ha un maggior rischio di mortalità (Wermers RA, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. Am J Med 1998, 104: 115-22.)</p>	
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (IC 95%)		Esiti	N° dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio senza intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Rischio con paratiroidectomia					
	Mortalità; <i>Follow-up: 5 anni</i> (SIPH trial: Lundstam 2015)	11 per 1000	21 per 1000 (2-226)	RR 1.98 (0.18-21.46)	191 (1 RCT) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	

Mortalità; <i>Follow-up</i> : 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)	73 per 1000	84 per 1000 (32-223)	RR 1.15 (0.44-3.06)	191 (1 RCT) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Le complicanze (paralisi del nervo ricorrente e corde vocali, ipoparatiroidismo cronico a 6-12mesi) sembrano irrilevanti ma è da notare che tutti i dati provengono da centri di riferimento.
Mortalità; <i>Follow-up</i> oltre il termine dello studio (registrazione dati): 15.3 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)	208 per 1000	252 per 1000 (150-425)	RR 1.21 (0.72-2.04)	191 (1 RCT) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	

	<p>a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di eventi molto basso (< 50) e bassa numerosità campionaria (campione teorico ottimale (OIS) non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto (RR = 1).</p> <p>b. Non applicabile per presenza di 1 solo studio nell'analisi.</p> <p>c. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per “<i>random sequence generation</i>” e “<i>detection bias</i>” e ad alto rischio per “<i>performance bias</i>” e “<i>selective reporting</i>”.</p> <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2015, 100: 1359-67. 2. Pretorius M, Lundstam K, Heck A, et al. Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. Ann Intern Med 2022, 175: 812-9. 	<p>Il <i>panel</i> vota come “piccoli” gli effetti indesiderabili della paratiroidectomia.</p>
--	--	--

Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e paralisi nervo ricorrente

Lesione nervo ricorrente e paralisi corde vocali

Uno studio ([Ambrogini 2007](#)) riporta come non sia stata registrata alcuna complicanza chirurgica, ivi inclusa la disfunzione del nervo laringeo.

Uno studio ([Pretorius 2022](#)) non ha registrato alcun evento avverso nel breve o nel lungo termine in seguito all'intervento di PTX e nessun paziente ha avuto paralisi delle corde vocali.

Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente)

Uno studio ([Almqvist 2004](#)) ha riportato che nessun paziente ha avuto un'ipocalcemia tale da richiedere la supplementazione con calcio o vitamina D, così come nello studio condotto da [Ambrogini 2007](#).

Uno studio ([Pretorius 2022](#)) non ha registrato alcun evento avverso nel breve o nel lungo termine in seguito all'intervento di PTX e nessun paziente ha sviluppato ipoparatiroidismo.

Nella RS condotta da [Ye 2022](#) è stata fatta una revisione degli **studi osservazionali** per la valutazione della frequenza di eventi avversi nel periodo post-chirurgico.

Complicanze post-operatorie precoci includono l'ipocalcemia e l'ematoma:

1. l'incidenza dell'ematoma dopo la PTX è estremamente bassa, nell'ordine dello 0.3%;

2. l'ipocalcemia post-operatoria è molto variabile (dal 5% al 47%), generalmente transitoria e gestita con supplementazione di calcio in ambito ambulatoriale.

Complicanze a lungo termine sono rare: lesioni del nervo laringeo ricorrente (< 1%) (1) e ipoparatiroidismo permanente (da 0% a 3.6%) (2,3). Ancor più rare sono altre complicanze: infezione, disfunzione del nervo laringeo superiore e pseudo-gotta.

Bibliografia

1. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab [2014; 99: 3595-606](#).
2. Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. Am Surg [2004, 70: 114-9](#), discussion 119-120.
3. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, et al. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. World J Surg [2007, 31: 2075-80](#).
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. JAMA Surg [2016, 151: 959-68](#).

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa○ Bassa○ Moderata○ Alta○ Nessuno studio incluso	<p>EFFETTI DESIDERABILI</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "bassa-molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi e pazienti inclusi e per errori nella conduzione degli studi che possono avere un impatto sui risultati e le conclusioni: nonostante, infatti, gli studi siano a disegno controllato randomizzato, molte informazioni sono mancanti o incerte. In pochi casi, invece, vi era una certa eterogeneità nella variabilità delle stime degli effetti tra gli i vari studi.</p> <p>EFFETTI INDESIDERABILI: mortalità</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), specie per il numero limitato di studi (1 solo RCT) e di pazienti inclusi e per errori nella conduzione degli studi.</p>	<p>La certezza delle prove è bassa ed in alcuni casi molto bassa. Poiché per i dati più importanti è bassa, si sceglie di votare in questo modo.</p>

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente incertezza importante o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza importante o 	<p>Dalla ricerca bibliografica della letteratura è stato individuato un solo studio osservazionale prospettico, che ha incluso 146 soggetti con IPP sottoposti a intervento di PTX in una clinica di chirurgia generale del Michigan tra il 1994 e il 2000.</p> <p>Scopo dello studio era determinare le aspettative dei pazienti per gli esiti di tre procedure chirurgiche elettive (paratiroidectomia, ernia inguinale e colecistectomia), la misura in cui le aspettative dei pazienti per l'intervento chirurgico erano state soddisfatte, le ragioni delle aspettative non soddisfatte e i fattori che potrebbero predire al basale e a due mesi di <i>follow-up</i> le aspettative non soddisfatte.</p> <p>Risultati: le aspettative riportate più frequentemente tra i soggetti sottoposti a PTX erano l'aumento della capacità funzionale fisica, seguita da risoluzione/riduzione del dolore e del <i>discomfort</i>, ritorno della calcemia a livelli di normali, ritorno alla normalità, prevenzione delle complicanze legate ad alti livelli di calcio e miglioramento delle funzioni mentali. La maggior parte dei soggetti sottoposti a PTX hanno dichiarato che</p>	<p>Anche se l'unico studio reperito che riporta la soddisfazione dei pazienti rispetto alle aspettative pre-operatorie è stato effettuato dopo soli due mesi dall'intervento, è comunque da rilevare che la maggior parte dei pazienti erano già soddisfatti in termini di normalizzazione di calcemia, riduzione dei fattori di rischio e funzioni mentali. Il <i>panel</i> ritiene che siano necessari alcuni mesi perché i pazienti possano raggiungere il pieno beneficio dall'intervento e che le</p>

<p>variabilità</p>	<p>consideravano soddisfatte le aspettative. Le ragioni di coloro che riferivano aspettative non soddisfatte, includevano la mancanza di sollievo dai sintomi, le complicanze chirurgiche e i problemi legati al processo di cura. In generale, i pazienti sottoposti a PTX avevano maggiore probabilità di avere aspettative non soddisfatte rispetto a quelli sottoposti a intervento per ernia inguinale o colecistectomia.</p> <p>Conclusioni: I risultati dello studio suggeriscono come i soggetti sottoposti a PTX necessitino di una preparazione maggiore alla chirurgia, per meglio comprendere la procedura, le probabilità di guarigione e di sviluppo di complicanze legate all'intervento.</p> <p>Bibliografia</p> <p>1. Jones KR, Burney RE, Christy B. Patient expectations for surgery: are they being met? <i>Jt Comm J Qual Improv</i> 2000, 26: 349-60.</p>	<p>aspettative dei pazienti debbano essere guidate dal colloquio pre-operatorio medico-paziente, in cui deve essere chiaramente comunicato che il beneficio dell'intervento sarà evidente dopo alcuni mesi.</p> <p>Data la variabilità delle aspettative del paziente, della comunicazione medico-paziente, delle condizioni pre-esistenti dei pazienti e l'analisi di un solo studio, il <i>panel</i> vota per probabile importante incertezza o variabilità.</p>
--------------------	---	--

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confronto○ Non favorisce né il confronto né l'intervento○ Probabilmente favorisce l'intervento○ Favorisce l'intervento○ Varia○ Non so	<p>EFFETTI DESIDERABILI</p> <p>Complessivamente la certezza delle prove è "bassa-molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), a favore dell'intervento, per alcuni dati significativi:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ livelli medi di calcemia (differenze medie dal basale in mg/dL), dopo <i>follow-up</i> 6 mesi-5 anni: MD -1.02 (da -1.15 a -0.89), certezza delle prove bassa;▪ livelli medi di PTH (differenze medie dal basale in ng/mL):<ul style="list-style-type: none">○ <i>follow-up</i>: 6 mesi-5 anni: MD -40.54 (da -59.35 a -21.74);○ <i>follow-up</i>: 6 mesi-10 anni: MD -41.65 (da -62.5 a -20.79); <p>certezza delle prove molto bassa;</p> <ul style="list-style-type: none">▪ risoluzione dei parametri biochimici (calcemia nel post trattamento), dopo <i>follow-up</i> di 6 mesi-5 anni: RR 55.12 (da 16.17 a 187.89), certezza delle prove bassa;▪ BMD colonna lombare in pazienti asintomatici, dopo <i>follow-up</i> di 1-5 anni: MD 4.82 (2.55-7.09),	<p>Il bilancio degli effetti viene ritenuto a favore dell'intervento.</p>

	<p>certezza delle prove bassa;</p> <ul style="list-style-type: none">▪ BMD anche in pazienti asintomatici, dopo <i>follow-up</i> di 1 anno: MD 4.41 (2.62-6.2), certezza delle prove bassa;▪ escrezione di calcio urinario nelle 24 ore, dopo <i>follow-up</i> di 1 anno: MD -135.2 (da -188.69 a -81.71), certezza delle prove bassa. <p>EFFETTI INDESIDERABILI: decesso: complessivamente la certezza delle prove è " molto bassa" (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa), a sfavore dell'intervento di paratiroidectomia nei vari <i>follow-up</i> su dati non significativi.</p>	
--	---	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Costi molto elevati○ Costi moderati○ Costi e risparmi irrilevanti○ Risparmi moderati○ Risparmi elevati○ Varia○ Non so	<p>Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 12).</p> <p>Dall'analisi dei dati è emerso come l'assorbimento di risorse medio per paziente gestito mediante gli interventi oggetto di analisi sia pari a:</p> <ul style="list-style-type: none">• paratiroidectomia: € 4.639,63 (<i>range</i> € 4.414,01 – € 5.294,77);• interventi non chirurgici: € 1.841,29 (<i>range</i> € 1.314,33 – € 3.071,53);• monitoraggio: € 197,42 (<i>range</i>: € 197,42 – € 197,42).	<p>Si deve comunque considerare l'aspettativa di vita del paziente: chi non si opera non risolve l'iperparatiroidismo e necessita di controlli clinico-laboratoristici e terapie a lungo termine, oltre al rischio di andare incontro a complicanze.</p>

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Molto bassa○ Bassa○ Moderata○ Alta○ Nessuno studio incluso	<p>Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 12).</p> <p>La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano. Di conseguenza, nella presente analisi si è fatto ricorso a una survey che ha visto coinvolto un gruppo di clinici, al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli interventi qui trattati. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura scientifica.</p>	

Costo-efficacia

L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none">○ Favorisce il confronto○ Probabilmente favorisce il confronto○ Non favorisce né il confronto né l'intervento○ Probabilmente favorisce l'intervento○ Favorisce l'intervento○ Varia○ Non so	Si veda <i>report</i> di valutazione economica (appendice 12).	Non sono stati reperiti dati di letteratura da poter considerare rispetto a questa dimensione. Per quanto detto prima, comunque, l'intervento è verosimilmente costo-efficace.

Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	<p>La ricerca della letteratura ha identificato due studi osservazionali.</p> <p>Al-Qurayshi 2017 (rientra anche nella dimensione "Fattibilità"): studio trasversale su una popolazione con diagnosi di IPP, con l'obiettivo di esaminare le caratteristiche della popolazione e degli ospedali a rischio di essere gestiti da chirurghi a basso volume. In particolare, i fattori esaminati sono stati: età, sesso, etnia, reddito, tipo di assicurazione sanitaria, area geografica e tipologia di ospedale, relazione volume del chirurgo-esiti clinici. Lo studio ha analizzato 3503 schede di dimissione di soggetti adulti affetti da IPP e sottoposti a PTX nel periodo compreso tra il 2004 e il 2009, avvalendosi del database americano <i>Nationwide Inpatient Sample</i>. Il successo della PTX richiede un'esperienza avanzata del chirurgo.</p> <p>Risultati: il genere maschile, l'etnia latina e i pazienti con copertura sanitaria <i>Medicaid/Medicare</i> avevano maggiori probabilità di essere gestiti da chirurghi a basso volume ($p < 0.05$ ciascuno). I</p>	<p>In Italia sono disponibili e diffusi i centri in cui questa patologia è affrontata e curata. Il costo degli interventi è sostenuto dal sistema sanitario, la chirurgia permette di risolvere la patologia e pertanto riduce la necessità di accessi ospedalieri/ambulatoriali ed i costi</p>

	<p>chirurghi a basso volume avevano maggiori probabilità di operare in ospedali rurali (<i>Odds ratio</i> [OR] 3.99; IC95% 1.95-8.16; $p < 0.001$) o non universitari (OR 2.15; IC95% 1.42-3.27; $p < 0.001$). Gli interventi eseguiti da chirurghi a basso volume sono stati associati a maggior rischio di complicanze post-operatorie (OR 1.81; IC95% 1.11-2.97; $p = 0.018$) e a degenza ospedaliera > 2 giorni (OR 7.11; IC95% 3.75-13.45; $p < 0.001$).</p> <p>Conclusioni: esiste il rischio che alcune popolazioni, specie in relazione alle caratteristiche demografiche ed economiche, vengano gestite da chirurghi a basso volume.</p> <p>Jabiev, 2012: studio osservazionale che includeva due gruppi di soggetti con IPP sporadico, sottoposti a PTX tra il 2000 e il 2008, in un singolo centro nordamericano.</p> <p>Obiettivo dello studio era valutare le possibili diseguglianze nell'accesso alla PTX, ovvero studiare l'associazione tra la copertura assicurativa e alcune variabili cliniche. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: quelli sprovvisti di assicurazione ($n = 94$, calcemia 12.1 ± 1.6 mg/dL) e quelli provvisti di assicurazione privata e/o Medicare ($n = 399$, calcemia 11.8 ± 0.6 mg/dL).</p> <p>Risultati: al basale, nel gruppo di soggetti senza assicurazione vi era una maggioranza di persone afro-americane o latine rispetto al gruppo con assicurazione (92% vs 44%). I livelli di calcemia alla diagnosi erano associati con lo stato assicurativo: rispetto al gruppo con assicurazione, i soggetti sprovvisti di</p>	<p>di eventuali altre terapie che potrebbero rappresentare un problema soprattutto per le popolazioni svantaggiate dal punto di vista economico e culturale. Il <i>panel</i>, quindi, ritiene che l'intervento di paratiroidectomia probabilmente migliori l'equità.</p>
--	--	--

assicurazione avevano maggiore probabilità di avere livelli elevati di calcemia ($p = 0.011$) e di presentare crisi dovute all'ipercalcemia (OR 5.59; IC95% 1.45-21.51; $p = 0.012$). Non sono state rilevate altre differenze tra i due gruppi rispetto ad altri segni e sintomi e tempi operativi. Tuttavia, i soggetti non assicurati avevano meno probabilità di essere dimessi subito dopo l'intervento (60% vs 76%, $p = 0.02$) e di avere un *follow-up* post-operatorio più breve (15 vs 24 mesi, $p < 0.001$). La dimissione posticipata nel gruppo di soggetti non assicurati è stata attribuita alla mancanza di supporto sociale.

Bibliografia

1. Al-Qurayshi Z, Hauch A, Srivastav S, Kandil E. Ethnic and economic disparities effect on management of hyperparathyroidism. *Am J Surg.* [2017, 213: 1134-42.](#)
2. Jabiev AA, Lew JJ, Garb JL, et al. Primary hyperparathyroidism in the underinsured: a study of 493 patients. *Surgery* [2012, 151: 471-6.](#)

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali <i>stakeholders</i> ?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La ricerca della letteratura ha identificato 5 studi.</p> <p>QUALITÀ DELLA VITA</p> <p>Horiuchi 2020: revisione narrativa della letteratura, che ha valutato l'efficacia della PTX per il miglioramento di esiti clinici importanti per il paziente (<i>patient-reported outcomes</i>, PRO), come la qualità della vita (QoL). Sono stati considerati studi che hanno valutato gli esiti della PTX in pazienti affetti da IPP e ipercalcemia lieve (< 1.0 mg/dL sopra il limite superiore del <i>range</i> di normalità e assenza di sintomi classici).</p> <p>Risultati: lo studio ha identificato 5 revisioni sistematiche, 4 RCT e 6 studi osservazionali. Nessuna revisione sistematica ha riportato risultati rilevanti sulla QoL, mentre gli RCT hanno valutato la QoL con la scala SF-36, riportando miglioramenti significativi in funzionamento sociale, problemi emotivi, stato di salute generale, vitalità e salute mentale. Gli studi osservazionali consideravano gli esiti prima e dopo la PTX, fino a 24 mesi di <i>follow-up</i>: 4 hanno usato la scala SF-36 o la sua versione modificata, mentre gli altri due hanno utilizzato la scala 15D e la</p>	<p>Vengono analizzati diversi studi sulla QoL ed accettabilità da parte dei pazienti che riportano il miglioramento della QoL e l'accettabilità indipendentemente dall'età (Horiuchi 2020, Leong et al 2010, Blanchard et</p>

	<p>scala <i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i> (PROMIS).</p> <p>Conclusioni: in generale, i risultati derivanti dagli studi inclusi nella revisione suggeriscono che la PTX potrebbe essere associata a miglioramenti PRO, compresi quelli riguardanti la QoL.</p> <p>Leong 2010: <i>survey</i> condotta nel Regno Unito, da ottobre 2002 fino ai 4 anni successivi, per indagare la QoL in 29 pazienti affetti da IPP e sottoposti a intervento di PTX.</p> <p>Risultati: 24 pazienti (83% del campione: 19 donne e 5 uomini, età mediana 67 anni) hanno completato il questionario prima e dopo 6 mesi dall'intervento. I valori mediani di calcemia 2.81 mmol/L (IQR 2.68–2.96) e tutti i pazienti avevano un adenoma paratiroideo. Rispetto alla media nazionale, i punteggi mediani pre-operatori erano peggiori in tutti gli 8 domini. A 6 mesi dall'intervento, si sono registrati miglioramenti significativi in 6/8 domini ($p < 0.05$): funzionamento fisico e sociale, limitazioni del ruolo fisico ed emotivo, energia e salute mentale. Rispetto al valore pre-operatorio, anche i punteggi mediani di sintesi della componente fisica (PCS) e della componente mentale (MCS) sono migliorati significativamente dopo l'intervento: rispettivamente, PCS 28.16 vs 35.40 ($p = 0.03$) e MCS 41.50 vs 56.23 ($p = 0.005$). L'MCS post-operatorio era paragonabile a quello della media nazionale.</p> <p>Conclusioni: questo studio dimostra che la PTX migliora la QoL in una popolazione del Regno Unito affetta da IPP.</p>	<p>al 2014, Egan et al 2007, Politz 2007). Il <i>panel</i> pertanto vota che l'intervento è accettabile.</p>
--	---	--

QUALITÀ DELLA VITA IN SOGGETTI ANZIANI

Blanchard 2014: studio di coorte prospettico multi-centrico condotto in 4 ospedali francesi, che ha valutato la QoL tramite la scala SF-36, prima e dopo l'intervento di PTX (eseguito tra dicembre 2007 e giugno 2010) in 116 pazienti con IPP lieve (calcemia ≤ 11.4 mg/dL).

Risultati e conclusioni: lo studio ha dimostrato un **miglioramento della QoL dopo 1 anno dalla PTX**. Il miglioramento **più significativo** è stato ottenuto **nei pazienti di età < 70 anni e con calcemia ≥ 10.4 mg/dL**.

Egan, 2007: studio retrospettivo svolto tra marzo 2001 e giugno 2006, che valutava la QoL (attraverso il questionario SF-36) di 18 soggetti di età ≥ 80 anni (media 83 ± 1) affetti da IPP, con livello medio pre-operatorio di calcemia di 11 ± 0.1 mg/dL (*range* normale 8.5-10.2 mg/dL) e di PTH intatto di 149 ± 11 pg/mL (*range* normale 16-65 pg/mL), sottoposti a PTX in un centro medico universitario del Wisconsin. I questionari sono stati completati da 10 pazienti prima della chirurgia e poi dopo una settimana e un anno dalla chirurgia.

Risultati e conclusioni: è stato riscontrato un aumento dei valori del QoL dopo l'intervento di PTX (sebbene le differenze non fossero statisticamente significative). Sulla base dei risultati, gli autori concludono che **l'età avanzata non dovrebbe essere considerata una controindicazione al trattamento chirurgico**, anche alla luce del basso numero di complicanze e dell'alta percentuale di guarigione (calcemia < 10.2 mg/dL nel 98% dei casi a 6 mesi dalla PTX).

ACCETTABILITÀ IN SOGGETTI ANZIANI (> 80 anni)

Politz, 2007 (vale anche per la dimensione "Fattibilità"): **studio prospettico** condotto su 150 soggetti ≥ 80 anni, con diagnosi di IPP sporadico e sottoposti a intervento di PTX minimamente invasiva, nel periodo maggio 2003-luglio 2006. Tutti i soggetti hanno completato un questionario durante la fase pre-operatoria, riportando i segni e i sintomi più frequentemente associati al IPP. I risultati dei questionari sono stati confrontati tra popolazione maschile e femminile e con una popolazione simile di 2600 pazienti sottoposti a PTX minimamente invasiva durante lo stesso periodo, ma con età ≤ 79 anni. Per tutti i soggetti dello studio erano disponibili i dati di *follow-up* (durata media 15 ± 3.4 mesi).

Risultati: il 91% dei pazienti ha riportato di aver almeno due dei sintomi elencati nel questionario, mentre il 56% dei pazienti ha riportato almeno cinque sintomi. Fatica e ipertensione erano i disturbi più frequenti (62%), seguiti da problemi alla memoria o crampi agli arti (57% e 55%, rispettivamente). Le donne hanno riportato più sintomi rispetto agli uomini. Nel complesso, il numero di disturbi riportati dai soggetti di età ≥ 80 anni era simile a quello dei soggetti di età < 80 anni, ad esclusione dell'ipertensione, che si presentava maggiormente nella popolazione ≥ 80 anni (61.8% vs 45.6%, $p < 0.05$) e dei sintomi neuro-psichiatrici (quali disturbi del sonno, concentrazione diminuita, irritabilità) che si presentavano maggiormente nella popolazione < 80 anni, con una percentuale di 10-15% più alta. La guarigione è stata completa nel 99.3% dei casi. 148/150 soggetti partecipanti allo studio hanno tollerato la procedura senza andare incontro ad alcuna complicanza. Tutti i pazienti hanno ricevuto una

supplementazione di calcio orale immediatamente dopo la chirurgia.

Conclusioni: la PTX non dovrebbe essere limitata ai soggetti < 80 anni.

Bibliografia

1. Horiuchi K, Yoshida Y, Okamoto T. Effects of surgery on the patient-reported outcomes of primary hyperparathyroidism patients with mild hypercalcemia without classic symptoms: a systematic review of the literature. Surg Today [2020, 50: 650-6](#).
2. Leong KJ, Sam RC, Garnham AW. Health-related quality of life improvement following surgical treatment of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. Surgeon [2010, 8: 5-8](#).
3. Blanchard C, Mathonnet M, Sebag F, et al. Quality of life is modestly improved in older patients with mild primary hyperparathyroidism postoperatively: results of a prospective multicenter study. Ann Surg Oncol [2014, 21: 3534-40](#).
4. Egan KR, Adler JT, Olson JE, Chen H. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in octogenarians and nonagenarians: a risk-benefit analysis. J Surg Res [2007, 140: 194-8](#).
5. Politz D, Norman J. Hyperparathyroidism in patients over 80: clinical characteristics and their ability to undergo outpatient parathyroidectomy. Thyroid [2007, 17: 333-9](#).

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La ricerca della letteratura ha identificato 4 studi.</p> <p>FATTIBILITÀ DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19</p> <p>Alfadhli 2021: revisione narrativa della letteratura, che valuta la gestione farmacologica, come misura temporanea e alternativa alla PTX, durante il periodo pandemico da COVID-19 (periodo in cui visite e interventi erano sospesi), in pazienti affetti da IPP con ipercalcemia grave. Gli autori affermano l'importanza di un monitoraggio appropriato e un <i>follow-up</i> medico, sebbene a distanza, effettuato almeno fino alla risoluzione della pandemia.</p> <p>Risultati: la revisione evidenzia come cinacalcet sia il farmaco di scelta per controllare l'ipercalcemia, mentre il bisfosfonato o il denosumab sono i farmaci indicati per migliorare la BMD. La terapia combinata con cinacalcet + bisfosfonati o denosumab deve essere presa in considerazione quando si vogliono ottenere</p>	<p>Esistono le strutture chirurgiche specializzate diffuse sul territorio nazionale. Il <i>panel</i> pertanto vota che l'intervento è fattibile.</p>

	<p>contemporaneamente entrambi gli effetti (controllo della calcemia e miglioramento della BMD).</p> <p>Conclusioni: la gestione farmacologica del IPP e dell'ipercalcemia grave può rappresentare un'alternativa ragionevole alla chirurgia paratiroidea durante l'epidemia di COVID-19, da istituire fino al termine della pandemia (fintanto che l'intervento chirurgico non possa essere eseguito in completa sicurezza).</p> <p>FATTIBILITÀ DELL'INTERVENTO DI PTX NELLA POPOLAZIONE ANZIANA</p> <p>Huang 2017 (Inclusi pazienti con diagnosi di IPP e ipercalcemia): studio retrospettivo condotto da gennaio 2005 a giugno 2016 in un centro di Taiwan, che ha valutato 137 pazienti di età compresa tra 12 e 85 anni, sottoposti a PTX per IPP. Obiettivo dello studio era valutare la necessità, la fattibilità e la sicurezza dell'intervento di PTX nella gestione di pazienti con IPP lievemente sintomatico o asintomatico in base all'età: < 50 anni (n = 31) e ≥ 50 anni (n = 106). Sono stati analizzati i dati riguardanti i sintomi e le complicanze della PTX. I pazienti sono stati suddivisi in 3 livelli in relazione ai sintomi: maggiori (attribuibili a IPP), minori (non pienamente attribuibili o rapportati alla malattia, non specifici, vaghi o associati ad altra condizione coesistente), o asintomatici.</p> <p>Risultati: nel gruppo di soggetti con età < 50 anni, il 16.1% ha avuto sintomi maggiori vs il 22.6% nel gruppo di soggetti con età ≥ 50 anni (p = 0.44). Non sono emerse differenze significative nei livelli di PTH tra i due</p>	
--	---	--

	<p>gruppi a 3 mesi dalla PTX. Non ci sono stati casi di mortalità a 30 giorni o complicanze a breve termine. La media dei giorni di degenza dopo la PTX era di 2.9 ± 1.2 vs 4.1 ± 4.7 giorni per < 50 e ≥ 50 anni, rispettivamente. Tra i soggetti ≥ 50 anni, 4 pazienti hanno avuto bisogno di assistenza nell'unità di terapia intensiva. I decessi durante il periodo di <i>follow-up</i> (durata media 2.6 anni per < 50 anni vs 2.8 anni per ≥ 50 anni) non erano direttamente correlati con la PTX. I pazienti di età ≥ 50 anni avevano un rischio maggiore (5.6% vs 3.2%) di sviluppare nuovi sintomi, di avere progressione di malattia ($p = 0.05$) o di sviluppare complicanze severe durante il periodo di sorveglianza, indipendentemente dal fatto che la chirurgia fosse indicata o meno alla diagnosi.</p> <p>Conclusioni: nei pazienti anziani, il trattamento chirurgico del IPP è sicuro e fattibile, con risultati comparabili a quelli dei pazienti più giovani, e aiuta a prevenire lo sviluppo o la progressione dei sintomi e delle complicanze. Pertanto, la PTX dovrebbe essere il trattamento raccomandato e dovrebbe essere eseguita il più presto possibile, indipendentemente dall'età e dai sintomi iniziali.</p> <p>FATTIBILITÀ, DIAGNOSI E GESTIONE DEI PAZIENTI CON IPP SECONDO LE LG</p> <p>Munoz Torres 2012 (Includono anche forme di normocalcemia): studio retrospettivo condotto tra maggio e ottobre 2009, che ha coinvolto tutti i reparti di endocrinologia degli ospedali spagnoli attraverso la</p>	
--	---	--

	<p>somministrazione di un questionario <i>online</i>. Obiettivo della <i>survey</i> era indagare la conoscenza delle LG sulla gestione del IPP da parte degli endocrinologi e descrivere la pratica clinica in Spagna.</p> <p>Risultati: 99/131 reparti coinvolti (76%) hanno completato il questionario. La maggior parte degli endocrinologi (60.2%) effettuava la diagnosi di IPP basandosi sui livelli elevati di calcemia e PTH. A circa il 60% dei pazienti con nuova diagnosi di IPP è stato consigliato un intervento di PTX. I criteri più rilevanti per considerare la PTX in soggetti asintomatici erano: Ca \geq 2.87 mmol/L (con 2.62 mmol/L considerato come valore alto del limite di normalità, 78.8% dei centri), T-score \leq -2.5 SD in qualsiasi sito (90.9%), età < 50 anni (79.8%) e GFR < 60 mL/min/1.73 m² (81.8%). Tra i trattamenti farmacologici considerati nel caso di soggetti in cui la PTX era sconsigliata, i calcio-mimetici sono stati considerati i più efficaci per ridurre i livelli di Ca e PTH (86.8% dei centri), seguiti dai bisfosfonati (6.1%). Il 7.1% dei centri ha riportato che non vi era evidenza di efficacia dei trattamenti. I calcio-mimetici, quindi, risultavano utilizzati come prima linea di trattamento nel 69.4% dei casi per i soggetti in cui la chirurgia era controindicata, seguiti dal trattamento con bisfosfonati nel 27.6%. I rimanenti centri (2.0%) non utilizzavano nessun tipo di trattamento farmacologico. La PTX minimamente invasiva era usata nel 42.4% dei centri. Tuttavia, solo il 26.3% dei centri riteneva di avere evidenze sufficienti per poter raccomandare questo tipo di chirurgia a tutti i pazienti. In relazione all'intervento chirurgico, il maggior vantaggio percepito era il basso rischio chirurgico (53.5% degli endocrinologi), mentre l'effetto indesiderabile più rilevante era l'alta percentuale di recidiva o persistenza (57.6%) di malattia.</p>	
--	--	--

	<p>Conclusioni: gli autori concludono che in generale la conoscenza e l'aderenza alle più recenti linee guide risulta alta.</p> <p>Naples 2020: studio retrospettivo condotto su tutti i soggetti sottoposti a PTX per IPP sporadico ipercalcemico nel 2013 alla Cleveland Clinic, negli Stati Uniti. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare l'impatto delle LG in relazione al tempo che intercorre tra la rilevazione dell'ipercalcemia e l'intervento di PTX. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: rispondenti e non rispondenti ai criteri delle LG secondo il <i>Third International Workshop</i> (età < 50 anni, calcemia > 11.5 mg/dL, eGFR < 60 mL/min/1.73m² e T-score ≤ -2.5 in un sito). Gli autori hanno inoltre aggiunto tra i criteri l'anamnesi positiva per nefrolitiasi e la calciuria > 400 mg/die.</p> <p>Risultati: 137/196 soggetti inclusi (70%) rispondevano ai criteri delle LG per l'indicazione alla PTX. Il tempo intercorso tra l'iniziale ipercalcemia e la chirurgia era di 3.9 ± 0.3 anni per il gruppo che rispettava i criteri per essere sottoposti al trattamento vs 3.8 ± 0.5 anni per il gruppo che non aveva l'indicazione all'intervento chirurgico (p = 0.87). È stato ottenuto un valore di PTH dopo una media di 1.8 ± 0.2 anni dalla rilevazione dell'ipercalcemia nel primo gruppo vs 1.8 ± 0.4 anni nel secondo gruppo (p = 0.96). Il tempo intercorso tra l'ipercalcemia iniziale e la chirurgia era minore nei pazienti con > 1 criterio presente nelle LG rispetto a quelli con 1 solo criterio (2.7 ± 0.4 vs 4.8 ± 0.4 anni, p < 0.001). La metà di pazienti che rispondevano ai criteri delle LG sono stati trattati per un periodo più prolungato rispetto ai pazienti che non rispondevano ai criteri delle LG.</p>	
--	---	--

	<p>I pazienti con età < 50 anni (n = 27, 14%) sono stati sottoposti a chirurgia prima degli altri (2.3 ± 0.7 vs 4.1 ± 0.3 anni, $p = 0.01$). Il tempo medio intercorso dal rilevamento iniziale dell'ipercalcemia alla diagnosi era di 1.8 ± 0.6 anni per i pazienti < 50 anni vs 3.3 ± 0.2 anni per i pazienti ≥ 50 anni ($p = 0.03$). Il tempo intercorso dalla diagnosi di ipercalcemia alla chirurgia era inferiore nei pazienti con valori di calcio > 11.5 mg/dL (n = 22, 11%) vs quelli con valori di calcio ≤ 11.5 mg/dL (2.3 ± 0.7 vs 4.1 ± 0.3 anni, $p = 0.03$). Il tempo intercorso dall'iniziale diagnosi di IPP alla chirurgia è stato di 1.1 ± 0.6 anni per pazienti con calcemia > 11.5 mg/dL vs 2.3 ± 0.2 anni per i pazienti con calcemia ≤ 11.5 mg/dL ($p = 0.06$). Nefrolitiasi, osteoporosi, eGFR e calciuria non hanno avuto impatto sul tempo intercorso.</p> <p>Conclusioni: tra il momento della diagnosi e l'intervento chirurgico sono trascorsi anche anni, anche per coloro che rispondevano sin da subito ai criteri di eleggibilità per la PTX, secondo le LG. In generale, sembra che le LG abbiano migliorato la diagnosi e il processo di gestione dei soggetti che rispondevano ai criteri di età e ai valori di calcio. Al contrario di quanto originariamente ipotizzato, la maggior parte dei pazienti senza osteoporosi è stata sottoposta alla chirurgia con tempistiche simili.</p> <p>Bibliografia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alfadhli EM. Management of primary hyperparathyroidism with severe hypercalcemia during the COVID-19 pandemic. Clin Ther 2021, 43: 711-9. 	
--	---	--

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Politz D, Norman J. Hyperparathyroidism in patients over 80: clinical characteristics and their ability to undergo outpatient parathyroidectomy. <i>Thyroid</i> 2007, 17: 333-9. 3. Huang DK, Chou FF, Chi SY, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism: a single-center experience. <i>Asian J Surg</i> 2018, 41: 377-83. 4. Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes Garcia R, et al; Calcium Study Group. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. <i>J Endocrinol Invest</i> 2012, 35: 957-63. 5. Naples R, Shin JJ, Berber E, et al. Recognition of primary hyperparathyroidism: delayed time course from hypercalcemia to surgery. <i>Surgery</i> 2020, 167: 358-64. 	
--	--	--

Riassunto dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Variano	Non lo so
CERTEZZA DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			

	GIUDIZI						
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né l'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Risparmi elevati	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO-EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non favorisce né il confronto né il trattamento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentata	Aumentata	Varia	Non lo so

	GIUDIZI						
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non lo so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata per l'intervento o per il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
○	○	○	○	○

Conclusioni

Raccomandazione
<p>Nel soggetto adulto/anziano (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario sporadico sintomatico oppure nel paziente con almeno uno dei seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • calcemia > 1 mg/dL rispetto ai limiti superiori della norma del laboratorio,

- escrezione urinaria di calcio > 4 mg/kg/die,
- osteoporosi rilevata con densitometria eseguita in uno qualunque dei tre siti abitualmente indagati (rachide lombare, femore e radio) e/o frattura da fragilità,
- riduzione della funzione renale (GFR < 60 mL/min),
- nefrolitiasi clinica o silente,
- età ≤ 50 anni,

il panel raccomanda l'intervento di paratiroidectomia rispetto a una strategia di sorveglianza o alla terapia farmacologica.

Nota. Nei soggetti in cui non sono soddisfatti i criteri per la chirurgia o che per qualsiasi altro motivo non sono stati sottoposti a paratiroidectomia, **il panel suggerisce** il monitoraggio e trattamento delle eventuali comorbilità/complicanze (ossee, renali, cardio-vascolari, ecc) con provvedimenti *ad hoc*.

Raccomandazioni per la ricerca

Studi futuri: su QoL, funzione renale, fratture valutate attraverso la morfometria.

Giustificazione

Considerazioni per i sottogruppi

Considerazioni per l'implementazione

9. APPENDICI DELLA LG

Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione

QUESITO CLINICO: Quale è la gestione clinica più appropriata (efficace e sicura) nei pazienti con iperparatiroidismo primario sporadico?

Popolazione: soggetti adulti (≥ 18 anni) (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di iperparatiroidismo primario (escluse forme familiari e genetiche e carcinomi), sia forme floride clinicamente che lievi (escluso iperparatiroidismo normocalcemico).

Intervento: paratiroidectomia (verranno esclusi gli interventi di paratiroidectomia nell'iperparatiroidismo secondario e terziario)

Confronto: nessun intervento (sorveglianza/attesa) con o senza terapia farmacologica:

- vitamina D (colecalfiferolo, calcifediolo);
- cinacalcet;
- bisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, clodronato) o denosumab;
- diuretici tiazidici (indapamide, idroclorotiazide, clortalidone).

Esiti

1. Risoluzione dei sintomi e segni sistemici: ipercalcemia, cura dell'iperparatiroidismo (valori di calcemia e PTH adeguati a 6 mesi), urolitiasi, ipercalciuria, danno renale, osteoporosi, fratture, alterazioni cardiovascolari (ipertensione arteriosa, calcificazioni valvolari, aritmie, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia coronarica), alterazioni neuro-psichiche (alterazioni del tono dell'umore: depressione/ansia; alterazione della funzione cognitiva)
2. Qualità complessiva della vita (disagio relazionale e lavorativo, percezione del proprio aspetto, auto-stima,

necessità di aderenza terapeutica, ansia da sintomi locali e generali, assenza da lavoro) (SF36)

3. Mortalità
4. Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e paralisi nervo ricorrente

Tipo di studi. Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati e osservazionali. Se non disponibili, sono stati ricercati studi randomizzati controllati e studi osservazionali. In caso di più revisioni rilevanti per lo stesso quesito clinico, è stata selezionata la revisione con qualità metodologica più alta sulla base dei risultati della valutazione condotta con la *checklist* AMSTAR 2.

Appendice 2 - Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

EFFICACIA E SICUREZZA

Cochrane Library (issue 8, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Primary] this term only
- #2 (primary near/4 hyperparathyroid*):ti,ab,kw
- #3 MeSH descriptor: [Parathyroid Neoplasms] this term only
- #4 (parathyroid near/4 (adenoma* or hyperplasia* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Parathyroidectomy] this term only
- #7 parathyroidectom*:ti,ab,kw
- #8 (parathyroid* near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab
- #9 ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab
- #10 #6 OR #7 OR #8 OR #9
- #11 #5 AND #10 in Cochrane Reviews
- #12 #5 AND #10 in Trials

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 fino al 30 agosto 2022>

- 1 Hyperparathyroidism, Primary/
- 2 (primary adj3 hyperparathyroid*).tw.
- 3 Parathyroid Neoplasms/
- 4 (parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 Parathyroidectomy/
- 7 parathyroidectom*.tw.
- 8 (parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.

- 9 ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.
- 10 6 or 7 or 8 or 9
- 11 5 and 10
- 12 randomized controlled trial.pt.
- 13 controlled clinical trial.pt.
- 14 random*.ab.
- 15 placebo.ab.
- 16 clinical trials as topic.sh.
- 17 random allocation.sh.
- 18 trial.ti.
- 19 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
- 20 exp animals/ not humans.sh.
- 21 19 not 20
- 22 11 and 21
- 23 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 24 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 25 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 26 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 27 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 28 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 29 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 30 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.
- 31 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-

medical technology assessment*).mp,hw.

32 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.

33 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.

34 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.

35 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.

36 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.

37 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36

38 11 and 37

39 22 or 38

Database: Embase <1974 fino a 30 agosto 2022>

1 *primary hyperparathyroidism/

2 (primary adj3 hyperparathyroid*).tw.

3 *parathyroid tumor/

4 (parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.

5 1 or 2 or 3 or 4

6 *parathyroidectomy/

7 parathyroidectom*.tw.

8 (parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.

9 ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).ti,ab.

10 6 or 7 or 8 or 9

11 5 and 10

12 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/

13 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.

- 14 12 or 13
- 15 11 and 14
- 16 "systematic review"/ or meta analysis/
- 17 "meta analysis (topic)"/
- 18 "systematic review (topic)"/
- 19 biomedical technology assessment/
- 20 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.
- 21 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.
- 22 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.
- 23 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.
- 24 (handsearch* or hand search*).ti,ab.
- 25 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.
- 26 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.
- 27 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.
- 28 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.
- 29 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.
- 30 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 31 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.
- 32 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.
- 33 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.
- 34 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
- 35 11 and 34
- 36 15 or 35

Web of Science

1. (primary NEAR/4 hyperparathyroid*)
2. TS=(parathyroidectom*) OR TS=((parathyroid* NEAR/6 (surgic* or resection or excision or exploration))
3. #2 AND #1
4. TS=(randomised OR randomized OR randomisation OR randomisation OR placebo* OR (random* NEAR/2 (allocat* OR assign*)) OR (blind* NEAR/2 (single OR double OR treble OR triple)))
5. #3 AND #4
6. TS=((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)) OR "meta-analysis")
7. #6 AND #3
8. #5 OR #7

CINAHL

- S1 (MH randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)) NOT ((MH animals+ OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human)
- S2 (MM "Parathyroid Neoplasms")
- S3 TX (primary N3 hyperparathyroid*)
- S4 TX (parathyroid N3 (adenoma* OR hyperplasia* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*))
- S5 S2 OR S3 OR S4
- S6 TX parathyroidectom*
- S7 TX (parathyroid* N6 (surger* OR surgic* OR resection OR excision OR exploration))
- S8 S6 OR S7
- S9 S5 AND S8
- S10S1 AND S9

DIMENSIONI DI ACCETTABILITÀ, FATTIBILITÀ, EQUITÀ, VALORI E PREFERENZE

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 fino all'8 agosto 2022>

- 1 Hyperparathyroidism, Primary/
- 2 (primary adj3 hyperparathyroid*).tw.
- 3 Parathyroid Neoplasms/
- 4 (parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 Parathyroidectomy/
- 7 parathyroidectom*.tw
- 8 (parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.
- 9 ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.
- 10 6 or 7 or 8 or 9
- 11 5 and 10
- 12 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.
- 13 *Attitude to Health/
- 14 *Patient Participation/
- 15 *Patient Preference/
- 16 (choice or choices).ti.
- 17 value*.ti.
- 18 health state values.ti,ab.
- 19 valuation*.ti.
- 20 expectation*.ti
- 21 attitude*.ti.
- 22 acceptab*.ti,ab.
- 23 point of view.ti,ab.
- 24 user* participation.ti,ab.

25 user* perspective*.ti,ab.

26 patient* perce*.ti,ab

27 user* perce*.ti,ab.

28 user view*.ti,ab.

29 qualitative research/
30 exp interviews as topic/
31 questionnaires/
32 narration/
33 health care surveys/
34 (qualitative\$ or interview\$ or focus group\$ or questionnaire\$ or narrative\$ or narration\$ or
survey\$).tw.

35 "critical interpretive syntheses*".tw.

36 (realist adj (review* or syntheses*)).tw.

37 (meta adj (method or triangulation)).tw.

38 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

39 ((thematic or framework) adj syntheses*).tw.

40 exp Patients/px

41 exp Family/px

42 Caregivers/px

43 ((patient\$ or parent\$ or famil\$ or relative\$ or carer\$ or caregiver\$ or care-giver\$ or inpatient\$ or in-
patient\$ or spous\$ or husband\$ or wife\$ or wive\$ or partner\$ or mother\$ or father\$ or sibling\$ or
sister\$ or brother\$) adj6 (experience\$ or belief\$ or stress\$ or emotion\$ or anx\$ or fear\$ or concern\$ or
uncertain\$ or unsure or thought\$ or feeling\$ or felt\$ or view\$ or opinion\$ or perception\$ or
perspective\$ or attitud\$ or satisfact\$ or know\$ or understand\$ or aware\$)).ti.

44 exp consumer satisfaction/
45 patient* report* outcome*.tw.

46 or/12-45

47 11 and 46

- 48 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.
- 49 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.)
- 50 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.
- 51 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.
- 52 Vulnerable populations/ or socioeconomic factors/ or poverty/ or social class/ or Healthcare Disparities/ or Health Status Disparities/ or Poverty areas/ or Urban population/
- 53 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.
- 54 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53
- 55 11 and 54
- 56 47 or 55

Embase <1974 fino all'8 agosto 2022>

- 1 *primary hyperparathyroidism/
- 2 (primary adj3 hyperparathyroid*).tw.
- 3 *parathyroid tumor/
- 4 (parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 *parathyroidectomy/
- 7 parathyroidectom*.tw.
- 8 (parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.
- 9 ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).ti,ab.
- 10 6 or 7 or 8 or 9
- 11 5 and 10

- 12 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.
- 13 *attitude to health/
- 14 *patient participation/
- 15 *patient preference/
- 16 (choice or choices).ti.
- 17 value*.ti.
- 18 health state values.ti,ab.
- 19 valuation*.ti.
- 20 expectation*.ti.
- 21 attitude*.ti,ab.
- 22 acceptab*.ti,ab.
- 23 point of view.ti,ab.
- 24 user* participation.ti,ab.
- 25 user* perspective*.ti,ab.
- 26 patient* perce*.ti,ab.
- 27 user* perce*.ti,ab.
- 28 user view*.ti,ab.
- 29 qualitative research/
- 30 exp interview/
- 31 questionnaire/
- 32 health care survey/
- 33 (qualitative\$ or interview\$ or focus group\$ or questionnaire\$ or narrative\$ or narration\$ or survey\$).tw.
- 34 (CERQUAL or CONQUAL).tw
- 35 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.
- 36 ((patient\$ or parent\$ or famil\$ or relative\$ or carer\$ or caregiver\$ or care-giver\$ or inpatient\$ or inpatient\$ or spous\$ or husband\$ or wife\$ or wive\$ or partner\$ or mother\$ or father\$ or sibling\$ or sister\$ or brother\$) adj6 (experience\$ or belief\$ or stress\$ or emotion\$ or anx\$ or fear\$ or concern\$ or

uncertain\$ or unsure or thought\$ or feeling\$ or felt\$ or view\$ or opinion\$ or perception\$ or perspective\$ or attitud\$ or satisfact\$ or know\$ or understand\$ or aware\$)).ti.

37 exp customer satisfaction/

38 patient* report* outcome*.tw.

39 or/12-38

40 11 and 39

41 (equit* or inequit* or inequalit* or disparit* or equality).tw.

42 (ethnic* or race or racial* or racis*).tw.

43 ((social* or socio-economic or socioeconomic or economic or structural or material) adj3 (advantage* or disadvantage* or exclude* or exclusion or include* or inclusion or status or position or gradient* or hierarch* or class* or determinant*)).tw.

44 (health adj3 (gap* or gradient* or hierarch*)).tw.

45 vulnerable population/

46 socioeconomics/

47 poverty/

48 social class/

49 health care disparity/

50 health disparity/

51 poverty/

52 (SES or SEP or sociodemographic* or socio-demographic* or income or wealth* or poverty or educational level or level of education or educational attainment or well educated or better educated or unemploy* or home owner* or tenure or affluen* or well off or better off or worse off).tw.

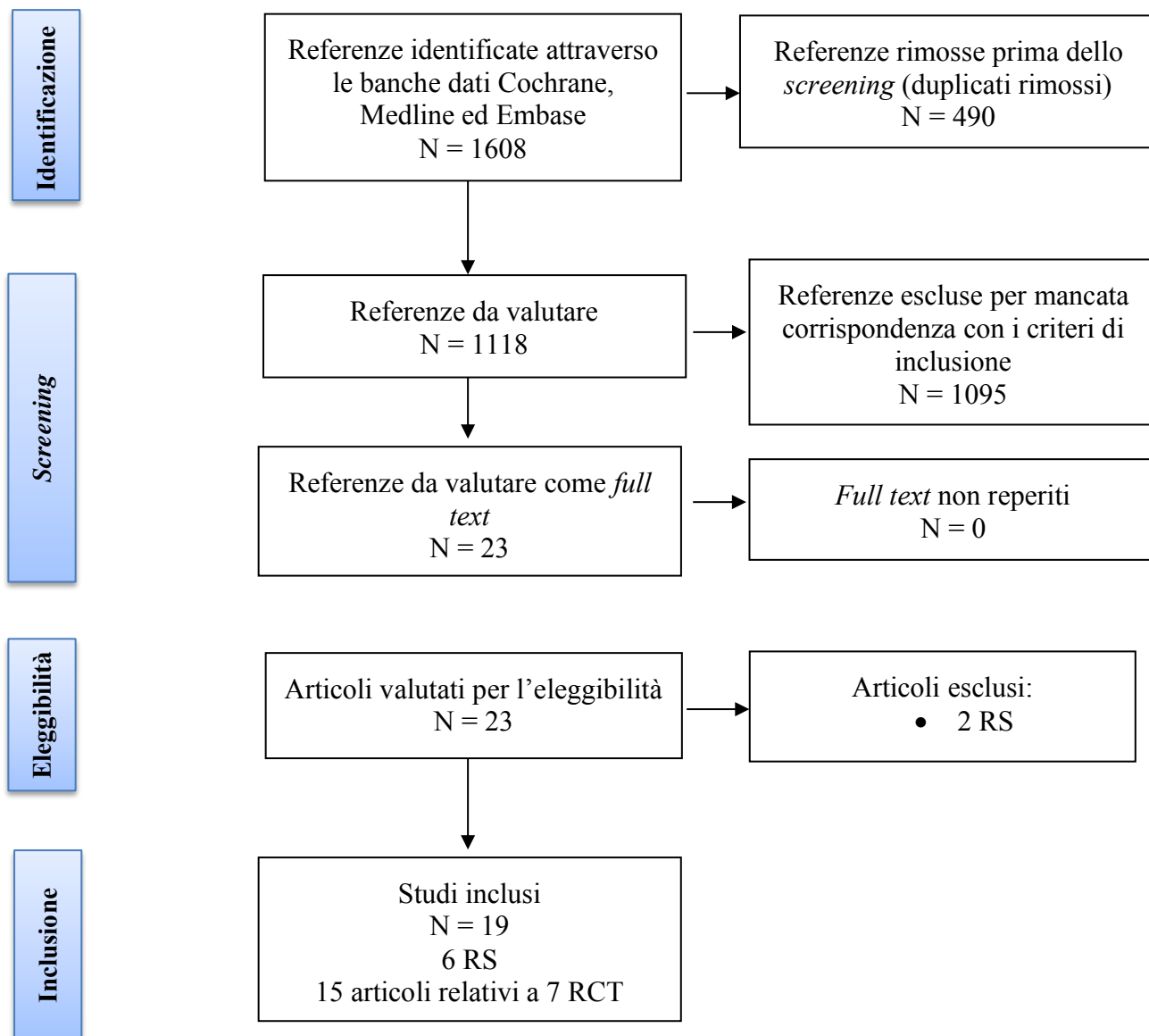
53 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52

54 11 and 53

55 40 or 54

Appendice 3 – Processo di selezione degli studi

Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA per la selezione delle revisioni sistematiche e degli RCT



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [2021, 372: n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).

Appendice 4. Studi esclusi

Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
Revisioni sistematiche	
1. Ng CH, Chin, YH, Tan MHQ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. <i>Endocr Connect</i> 2020, 9: 724-35 .	Non corrisponde al PICO di interesse: la RS mette a confronto la terapia medica (cinacalcet) vs il <i>placebo</i> .
2. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2010, 95: 1653-62 .	Non corrisponde al PICO di interesse: la RS studia gli effetti dell'intervento ma non confronta singolarmente l'intervento chirurgico di paratiroidectomia vs il controllo (attesa/terapia medica)

Appendice 5. Studi inclusi

Revisioni sistematiche
1. *Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, et al. The efficacy and safety of medical and surgical therapy in patients with primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Bone Miner Res</i> 2022, 37: 2351-72 . (*RS selezionata per l'estrazione dei dati sulla base della pertinenza, della più recente e aggiornata strategia di ricerca e della qualità metodologica)
2. Anagnostis P, Vaitis K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies. <i>J Endocrinol Invest</i> 2021, 44: 1127-37 .
3. Horiuchi K, Yoshida Y, Okamoto T. Effects of surgery on the patient-reported outcomes of primary hyperparathyroidism patients with mild hypercalcemia without classic symptoms: a systematic review of the literature. <i>Surg Today</i> 2020, 50: 650-6 .
4. Zhang L, Liu X, Li H. Long-term skeletal outcomes of primary hyperparathyroidism patients after treatment with parathyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. <i>Horm Metab Res</i> 2018, 50: 242-9 .
5. Singh Ospina N, Maraka S, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Comparative efficacy of parathyroidectomy and active surveillance in patients with mild primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. <i>Osteoporos Int</i> 2016, 27: 3395-407 .
6. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, et al. Quality of life after surgery or surveillance for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2015, 94: e931 .
RCT
1. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, et al. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. <i>Surgery</i> 2004, 136: 1281-8 .

<p>2. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007, 92: 3114-21.</p>
<p>3. Ejlsmark-Svensson, Lars Rolighed, Lars Rejnmark, Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2019, 104: 3223-32.</p>
<p>The SIPH-Study</p>
<p>4. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2007, 92: 1687-92.</p>
<p>5. Lundstam K, Heck A, Godang K, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). <i>J Bone Miner Res</i> 2017, 32: 1907-14.</p>
<p>6. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2015, 100: 1359-67.</p>
<p>7. Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2011, 74: 174-80.</p>
<p>8. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). <i>J Bone Miner Res</i> 2021, 36: 3-11.</p>
<p>9. Pretorius M, Lundstam K, Heck A, et al. Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. <i>Ann Intern Med</i> 2022, 175: 812-9.</p>
<p>10. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, et al. Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial. <i>Ann Surg</i> 2010, 251: 832-7.</p>

<p>11. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. <i>Surgery</i> 2009, 146: 1116-22.</p>
<p>12. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2004, 89: 5415-22.</p>
<p>13. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. <i>Surgery</i> 2000, 128: 1013-20; discussion 1020-1.</p>
<p>14. Pepe J, Curione M, Morelli S, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test. <i>Eur J Endocrinol</i> 2013, 169: 255-61.</p>
<p>15. Pepe J, Cipriani C, Curione M, et al. Reduction of arrhythmias in primary hyperparathyroidism, by parathyroidectomy, evaluated with 24-h ECG monitoring. <i>Eur J Endocrinol</i> 2018, 179: 117-24.</p>

Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate

Revisione Autore, anno pubblicazione (anno ultima ricerca)	Metanalisi (Sì/No)	Caratteristiche della popolazione in studio	Confronti considerati	Esiti considerati				Commenti
				Risoluzione dei sintomi e segni sistemici	Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e paralisi nervo ricorrente	Qualità complessiva della vita	Decesso	
*Ye 2022 (dicembre, 2020)	Sì	Iperparatiroidismo primario (IPP) lieve asintomatico	Chirurgia (PTX) vs non-PTX	x	x	x	x	*Selezionata per l'estrazione dei dati perché è la più recente e di migliore qualità metodologica
Anagnostis 2021	Sì	Soggetti con IPP lieve asintomatico, che non	Chirurgia vs non- PTX: sorveglianza	x		x		Non aggiornata alla più recente

(23 febbraio 2020)		soddisfano i criteri di selezione per l'indicazione alla chirurgia	attiva o trattamento medico					letteratura. RS di bassa qualità.
Horiuchi 2020 (luglio 2018)	No	IPP lieve	Chirurgia vs non-PTX: sorveglianza attiva (nessuna paratiroidectomia)	x		x		Non aggiornata alla più recente letteratura. Non effettuata meta-analisi. RS di qualità molto bassa.
Zhang 2018 (30 giugno 2017)	Sì	IPP lieve (età \geq 18 anni)	Chirurgia vs non-PTX (<i>follow-up</i> \geq 12 mesi)	x				Non aggiornata alla più recente letteratura. RS di qualità molto bassa.
Singh-Ospina 2016 (agosto)	Sì	IPP lieve, sulla base di valori di ipercalcemia (<	Chirurgia vs non-PTX: sorveglianza	x		x	x	Non aggiornata alla più recente

2015)		12 mg/dL), non complicato e a basso rischio di complicanze, con o senza sintomatologia	attiva (la raccomandazione per adeguata supplementazione di calcio e vitamina D è stata considerata come parte attiva della sorveglianza)					letteratura. RS di qualità molto bassa.
Cheng 2015 (dicembre 2014)	Sì	IPP lieve asintomatico	Chirurgia vs non-PTX: sorveglianza			x		Non aggiornata alla più recente letteratura. RS di qualità molto bassa.

Appendice 7 – Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2)

Studio	Item																Giudizio globale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Ye 2022	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	Sì	NA	Sì	Alta
Anagnostis 2021	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Prob sì	Sì	Prob sì	No	Sì	No	No	Sì	Prob sì	Prob sì	Bassa
Zhang 2017	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	Prob sì	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	Sì	Prob sì	Sì	Bassa
Cheng 2015	Sì	No	No	Sì	Prob sì	Sì	Prob sì	Sì	Sì	No	Sì	Prob sì	Prob sì	Prob sì	Sì	Sì	Bassa
Horiuchi 2020	Sì	No	No	Sì	No	No	No	Sì	No	No	NA	NA	No	No	No	Prob sì	Molto bassa
Singh-Ospina 2016	Sì	Prob sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	Molto bassa

AMSTAR checklist (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence [2020, 12: e1000206](#). Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

Appendice 8. Caratteristiche degli RCT inclusi

Studio e anno di pubblicazione (Paese)	Diagnosi Criteri di inclusione dei pazienti	Età (anni, media e DS o range)	Maschi	Calcemia basale (mg/dL)	PTH basale (ng/L)	Calciuri a basale (mg/24 ore)	Confronti	Terapia farmacologica concomitante	Follow-up	Esiti di interesse considerati
Almqvist 2004 (Svezia)	IPP lieve asintomatico Diagnosi: calcemia 2.55 - 2.95 mmol/L; PTH elevato (> 40 ng/L).	69±9	8%	10.5±0.44	79.7±2 9	258±121	PTX (n=25) vs no PTX/1 anno di attesa (n=25)	NR specifico confronto/ trattamento farmacologico Nessun paziente ha utilizzato farmaci per il metabolismo osseo. N. 2 soggetti in ciascun gruppo utilizzano estrogeni trans-dermici.	1 anno	Risoluzione dei sintomi e segni sistemici; complicanze croniche.

<p>Ambrogini 2007 (Italia)</p>	<p>IPP lieve asintomatico</p> <p>Diagnosi: incremento calcemia ionizzata (> 1.32 mmol/L) o calcemia corretta per albuminemia [> 10.2 mg/dL (2.55 mmol/L)], con PTH intatto aumentato (> 65 ng/L) o inappropriatamente normale.</p> <p>Eleggibilità: solo i pazienti che non avevano i criteri NIH per la chirurgia (1).</p> <p>Esclusione: forme familiari.</p>	<p>64.5±6.0</p>	<p>8%</p>	<p>10.2±0.45</p>	<p>112±4</p> <p>2</p>	<p>237±72</p>	<p>PTX (n=24) vs no PTX (n=26)</p>	<p>NR specifico confronto/ trattamento farmacologico</p> <p>Nei criteri di esclusione vi sono i pazienti con malattia o in trattamento con farmaci attivi sull'osso.</p>	<p>1 anno</p>	<p>Risoluzione dei sintomi e segni sistemici; complicanze croniche; qualità della vita.</p>
<p>Morris 2010 & Perrier 2009</p>	<p>IPP lieve asintomatico</p> <p>Diagnosi: basata su calcemia > 10.2 mg/dL e livelli di PTH inappropriati >80 pg/mL, con 25OHD normale.</p> <p>Eleggibilità: solo pazienti che</p>	<p>65.5±10</p>	<p>16.7%</p>	<p>10.4±0.38</p>	<p>122±4</p> <p>0</p>	<p>NR</p>	<p>PTX mini-invasiva (n=9) vs no PTX/ sorveglianza per 6 mesi</p>	<p>NR specifico confronto/ trattamento farmacologico</p> <p>Esclusi dallo studio</p>	<p>6 mesi</p>	<p>Risoluzione dei sintomi e segni sistemici; mortalità</p>

	<p>non avevano i criteri NIH per la chirurgia (3).</p> <p>Esclusione: tutti quelli che necessitavano di intervento immediato per complicanze da IPP o che avevano i criteri per essere sottoposti immediatamente a PTX.</p>						(n=9)	tutti i pazienti in trattamento con diuretici tiazidici (o litio).		
Pepe 2013 & Pepe 2018*	<p>IPP lieve e sintomatico</p> <p>Criteri per l'indicazione al trattamento chirurgico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osteoporosi 54.1%; • urolitiasi 33.3%; • calcemia > 1 mg/dL rispetto al <i>range</i> normale 19%. 	<p>A: 67.0±6.5;</p> <p>B: 70.6±8.4</p> <p>(<i>range</i> 45–80)</p>	0	10.9±0.5	A:97.8 ±55.4;	A:264.5±137.0;	PTX (n=13) vs no chirurgia/sorveglianza (n=13)	NR specifico confronto/trattamento farmacologico	6 mesi	Risoluzione dei sintomi e segni sistemici

<p>Ejlsmark-Svensson 2019 (Danimarca)</p>	<p>IPP lieve asintomatico</p> <p>Diagnosi: in media due misurazioni di calcemia ionizzata al di sopra dei limiti superiori dell'intervallo di riferimento e due misurazioni di PTH al III superiore o al di sopra dei limiti superiori dell'intervallo di riferimento.</p> <p>Eleggibilità: pazienti che avevano le indicazioni per PTX definite dal <i>Fourth International Workshop</i> per la gestione del IPP asintomatico (2). Sono stati, inoltre, inclusi i pazienti con IPP lieve che desideravano la PTX, anche se non rientravano tra i criteri suggeriti dalle LG</p>	<p>64 (56–69)</p>	<p>28%</p>	<p>11.3 (11.1–11.7)</p>	<p>98 (75-125)</p>	<p>264 (200–392)</p>	<p>PTX (n=40) vs no PTX (n=39)</p>	<p>NR specifico confronto/trattamento farmacologico</p> <p>I pazienti inclusi assumevano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipocolesterolemizzanti (28%); • anti-ipertensivi (39%). <p>Esclusi i pazienti in terapia con β-bloccanti.</p>	<p>3 mesi</p>	<p>Risoluzione dei sintomi e segni sistemici.</p>
--	---	-------------------	------------	-------------------------	--------------------	----------------------	------------------------------------	--	---------------	---

	internazionali. Esclusione: forme familiari.									
*SIPH Trial Pretorius 2022 Pretorius 2020 Lundstam 2017 Lundstam 2015 Persson 2011 Bollerslev 2007 *Pubblicazioni riferite allo stesso studio Multicentrico: Danimarca,	IPP lieve asintomatico e non trattato Diagnosi: calcemia 2.60-2.85 mmol/L. Esclusione: IPP familiare, MEN, FHH e altre forme ereditarie di iperparatiroidismo.	64.2±7.4	13.6%	10.8±0.32	97.6±3 2	NR	PTX (n=96) vs no PTX/ sorveglianza (n=95)	NR specifico confronto/trattamento farmacologico Non inclusi pazienti sottoposti a trattamenti interferenti con il metabolismo del calcio. Consentito però trattamento con estrogeni e bisfosfonati solo se il trattamento non era indicato per la cura di una malattia ossea paratiroidea.	10 anni	Risoluzione dei sintomi e segni sistemici; complicanze croniche; qualità della vita; mortalità.

Svezia, Norvegia								Diuretici tiazidici interrotti almeno 4 settimane prima della valutazione diagnostica.		
Rao 2004, Talpos 2000 (USA)	IPP lieve asintomatico Diagnosi: ipercalcemia ed eccesso di PTH, con livello persistente di calcemia corretta per albuminemia tra 10.1 e 11.5 mg/dL (livello normale < 10.1 mg/dL), in almeno tre misurazioni in un periodo di almeno tre mesi. PTH intatto > 20 pg/mL. Esclusione: IPP familiare e qualsiasi altra causa di ipercalcemia.	65±7	20.8%	10.4±0.54	81.7±3	239.7±13	PTX (n=25) vs no PTX (n=28)	NR specifico confronto/trattamento farmacologico Esclusi tutti i pazienti in trattamento con farmaci che agiscono sul metabolismo osseo e minerale (glucocorticoidi, anti-convulsivanti e bisfosfonati).	Median a: 42 mesi	Risoluzione dei sintomi e segni sistemici; qualità della vita.

Bibliografia

1. NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement
Ann Intern Med [1991, 114: 593–7](#).
2. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth
International Workshop. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3561–9](#).
3. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st
century. J Clin Endocrinol Metab [2002, 87: 5353–61](#).

Appendice 9 - Valutazione rischio di *bias* degli RCT inclusi (Cochrane risk of bias assessment)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Almqvist 2004	?	?	?	?	+	?	?
Ambrogini, 2007	?	?	?	+	+	-	?
Ejlsmark-Svensson 2019	?	?	?	?	+	-	?
Morris 2010& Perrier 2009	?	?	?	+	+	-	?
Pepe 2018 & 2013	+	?	?	?	+	+	?
Rao 2004 e Talpos 2000	?	?	?	?	+	-	-
SIPH trial *(Pretorius 2022 e precedenti)	?	+	-	?	+	-	?

Appendice 10 - Tabelle di evidenza GRADE

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Livelli medi di calcemia (mg/dL) (differenze medie dal basale); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni												
3 ^{1,2,3}	RCT	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuna	106	107	-	MD -1.02 (da -1.15 a -0.89)	⊕⊕○○ Bassa	Critica
Livelli medi di PTH (ng/L) (differenze medie dal basale); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni (Lundstam 2015)												
3 ^{1,2,3}	RCT	serio ^a	serio ^c	non importante	serio ^b	nessuna	106	107	-	MD -40.54 (da -59.35 a -21.74)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Livelli medi di PTH (ng/L) (differenze medie dal basale); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-10 anni (Perrier 2022)												
3 ^{1,2,4}	RCT	serio ^a	serio ^d	non importante	serio ^b	nessuna	96	94	-	MD -41.65 (da -62.5 a -20.79)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Risoluzione dei parametri biochimici (concentrazione di calcemia nel post trattamento); <i>Follow-up</i>: 6 mesi-5 anni												
5 ^{1,2,3,5,6}	RCT	serio ^e	non importante	non importante	serio ^f	nessuna	178/179 (99.4%)	0/183 (0.0%)	RR 55.12 (16.17-187.89)		⊕⊕○○ Bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
5 ^{1,2,3,5,6,11}	RCT	serio ^{e*}	non importante	non importante	serio ^f	nessuna	191/192 (99.4%)	0/196 (0.0%)	RR 48.88 (15.98-149.53)	-	⊕⊕○○ Bassa	Critica
Fratture vertebrali in pazienti asintomatici; Follow-up 1-5 anni (SIPH trial: Lundstam 2015)												
2 ^{3,6}	RCT	serio ^g	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuna	0/75 (0.0%)	6/81 (7.4%)	RR 0.18 (0.02-1.48)	-61/1000 (da -73 a +36)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Fratture vertebrali in pazienti asintomatici; Follow-up 1-10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
2 ^{4,6}	RCT	serio ^g	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuna	7/87 (8.0%)	8/89 (9.0%)	RR 0.89 (0.35-2.26)	-10/1000 (da -58 a +113)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC95%)		
Fratture non-vertebrali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni												
2 ^{3,5}	RCT	serio ^{g,i}	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuna	3/76 (3.9%)	4/83 (4.8%)	RR 0.81 (0.19-3.44)	-9/1000 (da -39 a +118)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Fratture periferiche; <i>Follow-up</i>: 10 anni												
1 ⁴	RCT	serio ^j	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	15/95 (15.8%)	17/96 (17.7%)	RR 0.89 (0.47-1.68)	-19/1000 (da -94 a +120)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
BMD avambraccio in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1 anno												
1 ⁵	RCT	serio ^l	non importante ^k	non importante	molto serio ^m	nessuna	25	28	-	MD -1.47 (da -10.13 a +7.19)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
BMD colonna lombare in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni												
4 ^{1,5,6,7}	RCT	serio ⁿ	non importante	non importante	serio ^b	nessuna	126	132	-	MD +4.82 (da +2.55 a +7.09)	⊕⊕○○ Bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
BMD collo del femore in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni												
3 ^{1,5,7}	RCT	serio ^o	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	101	107	-	MD +3.18 (da -0.95 a +7.31)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
BMD femore totale in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1 anno												
2 ^{5,6}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	serio ^b	nessuna	49	54	-	MD +4.41 (da +2.62 a +6.2)	⊕⊕○○ Bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
BMD terzo distale del radio in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni												
2 ^{6,7}	RCT	serio ^g	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	64	72	-	MD +0.28 (da -1.25 a +1.8)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Calcoli renali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni (SIPH trial: Lundstam 2015)												
3 ^{3,5,6}	RCT	serio ^q	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuna	1/121 (0.8%)	3/127 (2.4%)	RR 0.55 (0.10-3.10)	-11/1000 (da -21 a +50)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)		
Calcoli renali in pazienti asintomatici; <i>Follow-up</i>: 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
3 ^{4,5,6}	RCT	serio ^g	non importante	non importante	molto serio ^h	nessuna	2/144 (1.4%)	7/150 (4.7%)	RR 0.39 (0.11-1.45)	-28/1000 (da -42 a +21)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Escrezione urinaria di calcio nelle 24 ore; <i>Follow-up</i>: 1 anno												
1 ^l	RCT	serio ^r	non importante ^k	non importante	serio ^b	nessuna	25	25	-	MD -135.2 (da -188.69 a -81.71)	⊕⊕○○ Bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Tasso stimato di filtrazione glomerulare; <i>Follow-up</i>: 1-5 anni												
2 ^{1,3}	RCT	serio ^v	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	97	98	-	MD -5.52 (da -112.75 a +101.71)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Insufficienza renale; <i>Follow-up</i>: 1 anno												
1 ⁵	RCT	serio ^s	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	0/25 (0.0%)	0/28 (0.0%)	RR 0.00 (da -0.07 a +0.07)	--0/1000 (da -0 a -0)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Qualità della vita in pazienti asintomatici: vitalità; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^q	serio ^t	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +6.42 (da -1.93 a +14.77)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Qualità della vita in pazienti asintomatici: dolore fisico; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	serio ^u	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +7.04 (da -10.22 a +24.31)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Qualità della vita in pazienti asintomatici: funzionamento emotivo; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +3.8 (da -7.1 a +14.7)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Qualità della vita in pazienti asintomatici: percezione generale della salute; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +5.88 (da -2.15 a +13.91)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Qualità della vita in pazienti asintomatici: salute mentale; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +4.38 (da -0.34 a +9.1)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Qualità della vita in pazienti asintomatici: funzione fisica; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	111	114	-	MD +0.34 (da -4.56 a +5.24)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Qualità della vita in pazienti asintomatici: funzione sociale; <i>Follow-up</i>: 1-10 anni												
3 ^{5,6,8}	RCT	serio ^p	non importante	non importante	serio ^b	nessuna	111	114	-	MD +6.51 (da +1.04 a +11.98)	⊕⊕○○ Bassa	Critica
Morbilità cardio-vascolare: pressione arteriosa sistolica; <i>Follow-up</i>: 3 mesi-5 anni												
2 ^{3,9}	RCT	serio ^v	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	105	109	-	MD +3.11 (da -0.37 a +6.6)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC95%)		
Morbilità cardio-vascolare: pressione arteriosa diastolica; <i>Follow-up</i>: 3 mesi-5 anni												
2 ^{3,9}	RCT	serio ^v	non importante	non importante	serio ^b	nessuna	105	109	-	MD +2.02 (da +0.06 a +3.98)	⊕⊕○○ Bassa	Critica
Morbilità cardio-vascolare: indice di massa ventricolare sinistra; <i>Follow-up</i>: 1-2 anni												
2 ^{1,10}	RCT	serio ^w	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	51	48	-	MD -8.04 (da -17.99 a +1.91)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Morbilità cardio-vascolare: frazione di eiezione; <i>Follow-up</i>: 1-2 anni												
2 ^{1,10}	RCT	serio ^w	non importante	non importante	molto serio ^m	nessuna	51	48	-	MD -2.45 (da -5.75 a -0.85)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Eventi cardio-vascolari; <i>Follow-up</i>: 10 anni (Pretorius 2022)												
1 ⁴	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	10/95 (10.5%)	10/96 (10.4%)	RR 1.01 (0.44-2.32)	+1/1000 (da -58 a +137)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Absolute (IC95%)		
Aritmie; Follow-up: 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
1 ⁴	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	3/95 (3.2%)	4/96 (4.2%)	RR 0.76 (0.17-3.30)	-10/1000 (da -35 a +96)	⊕○○○ Molto bassa	Critica
Malattia coronarica; Follow-up: 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
1 ⁴	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	4/95 (4.2%)	6/96 (6.3%)	RR 0.67 (0.20-2.31)	-21/1000 (da -50 a +82)	⊕○○○ Molto bassa	Critica

Valutazione della certezza							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Decesso; Follow-up: 5 anni (SIPH trial: Lundstam 2015)												
1 ³	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	2/96 (2.1%)	1/95 (1.1%)	RR 1.98 (0.18-21.46)	+10/1000 (da -9 a +215)	⊕○○○ Molto bassa	Importante
Decesso; Follow-up: 10 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
1 ⁴	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	8/95 (8.4%)	7/96 (7.3%)	RR 1.15 (0.44-3.06)	+11/1000 (da -41 a +150)	⊕○○○ Molto bassa	Importante

Valutazione della certezza							N° di pazienti		Effetto		Certezza delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PTX	Nessun intervento chirurgico: sorveglianza, attesa, terapia farmacologica	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC95%)		
Decesso; <i>Follow-up</i> oltre il termine dello studio (registrazione dati): 15.3 anni (SIPH trial: Pretorius 2022)												
1 ⁴	RCT	serio ^x	non importante ^k	non importante	molto serio ^h	nessuna	24/95 (25.3%)	20/96 (20.8%)	RR 1.21 (0.72-2.04)	+44/1000 (da -58 a +217)	⊕○○○ Molto bassa	Importante

IC: intervallo di confidenza; **MD:** differenza media; **RR:** rischio relativo

Spiegazioni

- a. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “*random sequence generation*”, 2 per “*allocation concealment*”, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “*performance bias*”, 2 a rischio non chiaro per “*detection bias*”, 1 a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per “*selective reporting*”.
- b. Abbassato di 1 livello per imprecisione, poiché vi è un basso numero di partecipanti (< 400)
- c. Abbassato di 1 livello per inconsistenza, poiché $I^2=74\%$
- d. Abbassato di 1 livello per inconsistenza, poiché $I^2=76\%$
- e. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 5 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “*random sequence generation*”, 4 per “*allocation concealment*”, 4 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “*performance bias*”, 3 a rischio non chiaro per “*detection bias*”, 1 a rischio non chiaro e 4 ad alto rischio per “*selective reporting*”.
- f. Abbassato di 1 livello per imprecisione per numero di eventi basso (< 300) e bassa numerosità campionaria (campione teorico ottimale (OIS) non raggiunto) e intervalli di confidenza molto ampi.
- g. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “*random sequence generation*”, 1 per “*allocation concealment*”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per “*performance bias*”, 1 a rischio non chiaro per “*detection bias*”, 2 ad alto rischio per “*selective reporting*”.
- h. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di eventi molto basso (< 50) e bassa numerosità campionaria (OIS non raggiunto) e ampi intervalli di confidenza che oltrepassano la linea del non effetto (RR=1).
- i. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per “*random sequence generation*”, 1 per “*allocation*

- concealment*”, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per *“performance bias”*, 2 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 2 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- j. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, ad alto rischio per *“performance bias”*, a rischio non chiaro per *“detection bias”*, ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- k. Non applicabile per presenza di 1 solo studio nell'analisi.
- l. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, *“allocation concealment”*, *“performance bias”* e *“detection bias”* e ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- m. Abbassato di 2 livelli per imprecisione, poiché vi è un numero molto basso di partecipanti (< 400) e gli intervalli confidenza sono molto ampi e non significativi.
- n. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 4 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, 3 per *“allocation concealment”*, 3 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per *“performance bias”*, 3 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 1 a rischio non chiaro e 3 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- o. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, 2 per *“allocation concealment”*, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per *“performance bias”*, 3 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 1 a rischio non chiaro e 2 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- p. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, *“allocation concealment”*, *“performance bias”*, 1 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 2 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- q. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 3 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”* e *“allocation concealment”*, 2 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di *“performance bias”*, 2 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 3 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- r. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per *“random sequence generation”*, *“allocation concealment”*,

“performance bias”, “detection bias” e “selective reporting”.

- s. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato non chiaro per *“random sequence generation”, “allocation concealment”, “performance bias”, “detection bias”* e alto rischio di *“selective reporting”*.
- t. Abbassato di 1 livello per inconsistenza, poiché $I^2=50\%$.
- u. Abbassato di 1 livello per inconsistenza, poiché $I^2=82\%$.
- v. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”* e 1 per *“allocation concealment”*, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di *“performance bias”*, 2 a rischio non chiaro per *“detection bias”*, 2 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- w. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché 2 studi sono stati giudicati a rischio non chiaro per *“random sequence generation”* e 1 per *“allocation concealment”*, 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per *“performance bias”*, 2 a rischio non chiaro per *“detection bias”* e 1 a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per *“selective reporting”*.
- x. Abbassato di 1 livello per rischio di distorsione, poiché lo studio è stato giudicato a rischio non chiaro per *“random sequence generation”* e *“detection bias”* e ad alto rischio per *“performance bias”* e *“selective reporting”*.

Bibliografia

1. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, et al. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: a prospective and randomized study. *Surgery* [2004, 136: 1281-8](#).
2. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, et al. Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial. *Ann Surg* [2010, 251: 832-7](#). & Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* [2009, 146: 1116-22](#).
3. SIPH trial: Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al; SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 1359-67](#).
4. SIPH trial: Pretorius M, Lundstam K, Heck A, et al. Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. *Ann Intern Med* [2022, 175: 812-9](#).
5. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 5415-22](#). & Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* [2000, 128: 1013-20](#);
6. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 3114-21](#).
7. SIPH trial: Lundstam K, Heck A, Godang K, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH Study). *J Bone Miner Res* [2017, 32: 1907-14](#).
8. SIPH trial: Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled

trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res* [2021, 36: 3-11](#).

9. Ejlsmark-Svensson, Lars Rolighed, Lars Rejnmark, Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3223-32](#).
10. SIPH trial: Persson A, Bollerslev J, Rosen T, et al; SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2011, 74: 174-80](#).

Appendice 11. Forest plot delle analisi effettuate per esito: metanalisi

Esiti di efficacia

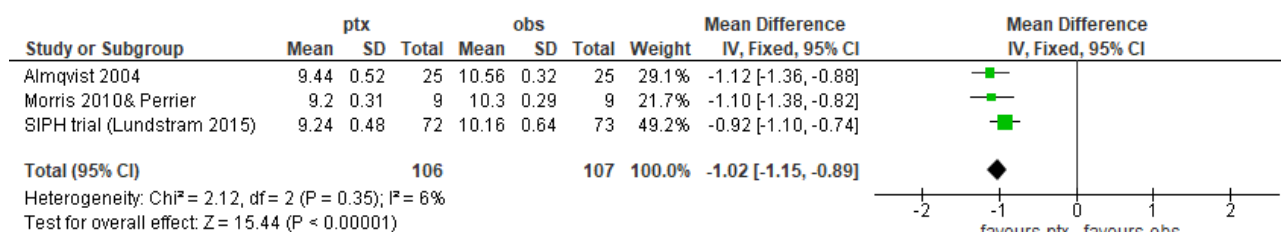
1. Risoluzione sintomi e segni sistemici:

a. Livelli medi di calcemia (mg/dL) (differenze medie dal basale)

Follow up: 6-mesi ([Pepe 2018](#))

In Pepe 2018, dopo 6 mesi di *follow-up*, i pazienti sottoposti a paratiroidectomia (gruppo A) hanno mostrato una significativa riduzione media della calcemia rispetto ai valori basali (calcio totale: 10.89 ± 0.53 vs 9.79 ± 0.46 mg/dL, calcio ionizzato 1.42 ± 0.13 vs 1.26 ± 0.02 mmol/L). Nel gruppo B sottoposto a sorveglianza i dati non sono stati riportati, ma viene descritta una stabilità dei valori biochimici senza alcuna variazione rispetto al basale.

Follow-up: 6-mesi-5 anni ([Lundstam 2015](#))



Follow-up: 6-mesi-10 anni ([Pretorius 2022](#))

La pubblicazione di [Perrier 2020](#) riporta i dati sulla calcemia dopo 10 anni di *follow-up*. Questi sono del tutto sovrapponibili a quelli riportati in [Lundstam 2015](#), con *follow-up* a 5 anni (vedi meta-analisi). I dati a 10 anni non sono stati inseriti nella meta-analisi al posto di quelli a 5 anni perché sono incompleti (mancanti delle DS) e sono qui di seguito riportati in forma narrativa.

Gruppo in PTX:

- a 10 anni di *follow-up*: 9.42 mg/dL (decremento significativo dal basale; $p < 0.001$);
- a 5 anni: 9.24 mg/dL

Gruppo in sorveglianza:

- a 10 anni 10.14 mg/dL (decremento significativo dal basale; $p = 0.009$);
- a 5 anni: 10.16 mg/dL.

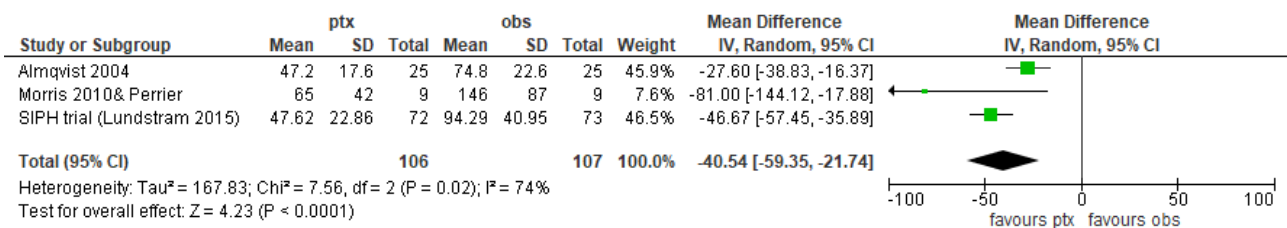
Come atteso, vi era una significativa differenza nei livelli di calcemia tra i gruppi dopo 10 anni ($p < 0.001$).

b. Livelli medi di PTH (ng/L) (differenze medie dal basale)

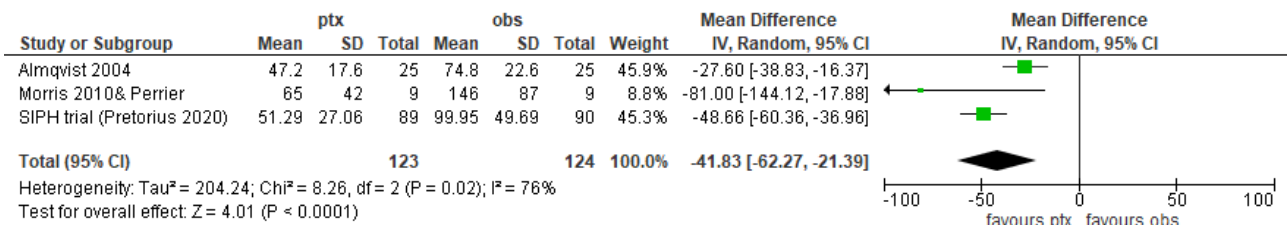
Follow-up: 6-mesi (Pepe 2018)

In Pepe 2018, dopo 6 mesi di *follow-up*, i pazienti sottoposti a paratiroidectomia (gruppo A) hanno mostrato una significativa riduzione media dei livelli di PTH rispetto ai valori basali (99.5 ± 57.47 vs 48.0 ± 11.92 pg/mL). Nel gruppo B sottoposto a sorveglianza i dati non sono stati riportati, ma viene descritta una stabilità dei valori biochimici senza alcuna variazione rispetto al basale.

Follow-up: 6 mesi-5 anni (Lundstram 2015)

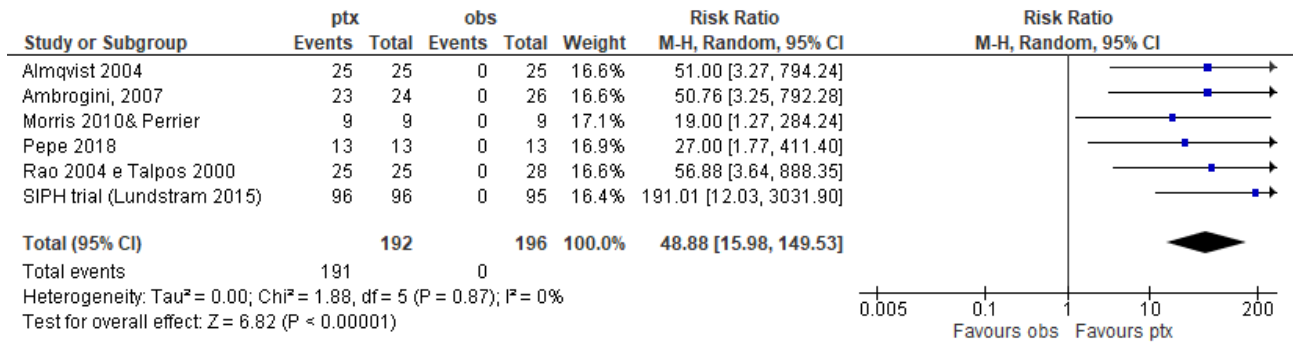


Follow-up: 6 mesi-10 anni (Pretorius 2022)



c. Normalizzazione calcemia dopo il trattamento)

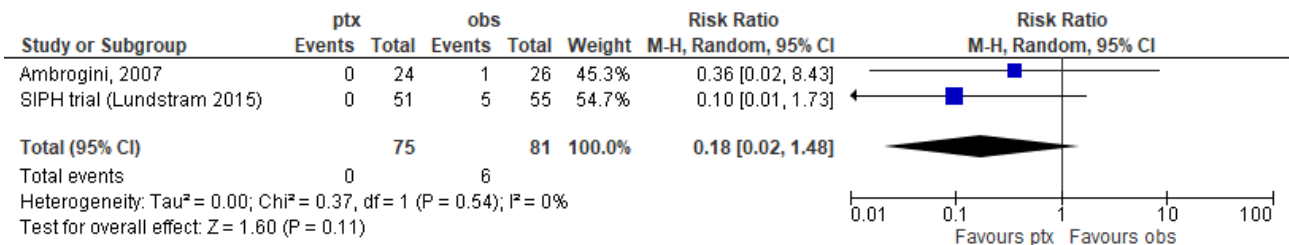
Follow up: 6 mesi-5 anni



In Pepe 2018 viene dichiarato che tutti i pazienti sottoposti a chirurgia sono stati curati con successo, mentre i parametri sono rimasti stabili nel gruppo B, facendo supporre che nessuno ha avuto una risoluzione dal punto di vista dei parametri biochimici.

d. Effetti ossei

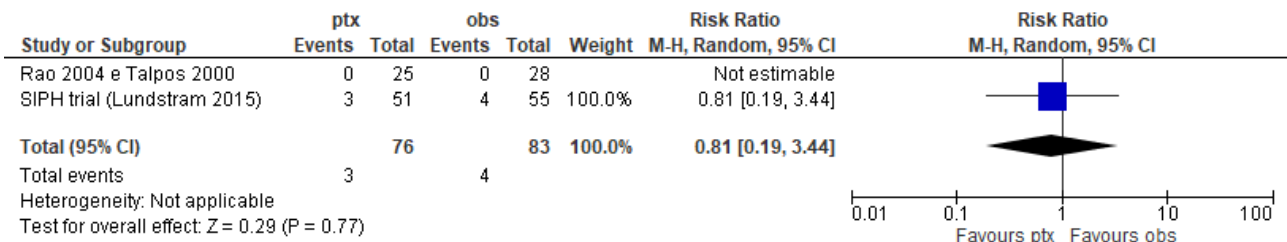
Fratture vertebrali in pazienti asintomatici: follow-up 1-5 anni (SIHP trial: [Lundstam 2015](#))



Fratture vertebrali in pazienti asintomatici: follow-up 1-10 anni (SIHP trial: [Pretorius 2022](#))



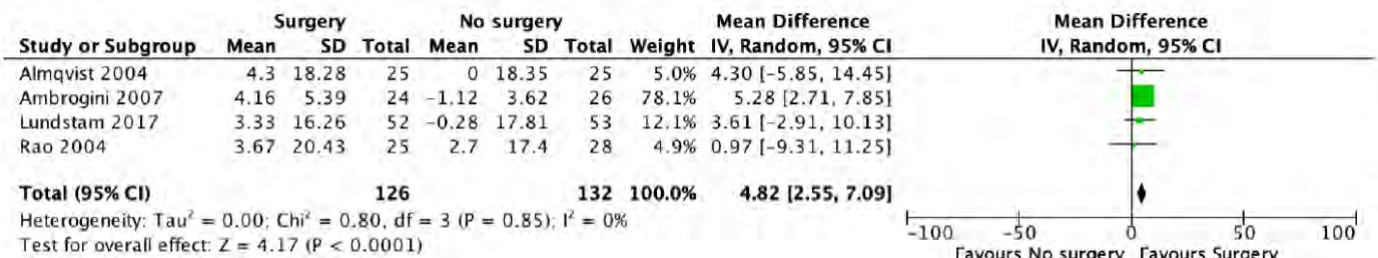
Fratture non vertebrali in pazienti asintomatici: *follow-up* 1-5 anni



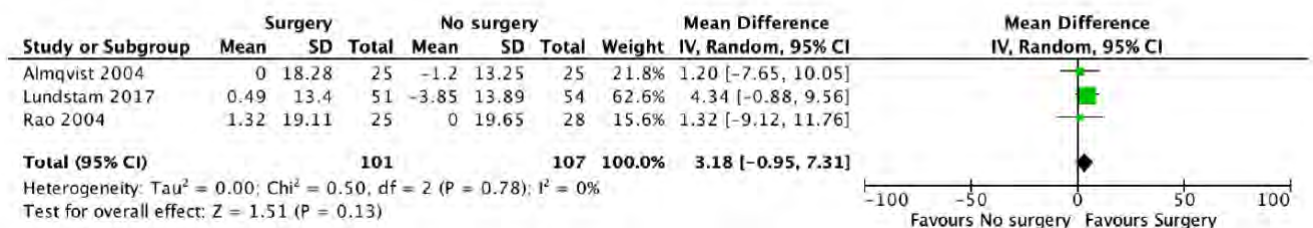
Fratture periferiche in pazienti asintomatici: *follow-up* 10 anni



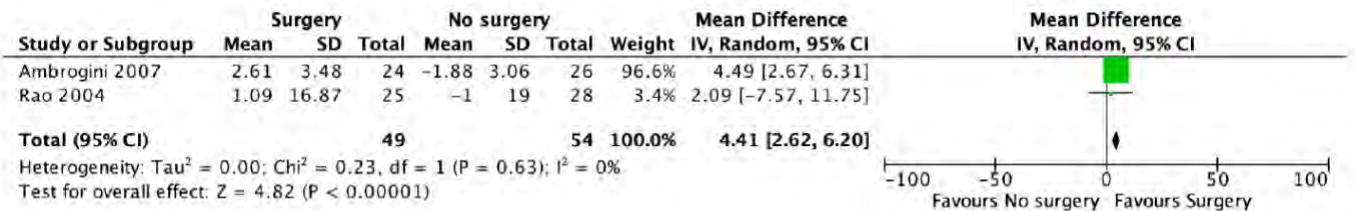
Densità minerale ossea (BMD) colonna lombare in pazienti asintomatici: *follow-up* 1-5 anni



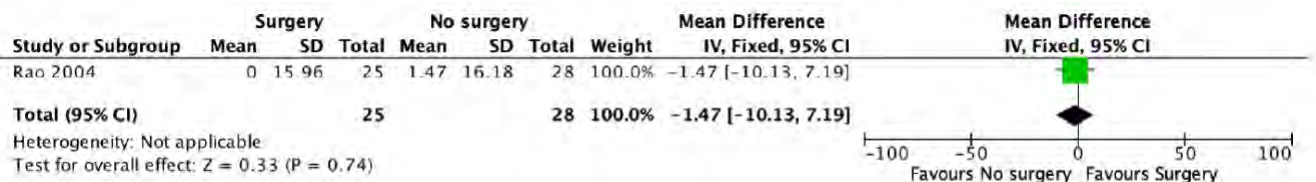
BMD collo femorale in pazienti asintomatici: *follow-up* 1-5 anni



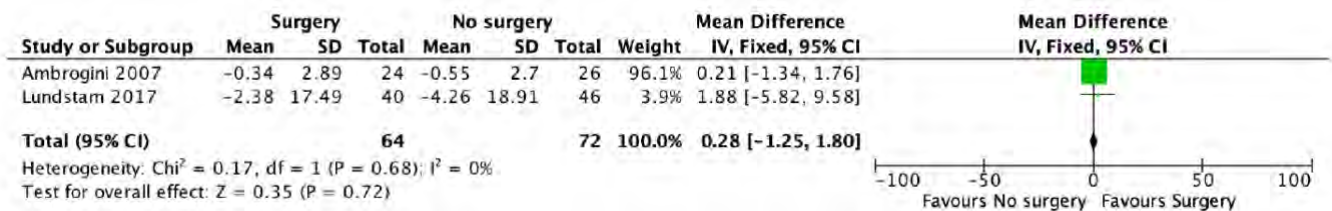
BMD femore totale in pazienti asintomatici: *follow-up* 1 anno



BMD avambraccio in pazienti asintomatici: *follow-up* 1 anno

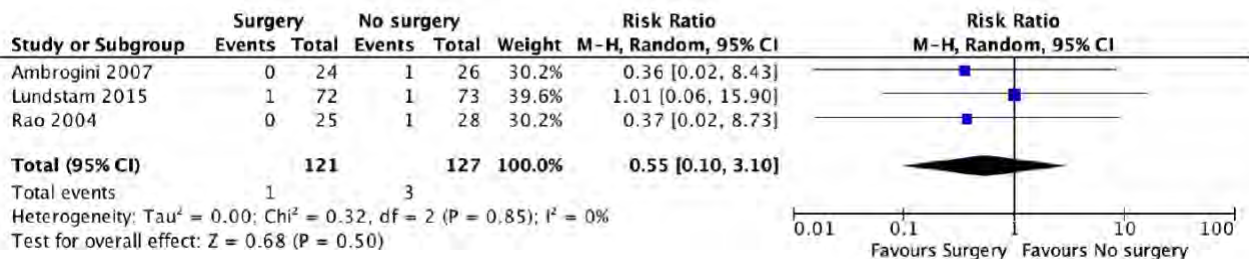


BMD terzo distale radio in pazienti asintomatici: *Follow-up* 1-5 anni

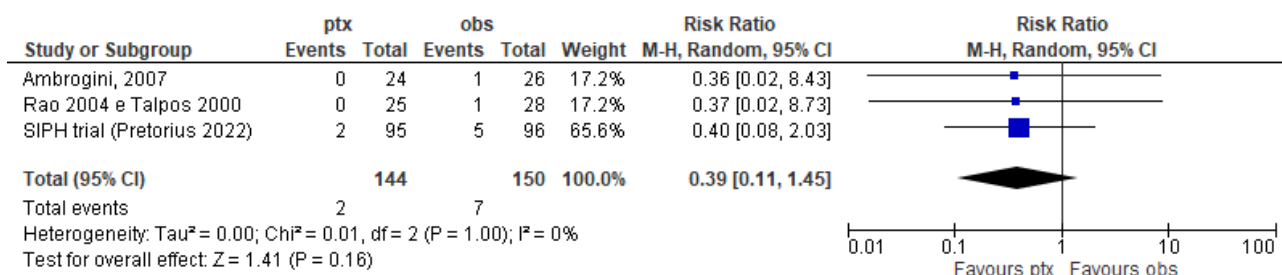


e. Effetti renali

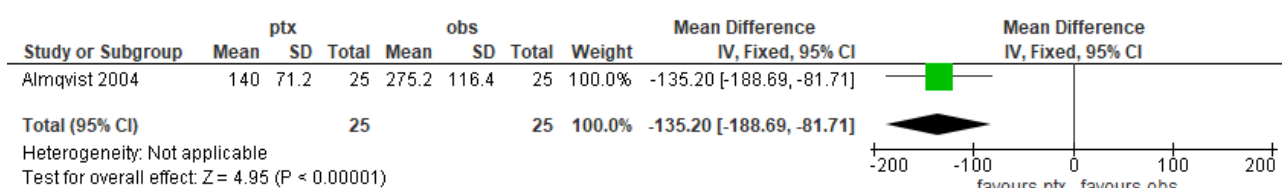
Calcoli renali in pazienti asintomatici: *follow-up* 1-5 anni



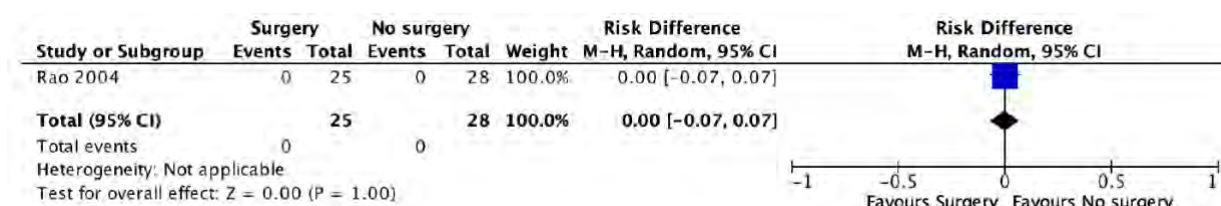
Calcoli renali in pazienti asintomatici: *follow-up* 10 anni



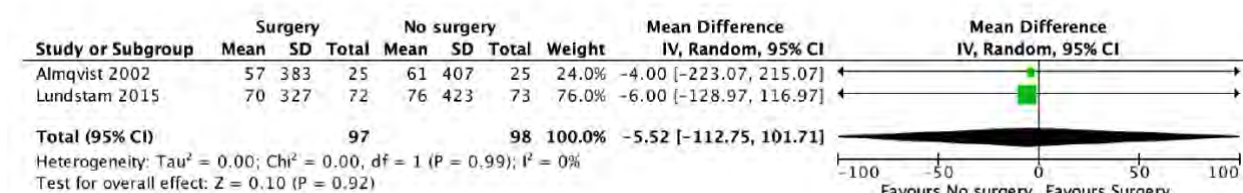
Escrezione di calcio urinario nelle 24 ore: *follow-up* 1 anno



Insufficienza renale: *follow-up* 1 anno

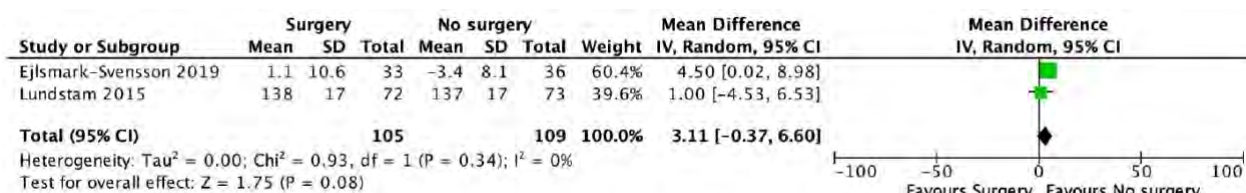


Tasso stimato di filtrazione glomerulare: *follow-up* 1-5 anni

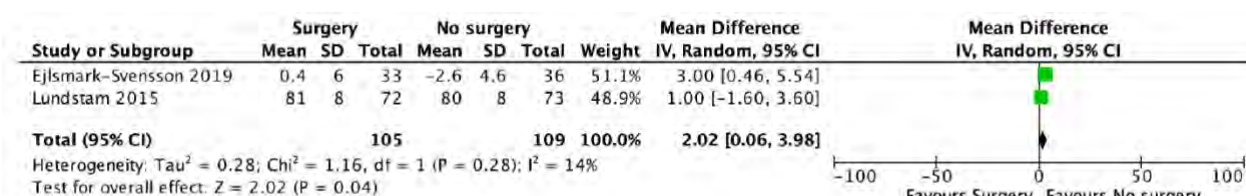


f. Morbilità cardio-vascolare

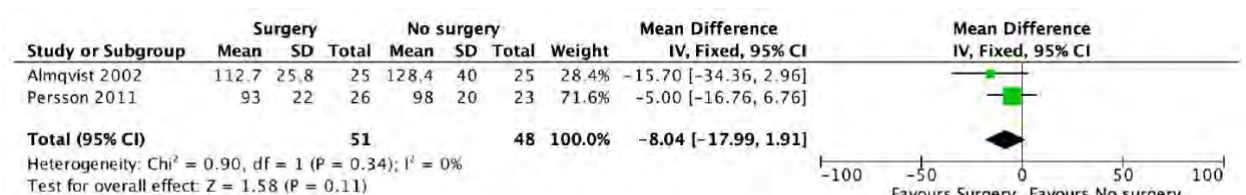
Pressione sistolica: *follow-up 3 mesi - 5 anni*



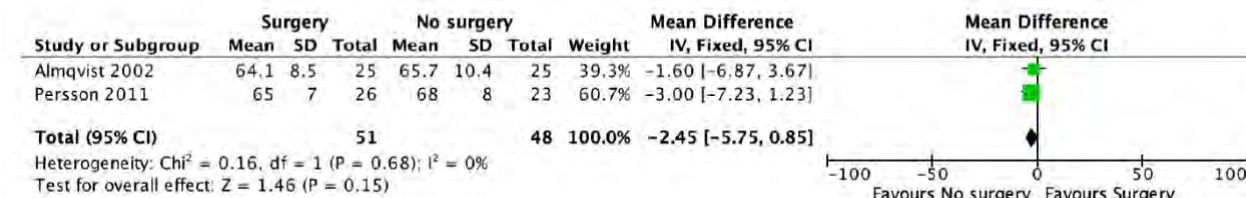
Pressione diastolica: *follow-up 3 mesi - 5 anni*



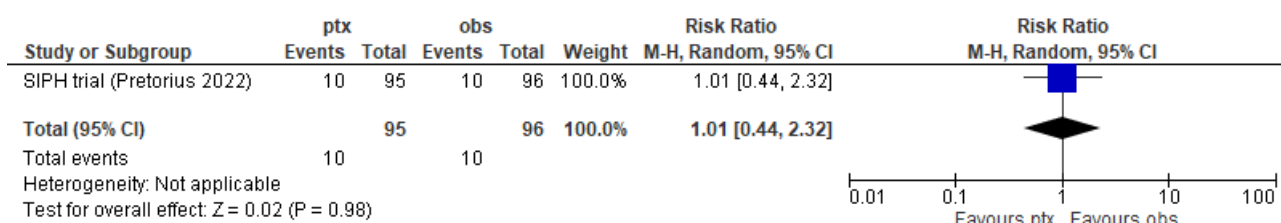
Indice di massa ventricolare sinistra: *follow-up 1-2 anni*



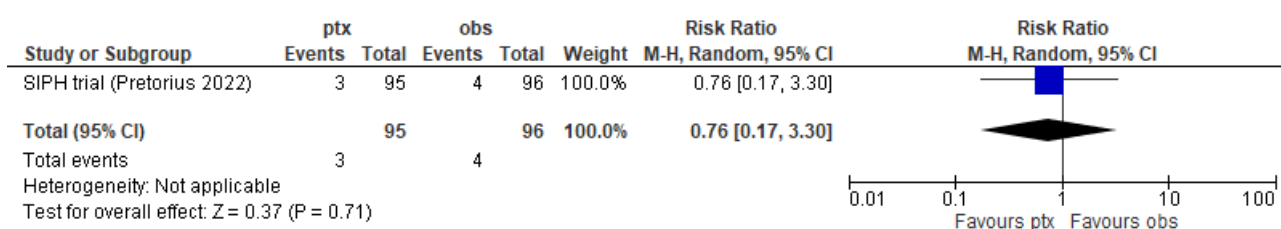
Frazione di eiezione: *follow-up 1-2 anni*



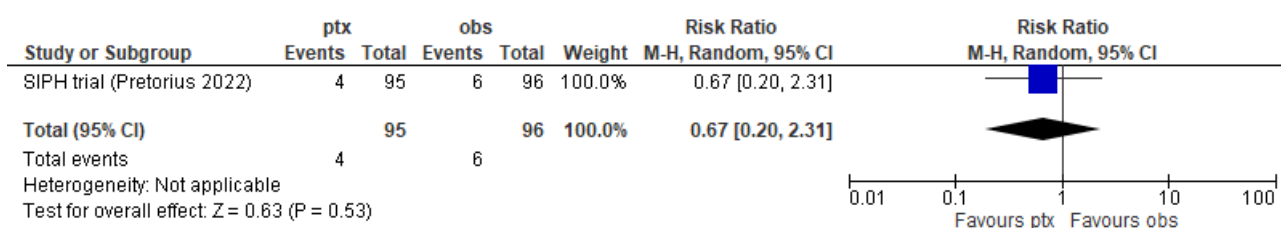
Eventi cardio-vascolari: *follow-up* 10 anni (SIPH trial, Pretorius 2022)



Aritmia: *follow-up* 10 anni (SIPH trial, [Pretorius 2022](#))



Coronaropatia: *follow-up* 10 anni (SIPH trial, [Pretorius 2022](#))



Esiti descritti in modo narrativo

Alterazioni cardio-vascolari

- Nello studio di [Ambrogini 2007](#), tutti i parametri ecocardiografici erano nella norma fino al termine dello studio. Non è stata trovata alcuna correlazione tra parametri ecocardiografici e livelli basali di calcemia e PTH.
- In [Pepe et al 2018](#) vengono riportati i seguenti parametri CV rispettivamente nel gruppo sottoposto a PTX (n = 13) e in quello sottoposto a sorveglianza (n = 13) (al basale e dopo 6 mesi di *follow-up*):

	PHPT Group A (n=13)		PHPT Group B (n=13)		Controls (n=26)
	Baseline	After 6 months	Baseline	After 6 months	
24-h heart rate (beats/min)	74.8±8.1	71.8±10.0	71.3±7.6	72.7±6.6	73.1±7.9
Number of patients with SVPBs	13	7*	12	13 ⁺⁺	14 ^{o,§}
SVPBs in couplets	6	3	8	6	7
SVPBs in triplets	4	2	3	1	0 ^{o,§}
Runs of more than 4 beats	3	1	4	3	2
SVPBs higher than 76	4	1	4	5	1 ^{o,§}
Number of patients with VPBs	9	3*	9	11 ⁺⁺	7 ^{o,§}
VPBs in couplets	0	0	3	2	2
VPBs in triplets	0	0	1	1	0
Runs of more than 4 beats	1	0	1	1	0

*P≤0.05 Group A baseline vs Group A after 6 months; †P≤0.05 Group A baseline vs controls; ‡P≤0.05 Group B baseline vs controls; **P≤0.05 Group A after 6 months vs Group B after 6 months.

SVPBs, supraventricular premature beats; VPBs, ventricular premature beats.

A 6 mesi dalla PTX, i valori medi di QTc nel gruppo A erano significativamente più lunghi, sebbene nel *range* normale, rispetto alla media dei valori trovati al basale (400.6 ± 14.9 vs 410.1 ± 7.0 msec, $P = 0.04$).

Nel gruppo A dopo PTX c'era una significativa riduzione dei battiti prematuri sopra-ventricolari (SVPB) e una riduzione più pronunciata per i battiti prematuri ventricolari (VPB), assenti in due terzi dei pazienti dopo 6 mesi dalla PTX ($P = 0.04$). Nel gruppo B a 6 mesi di *follow-up* nessuna differenza per SVPB e VPB. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione delle aritmie, valutate tramite monitoraggio delle 24-h con ECG dopo l'intervento di PTX.

- **In Pepe et al 2013** è stato valutato se l'intervento di PTX riduce il rischio di aritmie in seguito a test di esercizio da sforzo. In entrambi i gruppi di pazienti sottoposti a PTX ($n = 12$) o a sorveglianza ($n = 12$), non è stata osservata alcuna differenza significativa a 6 mesi di *follow-up* rispetto ai valori riscontrati al basale, sia per i parametri ecocardiografici che per i valori medi di pressione e frequenza cardiaca. Rispetto a quello in sorveglianza, il gruppo sottoposto a PTX ha però mostrato in media valori di QTc significativamente meno accorciati, sia a riposo che nella quinta fase di recupero durante il test ergometrico da sforzo. In conclusione, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione dei BPV a 6 mesi dall'intervento di PTX.

Sintomi neuro-psichiatrici: nello studio condotto da [Rao et al](#), tra i 28 pazienti arruolati alla sorveglianza, uno ha sviluppato depressione e un altro ha sviluppato irritabilità, fatica e depressione; entrambi sono stati poi sottoposti a paratiroidectomia.

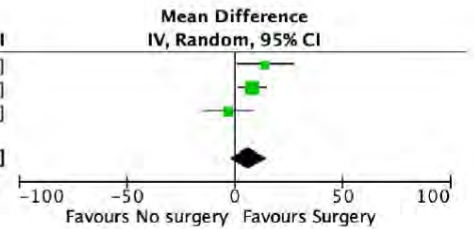
Alterazioni renali: nello studio condotto da [Rao et al](#), nessuno dei pazienti nel gruppo in sorveglianza ha sviluppato nefrolitiasi o disfunzione renale.

2. Qualità della vita in pazienti asintomatici

a. Vitalità: *follow-up* 1-10 anni

Study or Subgroup	Surgery			No surgery			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Ambrogini 2007	60.69	23.07	24	46.57	23.97	26	25.2%	14.12 [1.08, 27.16]
Pretorius 2020	6.5	17.84	62	-1.5	18.5	60	47.0%	8.00 [1.55, 14.45]
Rao 2004	54.7	22.15	25	57.92	22.38	28	27.8%	-3.22 [-15.22, 8.78]
Total (95% CI)			111			114	100.0%	6.42 [-1.93, 14.77]

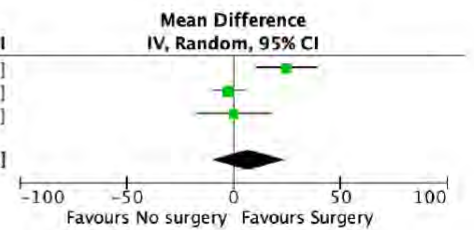
Heterogeneity: Tau² = 27.76; Chi² = 4.02, df = 2 (P = 0.13); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 1.51 (P = 0.13)



b. Dolore fisico: *follow-up* 1-10 anni

Study or Subgroup	Surgery			No surgery			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Ambrogini 2007	72.72	22.93	24	48.04	28.2	26	32.3%	24.68 [10.48, 38.88]
Pretorius 2020	-3.37	20.24	62	-0.96	20.63	60	38.5%	-2.41 [-9.66, 4.84]
Rao 2004	64.72	31.25	25	64.72	33.07	28	29.2%	0.00 [-17.32, 17.32]
Total (95% CI)			111			114	100.0%	7.04 [-10.22, 24.31]

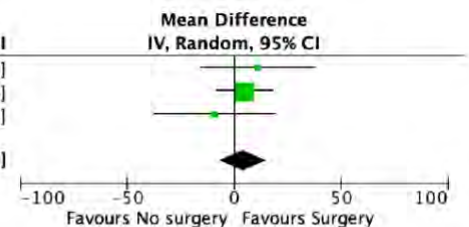
Heterogeneity: Tau² = 187.78; Chi² = 11.20, df = 2 (P = 0.004); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)



c. Funzionamento emotivo: *follow-up* 1-10 anni

Study or Subgroup	Surgery			No surgery			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Ambrogini 2007	77.57	47.72	24	66.58	48.59	26	16.7%	10.99 [-15.72, 37.70]
Pretorius 2020	7.79	36.46	62	2.91	37.78	60	68.4%	4.88 [-8.30, 18.06]
Rao 2004	71.1	57.85	25	80.27	45.35	28	14.9%	-9.17 [-37.39, 19.05]
Total (95% CI)			111			114	100.0%	3.80 [-7.10, 14.70]

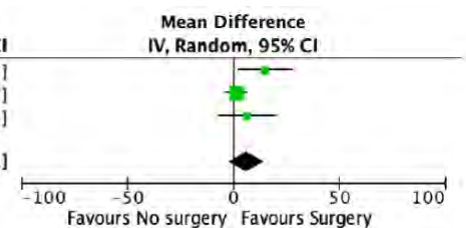
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.12, df = 2 (P = 0.57); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)



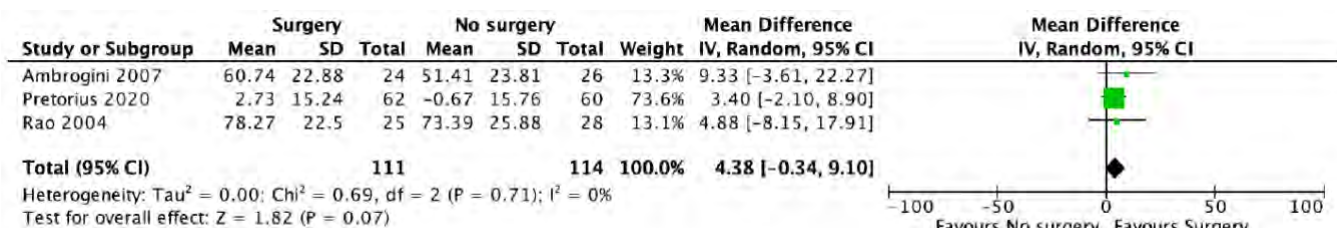
d. Percezione generale della salute: *follow-up* 1-10 anni

Study or Subgroup	Surgery			No surgery			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Ambrogini 2007	64.02	20.72	24	49.21	24.83	26	25.1%	14.81 [2.17, 27.45]
Pretorius 2020	2.6	14.41	62	1.23	14.86	60	51.8%	1.37 [-3.83, 6.57]
Rao 2004	67.11	29.2	25	60.82	19.05	28	23.2%	6.29 [-7.16, 19.74]
Total (95% CI)			111			114	100.0%	5.88 [-2.15, 13.91]

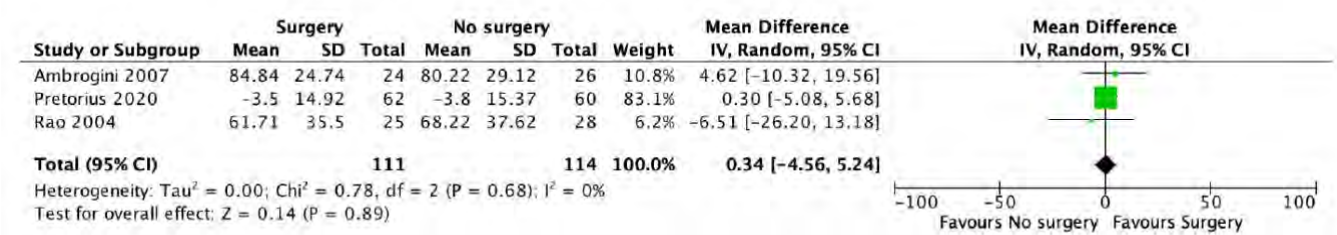
Heterogeneity: Tau² = 25.37; Chi² = 3.88, df = 2 (P = 0.14); I² = 48%
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)



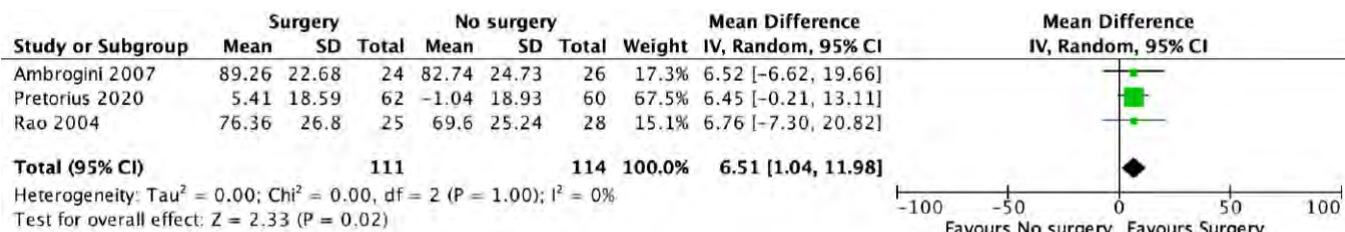
e. Salute mentale: *follow-up* 1-10 anni



f. Funzione fisica: *follow-up* 1-10 anni



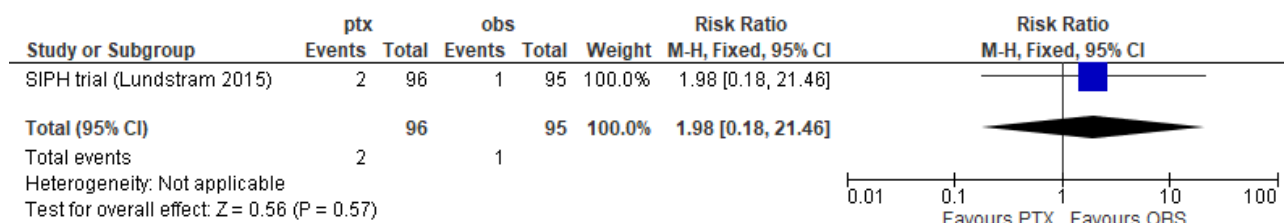
g. Funzione sociale: *follow-up* 1-10 anni



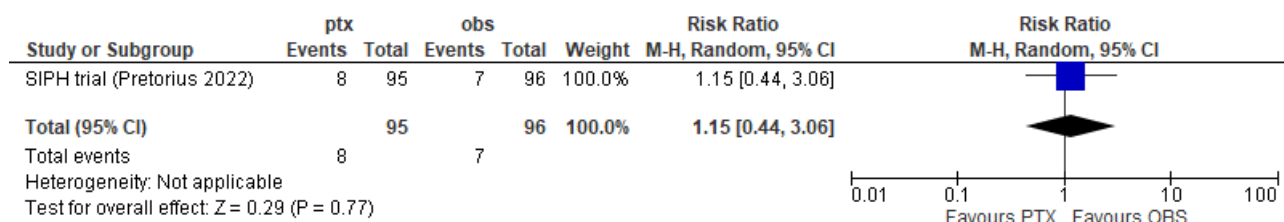
Esiti di sicurezza

1. Mortalità

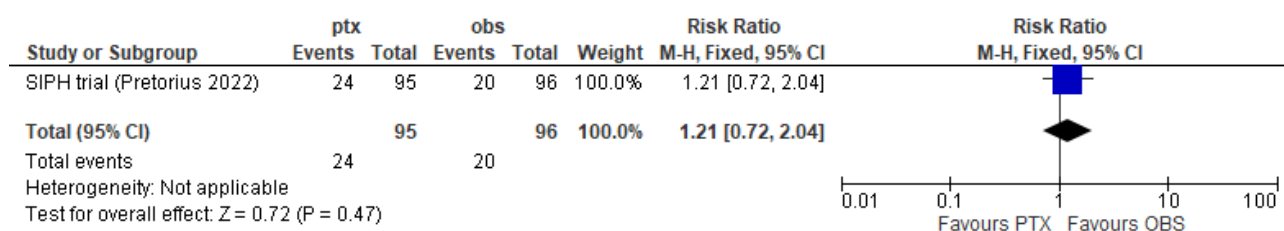
Follow-up: 5 anni (SIPH trial: [Lundstrom 2015](#))



Follow-up: 10 anni (SIPH trial: [Lundstrom 2015](#))



Follow-up oltre il termine dello studio (registrazione dati): 15.3 anni (SIPH trial: [Pretorius 2022](#))



2. Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente) e paralisi nervo ricorrente

Esiti descritti in modo narrativo (provenienti dagli RCT inclusi)

Paralisi nervo ricorrente e corde vocali: uno studio ([Ambrogini 2007](#)) riporta come non sia stata registrata alcuna complicanza chirurgica, inclusa la disfunzione del nervo laringeo. Uno studio ([Pretorius 2022](#)) non ha registrato alcun evento avverso nel breve o nel lungo termine, in seguito all'intervento di PTX e nessun paziente ha avuto paralisi delle corde vocali.

Complicanze croniche (6-12 mesi) metaboliche (ipoparatiroidismo permanente): uno studio ([Almqvist 2004](#)) ha riportato che nessun paziente ha avuto ipocalcemia tale da richiedere supplementazione con calcio o vitamina D, così come confermato nello studio condotto da [Ambrogini 2007](#). Uno studio ([Pretorius 2022](#)) non ha registrato alcun evento avverso nel breve o nel lungo termine in seguito all'intervento di PTX e nessun paziente ha sviluppato ipoparatiroidismo.

Nella RS condotta da [Ye 2022](#) è stata fatta una **revisione degli studi osservazionali** per la valutazione della frequenza di eventi avversi nel periodo post-chirurgico.

Complicanze post-operatorie precoci includono l'ipocalcemia e l'ematoma.

L'incidenza dell'**ematoma** dopo la paratiroidectomia è estremamente bassa, nell'ordine dello 0.3%.

L'**ipocalcemia** post-operatoria si verifica in un'ampia gamma (dal 5% al 47%). È generalmente transitoria e gestita con supplementazione di calcio in ambito ambulatoriale.

Complicanze a lungo termine sono rare, ma includono lesioni del nervo laringeo ricorrente (< 1%) (1) e ipoparatiroidismo permanente (da 0% a 3.6%) (2,3).

Eventi ancor più rari sono altre complicanze: infezione, disfunzione del nervo laringeo superiore e pseudogotta.

Bibliografia

1. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab [2014](#);

[99: 3595-606.](#)

2. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg* [2004, 70: 114-9](#), discussion 119-120.
3. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, et al. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* [2007, 31: 2075-80](#).
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* [2016, 151: 959-68](#).

Informazioni aggiuntive (tratte da Perrier N, Lang BH, Farias LCB, et al. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [2022, 37: 2373-90](#).)

Paralisi delle corde vocali e ipoparatiroidismo

La chirurgia paratiroidea a basso volume comporta un incremento, quattro volte maggiore, della morbilità complessiva (1-4). Il tasso di complicanze chirurgiche legate agli aspetti tecnici dell'intervento è risultato significativamente più basso dopo PTX eseguita da chirurghi ad alto volume (1.91-4.4% vs 1.0-3.5%) (5-6). Questo vale non solo dopo il primo intervento chirurgico, ma anche nei casi di re-intervento, con tassi di complicanze più elevati nei contesti a basso volume (3.8% vs 1.48%) (6).

La paralisi delle corde vocali (0.2% vs 1.6%) e l'ipoparatiroidismo post-operatorio (4% vs 14%) erano meno frequenti in pazienti operati da chirurghi ad alto volume di prestazione (2,7,8).

Per quanto riguarda le riammissioni, alcuni autori non hanno riscontrato differenze tra centri a basso e ad alto volume nel tasso di nuovi ricoveri a 30 giorni (4% vs 4.2%) (4), mentre altri hanno riportato un tasso significativamente più elevato per i pazienti gestiti da chirurghi a basso volume (4.6% vs 1.5%) (3).

1. Al-Qurayshi Z, Hauch A, Srivastav S, Kandil E. Ethnic and economic disparities effect on management of hyperparathyroidism. *Am J Surg* [2017, 213: 1134-42](#).
2. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery* [2007, 142: 887-99](#).
3. Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Srivastav S, Kandil E. Outcomes in endocrine cancer surgery are affected

by racial, economic, and healthcare system demographics. *Laryngoscope* [2016, 126: 775-81](#).

4. Meltzer C, Klau M, Gurushanthaiah D, et al. Surgeon volume in parathyroid surgery - Surgical efficiency, outcomes, and utilization. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [2017, 143: 843-7](#).
5. Abdulla AG, Ituarte PH, Harari A, et al. Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years. *Ann Surg* [2015, 261: 746-50](#).
6. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, et al. Profile of a clinical practice: thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* [1998, 83: 2658-65](#).
7. Iacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg* [2019, 404: 919-27](#).
8. Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J, et al. Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand* [1988, 154: 409-13](#).

Appendice 12. Report di valutazione economica

12.1. Metodi

12.1.1. Revisione della letteratura

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero ad oggetto analisi economiche relative all'attuale gestione dei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario (IPP) sporadico.

La revisione è stata condotta selezionando le parole chiave più appropriate, per identificare le principali pubblicazioni scientifiche nazionali e internazionali. Le stringhe di ricerca definite per l'indagine sono riportate in [Appendice 12.1](#) e [Appendice 12.2](#). Le stringhe di ricerca sono state lanciate nei seguenti *database* scientifici:

- MedLine;
- Embase;
- *Web of Science*;
- *Cochrane Library*;
- CINAHL.

La revisione non ha definito alcun limite temporale e di lingua.

12.1.1.1. Criteri di inclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di inclusione:

- studi che riportano stime dei costi;
- studi che riportano i fattori di costo coinvolti nella fornitura delle terapie in analisi;
- studi che consentono di risalire al costo annuale dei trattamenti.

12.1.1.2. Criteri di esclusione

Per la selezione dei documenti identificati sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione:

- studi non rilevanti per il quesito di ricerca;
- studi non rilevanti per la condizione oggetto di analisi;

- studi che riportano informazioni insufficienti o non rilevanti in termini di spesa delle risorse.

12.1.1.3. Processo di *screening*

Tutti gli articoli identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel®, contenente, per ogni articolo, il primo autore, l'anno di pubblicazione, il titolo, l'*abstract*, il numero di identificazione. Al primo *screening*, basato sulla coerenza del titolo e dell'*abstract* rispetto ai criteri di inclusione/esclusione sopra elencati, è seguito un secondo *screening* attraverso la valutazione dei *full text*.

12.1.2. Analisi economica

Al fine di determinare i parametri utili alla costruzione del processo di gestione del paziente affetto da IPP, mediante gestione farmacologica nonché mediante ricorso ad intervento di paratiroidectomia (PTX), è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui, per quanto concerne le alternative farmacologiche:

- la **posologia** media utilizzata per la gestione farmacologica dei pazienti mediante i principi attivi oggetto di analisi indicati per la patologia;
- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per l'**inquadramento iniziale** del paziente (prima visita);
- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, su base annuale, per il **follow-up** del paziente sottoposto a terapia farmacologica.

Per quanto concerne invece l'intervento di PTX, sono stati investigati i seguenti parametri:

- il numero e la tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate per la **pre ospedalizzazione** del paziente;
- la **durata** totale dell'**intervento**;
- la **tipologia di principi attivi** utilizzati per l'espletamento dell'intervento:
 - di ciascun principio attivo si è altresì indagata la posologia mediamente utilizzata;

- il numero e le **figure professionali** coinvolte:
 - di ciascun professionista si è indagato il numero di ore destinate all'erogazione dell'intervento.

Per l'intervento di PTX è stata indagata la percentuale di pazienti assistiti, sulla base dell'esperienza clinica degli esperti coinvolti nell'indagine, da un familiare/*care-giver* per la determinazione delle **perdite di produttività** (costi indiretti).

La compilazione del questionario ha visto la partecipazione di un gruppo di clinici di comprovata esperienza nella realizzazione degli interventi oggetto della presente analisi. Al fine di formare l'analisi economica, sono stati considerati i valori medi di ciascun parametro, con l'obiettivo di poter generalizzare i risultati ottenuti nella presente analisi e renderli compatibili alla molteplicità di contesti in cui si struttura il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (SSN).

Oltre al punto di vista del SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche la prospettiva sociale, andando ad indagare, tramite il supporto dei *care-giver*/familiari, l'impatto sulle risorse assorbite per la gestione del paziente affetto da IPP sporadico.

12.1.2.1. Activity Based Costing Analysis

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento, utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi, si compone di tre fasi (1):

1. **identificazione delle risorse**, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase, nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività. Nella presente analisi questa fase è stata realizzata mediante definizione e somministrazione di un questionario *ad-hoc*;
2. **misurazione dei costi**, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: tariffario DRG, tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, letteratura scientifica;
3. **valorizzazione dei risultati**: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

L'analisi economica considera tre macro-categorie di assorbimento delle risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia, in termini di tipologia e posologia di principi attivi impiegati per la realizzazione del trattamento;
- costi diretti sostenuti dal SSN e relativi all'erogazione della terapia, in termini di numero e natura dei professionisti coinvolti;
- costi indiretti relativi alle perdite di produttività del *care-giver* per il tempo destinato all'erogazione della terapia.

I risultati sono espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente mediante ricorso alle alternative farmacologiche oggetto di analisi, nonché all'intervento di PTX.

12.2. Risultati

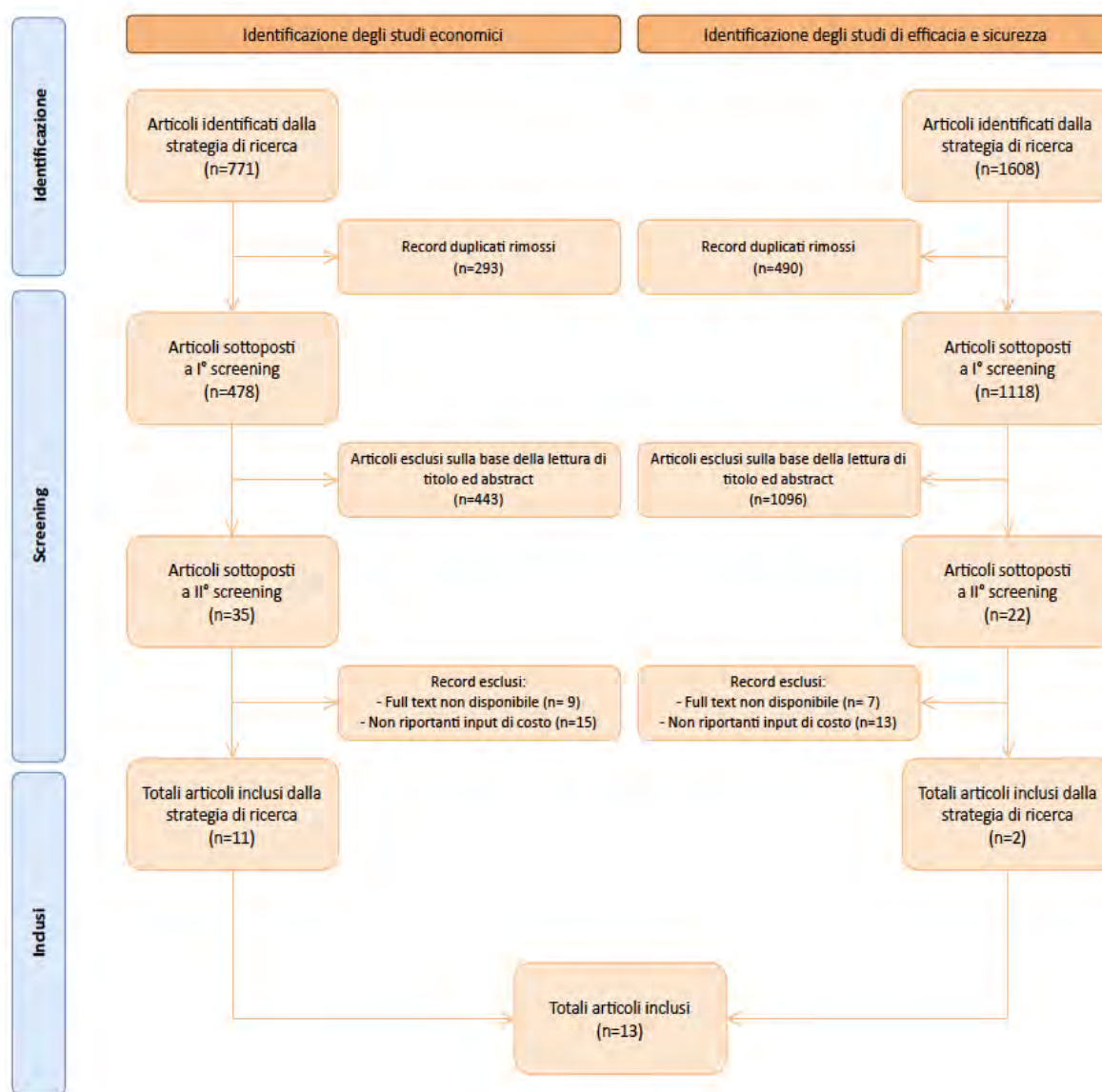
12.2.1 Revisione di letteratura

La strategia di ricerca è stata volta a individuare gli studi nazionali e internazionali relativi alla stima dell'assorbimento di risorse associate all'erogazione delle alternative terapeutiche attualmente disponibili per la gestione dei pazienti affetti da IPP sporadico. La ricerca della letteratura è stata condotta mediante la valutazione degli studi economici e di efficacia e sicurezza.

Le stringhe economiche (lanciate il 5 agosto 2022) hanno permesso di identificare 771 *record*, di cui 293 rimossi in quanto duplicati. Dei 478 articoli sottoposti al 1° screening, 443 sono stati esclusi sulla base della lettura del titolo e dell'*abstract*. I restanti 35 studi sono stati valutati mediante la lettura dei *full text*, rilevando un totale di articoli inclusi nella revisione pari a 11.

Le stringhe utilizzate per l'identificazione degli studi di efficacia e sicurezza (lanciate il 30 agosto 2022) hanno permesso di identificare 1608 *record*, di cui 490 rimossi in quanto duplicati. Dei 1118 articoli sottoposti al 1° screening, 1096 sono stati esclusi sulla base della lettura del titolo e dell'*abstract*. I restanti 22 studi sono stati valutati mediante la lettura dei *full text*, rilevando un totale di articoli inclusi nella revisione pari a 2.

Figura 1 – PRISMA model. Diagramma esemplificativo della fase di revisione di letteratura



In definitiva, sono stati inclusi nella revisione, secondo i criteri di inclusione sovra-citati, un totale di 13 *record* ([appendice 12.5.3](#)).

Gli studi inclusi sono stati classificati in due macro-categorie:

- 3 studi di confronto tra paratiroidectomia e terapia farmacologica/nessun trattamento;
- 10 studi comparativi tra diverse tecniche di trattamento con la paratiroidectomia.

12.2.1.1 Studi di confronto tra paratiroidectomia e terapia farmacologica/nessun trattamento

Zanocco & Sturgeon (1) hanno svolto un'analisi di costo-efficacia con lo scopo di dimostrare come la PTX fosse la strategia ottimale per i pazienti > 50 anni affetti da IPP e asintomatici. Lo studio prevedeva la costruzione di un modello di Markov con tre possibili alternative: 1) monitoraggio di pazienti asintomatici; 2) trattamento farmacologico con cinacalcet; 3) esecuzione di PTX. Lo studio ha definito per la stima dei costi la prospettiva del terzo pagante, includendo solamente i costi che differivano tra le tre strategie di trattamento. A tutti i costi inclusi nello studio è stato applicato un tasso di sconto del 3%. All'interno del modello, come unità di misura di efficacia sono stati utilizzati gli anni di vita aggiustati per la qualità di vita (QALY), prevedendo anche per essi un tasso di sconto pari al 3%. La strategia era definita costo-efficace se non superava il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a 50.000 \$/QALY. Lo studio ha altresì condotto un'analisi di sensibilità uni-variata, eseguita su ogni variabile del modello decisionale, e un'analisi di sensibilità multi-variata, completata attraverso una simulazione di Monte Carlo, in cui ogni variabile è stata modificata simultaneamente all'interno di una distribuzione triangolare di valori possibili durante 10.000 iterazioni consecutive. I risultati ottenuti dalle analisi hanno mostrato come il costo associato alla terapia farmacologica (cinacalcet) sia pari a \$ 8.197,90/anno; per la PTX è stato stimato un costo pari a \$ 5.483,47 in regime di ricovero e a \$ 4.217,43 in regime ambulatoriale. In conclusione, lo studio ha evidenziato come la PTX sia la strategia ottimale per molti pazienti affetti da IPP asintomatico di età > 50 anni. Più nel dettaglio per i pazienti con aspettativa di vita:

- > 5 anni è risultata conveniente la PTX ambulatoriale;
- > 6,5 anni è risultata conveniente la PTX ospedaliera;
- < 5 anni la strategia ottimale è risultata la sorveglianza.

L'unico trattamento risultato non costo-efficace per i pazienti affetti da IPP di qualsiasi età è la terapia farmacologica (cinacalcet).

Zhu et al (2) hanno condotto una revisione per determinare gli effetti dell'IPP sull'organismo, l'efficacia della PTX dal punto di vista clinico, dell'impatto sulla QoL e della costo-efficacia. In generale, l'intento era tra i pazienti affetti da IPP determinare chi beneficiasse maggiormente dell'intervento della PTX.

In letteratura diversi studi hanno valutato il rapporto costo-efficacia di PTX in pazienti con IPP asintomatico. Zanocco et al (3) hanno condotto uno studio di costo-efficacia (CEA) in pazienti affetti da IPP che non

presentavano indicazione per PTX, confrontando sorveglianza, gestione farmacologica con calcio-mimetici e chirurgia: la PTX è risultata, seppur di poco, costo-efficace nei confronti delle alternative oggetto di indagine. La sorveglianza risultava l'alternativa meno costosa, ma anche meno efficace, mentre il trattamento con cinacalcet non è stato ritenuto costo-efficace. Inoltre, gli autori hanno condotto un'analisi di costo-efficacia (CEA), effettuando una comparazione tra la PTX e l'osservazione delle LG mediche, integrando nel modello la riduzione del rischio di eventuali fratture. Tale analisi ha identificato la PTX come strategia dominante rispetto alla sorveglianza per pazienti < 70 anni. Infatti, sia i costi della PTX (\$ 6.487) che i QALY (17,54) sono risultati migliori rispetto al confronto (rispettivamente, \$ 8.208 e 17,35 QALY) (3).

Zanocco et al (3) hanno sviluppato una CEA per determinare la strategia ottimale di gestione dei pazienti affetti da IPP asintomatici, integrando nel confronto tra PTX e sorveglianza il potenziale beneficio derivante dal ridotto rischio di fratture. Lo studio ha previsto la definizione di un modello di Markov, precedentemente costruito, ma rivisto per incorporare i dati attuali sui costi e sugli esiti, compreso il rischio di frattura. I pazienti nel braccio di sorveglianza hanno sostenuto i costi annuali dei test formali raccomandati dalle LG fino a 10 anni dopo la diagnosi. Nel caso un paziente in sorveglianza avesse sviluppato in qualsiasi momento un'indicazione per la PTX basata sulle LG, sarebbe stato operato. Nel modello sono stati inclusi gli esiti chirurgici, comprese le complicanze, la prosecuzione della malattia e le recidive con necessità di nuovo intervento. Il modello rivisto ha ipotizzato un rischio relativo di frattura del 30% con la sorveglianza rispetto alla PTX. Si è ipotizzato che la PTX riduca il rischio annuale di frattura dal 3,9% al 3%, pari al rischio annuale di frattura in un paziente di pari età senza IPP. Queste probabilità di frattura sono state applicate sia alla PTX che alla strategia di sorveglianza. I costi diretti per entrambe le alternative sono stati stimati attraverso Medicare PPS:

- la PTX è risultata la strategia meno costosa (\$ 6.487) e più efficace (17,54 QALY);
- la strategia di sorveglianza aveva un costo stimato pari a \$ 8.208 e un'efficacia di 17,35 QALY;
- la sorveglianza era di \$ 1.721 più costosa rispetto alla PTX, comportando inoltre una perdita di 0,19 QALY.

La sorveglianza è risultata quindi dominata, in quanto strategia sia più costosa che meno efficace della PTX (3).

12.2.1.2. Studi comparativi tra diverse metodiche di paratiroidectomia

Nello studio condotto da Elaraj & Sturgeon (4) l'IPP è definito come malattia comune, che colpisce circa lo 0,25-0,66% della popolazione. Molteplici studi hanno dimostrato come la PTX sia più conveniente della sorveglianza o della terapia farmacologica. Di fatto, per il trattamento dell'IPP la PTX ha un tasso di successo > 95% nelle mani di chirurghi esperti, indipendente dalla localizzazione pre-operatoria o dalla tecnica chirurgica utilizzata. Al contrario, è ancora discusso quale tipo di intervento chirurgico risulti più indicato per il trattamento dell'IPP. La comune esplorazione bilaterale del collo (BNE) ha i seguenti vantaggi: maggior numero di ghiandole anomale identificate, tasso di guarigione più elevato, è obbligatoria per alcuni pazienti, non comporta la necessità del dosaggio intra-operatorio del PTH, può essere più veloce e meno costosa. D'altro canto, la paratiroidectomia focalizzata (FP) è caratterizzata dai seguenti vantaggi dipendenti dalla localizzazione pre-operatoria ottenibile nella maggior parte dei pazienti: tasso di guarigione identico, tasso di complicanze più basso, nessun rischio di dissezione non necessaria, meno disagio per il paziente, può essere più veloce e meno costosa. Dal punto di vista delle risorse impiegate per lo svolgimento di trattamenti chirurgici per l'IPP, lo studio di Elaraj & Sturgeon (4) riporta i risultati di tre precedenti articoli:

- il primo articolo riportato è l'analisi condotta da Udelsman R (2002), il quale poneva a confronto 255 FP con 401 BNE, considerando la prospettiva del terzo pagante. Veniva riportato come l'utilizzo della FP comportasse una riduzione del tempo operativo di circa il 50%, una riduzione di 7 volte della durata della degenza ospedaliera e un risparmio medio di \$ 2.693 per intervento;
- il secondo articolo riportato è uno studio prospettico di Bergenfelz A (2002) su 91 pazienti svedesi sottoposti a esplorazione unilaterale del collo (UNE) e BNE, senza rilevare alcuna differenza tra i due gruppi per quanto riguarda i costi (rispettivamente \$ 2.258 ± \$ 509 vs \$ 2.097 ± \$ 505);
- infine, il terzo studio incluso nell'analisi condotto da Udelsman R. (2011), ha riportato come la FP riducesse le spese ospedaliere totali rispetto alla tradizionale BNE, con un risparmio medio di \$ 1.471 per caso.

Lo studio condotto da Mihai et al (5) aveva lo scopo di stimare e confrontare, in una coorte di 200 pazienti operati per IPP in Inghilterra, i costi della paratiroidectomia mini-invasiva guidata dalla diagnostica per immagini pre-operatoria (MIP, n = 129 pazienti) con i costi della BNE senza immagini pre-operatorie (n = 71). La prospettiva definita all'interno dello studio è quella del terzo pagante. La durata dell'intervento e della

degenza ospedaliera è stata significativamente più breve per la MIP rispetto alla BNE: il tempo medio della MIP è stato di 35 ± 18 minuti (*range* 10-95, mediana 25), con la maggior parte dei pazienti dimessa il giorno stesso ($n = 75$, 59%) o entro 23 ore ($n = 43$, 34%), con degenza media di 0,5 giorni/paziente; il tempo medio per la BNE è risultato pari a 60 ± 25 minuti (*range* 25-120, mediana 55), con 8 pazienti dimessi il giorno stesso e 47 pazienti (66%) entro 23 ore, con degenza media di 1,3 giorni/paziente. Il tempo di anestesia è stato simile tra i pazienti sottoposti alle due tipologie di intervento. I risultati dell'analisi mostrano come la stima dei costi sostenuti per la MIP è pari a £ 215.035, mentre il costo stimato associato alla BNE è pari a £ 165.915. In sintesi, in contrasto con gli studi precedentemente condotti, questo articolo da un punto di vista di impiego di risorse non supporta l'uso della MIP.

Il *gold standard* per il trattamento chirurgico dell'IPP è tradizionalmente la BNE, caratterizzata da un tasso di guarigione pari al 95%. Per tale ragione, Baliski et al (6) hanno condotto uno studio di costo-efficacia con lo scopo di determinare, per il trattamento di pazienti affetti da IPP sintomatico, l'ICER dell'UNE e della MIP rispetto alla BNE. Lo studio ha previsto la costruzione di un modello analitico decisionale probabilistico, utilizzando i dati del *St. Paul's Hospital Hyperparathyroidism Database*, suddividendo, sulla base della scansione SestaMIBI, i pazienti in uno dei tre approcci chirurgici considerati (MIP, UNE, BNE). L'esito primario dello studio è stato il tasso di complicanze post-operatorie (ipocalcemia sintomatica e parestesie). I costi sono stati inclusi nello studio in accordo con la prospettiva del Ministero della Salute della Columbia Britannica; non è stata prevista l'applicazione di un tasso di sconto ai costi, in quanto lo studio presentava un orizzonte temporale breve. I costi unitari sono stati ricavati principalmente dal *St. Paul's Hospital Cost Model*. È stata altresì prevista la conduzione di un'analisi di sensibilità deterministica, al fine di determinare la sensibilità degli ICER alle variazioni di alcuni *input* o parametri chiave del modello, e di un'analisi di sensibilità probabilistica (1000 iterazioni con sostituzione, utilizzando il *bootstrapping* non parametrico), per esplorare l'incertezza complessiva che circonda le stime di base del rapporto costo-efficacia. Il modello ha previsto un totale di 94 pazienti, suddividendoli per ciascuno dei tre approcci di trattamento definiti (19 MIP, 19 UNE, 56 BNE). Per la strategia con MIP è stato stimato un costo totale della procedura pari a \$ 4.961, con un'efficacia pari a 0,9275; per la strategia UNE è stato stimato un costo totale della procedura pari a \$ 4.785, con un'efficacia pari a 0,8554; per la strategia BNE è stato stimato un costo totale della procedura pari a \$ 4.524, con un'efficacia pari a 0,9107. L'ICER di base confrontando UNE e BNE era, quindi, pari a - \$ 5.065 per

complicanza evitata, indicando che la UNE era una strategia dominata; l'ICER confrontando MIP vs BNE era pari a \$ 28.439 per complicanza evitata. In conclusione, lo studio ha rilevato che, all'interno di un intervallo ragionevole di disponibilità a pagare da parte della società per evitare complicazioni chirurgiche (< \$ 22.000), la BNE è la strategia di trattamento chirurgico più efficace dal punto di vista dei costi.

Hollenbeak et al (7) hanno condotto un'analisi dei costi dei pazienti affetti da IPP, che include l'identificazione, i test diagnostici pre-operatori e la gestione chirurgica delle lesioni tiroidee coesistenti. I costi dei test diagnostici aggiuntivi e del trattamento definitivo della tiroide sono stati confrontati con quelli della BNE. Lo studio ha previsto la definizione di un albero decisionale con tre possibili strategie di trattamento: 1) MIP (con precedente diagnostica per immagini con scintigrafia) senza diagnostica per immagini pre-operatoria della tiroide; 2) ecografia pre-operatoria della tiroide per la ricerca di noduli e ricerca scintigrafica di aree di captazione seguita dall'approccio chirurgico dettato dai risultati dell'esame diagnostico; 3) BNE tradizionale con palpazione della tiroide. I costi sono stati inclusi nel modello se coerenti con la prospettiva definita, quella dell'ospedale; non è stata prevista l'applicazione di un tasso di sconto sui costi futuri, in quanto l'orizzonte temporale definito per l'analisi risulta breve. Infine, con lo scopo di indagare la robustezza dei risultati sono state eseguite diverse analisi di sensibilità uni-variate. I risultati dell'analisi di costo hanno mostrato come la prima strategia (MIP basata su scintigrafia) presenti il costo più basso, pari a \$ 5.275 per paziente; la chirurgia paratiroidea con ecografia pre-operatoria di *routine* ha un costo di \$ 5.910 per paziente; la BNE è caratterizzata da un costo pari a \$ 5.916 per paziente. In conclusione, la MIP basata su scintigrafia è stata associata a costi inferiori rispetto a BNE e a una strategia che prevedeva anche l'ecografia.

Frank et al (8) hanno condotto uno studio al fine di verificare se vi è un risparmio economico associato all'esecuzione della BNE di *routine* nei pazienti con IPP non localizzato, rispetto all'acquisizione di immagini per l'esecuzione della MIP. Lo studio ha previsto la definizione di un albero decisionale, il cui punto di partenza è basato sull'esecuzione in ogni paziente della scintigrafia pre-operatoria con ^{99m}Tc-sestaMIBI e dell'ecografia del collo senza localizzazione della paratiroide coinvolta. Il primo nodo decisionale consiste nella scelta tra l'esecuzione diretta dell'intervento chirurgico (BNE) o l'esecuzione di ulteriori e più avanzati esami di diagnostica per immagini; il secondo nodo decisionale è costituito dalle tre diverse modalità di diagnostica per immagini eseguibili (SPECT, SPECT/TC, 4D-TC). I dati sugli esiti sono stati estratti da una coorte di 347 pazienti sottoposti a BNE per IPP non localizzato (n = 147) o a MIP con risultati positivi e

concordanti alla scintigrafia e all'ecografia pre-operatoria (n = 200). La prospettiva utilizzata per la definizione degli *input* di costo è quella del fornitore di servizi di assicurazione. Per ogni percorso di trattamento definito sono stati calcolati gli ICER, considerando come *standard* di cura il gruppo che esegue direttamente la BNE. Lo studio ha altresì previsto la costruzione di un diagramma a tornado, al fine di modellare gli effetti prodotti dalle variazioni delle principali variabili di analisi inserite nel modello sull'ICER. I risultati hanno definito un costo complessivo per la BNE pari a \$ 9.578,45. Il costo totale per SPECT + MIP è risultato pari a \$ 8.196,79, portando alla definizione di un ICER (BNE vs SPECT + MIP) pari a - \$ 536,1. Allo stesso modo, definendo un costo complessivo per SPECT/TC + MIP pari a \$ 8.271,19, si ha un ICER (BNE vs SPECT/TC + MIP) di -\$ 605,5. Infine, dato il costo complessivo per 4D-TC + MIP pari a \$ 8.146,05, si ottiene un ICER (BNE vs 4D-TC + MIP) di - \$ 701,6. Il risparmio totale sui costi associato alle strategie di gestione per immagini è stato di \$ 1.381,66, \$ 1.307,26 e \$ 1.432,40 per caso, rispettivamente per SPECT + MIP, SPECT/TC + MIP e 4D-TC + MIP. In conclusione, lo studio ha definito come strategia di gestione più conveniente per il trattamento dei pazienti affetti da IPP la 4D-TC + MIP.

Lo studio prospettico, randomizzato, in cieco di Slepavicius et al (9) aveva l'intento di confrontare per il trattamento dell'IPP l'approccio chirurgico tradizionale (BNE con incisione di Kocher e ricerca e valutazione di tutte e quattro le ghiandole senza esami pre-operatori di localizzazione, n = 23), rispetto alla paratiroidectomia focalizzata dopo localizzazione pre-operatoria con monitoraggio intra-operatorio di PTH (n = 24). La spesa media per paziente è risultata pari a € 1.166 per il gruppo BNE rispetto a € 1.428 per il gruppo di chirurgia focalizzata. In conclusione, entrambe le operazioni sono risultate sicure senza complicanze intra-operatorie, ma sono stati riportati meno eventi avversi nel periodo post-operatorio con la chirurgia focalizzata. Sen et al (10) hanno condotto uno studio per valutare la fattibilità, la soddisfazione del paziente ed i costi della chirurgia focalizzata in anestesia locale monitorata dal chirurgo, eseguita in pazienti con *imaging* pre-operatorio concordante (con almeno due modalità). I criteri di inclusione comprendevano pazienti affetti da IPP, con BMI ≤ 35 e corporatura che permettesse un'adeguata esposizione chirurgica e con la disponibilità a sottoporsi alla procedura in anestesia locale. Dei 65 arruolati, 8 pazienti sono stati sottoposti a UNE, 6 a BNE, tre a tiroidectomia totale + PTX (per un nodulo tiroideo sospetto), 18 a MIP in anestesia generale e 30 a MIP in anestesia locale con una leggera sedazione (di questi il 6,7% è stato costretto a passare all'anestesia generale a causa di complicanze intra-operatorie). Il costo medio per l'esecuzione di una MIP è stato di 40.158 rupie

(31.178-53.740) in anestesia locale e 55.345 rupie (43.225-70.678) in anestesia generale. La MIP è fattibile in anestesia locale e può essere monitorata ed eseguita in modo sicuro dal chirurgo, garantendo un'adeguata guarigione e soddisfazione del paziente. Questa strategia può ridurre in modo significativo il costo della procedura, un risultato vantaggioso in paesi a basso e medio reddito.

Jang et al (12) hanno condotto uno studio con lo scopo di evidenziare come le potenziali diseguaglianze in termini di etnia comportino differenti costi ospedalieri associati al trattamento mediante PTX. Lo studio sottolinea come tali diseguaglianze siano ben documentate per i pazienti nel sistema sanitario degli Stati Uniti, per quanto riguarda incidenza di malattie, accesso all'assistenza sanitaria e risultati. Sono stati inclusi nello studio 899 casi di PTX, il 66,4% in pazienti caucasica e il 31,4% in afro-americani. Il costo della PTX negli afro-americani è risultato più costoso rispetto ai caucasici: \$ 6.154,87 vs \$ 5.253,28. Tale differenza è dovuta principalmente al differente tempo medio di degenza: 0,44 per i caucasici vs 0,99 giorni negli afro-americani.

Jang et al (12) hanno, inoltre, condotto uno studio con lo scopo di confrontare il costo della PTX tra diversi esecutori all'interno dello stesso istituto e identificare i fattori di costo associati a tale intervento. Sono stati analizzati 894 casi di PTX (76% donne, un terzo afro-americani, 83% in regime ambulatoriale) eseguiti da 8 chirurghi dell'University of Alabama (3 endocrino-chirurghi, 4 otorinolaringoiatri e 1 chirurgo cardio-toracico). Il tasso di riammissione complessivo è stato del 2,2%, senza differenza significativa tra le sottospecialità chirurgiche. Il costo ospedaliero totale mediano per la PTX è stato di \$ 4.863,28 con ampie variazioni (da \$ 4.522,30 a \$ 12.072,87, $P < 0.001$). Anche la durata della degenza ha mostrato un'ampia variabilità tra i chirurghi, con importante correlazione con i costi totali ospedalieri, dove un giorno in più implica un costo addizionale di \$ 1.224. Per queste ragioni le differenze nei costi degli interventi potrebbero diminuire implementando un trattamento *standard* nello stesso istituto.

Zanocco et al. (13) hanno condotto uno studio per revisionare le CEA nel trattamento dell'IPP. All'interno della revisione sono stati inseriti tre diversi studi: il primo studio (Sejean et al) ha confrontato BNE (senza studi pre-operatori di localizzazione), UNE e PTX video-assistita (entrambe con ecografia e scintigrafia pre-operatorie, nonché l'uso del dosaggio intra-operatorio del PTH) e *follow-up* medico per tutta la vita:

- BNE: costo di € 3.537, QALY di 17,032 con conseguente ICER di € 762;
- *follow-up* medico in combinazione con BNE alla progressione: costo pari a € 2.538, QALY pari a 15,74;
- UNE: costo di € 3.766, QALY pari a 17,11, con conseguente ICER di € 2.688;

- *follow-up* medico in combinazione con UNE alla progressione: costo pari a € 2.563, QALY pari a 15,75, con conseguente ICER di € 3.378;
- PTX video-assistita: costo di € 3.835, QALY 17,12 e ICER di € 17.250.

La strategia di sorveglianza è risultata meno costosa, ma meno efficace della chirurgia. Entrambe le strategie minimamente invasive (UNE e PTX video-assistita) sono risultate più efficaci della BNE o del monitoraggio. Le strategie di PTX video-assistita erano anche leggermente più costose (€ 229 e € 298, o \$ 217 e \$ 282, rispettivamente) a causa del costo degli studi di localizzazione.

Il secondo studio (Zanocco et al) ha confrontato sorveglianza, terapia farmacologica (cinacalcet) e PTX per l'IPP asintomatico. Il modello decisionale consentiva la conversione alla chirurgia dai bracci di sorveglianza e di trattamento farmacologico in caso di insorgenza di malattia sintomatica. Gli autori hanno riscontrato che la sorveglianza era l'opzione meno costosa ma meno efficace, con un costo di \$ 4.209 e un QALY di 15,76. La strategia di trattamento con PTX è risultata economicamente vantaggiosa, con un costo di \$ 4.986 e un QALY di 15,92, con conseguente ICER di \$ 4.778. La terapia farmacologica non è risultata efficace dal punto di vista dei costi, a meno che il costo dei farmaci non fosse < \$ 221/anno: risultava infatti avere costo di \$ 181.083, QALY di 15,93 e ICER di \$ 20.995.772.

Infine, il terzo studio (Zanocco et al) ha esaminato come l'età alla diagnosi influisca sull'opzione terapeutica: PTX era costo-efficace nei pazienti con aspettativa di vita di 5 anni (PTX ambulatoriale) o 6.5 anni (PTH in corso di ricovero); la sorveglianza era la strategia ottimale nei pazienti con aspettativa di vita più breve; la terapia farmacologica non rappresentava mai una strategia costo-efficace, indipendentemente dall'età.

Per quanto concerne l'IPP sintomatico, Baliski et al (6) hanno esaminato la costo-efficacia di tre strategie di trattamento: 1) BNE; 2) UNE; 3) MIP. La misura dell'efficacia in questo studio è stata la riduzione del tasso di complicanze post-operatorie. I costi totali erano più bassi per la BNE (\$ 2883). La UNE costava \$ 166 in più rispetto alla BNE, producendo al contempo un tasso più elevato di complicanze (21% vs 8,9%). Pertanto, la UNE è stata considerata come una strategia dominata, perché più costosa e meno efficace della BNE. La MIP è risultata la strategia chirurgica più costosa (\$ 3161), ma con il minor tasso di complicanze chirurgiche (5,3%); se confrontata con la BNE, ha prodotto un ICER di \$ 18.122 per complicanza evitata. L'analisi di sensibilità probabilistica ha indicato che la MIP aveva maggiori probabilità di essere conveniente rispetto alla BNE quando l'ICER è > \$ 22.000 per complicanza evitata.

12.2.2. Analisi economica

12.2.2.1. Driver di costo

12.2.2.1.1. Follow-up, struttura ed esami diagnostici

L'individuazione delle procedure a cui il paziente si sottopone per la gestione dell'IPP è avvenuta tramite la somministrazione di un questionario a un panel di clinici esperti della patologia oggetto di indagine. La tabella 1 riporta le tariffe, estrapolate dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali (14), relative alle visite e agli esami diagnostici a cui si sottopone il paziente durante il percorso diagnostico-terapeutico, nonché i costi di struttura inerenti alla degenza ospedaliera (15) e all'utilizzo della sala operatoria (23).

Tabella 1			
Tariffe per esami, visite, interventi, <i>follow-up</i>			
Esame/visita/intervento	Costo unitario	Esame/visita/intervento	Costo unitario
Albumina	€ 1,42 (14)	Tireotropina (TSH)	€ 5,46 (14)
ALT/GPT	€ 1,00 (14)	Tiroxina libera (FT4)	€ 6,36 (14)
Amilasi	€ 1,84 (14)	Vitamina D	€ 15,86 (14)
AST/GOT	€ 1,04 (14)	Visita specialistica	€ 20,66 (14)
Calcemia ionizzata	€ 5,25 (14)	Densitometria ossea	€ 36,58 (14)
Calcemia totale	€ 1,13 (14)	Ecografia collo	€ 28,41 (14)
Calcio urine 24h	€ 1,70 (14)	Ecografia renale	€ 34,09 (14)
Calcitonina	€ 14,41 (14)	Elettrocardiogramma (ECG)	€ 11,62 (14)
Citrato urinario	€ 3,70 (19)	Esame citologico	€ 14,10 (14)
Colinesterasi	€ 1,36 (14)	Esame istologico	€ 27,17 (14)
Corticotropina (ACTH)	€ 18,50 (14)	Giornata degenza ordinaria	€ 674,00 (15)
Cortisolo	€ 7,79 (14)	Morfometria vertebrale	€ 17,30 (21)
Creatinina	€ 1,13 (14)	PET-TC ¹⁸ F-Fluoro-Colina	€ 1.071,65 (14)
Elettroforesi proteine	€ 4,23 (14)	Radiografia addome	€ 19,37 (14)
Emocromo	€ 3,17 (14)	Radiografia altre sedi specificate	€ 14,98 (14)

Fibrinogeno	€ 12,18 (14)	Radiografia collo	€ 15,24 (14)
Fosfatasi alcalina (ALP)	€ 1,04 (14)	Radiografia cranio	€ 22,21 (14)
Fosfatasi alcalina ossea	€ 12,33 (14)	Radiografia mano	€ 14,20 (14)
Fosfatemia	€ 1,46 (14)	Radiografia rachide	€ 100,89 (14)
Fosfaturia	€ 1,15 (14)	Radiografia torace	€ 15,49 (14)
Gamma-GT	€ 1,13 (14)	Rieducazione logopedica	€ 45,00 (22)
Gastrina	€ 14,08 (14)	Risonanza magnetica collo	€ 153,60 (14)
Lipasi	€ 2,58 (14)	Sala operatoria/minuto	€ 4,59 (23)
Magnesio	€ 1,55 (14)	Scintigrafia paratiroidi	€ 33,36 (14)
Metanefrine plasmatiche	€ 56,00 (16)	TC - collo	€ 97,65 (14)
Metanefrine urinarie	€ 16,50 (16)	Urografia endovenosa	€ 89,35 (14)
Ormone somatotropo (GH)	€ 10,48 (14)	Valutazione TBS	€ 43,38 (14)
Ossalato urinario	€ 9,15 (20)		
Paratormone (PTH)	€ 18,92 (14)		
Potassio	€ 1,02 (14)		
Prolattina	€ 7,13 (14)		
Sodio	€ 1,02 (14)		
Telo peptide C-terminale	€ 14,75 (18)		
Tempo di protrombina (PT)	€ 2,85 (14)		
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	€ 2,85 (14)		

12.2.2.1.2. Terapia farmacologica

La *survey* ha altresì permesso di individuare le categorie farmacologiche e i principi attivi utilizzati per la gestione dell'IPP. La tabella 2 riporta i costi di acquisizione per milligrammo, estrapolati dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci di classe A e H (24), delle alternative farmacologiche utilizzate.

Tabella 2			
Costo di acquisizione delle alternative farmacologiche			
Principio attivo	Costo/mg	Principio attivo	Costo/mg
Acido clodronico	€ 0,013852 (24)	Ibandronato sodico	€ 0,066182 (24)
Alendronato	€ 0,029515 (24)	Idroclorotiazide	€ 0,001860 (24)
Calcifediolo	€ 2,216383 (24)	Indapamide	€ 0,050189 (24)
Calcio carbonato	€ 0,000107 (24)	Ketoprofene	€ 0,007284 (24)
Calcio gluconato	€ 0,000165 (25)	Lidocaina	€ 0,003145 (24)
Calcitriolo*	€ 0,376113 (24)	Midazolam	€ 0,432726 (24)
Cefazolina	€ 0,002724 (24)	Paracetamolo	€ 0,000242 (24)
Cinacalcet	€ 0,074458 (24)	Propofol	€ 0,025061 (24)
Clortalidone	€ 0,002052 (24)	Ramifentanil	€ 5,650000 (24)
Colecalciferolo	€ 0,000060 (24)	Risedronato sodico	€ 0,050788 (24)
Colecalciferolo*	€ 0,000128 (24)	Rocuronio	€ 0,118016 (24)
Cortisone	€ 0,016529 (24)	Soluzione fisiologica	€ 0,003923 (24)
Denosumab	€ 2,837513 (24)	Teriparatide [§]	€ 10,614641 (24)
Droperidol	€ 3,240000 (24)	Zoledronato	€ 25,546531 (24)
Fentanyl	€ 5,650000 (24)		
(*) <i>dosaggio in unità; (§) dosaggio in microgrammi</i>			

12.2.2.1.3. Professionisti sanitari

In merito all'impegno da parte del personale sanitario, la somministrazione della *survey* ha permesso la determinazione puntuale delle figure professionali coinvolte nell'erogazione della chirurgia. Più nel dettaglio, i professionisti sanitari che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia sono: il medico, l'infermiere e l'operatore socio-sanitario. La tabella 3 riporta i costi unitari, estrapolati dal *report* annuale dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (26), per ciascuna

figura professionale coinvolta nell'erogazione degli interventi oggetto di analisi.

Tabella 3	
<i>Costo professionisti sanitari</i>	
Figura professionale	Costo/minuto (26)
Medico	€ 0,58
Infermiere	€ 0,27
Operatore socio-sanitario	€ 0,23

12.2.2.1.4. Materiali

In merito al ricorso ai materiali, la *survey* ha permesso la definizione delle risorse necessarie all'erogazione della chirurgia. Tali risorse, con i relativi costi di acquisizione, sono riportate in tabella 4.

Tabella 4			
Costo di acquisizione delle risorse necessarie all'erogazione della chirurgia			
Risorsa	Costo/unità	Risorsa	Costo/unità
Pinza BiClamp	€ 25,03 (27)	Bisturi	€ 15,38 (36)
Elettro-bisturi	€ 14,34 (28)	Lunghette	€ 0,18 (37)
Garza	€ 0,10 (29)	Medicazione 8x15	€ 0,54 (38)
Tampone chirurgico	€ 2,20 (30)	Emodren a blanda aspirazione	€ 6,50 (39)
Drenaggio di Jakson-Pratt	€ 3,07 (31)	Vicryl tondo	€ 6,00 (34)
Pacchetto materiale sterile	€ 24,52 (32)	Monocryl	€ 7,25 (40)
<i>Neuromonitoring</i>	€ 33,88 (33)	Prolene per intra-dermica	€ 6,93 (41)
Filo	€ 6,00 (34)	Falda emostatica di cellulosa (Emoxicel)	€ 75,60 (41)
Telo	€ 2,16 (35)	<i>Clip</i> metallica	€ 0,46 (43)

12.2.2.1.5. Costi indiretti

L'analisi ha inoltre preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i pazienti e i loro *care-giver* per supportare l'erogazione della terapia.

Per la realizzazione di tale analisi si è assunto che i *care-giver* dei pazienti avessero un tasso di occupazione pari al 100%. All'interno dello studio si è altresì assunto che i pazienti/*care-giver* fossero distribuiti, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel *report Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* (44). Nello specifico, in tale *report* è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macro-classi di impiego, a cui corrispondono altrettante macro-classi remunerative (tabella 5):

- dirigenti;
- *manager* di livello intermedio;
- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per stimare la perdita di produttività oraria media (€ 14,05), considerando le macro-classi retributive riportate in tabella 5. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei *care-giver*, è stato necessario assumere un monte-ore lavorative perse per giornata di erogazione della terapia pari a cinque e che, indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40.

Tabella 5			
Retribuzione per classe lavorativa e distribuzione <i>care-giver</i> tra le classi lavorative			
Classe lavorativa	Retribuzione annuale (45)	Retribuzione oraria*	% di <i>care-giver</i> di ciascuna classe lavorativa (45)
Dirigenti	€ 101.096,00	€ 48,60	1,30%
<i>Manager</i> (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,30%
Perdita di produttività oraria		€ 14,05	
(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali			

12.2.2.2. Inquadramento iniziale

Pesando il consumo dei *driver* considerati nell'analisi per il loro costo unitario, l'analisi ha permesso di individuare la spesa totale delle categorie professionali indagate per la gestione della fase di inquadramento iniziale della condizione clinica del paziente affetto da IPP.

12.2.2.2.1. Procedure per la diagnosi di iperparatiroidismo

Per quanto concerne il consumo di risorse associato alla realizzazione delle procedure necessarie alla diagnosi della patologia, la tabella 6 riporta la tipologia e il numero medio di esami a cui il paziente è sottoposto. Nello specifico, dalla somministrazione della *survey* è emerso come a tale fase è associata una spesa media pari a € 561,15, di cui l'esame PET-TC ¹⁸F-Fluoro-Colina costituisce il 49,48% del costo.

Tabella 6		
Numero e tipologia di esami erogati per la diagnosi di iperparatiroidismo		
Esame/visita	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,14	€ 44,14
Calcemia totale	2,31	€ 2,61
Calcemia ionizzata	1,74	€ 9,12
Calciuria	1,63	€ 2,76
Fosfatemia	2,08	€ 2,81
Fosfaturia	1,11	€ 1,28
Albuminemia	1,71	€ 2,43
Elettroforesi proteine sieriche	0,92	€ 1,03
Creatininemia	1,83	€ 2,07
Creatininuria	1,55	€ 1,74
25OH-vitamina D	1,67	€ 26,43
Paratormone (PTH)	2,21	€ 41,78
Fosfatasi alcalina	1,33	€ 1,39

Magnesiemia	0,90	€ 1,39
Anticorpi anti-transglutaminasi (<i>reflex</i>)	0,39	€ 2,13
Emocromo	1,13	€ 3,56
Sodiemia	0,58	€ 0,60
Potassiemia	0,58	€ 0,60
Elettrocardiogramma (ECG)	0,49	€ 5,66
Radiografia collo	0,10	€ 1,45
Ecografia collo	1,10	€ 31,25
Scintigrafia paratiroidi	0,84	€ 27,94
TC collo	0,39	€ 59,14
RM collo	0,09	€ 8,88
PET-TC ¹⁸ F-Fluoro-Colina	0,26	€ 277,65
Esame citologico	0,09	€ 1,31
Totale		€ 561,15

12.2.2.2.2. Procedure per la valutazione delle comorbilità e delle complicanze

La tabella 7 riporta la tipologia e la frequenza degli esami diagnostici e delle visite specialistiche erogate per la valutazione delle comorbilità e delle complicanze del paziente affetto da IPP. Il costo totale di queste procedure risulta pari a € 326,81. Il *driver* di costo associato alla spesa maggiore risulta la radiografia del rachide, che costituisce da sola il 26,85% della spesa complessiva.

Tabella 7		
Numero e tipologia di esami erogati per la valutazione delle comorbilità e delle complicanze		
Esame/visita	N°	Costo/driver
Amilasi	0,29	€ 0,53
Calcitonina	0,52	€ 7,47

Citrato urinario	0,30	€ 1,11
Corticotropina (ACTH)	0,44	€ 8,05
Cortisolemia	0,43	€ 3,31
Cortisoluria	0,15	€ 1,13
Densitometria ossea	1,00	€ 36,58
Ecografia renale	1,00	€ 34,09
Fosfatasi alcalina ossea	1,06	€ 13,12
Gastrina	0,47	€ 6,65
IGF-1	0,46	€ 4,83
Lipasi	0,29	€ 0,74
Metanefrine plasmatiche	0,26	€ 14,31
Metanefrine urinarie	0,14	€ 2,33
Morfometria vertebrale	1,00	€ 17,30
Ormone somatotropo (GH)	0,42	€ 4,35
Ossalato urinario	0,24	€ 2,24
Prolattina (PRL)	0,45	€ 3,18
Radiografia addome diretto	0,14	€ 2,80
Radiografia altre sedi specificate	0,06	€ 0,92
Radiografia cranio	0,13	€ 2,84
Radiografia mani	0,15	€ 2,09
Radiografia rachide	0,87	€ 87,77
Telopeptide C-terminale (CTX)	0,99	€ 14,62
TSH reflex	0,82	€ 4,47
Urografia	0,04	€ 3,97
Valutazione neuro-psicologica	0,13	€ 2,64
Valutazione TBS durante densitometria ossea	1,00	€ 43,38
Totale		€ 326,81

Sommando la spesa sostenuta per le visite e gli esami necessari per la valutazione delle comorbidità e delle complicanze alla spesa sostenuta per le procedure necessarie alla diagnosi di IPP, il costo complessivo medio, emerso dalla *survey*, della fase di inquadramento iniziale ammonta a € 887,96.

12.2.2.3. Paratiroidectomia

Per quanto concerne il consumo di risorse associato alla realizzazione dell'intervento di paratiroidectomia, l'analisi ha previsto la scomposizione dei *driver* relativi alla procedura in 5 macro-classi di costo:

- terapia farmacologica pre-operatoria;
- pre-ospedalizzazione;
- intervento:
 - terapia farmacologica intra-operatoria;
 - procedure intra-operatorie;
 - personale coinvolto;
 - materiale impiegato;
- *follow-up*, suddiviso in tre macro-categorie di esito:
 - decorso operatorio *standard*;
 - decorso operatorio con complicanze acute (es. emorragia, paralisi bilaterale corde vocali, *hungry bone disease*);
 - decorso operatorio con complicanze croniche (lesione nervo ricorrente, ipoparatiroidismo, ipotiroidismo);
- costi indiretti sostenuti da:
 - paziente;
 - *care-giver*.

12.2.2.3.1. Terapie pre-operatorie

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'acquisizione del farmaco per le terapie pre-operatorie, la tabella 8 riporta i risultati della *survey* in termini di posologia media, minima e massima, nonché la durata media delle terapie in mesi e la percentuale di ricorso a ciascuna principio attivo. Dall'analisi dei risultati emerge come il tasso di ricorso complessivo alle alternative farmacologiche risulti pari al 168,93%, a riprova del fatto che i pazienti sono spesso sottoposti a più di una terapia farmacologia contemporaneamente. In assoluto, il farmaco maggiormente utilizzato è il colecalciferolo (77,30%), mentre quello associato alla spesa più alta è il cinacalcet (media € 129,87; range € 16,56 - € 567,86). La spesa farmacologica totale destinata alle terapie pre-operatorie, tenuto conto del tasso di ricorso a ciascun principio attivo, risulta in media pari a € 258,51 (range € 32,89 - € 913,66).

Tabella 8				
Principi attivi e posologia media delle terapie farmacologiche pre-operatorie				
Molecola		Media	Minimo	Massimo
Colecalciferolo	Posologia (UI/mese)	46.944,44	16.222,22	83.888,89
	Durata terapia (mesi)	7,40	2,00	22,00
	Costo totale	€ 20,88	€ 1,95	€ 110,95
	Costo pesato (77,30%)	€ 16,14	€ 1,51	€ 85,77
Cinacalcet	Posologia (mg/die)	38,33	23,33	73,33
	Durata terapia (mesi)	5,83	1,22	13,33
	Costo totale	€ 499,49	€ 63,70	€ 2.184,09
	Costo pesato (26,00%)	€ 129,87	€ 16,56	€ 567,86
Alendronato	Posologia (mg/settimana)	88,13	73,13	114,38
	Durata terapia (mesi)	11,25	3,14	29,14
	Costo totale	€ 117,05	€ 27,13	€ 393,52
	Costo pesato (21,25%)	€ 24,87	€ 5,77	€ 83,62
Risedronato	Posologia (mg/mese)	63,75	35,00	35,00

	Durata terapia (mesi)	6,75	0,33	13,33
	Costo totale	€ 21,85	€ 0,59	€ 23,70
	Costo pesato (4,17%)	€ 0,91	€ 0,02	€ 0,99
Ibandronato	Posologia (mg/mese)	100,00	100,00	100,00
	Durata terapia (mesi)	12,00	0,00	0,00
	Costo totale	€ 79,42	€ 0,00	€ 0,00
	Costo pesato (1,25%)	€ 0,99	€ 0,00	€ 0,00
Zoledronato	Posologia (mg/anno)	4,67	2,60	4,60
	Durata terapia (mesi)	18,00	0,00	36,00
	Costo totale*	€ 178,83	€ 0,00	€ 352,54
	Costo pesato (25,83%)	€ 47,54	€ 1,35	€ 92,42
Denosumab	Posologia (mg/6 mesi)	60,00	40,00	60,00
	Durata terapia (mesi)	16,50	5,00	36,00
	Costo totale	€ 468,19	€ 94,58	€ 1.021,50
	Costo pesato (8,13%)	€ 38,04	€ 7,68	€ 83,00
Idroclorotiazide	Posologia (mg/die)	25,00	12,50	50,00
	Durata terapia (mesi)	6,00	0,00	0,00
	Costo totale	€ 8,37	€ 0,00	€ 0,00
	Costo pesato (1,67%)	€ 0,14	€ 0,00	€ 0,00
Costo totale pesato		€ 258,51	€ 32,89	€ 913,66

12.2.2.3.2. Procedure di pre-ospedalizzazione

La tabella 9 riporta la frequenza e la tipologia di visite ed esami erogati nella fase di pre-ospedalizzazione ospedaliera. Il costo medio totale delle procedure ammonta a € 161,95, ove ECG e visita cardiologica rappresentano la maggior spesa per questa fase, costituendo il 17,94% del costo complessivo delle prestazioni.

Tabella 9		
Numero e tipologia di esami/visite erogati nella fase di pre-ospedalizzazione		
Esame/visita	N°	Costo/driver
Attività protrombinica (AP)	0,80	€ 2,28
Calcemia	1,50	€ 1,69
Colinesterasi	0,67	€ 0,90
Creatininemia	1,00	€ 1,13
Emocromo	1,00	€ 3,17
Fibrinogeno	0,60	€ 7,31
Gamma GT	0,89	€ 1,00
Potassiemia	1,00	€ 1,02
PTH	1,00	€ 18,92
Sodiemia	1,00	€ 1,02
Tempo di tromboplastina parziale (PTT)	0,80	€ 2,28
Transaminasi ALT	1,00	€ 1,00
Transaminasi AST	1,00	€ 1,04
Vitamina D 25-OH	1,00	€ 15,86
Visita anestesiologicala	1,00	€ 20,66
Visita ORL e laringoscopia	0,93	€ 19,21
ECG e visita cardiologica	0,90	€ 29,05
Radiografia torace	1,00	€ 15,49
Totale		€ 161,95

12.2.2.3.3. Terapia farmacologica impiegata durante l'intervento

La tabella 10 riporta i principi attivi e la posologia media utilizzata durante l'intervento di PTX. La terapia farmacologica è associata a un costo medio pari a € 44,96, con il farmaco propofol che costituisce l'alternativa

utilizzata associata al maggior costo (€9,63), rappresentando da solo il 21,42% della spesa complessiva.

Tabella 10		
Principi attivi e posologia media utilizzati durante l'intervento di paratiroidectomia		
Principio attivo	mg/intervento (media)	Costo/principio attivo
Cefazolina	2000,00	€ 5,45
Cortisone	337,33	€ 5,58
Droperidol	1,25	€ 4,05
Fentanyl	0,30	€ 1,70
Ketoprofene	30,00	€ 0,22
Lidocaina	30,00	€ 0,09
Midazolam	7,83	€ 3,39
Paracetamolo	1000,00	€ 0,24
Propofol	384,40	€ 9,63
Ramifentanil	0,90	€ 5,09
Rocuronio	60,00	€ 7,08
Soluzione fisiologica	625,00	€ 2,45
Totale		€ 44,96

12.2.2.3.4. Materiali/dispositivi impiegati

In merito al ricorso ai materiali, la somministrazione del questionario ha permesso la determinazione puntuale delle risorse necessarie per la realizzazione della paratiroidectomia. Tali risorse, con i relativi costi di acquisizione, sono riportati in tabella 11. In termini di spesa complessiva, l'utilizzo dei materiali comporta un costo pari a € 206,63. La falda emostatica di cellulosa costituisce il costo maggiore (€ 75,60) e costituisce il 36,59% del costo complessivo.

Tabella 11

Tipologia di materiali utilizzati e frequenza media di ricorso durante l'intervento di PTX

Risorsa	N°/intervento	Costo/driver
<i>Big Clamp</i>	0,17	€ 4,17
Bisturi	1,00	€ 15,38
Bisturi elettrico	0,71	€ 10,24
Clip metalliche a carica manuale	10,00	€ 4,58
Colla chirurgica	1,00	€ 0,00
Drenaggio di Jakson Pratt	0,53	€ 1,61
Emodren a blanda aspirazione	0,60	€ 3,90
Falda emostatica di cellulosa (Emoxicel)	1,00	€ 75,60
Filo	1,17	€ 7,00
Garza	10,00	€ 0,99
Lunghette	1,00	€ 0,18
Medicazione 8 x 15	0,86	€ 0,46
Monocryl	0,86	€ 6,21
<i>Neuromonitoring</i>	0,51	€ 17,22
Pacchetto materiale sterile	0,83	€ 20,43
Prolene per intradermica	1,00	€ 6,93
Tampone	6,71	€ 14,77
Telo	2,29	€ 4,93
Vicryl tondo	2,00	€ 12,00
Totale		€ 206,63

12.2.2.3.5. Procedure intra-operatorie

In merito alle procedure intra-operatorie, dalla *survey* è emerso come il dosaggio intra-operatorio di PTH avviene in media 2,41 volte durante l'intervento, comportando un costo di € 45,59 (tabella 12).

Tabella 12	
Procedure intra-operatorie (intervento di paratiroidectomia)	
Dosaggio intra-operatorio PTH – N° determinazioni/intervento	2,41
Costo totale	€ 45,59

12.2.2.3.6. Durata della degenza

Per quanto concerne la durata media della degenza del paziente sottoposto ad intervento di paratiroidectomia, dai risultati della *survey* è emerso come in media la permanenza in ospedale sia pari a 1,97 giorni, comportando un ulteriore costo di € 1.329,62 (tabella 13).

Tabella 13	
Durata della degenza ospedaliera di un paziente sottoposto a intervento di paratiroidectomia	
Degenza ospedaliera (giorni)	1,97
Costo totale degenza	€ 1.329,62

12.2.2.3.7. Professionisti sanitari & struttura

In merito all'impegno da parte del personale sanitario, dai risultati della *survey* è stato possibile definire la durata media dell'intervento di paratiroidectomia, pari a 42,22 minuti, nonché le figure professionali coinvolte. La determinazione del costo di tali parametri, pesati per il rispettivo costo unitario, ha consentito la determinazione di un costo medio di erogazione dell'intervento, in termini di impegno da parte dei professionisti, pari a € 115,21, e di utilizzo della sala operatoria pari a € 193,82, per una spesa complessiva di € 309,02 (tabella 14).

Tabella 14		
Spese per professionisti e struttura per un paziente sottoposto a intervento di paratiroidectomia		
Durata media intervento (min)		42,22
Figura professionale	N°	Costo/professionista
Medico	1,86	€ 45,42
Infermiere	1,75	€ 19,81
Anestesista	1,13	€ 27,52
Assistente	1,13	€ 11,14
Ferrista	1,00	€ 11,32
Sub-totale personale		€ 115,21
Sala operatoria		€ 193,82
Totale		€ 309,02

12.2.2.3.8. Follow-up

L'analisi ha indagato la fase di *follow-up* del paziente sottoposto a intervento con paratiroidectomia, distinguendo tra:

- decorso post-operatorio *standard*;
- decorso post-operatorio con complicanze acute (es. emorragia, paralisi bilaterale corde vocali, *hungry bone disease*);
- decorso post-operatorio con complicanze croniche (lesione nervo ricorrente, ipoparatiroidismo, ipotiroidismo).

12.2.2.3.8.1. Decorso operatorio *standard*

Dall'analisi è emerso come il costo medio annuale associato al monitoraggio per il paziente con decorso operatorio *standard* sia pari a € 391,04. Tale esito si ottiene nel 95,02% degli interventi di PTX. Pesando il costo complessivo annuale del *follow-up* per tale percentuale, ne deriva che mediamente al decorso operatorio *standard* è associato un costo pari a € 371,58 (tabella 15).

Tabella 15

Costi associati al *follow-up* post-operatorio *standard* dopo intervento di paratiroidectomia

% pazienti con decorso operatorio <i>standard</i>		95,02%
Visita/esame/terapia farmacologica	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	1,54	€ 31,85
Visita chirurgica	1,08	€ 22,38
Esame istologico	1,00	€ 27,17
25(OH) vitamina D plasmatica	1,83	€ 29,08
Albuminemia	1,59	€ 2,26
Calcemia ionizzata	1,38	€ 7,25
Calcemia totale	2,29	€ 2,59
Calciuria	1,23	€ 2,09
Creatininemia	1,41	€ 1,59
Fosfatasi alcalina ossea	1,04	€ 12,85
Fosfatemia	1,45	€ 1,96
Paratormone (PTH)	2,04	€ 38,62
Telopeptide C-terminale (CTX)	0,91	€ 13,41
TSH reflex	0,75	€ 4,07
Densitometria ossea	0,78	€ 28,35
Ecografia collo	0,56	€ 8,59
Ecografia rene	0,68	€ 23,24
Terapia con calcio	N/A	€ 0,43
Terapia con bisfosfonati (20,0%)	N/A	€ 21,49
Terapia con calcitriolo/alfacalcidiolo	N/A	€ 1,13
Terapia con colecalciferolo/calcifediolo	N/A	€ 115,18
Totale		€ 391,04
Totale pesato		€ 375,89

12.2.2.3.8.2. Decorso post-operatorio con complicanze acute

Dall'analisi è emerso come il costo medio annuale associato al monitoraggio per il paziente che sperimenta complicanze acute post-operatorie è pari a € 1.546,40. Tale esito si ottiene mediamente nel 2,54% degli interventi di paratiroidectomia. Pesando il costo complessivo annuale del *follow-up* per tale percentuale, ne deriva che mediamente il monitoraggio di tali pazienti ha un costo pari a € 39,32 (tabella 16).

Tabella 16		
Costi associati al <i>follow-up</i> post-operatorio con complicanze acute dopo PTX		
% pazienti con complicanze post-operatorie acute		2,54%
Visita/esame/terapia farmacologica	N°	Costo/driver
Visita chirurgica	0,95	€ 19,72
Visita anestesista	0,51	€ 10,45
Visita endocrinologica	1,95	€ 40,38
Visita ORL	1,55	€ 32,12
Re-intervento	0,47	€ 1.333,45
Elettrocardiogramma (ECG)	0,60	€ 6,98
Ecografia collo	0,80	€ 12,21
25(OH) vitamina D plasmatica	1,82	€ 28,84
Albuminemia	1,91	€ 2,71
Calcemia ionizzata	1,64	€ 8,59
Calcemia totale	2,27	€ 2,56
Creatininemia	1,77	€ 2,00
Emocromo	1,10	€ 3,48
Fosfatemia	1,73	€ 2,33
Paratormone (PTH)	1,86	€ 35,26
Infusione di calcio	0,60	€ 0,01
Terapia con calcitriolo	0,63	€ 5,30

Totale		€ 1.546,40
Totale pesato		€ 39,32

12.2.2.3.8.3. Decorso post-operatorio con complicanze croniche

Dall'analisi è emerso che il costo medio annuale associato al monitoraggio per il paziente con complicanze croniche post-operatorie è pari a € 414,29. Tale esito si ottiene mediamente nel 2,43% degli interventi di paratiroidectomia. Pesando il costo complessivo annuale del *follow-up* per tale percentuale, ne deriva che mediamente al decorso post-operatorio con complicanze croniche è associato un costo pari a € 10,07 (tabella 17).

Tabella 17		
Costi associati al <i>follow-up</i> post-operatorio con complicanze croniche dopo PTX		
% pazienti con complicanze post-operatorie croniche		2,43%
Visita/esame/terapia farmacologica	N°	Costo/driver
Visita endocrinologica	2,09	€ 43,20
Visita chirurgica	1,00	€ 20,66
Rieducazione logopedica	1,61	€ 181,02
Elettrocardiogramma (ECG)	0,37	€ 4,33
25(OH) vitamina D plasmatica	1,91	€ 30,28
Albuminemia	1,82	€ 2,58
Calcemia ionizzata	2,00	€ 10,50
Calcemia totale	2,73	€ 3,08
Calciuria	1,20	€ 19,03
Creatininemia	1,91	€ 2,15
Fosfatemia	2,27	€ 3,07
Fosfaturia	0,70	€ 11,10

Magnesiemia	0,44	€ 0,46
Paratormone (PTH)	2,45	€ 46,44
TSH reflex	0,92	€ 5,02
Terapia con tiroxina	N/A	€ 6,36
Terapia con calcio	N/A	€ 4,83
Terapia con calcitriolo/alfacalcidiolo	N/A	€ 8,46
Terapia con colecalciferolo/calcifediolo	N/A	€ 9,60
Terapia con teriparatide	0,001	€ 2,12
Totale		€ 414,29
Totale pesato		€ 10,07

12.2.2.3.9. Costi indiretti

L'analisi dei costi associati alla realizzazione dell'intervento di paratiroidectomia ha, infine, considerato l'aspetto relativo alle perdite di produttività sostenute dal paziente e dal suo *care-giver*. In particolare, dall'analisi è emerso come in media i giorni di assenza dal lavoro dei pazienti sottoposti alla chirurgia sia pari a 7,63, di cui 1,97 di degenza ospedaliera e 5,66 in media di convalescenza post-operatoria. Considerando una media di ore lavorative/die pari a 8, indipendentemente dalla classe lavorativa di appartenenza, e pesando tale dato per il numero di giornate lavorative perse, è stato possibile stimare la perdita di produttività complessiva per il paziente sottoposto ad intervento chirurgico pari a € 858,21. Considerando la percentuale di pazienti assistiti informalmente da un *care-giver* lavoratore (7,78%), è stata stimata una perdita di produttività aggiuntiva pari a € 66,80 per ciascun paziente sottoposto ad intervento. Ne consegue che la paratiroidectomia comporta un costo indiretto totale pari a € 925,01 (tabella 18).

Tabella 18		
Perdita di produttività associata all'intervento di PTX per il paziente e per il <i>care-giver</i>		
	N°	Costo
Degenza ospedaliera (giorni)	1,97	€ 221,71
Convalescenza post-operatoria (giorni)	5,66	€ 636,51
Sub-totale – Paziente		€ 858,21
% pazienti con caregiver	7,78%	€ 66,80
Perdita di produttività totale		€ 925,01

12.2.2.3.10. Costo totale

La tabella 19 riporta le voci di costo analizzate ed associate all'erogazione dell'intervento di paratiroidectomia. Come è possibile osservare, il costo complessivo al primo anno è pari a € 4.588 (*range* € 4.362,19 – € 5.243,15). La voce di costo associata alla maggiore spesa risulta quella relativa all'intervento (€ 2.356,28; *range* € 2.130,67 – € 3.011,43), pari al 51,3% del costo complessivo. Risulta altresì significativa la spesa per gli esami necessari all'inquadramento iniziale (19,3% della spesa complessiva).

Tabella 19				
Costo totale intervento di paratiroidectomia				
		Media	Minimo	Massimo
Inquadramento iniziale	Procedure per la diagnosi di iperparatiroidismo	€ 561,15	€ 561,15	€ 561,15
	Procedure per la valutazione delle comorbilità e delle complicanze	€ 326,81	€ 326,81	€ 326,81
	Sub-totale inquadramento	€ 887,96	€ 887,96	€ 887,96
Paratiroidectomia	Terapie pre-operatorie	€ 258,51	€ 32,89	€ 913,66
	Procedure di pre-ospedalizzazione	€ 161,95	€ 161,95	€ 161,95

	Terapia farmacologica impiegata durante l'intervento	€ 44,96	€ 44,96	€ 44,96
	Materiali/dispositivi	€ 206,63	€ 206,63	€ 206,63
	Procedure intra-operatorie	€ 45,59	€ 45,59	€ 45,59
	Professionisti sanitari	€ 115,20	€ 115,20	€ 115,20
	Sala operatoria	€ 193,82	€ 193,82	€ 193,82
	Degenza ospedaliera	€ 1.329,62	€ 1.329,62	€ 1.329,62
	Sub-totale intervento	€ 2.356,28	€ 2.130,67	€ 3.011,43
<i>Follow-up</i>	Decorso operatorio standard	€ 375,89	€ 375,89	€ 375,89
	Decorso operatorio con complicanze acute	€ 32,79	€ 32,79	€ 32,79
	Decorso operatorio con complicanze croniche	€ 10,07	€ 10,07	€ 10,07
	Sub-totale follow-up	€ 418,75	€ 418,75	€ 418,75
Costi indiretti	Paziente	€ 858,21	€ 858,21	€ 858,21
	<i>Care-giver</i>	€ 66,80	€ 66,80	€ 66,80
	Sub-totale costi indiretti	€ 925,01	€ 925,01	€ 925,01
Totale	€ 4.588,00	€ 4.362,19	€ 5.243,15	

12.2.2.4. Trattamenti non chirurgici

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'erogazione delle terapie non chirurgiche, l'analisi ha scomposto i *driver* relativi a tali strategie nelle seguenti macro-classi di costo:

- terapia farmacologica;
- *follow-up* annuale per il monitoraggio della condizione clinica del paziente.

12.2.2.4.1. Terapia farmacologica

Per quanto concerne il consumo di risorse associato all'erogazione delle terapie farmacologiche, la tabella 20 riporta i risultati della *survey* condotta in termini di posologia media, minima e massima e percentuale di ricorso a ciascun principio attivo. Dall'analisi emerge come il tasso di ricorso complessivo alle alternative farmacologiche sia pari al 196,17%, a riprova del fatto che i pazienti sono spesso sottoposti contemporaneamente a più di una terapia farmacologica. In assoluto, il farmaco maggiormente utilizzato è, anche in questo caso, il colecalciferolo (81,70%), mentre quello associato alla spesa più alta è il cinacalcet (media € 391,93/anno, *range* € 92,31 – € 1.277,11). La spesa farmacologica annuale destinata alle terapie farmacologiche, tenuto conto del tasso di ricorso a ciascun principio attivo, risulta in media pari a € 641,58 (*range* € 180,60 – € 1.816,91).

Tabella 20				
Costo annuo pesato delle terapie farmacologiche				
Molecola		Media	Minimo	Massimo
Colecalciferolo	Posologia (UI/mese)	49.666,67	26.714,29	90.285,71
	Durata terapia (mesi)	23,14	8,40	50,00
	Costo totale	€ 69,10	€ 13,49	€ 271,39
	Costo pesato (81,70%)	€ 56,46	€ 11,02	€ 221,73
Calcifediolo	Posologia (mg/mese)	0,26	0,15	0,30
	Durata terapia (mesi)	10,00	6,00	6,00
	Costo totale	€ 5,66	€ 1,99	€ 3,99
	Costo pesato (1,71%)	€ 0,10	€ 0,03	€ 0,07
Cinacalcet	Posologia (mg/die)	35,50	26,67	70,00
	Durata terapia (mesi)	16,86	5,29	27,86
	Costo totale	€ 1.336,73	€ 314,85	€ 4.355,77
	Costo pesato (29,32%)	€ 391,93	€ 92,31	€ 1.277,11
Alendronato	Posologia (mg/settimana)	93,89	100,71	100,71

	Durata terapia (mesi)	29,33	11,14	58,29
	Costo totale	€ 325,15	€ 132,49	€ 693,04
	Costo pesato (20,00%)	€ 65,03	€ 26,50	€ 138,61
Risedronato	Posologia (mg/mese)	62,50	70,00	73,33
	Durata terapia (mesi)	22,50	18,00	24,00
	Costo totale	€ 71,42	€ 63,99	€ 89,39
	Costo pesato (3,38%)	€ 2,41	€ 2,16	€ 3,02
Ibandronato	Posologia (mg/mese)	125,00	125,00	125,00
	Durata terapia (mesi)	15,00	18,00	24,00
	Costo totale	€ 124,09	€ 148,91	€ 198,55
	Costo pesato (0,86%)	€ 1,06	€ 1,28	€ 1,70
Zoledronato	Posologia (mg/anno)	5,00	5,00	5,00
	Durata terapia (mesi)	26,57	12,00	42,00
	Costo totale*	€ 317,81	€ 127,73	€ 447,06
	Costo pesato (37,86%)	€ 120,31	€ 48,36	€ 169,25
Denosumab	Posologia (mg/6 mesi)	60,00	60,00	60,00
	Durata terapia (mesi)	27,43	10,80	40,43
	Costo totale	€ 778,29	€ 306,45	€ 1.147,30
	Costo pesato (15,10%)	€ 117,52	€ 46,27	€ 173,24
Indapamide	Posologia (mg/die)	6,25	6,25	6,25
	Durata terapia (mesi)	6,00	6,00	6,00
	Costo totale	€ 56,46	€ 56,46	€ 56,46
	Costo pesato (1,25%)	€ 0,71	€ 0,71	€ 0,71
Idroclorotiazide	Posologia (mg/die)	15,63	12,50	29,17
	Durata terapia (mesi)	12,00	12,00	12,00
	Costo totale	€ 10,46	€ 8,37	€ 19,53
	Costo pesato (3,75%)	€ 0,39	€ 0,31	€ 0,73

Clortalidone	Posologia (mg/die)	6,25	6,25	12,50
	Durata terapia (mesi)	0,00	0,00	0,00
	Costo totale	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
	Costo pesato (1,25%)	€ 0,00	€ 0,00	€ 0,00
Totale		€ 755,92	€ 228,95	€ 1.986,16

12.2.2.4.2. *Follow-up*

L'analisi relativa alle terapie non chirurgiche ha inoltre indagato la fase relativa al *follow-up*, in termini di tipologia e frequenza di visite specialistiche ed esami diagnostici a cui si sottopone mediamente il paziente su base annuale. La tabella 21 riporta i risultati dell'indagine, da cui emerge come il costo annuale totale del monitoraggio sia pari a € 197,42.

Tabella 21		
Tipologia e frequenza annuale delle visite specialistiche ed esami diagnostici per il monitoraggio del paziente con iperparatiroidismo sottoposto a terapia farmacologica		
Visita/esame	N°/anno	Costo/driver
Visita endocrinologica	1,56	€ 32,14
Albuminemia	1,40	€ 1,99
Calcemia ionizzata	1,14	€ 5,99
Calcemia totale	1,50	€ 1,69
Calciuria	1,03	€ 1,76
Creatininemia	1,40	€ 1,58
Fosfatasi alcalina	1,10	€ 1,14
Fosfatasi alcalina ossea	0,85	€ 10,48
Fosfatemia	1,40	€ 1,89
Fosfaturia	0,62	€ 0,71

Paratormone (PTH)	1,50	€ 28,38
Telopeptide C-terminale (CTX)	0,80	€ 11,80
Densitometria ossea	0,57	€ 20,85
Ecografia collo	0,50	€ 7,62
Ecografia renale	0,73	€ 24,89
Radiografia rachide	0,39	€ 38,84
Scintigrafia paratiroidi	0,17	€ 5,67
Totale		€ 197,42

12.2.2.4.3. Costo totale

La tabella 22 riporta le voci di costo analizzate associate all'erogazione delle strategie terapeutiche non chirurgiche, comprensive della fase di inquadramento iniziale. Come è possibile osservare, il costo maggiore è quello associato alle terapie farmacologiche (€ 641,58; *range* € 180,60 – € 1.816,91); al contrario le procedure relative al *follow-up* incidono in maniera meno significativa sulla spesa complessiva (€ 197,42). Il costo annuale medio delle terapie non chirurgiche risulta, dunque, pari a € 1.726,96 (*range*: € 1.265,97 – € 2.902,29).

Tabella 22				
Costo totale degli interventi non chirurgici				
		Media	Minimo	Massimo
Inquadramento iniziale	Procedure per la diagnosi di iperparatiroidismo	€ 561,15	€ 561,15	€ 561,15
	Procedure per la valutazione delle comorbilità e delle complicanze	€ 326,81	€ 326,81	€ 326,81
	Sub-Totale	€ 887,96	€ 887,96	€ 887,96
Trattamenti non chirurgici	Farmaci	€ 755,92	€ 228,95	€ 1.986,16

	<i>Follow-up</i>	€ 197,42	€ 197,42	€ 197,42
	Sub-Totale	€ 953,34	€ 426,37	€ 2.183,57
Totale		€ 1.841,29	€ 1.314,33	€ 3.071,53

12.2.2.5. *Burden* dell'iperparatiroidismo

L'indagine è stata anche volta a stimare l'impatto dell'iperparatiroidismo in termini di singola struttura erogante le terapie oggetto di analisi. A tal fine, nella *survey* è stato chiesto di indicare il numero di interventi di paratiroidectomia realizzati in ciascun anno nel triennio 2017-2019 (per avere dati non inficiati dalla pandemia da COVID-19) (tabella 23), nonché la percentuale dei pazienti trattati mediante chirurgia, terapia farmacologica e pura sorveglianza (tabella 24).

Tabella 23		
Numero medio di interventi di paratiroidectomia per struttura e anno di analisi		
2017	2018	2019
55,6	57,8	62,9

Tabella 24	
Distribuzione dei pazienti tra le alternative terapeutiche oggetto di analisi	
Pazienti trattati con chirurgia	76,11%
Pazienti trattati solo con terapie farmacologiche	11,44%
Pazienti seguiti con la pura sorveglianza	12,44%

Mediante l'individuazione di tali dati è stato possibile stimare il carico annuale sostenuto da ciascuna struttura sanitaria erogante le prestazioni oggetto di analisi (tabella 25). Considerando una media di 73, 76 e 83 pazienti gestiti per struttura e per ciascun anno nel triennio 2017-2019, il *burden* per gli interventi chirurgici risulta pari

a € 288.741,75, € 300.166,79 e € 326.652,09 rispettivamente negli anni 1, 2 e 3 di analisi, rappresentando il 94,67% della spesa complessiva. La terapia farmacologica comporta una spesa media nel triennio di € 15.260,19, costituendo il 4,73% dell'assorbimento di risorse complessivo. Infine, ai pazienti gestiti con la pura sorveglianza si associa un costo medio nel triennio pari a € 1.896,89, pesando per lo 0,20% sulla spesa complessiva.

Tabella 25

Burden totale dell'iperparatiroidismo per struttura erogante le terapie

		2017	2018	2019
N° totale pazienti		73	76	83
Chirurgia	N° interventi	55,60	57,8	62,9
	Costo totale	€ 255.092,80	€ 265.186,40	€ 288.585,20
Terapia farmacologica	N° pazienti	8	9	9
	Costo totale	€ 15.393,76	€ 16.002,87	€ 17.414,89
Pura sorveglianza	N° pazienti	9	9	10
	Costo totale	€ 1.794,68	€ 1.865,69	€ 2.030,31
Costo totale/anno		€ 272.281,24	€ 283.054,96	€ 308.030,40

12.3. Conclusioni

La presente analisi ha cercato di determinare, con un alto livello di accuratezza, i costi associati all'erogazione di interventi farmacologici e chirurgici per la gestione del paziente affetto da IPP. A tale scopo sono stati utilizzati i risultati ottenuti dalla somministrazione di una *survey* a un gruppo di clinici di comprovata esperienza clinica all'interno del *setting* assistenziale italiano. Più nel dettaglio, al fine di identificare tutti i dati utili per l'analisi, il questionario indagava i seguenti aspetti: i farmaci utilizzati, gli esami e le visite svolte, i professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura e l'apporto da parte del *care-giver*/familiare per la somministrazione della terapia.

Da tale analisi è emerso come l'assorbimento medio di risorse per paziente gestito mediante gli interventi oggetto di analisi sia pari a:

- paratiroidectomia: € 4.639,63 (*range* € 4.414,01 – € 5.294,77);
- interventi non chirurgici: € 1.841,29 (*range* € 1.314,33 – € 3.071,53);
- monitoraggio: € 197,42 (*range*: € 197,42 – € 197,42).

Dal punto di vista della perdita di produttività da parte del paziente e del suo *care-giver*, il ricorso alla PTX implica un assorbimento di risorse pari a € 858,21 per il paziente e € 66,80 per il *care-giver*.

Da segnalare, in particolare per quanto riguarda l'intervento di PTX, che la voce di costo relativa al personale è da interpretarsi alla stregua di un "costo-opportunità", ovvero l'opportunità di impiego delle risorse, in questo caso il tempo dei professionisti sanitari, a cui si deve rinunciare dal momento che si sta decidendo di impiegare il personale per la gestione del paziente mediante la chirurgia. Il personale, infatti, dal punto di vista del SSN è stipendiato a prescindere dalla scelta di erogare la prestazione oggetto di analisi. Il costo "vivo", considerando anche la prospettiva della società, ovvero i costi indiretti, che si attiva nel momento in cui si decida di erogare effettivamente l'intervento, è dato dal costo totale individuato al netto del costo del personale, e stimato pari a € 115,20.

La più importante criticità nella corretta determinazione dei costi consiste nelle scarse prove disponibili in letteratura relative alle modalità di erogazione delle terapie oggetto di analisi, soprattutto nel contesto italiano. Di conseguenza, nella presente analisi si è fatto ricorso a una survey che ha visto coinvolto un gruppo di clinici, al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione degli interventi qui trattati. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura scientifica.

12.4. Bibliografia

1. Zanocco K, Sturgeon C. How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis. *Surgery* [2008, 144: 290-8](#).
2. Zhu CY, Nguyen DT, Yeh MW. Who benefits from treatment of primary hyperparathyroidism? *Surg Clin North Am* [2019, 99: 667-79](#).
3. Zanocco KA, Wu JX, Yeh MW. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a

- revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. *Surgery* [2017, 161: 16-24](#).
4. Elaraj D, Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. *Surg Clin North Am* [2014, 94: 607-23](#).
 5. Mihai R, Weisters M, Stechman MJ, et al. Cost-effectiveness of scan-directed parathyroidectomy. *Langenbeck Arch Surg* [2008, 393: 739-43](#).
 6. Baliski C, Nosyk B, Melck A, et al. The cost-effectiveness of three strategies for the surgical treatment of symptomatic primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* [2008, 15: 2653-60](#).
 7. Hollenbeak CS, Lendel I, Beus KS, et al. The cost of screening for synchronous thyroid disease in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [2007, 133: 1013-21](#).
 8. Frank E, Watson W, Fujimoto S, et al. Surgery versus imaging in non-localizing primary hyperparathyroidism: a cost-effectiveness model. *Laryngoscope* [2020, 130: E963-9](#).
 9. Slepavicius A, Beisa V, Janusonis V, Srupas K. Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbeck Arch Surg* [2008, 393: 659-66](#).
 10. Sen S, Cherian AJ, Ramakant P, et al. Focused parathyroidectomy under local anesthesia – A feasibility study. *Indian J Endocrinol Metab* [2019, 23: 67-71](#).
 11. Jang S, Mandabach M, Aburjania Z, et al. Racial disparities in the cost of surgical care for parathyroidectomy. *J Surg Res* [2018, 221: 216-21](#).
 12. Jang S, Mandabach M, Aburjania Z, et al. Wide variation in cost of surgical care for parathyroidectomy: is there a need for standardization of practice? *Surgery* [2018, 163: 638-42](#).
 13. Zanocco K, Heller M, Sturgeon C. Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* [2011, 17: 69-74](#).
 14. Ministero della Salute - Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale; disponibile a: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea.
 15. “Libro Verde sulla spesa pubblica” (2015) – Ragioneria Generale dello Stato – Commissione tecnica per la finanza pubblica; disponibile a: http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/Libr/Libro_Verde_Spesa_Pubblica.pdf.
 16. Delta Medica; disponibile a: <https://www.deltamedica.net/it/laboratorio-analisi/esami-e-prezzi>.

17. Sant'Agostino - La tua Salute; disponibile a: <https://www.santagostino.it/it/pacchetti-di-esami/pacchetto-osteoporosi>.
18. AUSSL 2 Marca Trevigiana; disponibile a: https://www.aulss2.veneto.it/esami-di-laboratorio-prelievi?p_p_id=2_WAR_examslabportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=2&p_p_col_count=3&_2_WAR_examslabportlet_examId=7246974&_2_WAR_examslabportlet_mvcPath=%2Fdisplay%2Fview_exam.jsp.
19. AUSSL 7 Veneto; disponibile a: <https://www.aulss7.veneto.it/documents/20182/71418/Esami+per+tariffario+agg+06-2018.pdf/0e3fb301-05be-4666-bb1b-254914ec285f>.
20. BUR Regione Veneto; disponibile a: https://www.bur.regione.veneto.it%2FBurVServices%2FPubblica%2FDownload.aspx%3Fname%3D917_AllegatoA_188483.pdf%26type%3D9%26storico%3DFalse&usg=AOvVaw3terhhEUc8KxX2vStLdF2M.
21. Regione Piemonte; disponibile a: https://www.regione.piemonte.it/web/sites/default/files/media/documenti/2018-10/tariffario_prestazioni_specialistiche_rp.pdf.
22. Fondazione Beata Lucia Versa Dalumi ONLUS; disponibile a: <https://v4m-vps5.juniper-xx.it/x00001/public/4BC6E83DFD3D44E385DD814C0F2F29EA/WebElements/4240A1117B1749EF8DCFE075CE96D989.pdf>.
23. Rossitto C, Gueli Alletti S, Romano F, et al. Use of robot-specific resources and operating room times: the case of Telelap Alf-X robotic hysterectomy. *Int J Med Robot Comput Assist Surg* [2016, 12: 613-9](#).
24. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); disponibile a: <https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>.
25. Policlinico Milano; disponibile a: https://www.policlinico.mi.it/uploads/fom/attachments/bandi_e_gare/bandi_e_gare_m/44/files/allegati/103/farmaco_calcio_gluconato_10_.pdf.
26. Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN); disponibile a: <https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html>.

27. Azienda Ospedaliera Brotzu; disponibile a:

http://www.aobrotzu.it/documenti/9_339_20160310170249.pdf.

28. Azienda Sanitaria Locale CN2 Alba-Bra; disponibile a: [https://www.aslcn2.it/media/2018/02/Allegato-](https://www.aslcn2.it/media/2018/02/Allegato-C-Modulo-Offertaelettrobisturidel10042018.pdf)

[C-Modulo-Offertaelettrobisturidel10042018.pdf](https://www.aslcn2.it/media/2018/02/Allegato-C-Modulo-Offertaelettrobisturidel10042018.pdf).

29. <https://www.asst-val.it/en/aggiatore->

[atto?p_p_id=CustomSearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_CustomSearchPortlet_mvcPath=%2Fview_content.jsp&_CustomSearchPortlet_redirect=https%3A%2F%2Fwww.asst-val.it%2Fen%2Faggiatore-](https://www.asst-val.it/en/aggiatore-atto?p_p_id=CustomSearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_CustomSearchPortlet_mvcPath=%2Fview_content.jsp&_CustomSearchPortlet_redirect=https%3A%2F%2Fwww.asst-val.it%2Fen%2Faggiatore-)

[\[site%26_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazioneDal%3D%26_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazioneAl%3D%26_CustomSearchPortlet_mvcPath%3D%252Fsearch.jsp%26_CustomSearchPortlet_mvcPath%3D%252Fsearch.jsp%26_CustomSearchPortlet_tipoSitoEnte%3DASST%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_formDate%3D1580867683515%26_CustomSearchPortlet_format%3D%26_CustomSearchPortlet_structureId%3D3249977%26_CustomSearchPortlet_resetCur%3Dfalse%26_CustomSearchPortlet_classTypeId%3D%26_CustomSearchPortlet_orderByTypePrevious%3Drel%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_ente%3D%26_CustomSearchPortlet_orderByType%3Dasc&_CustomSearchPortlet_assetEntryId=8969084&_CustomSearchPortlet_type=content&inheritRedirect=true\]\(https://www.asst-val.it/en/aggiatore-atto%3Fp_p_id%3DCustomSearchPortlet%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26_CustomSearchPortlet_cur%3D68%26_CustomSearchPortlet_keywords%3D%26_CustomSearchPortlet_singleSearchType%3D3249977%26_CustomSearchPortlet_orderByCol%3DdataInizioPubblicazioneAtto%26_CustomSearchPortlet_searchPrimaryKeys%3D%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_numero_atto%3D%26_CustomSearchPortlet_delta%3D75%26_CustomSearchPortlet_tipoRicercaAtto%3DattoInPubblicazione%26_CustomSearchPortlet_classTypeIdOther%3D0%26_CustomSearchPortlet_tipoStatoAtto%3D%26_CustomSearchPortlet_tipoAtto%3D%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_atto%3D%26_CustomSearchPortlet_scope%3Dthis-site%26_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazioneDal%3D%26_CustomSearchPortlet_dataAttoPubblicazioneAl%3D%26_CustomSearchPortlet_mvcPath%3D%252Fsearch.jsp%26_CustomSearchPortlet_mvcPath%3D%252Fsearch.jsp%26_CustomSearchPortlet_tipoSitoEnte%3DASST%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_isSingleSearchAsset%3Dtrue%26_CustomSearchPortlet_formDate%3D1580867683515%26_CustomSearchPortlet_format%3D%26_CustomSearchPortlet_structureId%3D3249977%26_CustomSearchPortlet_resetCur%3Dfalse%26_CustomSearchPortlet_classTypeId%3D%26_CustomSearchPortlet_orderByTypePrevious%3Drel%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_ente%3D%26_CustomSearchPortlet_orderByType%3Dasc&_CustomSearchPortlet_assetEntryId=8969084&_CustomSearchPortlet_type=content&inheritRedirect=true\) ;](https://www.asst-val.it/en/aggiatore-atto%3Fp_p_id%3DCustomSearchPortlet%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26_CustomSearchPortlet_cur%3D68%26_CustomSearchPortlet_keywords%3D%26_CustomSearchPortlet_singleSearchType%3D3249977%26_CustomSearchPortlet_orderByCol%3DdataInizioPubblicazioneAtto%26_CustomSearchPortlet_searchPrimaryKeys%3D%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_numero_atto%3D%26_CustomSearchPortlet_delta%3D75%26_CustomSearchPortlet_tipoRicercaAtto%3DattoInPubblicazione%26_CustomSearchPortlet_classTypeIdOther%3D0%26_CustomSearchPortlet_tipoStatoAtto%3D%26_CustomSearchPortlet_tipoAtto%3D%26_CustomSearchPortlet_keywords_filter_atto%3D%26_CustomSearchPortlet_scope%3Dthis-</p></div><div data-bbox=)

30. Azienda Ospedale Galliera di Genova disponibile a: [https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-](https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-d-lgs-50-2016-1/avviso-per-manifestazione-di-interesse-a-partecipare-alla-procedura-ex-art-36-d-lgs-n-)

[d-lgs-50-2016-1/avviso-per-manifestazione-di-interesse-a-partecipare-alla-procedura-ex-art-36-d-lgs-n-](https://www.galliera.it/bandi/bandi-ed-esiti-di-gara-d-lgs-50-2016-1/avviso-per-manifestazione-di-interesse-a-partecipare-alla-procedura-ex-art-36-d-lgs-n-)

[50-2016-per-laffidamento-tramite-me-p-a-della-fornitura-di-tamponi-di-cellulosa-sbiancata-a-strappo/esito-procedura/at_download/allegatoFileBando.](#)

31. ASL AL - Regione Piemonte; disponibile a:

<https://www.aslal.it%2Fbandi%2FALLEGATO%25205%2520SCHEMA%2520OFFERTA%2520%2520ODRENAGGI%2520E%2520SISTEMI%2520ASPIRAZIONE.xls&usg=AOvVaw0I8GveKsShSLxLLOVM00E9>.

32. ASL AL - Regione Piemonte; disponibile a:

https://www.aslto4.piemonte.it%2FFileBandi%2F21164_1014.doc&usg=AOvVaw2A0xZChE_6zMKWmKhEdpIV.

33. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6; disponibile a:

https://www.aslroma6.it/documents/20143/1156073/Lettera_publicazione_AVVISO+%281%29.pdf.

34. Azienda Sanitaria Locale (ASL) Cuneo CN1; disponibile a: <https://docplayer.it/57196334-Fili-di-sutura-sintetici.html>.

35. Azienda Tutela Salute (ATS) Cagliari; disponibile a:

https://www.aslcagliari.it/documenti/8_44_20110322095820.pdf.

36. Azienda Unità Sanitaria Locale - Piacenza; disponibile a:

http://www.ausl.pc.it/bandi_concorsi/uploader/DataFile.asp?FileID=3815&nomeFile=DISCIPLINARE2DCAPITOLATO+SOPRASOGLIA2Epdf.

37. Sistema Sanitario Regionale ASL Roma 6; disponibile a:

https://www.aslroma1.it/uploads/files/44_23_Deliberazione_n_234_del_09.03.2017.pdf.

38. Azienda USL Roma 3; disponibile a:

<http://www.aslromad.it/PDFView.aspx?Comunicazione=2653&Progressive=5>.

39. Azienda Tutela Salute (ATS) Sardegna; disponibile a:

http://www.aslcarbonia.it/documenti/7_49_20180418152900.pdf.

40. ASL AL - Regione Piemonte; disponibile a:

<https://www.aslal.it/bandi/Determina%20n.%201634%20del%2008.10.2020.pdf>.

41. AULSS 7 Veneto; disponibile a:

<https://www.aulss7.veneto.it/documents/20182/641212/Avviso+indagine+di+mercato+prot.49543.pdf/7>

[b5618d3-4172-4f22-80b3-b2961038924e](https://www.soresa.it/Lists/Lotti/Attachments/117/convenzione%20IMED%20SRL.pdf).

42. Società Regionale per la Sanità (So.Re.Sa.); disponibile a:

<https://www.soresa.it/Lists/Lotti/Attachments/117/convenzione%20IMED%20SRL.pdf>.

43. ASL Vercelli - Regione Piemonte; disponibile a:

https://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/albo/albo_gare/2018_acquisti_dispositivi_medici_endoscopia_digestiva/capitolato-speciale-dispositivi-medici-endoscopia-digestiva-.pdf.

44. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019: L’analisi del mercato retributivo italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 – Disponibile a: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/>.

12.5. Appendici

Appendice 1 – Sistematizzazione stringhe di ricerca economiche

<i>Database</i>	Stringa di ricerca
MEDLINE	<p>(((Hyperparathyroidism, Primary) OR (primary adj3 hyperparathyroid*).tw. OR (Parathyroid Neoplasms) OR (parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.) AND (Parathyroidectomy OR parathyroidectom*.tw. OR (parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw. OR ((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.)) AND ((Economics) OR (exp "Costs and Cost Analysis") OR (Economics, Nursing) OR (Economics, Medical) OR (Economics, Pharmaceutical) OR (exp Economics, Hospital) OR (exp Economics, Hospital) OR (exp "Fees and Charges") OR (exp Budgets) OR (budget*.ti,ab,kf.) OR ((economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed).ti,kf.) OR ((cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ab,kf.) OR ((value adj2 (money or monetary)).ti,ab,kf.) OR (exp models, economic) OR (economic model*.ab,kf.) OR (markov chains) OR (markov.ti,ab,kf.) OR (monte carlo method) OR (monte carlo.ti,ab,kf.) OR (exp Decision Theory) OR ((decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab,kf.))</p>
Embase	<p>(((<i>*primary hyperparathyroidism</i>) OR ((primary adj3 hyperparathyroid*).tw.) OR (<i>*parathyroid tumor</i>) OR ((parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.)) AND ((<i>*parathyroidectomy</i>) OR (parathyroidectom*.tw.) OR ((parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.))) AND ((Economics) OR (exp health economics or exp economic evaluation or exp "health</p>

	care cost") OR (budget*.ti,ab.) OR ((cost* adj2 (effective* or utilit* or benefit* or minimi* or analy* or outcome or outcomes)).ab.) OR ((value adj2 (money or monetary)).ti,ab.) OR (economic model) OR (economic model*.ab.) OR (Markov chain) OR (markov.ti,ab.) OR (Monte Carlo method) OR (monte carlo.ti,ab.) OR (decision theory) OR ((decision* adj2 (tree* or analy* or model*)).ti,ab.))
<i>Web of Science</i>	primary NEAR/4 hyperparathyroid* (Topic) AND parathyroidectom* OR (parathyroid* NEAR/6 (surgic* or resection or excision or exploration)) (Topic) AND economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or pharmaco-economic* or expenditure or expenditures or expense or expenses or financial or finance or finances or financed (Topic)
CINAHL	(((((TX (parathyroid* N6 (surger* OR surgic* OR resection OR excision OR exploration)))) OR (TX parathyroidectom*)) AND ((TX (parathyroid N3 (adenoma* OR hyperplasia* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour*))) OR (TX (primary N3 hyperparathyroid*)) OR (MM "Parathyroid Neoplasms")))) AND ((MH "Economics+" OR (MH "Health Care Costs+") OR (TI budget* OR AB budget*) OR (AB cost* N2 (AB effective* OR AB utilit* OR AB benefit* OR AB minimi* OR AB analy* OR AB outcome OR AB outcomes)) OR ((TI value OR AB value) N2 ((TI money OR AB money) OR (TI monetary OR AB monetary)))) OR (AB "economic model*") OR (TI markov OR AB markov) OR (TI "monte carlo" OR AB "monte carlo") OR ((TI decision* OR AB decision*) N2 ((TI tree* OR AB tree*) OR (TI analy* OR AB analy*) OR (TI model* OR AB model*))))))

Appendice 2 – Sistematizzazione stringhe di ricerca di efficacia e sicurezza

Database	Stringa di ricerca
Cochrane Library	<p>Cochrane Reviews: ((MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Primary]) OR ((primary near/4 hyperparathyroid*):ti,ab,kw) OR (MeSH descriptor: [Parathyroid Neoplasms]) OR ((parathyroid near/4 (adenoma* or hyperplasia* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw)) AND ((MeSH descriptor: [Parathyroidectomy]) OR (parathyroidectom*:ti,ab,kw) OR ((parathyroid* near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab))</p> <p>Trials: ((MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Primary]) OR ((primary near/4 hyperparathyroid*):ti,ab,kw) OR (MeSH descriptor: [Parathyroid Neoplasms]) OR ((parathyroid near/4 (adenoma* or hyperplasia* or neoplasm* or tumor* or tumour*)):ti,ab,kw)) AND ((MeSH descriptor: [Parathyroidectomy]) OR (parathyroidectom*:ti,ab,kw) OR ((parathyroid* near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) near (surgic* or resection or excision or exploration)):ti,ab))</p>
Ovid MEDLINE	<p>((((Hyperparathyroidism, Primary) OR ((primary adj3 hyperparathyroid*).tw.) OR (Parathyroid Neoplasms) OR ((parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.)) AND ((Parathyroidectomy) OR (parathyroidectom*.tw.) OR ((parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.))) AND (((randomized controlled trial.pt.) OR (controlled clinical trial.pt.) OR (random*.ab.) OR (placebo.ab.) OR (clinical trials as topic.sh.) OR (random allocation.sh.) OR (trial.ti.)) NOT (exp animals/ not humans.sh.))) OR ((Hyperparathyroidism, Primary) OR ((primary adj3 hyperparathyroid*).tw.) OR (Parathyroid Neoplasms) OR ((parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.)) AND ((Parathyroidectomy) OR (parathyroidectom*.tw.) OR ((parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or</p>

	<p>exploration)).tw.)) AND ((meta-analysis or systematic review or meta-analysis as topic or "meta analysis (topic)" or "systematic review (topic)" or exp technology assessment, biomedical) OR (((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.) OR (((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.) OR (((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*))).ti,ab,kf,kw.) OR ((data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.) OR ((handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.) OR ((handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.) OR ((meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.) OR ((meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.) OR ((medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.) OR ((cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.) OR ((comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.) OR ((outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.) OR (((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab,kf,kw.)))</p>
Embase	<p>(((((primary hyperparathyroidism) OR ((primary adj3 hyperparathyroid*).tw.) OR (*parathyroid tumor) OR ((parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumo?r?)).tw.))) AND (((parathyroidectomy) OR (parathyroidectom*.tw.) OR ((parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).ti,ab.)))))) AND ((Clinical-Trial or Randomized-Controlled-Trial or Randomization or Single-Blind-Procedure or Double-Blind-Procedure or Crossover-Procedure or Prospective-Study or Placebo) OR (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or</p>

group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.))) OR ((((((primary hyperparathyroidism) OR ((primary adj3 hyperparathyroid*).tw.) OR (*parathyroid tumor) OR ((parathyroid adj3 (adenoma? or hyperplasia? or neoplasm? or tumor?r?)).tw.))) AND (((*parathyroidectomy) OR (parathyroidectom*.tw.) OR ((parathyroid* adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).tw.) OR (((endoscop* or video or camera or minimally invasive or small incision or open) adj6 (surger* or surgic* or resection or excision or exploration)).ti,ab.)))))) AND (("systematic review" or meta analysis) OR ("meta analysis (topic)") OR ("systematic review (topic)") OR (biomedical technology assessment) OR (((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.) OR (((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.) OR (((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab.) OR ((data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.) OR ((handsearch* or hand search*).ti,ab.) OR ((mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.) OR ((met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.) OR ((meta regression* or metaregression*).ti,ab.) OR ((meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.) OR ((medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab.) OR ((cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.) OR ((comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.) OR ((outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.) OR (((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.)))

Appendice 3 – Tabella di sintesi degli studi inclusi

Primo autore, anno (ref)	Paese	Tipo di studio*	Intervento	Comparatore	Prospettiva (costi inclusi)	Risultati economici principali
Slepavicius 2008 (9)	Lituania	<i>Disease burden</i>	PTX focalizzata	BNE	Terzo pagante	PTX focalizzata € 1428 vs BNE € 1166
Elaraj 2014 (4)	USA	Revisione	Udelsman: PTX focalizzata	Udelsman: BNE	Terzo pagante	PTX focalizzata fa risparmiare \$ 2693 per procedura
			Bergenfelz: UNE	Bergenfelz: BNE	Terzo pagante	Lo studio prospettico non ha rilevato differenze fra i 2 gruppi: UNE = \$ 2258 ± 509; BNE = \$ 2097 ± 505
			Udelsman: PTX focalizzata	Udelsman R: BNE	Terzo pagante	PTX focalizzata diminuiva i costi totali ospedalieri vs BNE, con risparmio medio di \$ 1471 per caso
Zhu 2019 (2)	USA	CEA	PTX	Sorveglianza secondo LG	Terzo pagante	PTX vs sorveglianza: <ul style="list-style-type: none"> • Costi: € 6487 vs € 8208 • QALY: 17,54 vs 17,35
Sen 2019 (10)	India	<i>Disease burden</i>	PTX con anestesia generale	PTX con anestesia locale	Terzo pagante	Anestesia generale 55345 rupie vs locale 40158 rupie

Primo autore, anno (ref)	Paese	Tipo di studio*	Intervento	Comparatore	Prospettiva (costi inclusi)	Risultati economici principali
Jang 2018 (11)	USA	<i>Disease burden</i>	PTX in paziente caucasico	PTX in paziente afro-americano	Terzo pagante	Costi ospedalieri totali: caucasico \$ 5253,28 vs afro-americano \$ 6154,87
Jang 2018 (12)	USA	<i>Disease burden</i>	Differenze di prezzo tra i vari <i>provider</i>		Terzo pagante	Costo totale medio ospedaliero per PTX \$ 4863,28 (range 4522-12072,87). I fattori che impattano sui costi sono giorni di degenza ed esperienza dell'operatore.
Zanocco 2017 (3)	USA	CEA	PTX	Sorveglianza secondo LG	Terzo pagante	PTX vs sorveglianza: <ul style="list-style-type: none"> • costi: € 6487 vs € 8208 • QALY: 17,54 vs 17,35
Zanocco 2008 (1)	USA	CEA	PTX: ambulatoriale e con ricovero	Sorveglianza Cinacalcet	Terzo pagante	Cinacalcet: \$ 8.197,90 per anno. PTX: ambulatoriale \$ 5.483,47; con ricovero \$ 4.217,43.
Mihai 2008 (5)	UK	ABC	MIP guidato da <i>imaging</i>	BNE senza <i>imaging</i> pre-operatorio	Terzo pagante	Costi stimati per MIP guidato da <i>imaging</i> come primo intervento in una coorte di 200 pazienti £ 215.035 (coperti dal rimborso SSN di £ 2.170 per PTX). Costi stimati per BNE nella stessa popolazione £ 165.915.

Primo autore, anno (ref)	Paese	Tipo di studio*	Intervento	Comparatore	Prospettiva (costi inclusi)	Risultati economici principali	
Zanocco 2011 (13)	USA	Revisione	CEA nell'IPP asintomatico				
			Sejean: PTX video – assistita	BNE Sorveglianza + BNE UNE Sorveglianza + UNE	Terzo pagante	Costo/QALY/ICER PTX video – assistita: € 3.835/ 17,12/ € 17.250. BNE: € 3.537/ 17,03/ € 762. UNE: € 3.766/ 17,11/ € 2.688. Sorveglianza + BNE € 2.538/ 15,74. Sorveglianza + UNE € 2.563/ 15,75.	
			Zanocco: PTX	Sorveglianza Cinacalcet	Terzo pagante	Costo/QALY/ICER Sorveglianza (meno costosa ma meno efficace): \$ 4.209/15,766). PTX (costo-efficace): \$ 4.986/ 15,929/ \$ 4.778). Cinacalcet (non costo-efficace): \$ 181.083/ 15,937/ \$ 20.995.772).	

Primo autore, anno (ref)	Paese	Tipo di studio*	Intervento	Comparatore	Prospettiva (costi inclusi)	Risultati economici principali
			CEA nell'IPP sintomatico			
			Baliski: BNE	UNE MIP	Terzo pagante	<p>BNE: costi totali minori (\$ 2.883 US).</p> <p>UNE: maggiori costi (+ \$ 166) e tasso di complicanze (21% vs 8,9%).</p> <p>MIP: costi massimi (\$ 3.161), ma minor tasso di complicanze (5,3%).</p> <p>Confronto BNE vs MIP: incremento ICER \$ 18.122 per complicanza evitata.</p>
Baliski 2008 (6)	Canada	CEA	BNE	MIP UNE	Terzo pagante	<p>MIP: costo totale \$ 4.961, con efficacia 0,9275.</p> <p>UNE: costo totale \$ 4.785, con efficacia 0,8554.</p> <p>BNE: costo totale \$ 4.524, con efficacia 0,9107.</p> <p>ICER: UNE vs BNE -\$ 5.065 per complicanza evitata; MIP vs BNE \$ 28.439 per complicanza evitata.</p>

Primo autore, anno (ref)	Paese	Tipo di studio*	Intervento	Comparatore	Prospettiva (costi inclusi)	Risultati economici principali
Hollenbeak 2007 (7)	USA	Analisi dei costi	MIP con scintigrafia pre-operatoria	MIP con scinti + eco BNE	Prospettiva ospedaliera	MIP con scintigrafia: costo minimo di \$ 5.275 per paziente. PTX con scinti + eco pre-operatorie: \$ 5.910 per paziente. BNE: \$ 5.916 per paziente.
Frank 2020 (8)	USA	CEA	BNE	SPECT + MIP SPECT/TC + MIP 4D-TC + MIP	Assicurazione	BNE: costo totale \$ 9.578,45. SPECT + MIP: costo \$ 8.196,79, con ICER -536,1. SPECT/TC + MIP: costo \$ 8.271,19, con ICER -605,5. 4D-TC + MIP: costo \$ 8.146,05, con ICER -701,6. Risparmio totale per paziente associato a <i>imaging</i> pre-operatorio: SPECT \$ 1.381,66, SPECT/TC \$ 1.307,26, 4D-TC \$ 1.432,40.

Appendice 13. Altra documentazione

13.1. Votazione

Il *Panel* ha effettuato le votazioni con una valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto, tramite EtD e discussione, votando a maggioranza la forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Nei casi in cui la maggioranza non è stata ottenuta in prima battuta, la votazione è stata ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze, fino a un livello soddisfacente di adesione e accordo.

13.2. Dichiarazioni

LEA

La segreteria scientifica di questa LG dichiara che la LG stessa è in linea con le Leggi italiane vigenti, con norme e regolamenti delle Agenzie Regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza. Informazioni più dettagliate sono descritte nel capitolo "Conformità delle raccomandazioni cliniche della Linea Guida con norme e LEA"

Altre Dichiarazioni

La segreteria scientifica di questa LG si impegna a:

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica LG comunicate al CNEC;
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

13.3. Conflitti di interesse

Panel della LG	
Fabio Vescini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Boniardi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marina Carotti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Elena Castellano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Cristiana Cipriani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Cristina Eller-Vainicher	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sandro Giannini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio Iacobone	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesca Pace	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Antonio Stefano Salcuni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Federica Saponaro	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Spiezia	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annibale Versari	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Guido Zavatta	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

ERT	
Debora Antonini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Michele Basile	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Cruciani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Agostino Fortunato	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Zuzana Mitrova	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosella Saulle	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simona Vecchi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Giorgio Calò	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Filomena Cetani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Luisella Cianferotti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sabrina Corbetta	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Luisa De Rimini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alberto Falchetti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giovanni Iannetti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Laureti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Celestino Pio Lombardi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Bruno Madeo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudio Marcocci	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sandro Mazzaferro	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Piergiorgio Messa	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Vittorio Miele	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Salvatore Minisola	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Palermo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Jessica Pepe	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alfredo Scillitani	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Laura Tonzar	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

13.4. Contributi dei revisori

I commenti dei revisori sono stati valutati dal *panel*: la maggior parte di essi è stata integrata nel testo dopo discussione; la tabella sottostante illustra le richieste che sono rifiutate con relativa motivazione.

Richiesta	Motivazione per il rifiuto
Visto che sono LG consultabili anche a livello internazionale, e poiché sono state prevalentemente utilizzate sigle internazionali per la maggior parte delle abbreviazioni, sarebbe probabilmente opportuno utilizzare la sigla PHPT invece di IPP.	Si è preferito utilizzare, ove esistente e possibile, la terminologia italiana, essendo la LG destinata al lettore italiano. Nell'ambito delle iniziative volte a diffonderne al massimo il contenuto, se ne farà probabilmente in seguito una versione in inglese per il pubblico internazionale.
Manca un accenno in tutta questa linea guida alla parte di anatomia patologica.	La classificazione delle lesioni paratiroidi è stata recentemente rivista (Erickson LA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. <i>Endocr Pathol</i> 2022, 33: 64-89), ma per ora è di scarso utilizzo nella pratica clinica, soprattutto perché l'ambito di interesse di questa LG è soprattutto la fase che precede l'utilizzo dell'anatomia patologica.
Cap 1.1. Introdurre una tabella per le forme familiari.	Anche se molto interessante come proposta, si è ritenuto che esulasse dallo scopo di questa LG.
Cap 1.1. L'incidenza riportata di 20 casi/100 000/anno: è riferita al mondo occidentale o worldwide? Perché i numeri cambiano e 20 è sottostimato.	Non si è ritenuto necessario specificare ulteriormente, perché ci sono due parole che sfumano il numero: "stimata" e "circa".
Cap 1.3. L'aver livelli elevati di calcemia e PTH solo in un'occasione può verificarsi e indicare la	Per precauzione, stante il rischio di diagnosi errate, riteniamo prudentiale questo atteggiamento.

<p>diagnosi di IPP indipendentemente dall'essere riconfermati, in quanto possono indicare una malattia in stadio iniziale, in cui l'ipercalcemia può essere anche intermittente.</p>	
<p>Cap 1.4. Aggiungere caratterizzazione ECD.</p>	<p>L'adenoma può essere avascolare o vascolarizzato, per cui la specificazione non sembra aggiungere elementi rilevanti.</p>
<p>Cap 1.4. Nel capitolo dedicato alle tecniche di diagnostica per immagini funzionali non viene fatto cenno all'uso della metionina.</p>	<p>Tale metodica non mostra un'accuratezza superiore a quella che utilizza la Colina e risulta di difficile esecuzione, perché la brevissima emivita del radiofarmaco rende necessaria la presenza di un ciclotrone. Inoltre, non è rimborsabile SSN.</p>
<p>Cap 1.5.3. Mentre per il cinacalcet viene dettagliata la modalità di somministrazione, lo stesso non avviene per quanto riguarda gli altri farmaci che sono menzionati. Sarebbe pertanto meglio uniformare o altrimenti inserire una tabella con la posologia dei farmaci presi in esame.</p>	<p>Il cinacalcet non è un farmaco di uso comune, per cui si è ritenuto opportuno entrare nei dettagli, tenendo presente a chi è rivolta questa LG, mentre vitamina D e anti-riassorbitivi sono farmaci ben conosciuti nelle loro caratteristiche prescrittive e regolatorie.</p>
<p>Cap 1.5.3. Non è stato citato e commentato questo studio: Yeh M, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study. <i>Ann Intern Med</i> 2016, 164: 715-23.</p>	<p>Poiché lo scopo di questa introduzione è solo di inquadrare il problema per arrivare alle parti successive, si è evitato di illustrare dettagliatamente tutti i lavori comparsi in letteratura.</p>
<p>Cap 1.5.3. L'enfasi su diuretici e citrato pare eccessiva. La sezione sul citrato di potassio va eliminata poiché non esiste alcuno studio</p>	<p>Il paragrafo sul citrato è stato drasticamente tagliato. Si è ritenuto comunque opportuno affrontare anche questi aspetti non convenzionali. Peraltro, nelle</p>

<p>nell'iperparatiroidismo e rappresenta solamente un suggerimento non basato sull'evidenza.</p>	<p>raccomandazioni (quelle si basate sull'evidenza) non se ne fa cenno.</p>
<p>Cap 1.5.3. Non si fa riferimento a quale <i>cut-off</i> di ipercalcemia si dovrebbe considerare la terapia con tiazidi.</p>	<p>In presenza di evidenze esigue è più prudente e, forse, corretto non stabilire un <i>cut-off</i>.</p>
<p>Indicazione n 12. Siamo sicuri che il rischio di recidiva di adenoma sia zero dopo 5 anni, tanto da poter sospendere il <i>follow-up</i>?</p>	<p>Nel testo dell'indicazione è stato volutamente usato il termine "può" per la sospensione.</p>
<p>Indicazione 16: l'impiego dei tiazidici nell'IPP è molto controverso. Il lavoro (unico) citato (J Clin Endocrinol Metab, April 2017, 102(4):1270-12767) è stato pubblicamente commentato: in questo studio, senza possibilità di alcuna predizione, ben il 13% dei pazienti presentava nel <i>follow-up</i> severa ipercalcemia se la calcemia basale era < 11.5 mg/dl e ben il 18% se la calcemia era > 11.5 mg/dl. Sulla base di queste premesse, ed a maggior ragione a fronte di mancanza di dati di sicurezza a breve e lungo termine, è inappropriato inserire la raccomandazione dell'uso di tali diuretici nel trattamento medico del PHPT.</p>	<p>In realtà non viene data alcuna raccomandazione ma solo l'indicazione di valutarne eventualmente l'uso.</p>
<p>Cap 4. Nell'analisi di farmacoeconomia (fatta su <i>expert opinion</i> di <i>panel</i>... in realtà dovrebbe giovare di metanalisi) un grosso limite è considerare l'impiego dei farmaci solo per i pazienti seguiti in modo conservativo. Tuttavia, la maggioranza dei pazienti operati richiede, soprattutto per il</p>	<p>È stato considerato l'utilizzo dei farmaci sia nella popolazione seguita in modo conservativo, sia nella popolazione operata (in percentuali di utilizzo diverse), sia in fase pre-operatoria che post-operatoria.</p> <p>Chiaramente una metanalisi potrà dare risultati più</p>

<p>coinvolgimento osseo, terapie a lungo termine (il recupero di massa ossea dopo l'intervento è in genere inadeguato per colmare la riduzione di massa ossea preoperatoria). Dovrebbero essere quindi considerate le percentuali di pazienti con compromissione ossea che richiedono la terapia, la percentuale di pazienti fratturati, ecc. I pazienti operati, con precedente compromissione ossea e renale, comunque richiedono sorveglianza (e quindi valutazioni cliniche e di laboratorio) a lungo termine.</p>	<p>solidi, ma i limiti intrinseci nel tipo di analisi effettuato sono stati chiaramente sottolineati nel relativo paragrafo.</p>
--	--

13.5. AGREE Reporting Checklist



Dimensione 1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE
Dimensione 2	COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS
Dimensione 3	RIGORE METODOLOGICO
Dimensione 4	CHIAREZZA ESPOSITIVA
Dimensione 5	APPLICABILITÀ
Dimensione 6	INDIPENDENZA EDITORIALE

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, ecc.)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Target (es. paziente, popolazione, società)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Benefici o risultati attesi	pg 17
2. QUESITI <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target	Paragrafo scopo, pg 17; Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione ed esclusione, pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Interventi o esposizioni	pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se appropriati)	pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome	pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Setting o contesto assistenziale	pg 18
3. POPOLAZIONE <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione target, genere ed età	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Condizioni cliniche (se rilevanti)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Severità/stadio della malattia (se rilevante)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Comorbilità (se rilevanti)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazioni escluse (se rilevanti)	pg 140

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome e cognome	pg 11
	<input checked="" type="checkbox"/> Professione (es. medico, ostetrico, economista)	pg 11
	<input checked="" type="checkbox"/> Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	pg 11
	<input checked="" type="checkbox"/> Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	pg 11
	<input checked="" type="checkbox"/> Area geografica (es. Seattle, WA)	pg 11
	<input checked="" type="checkbox"/> Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	pg 11
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze)	pg 78
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	pg 18
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	pg 18
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	pg 18

6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	pg 17
	<input checked="" type="checkbox"/> Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire <i>standard</i> assistenziali, ecc.)	pg 18

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	Appendice 2, pg 142 Capitolo 7 metodologia, paragrafo ricerca della letteratura, pg 76
	<input checked="" type="checkbox"/> Range temporale (es. dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	Appendice 2, pg 142
	<input checked="" type="checkbox"/> Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , ecc.)	Appendice 2, pg 142
	<input checked="" type="checkbox"/> Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	Appendice 2, pg 142
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il rationale, se opportuno.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	Appendice 1, pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno di studio	Appendice 1, pg 141
	<input checked="" type="checkbox"/> Interventi (o esposizioni)	Appendice 1, pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Confronti (se rilevante)	Appendice 1, pg 140
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome	Appendice 1, pg 140
	<input type="checkbox"/> Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
<input type="checkbox"/> Contesto assistenziale (se rilevante)		

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Disegno degli studi inclusi	Appendice 5, pg 154
	<input checked="" type="checkbox"/> Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	Appendice 9, pg 169
	<input checked="" type="checkbox"/> Rilevanza degli outcome primari e secondari	Cap 7.2, pg 76
	<input checked="" type="checkbox"/> Consistenza dei risultati tra i diversi studi	Appendice 11, pg 193
	<input checked="" type="checkbox"/> Direzione dei risultati tra i diversi studi	Appendice 11, pg 193
	<input checked="" type="checkbox"/> Entità dei benefici rispetto ai rischi	pg 70
	<input checked="" type="checkbox"/> Applicabilità al contesto assistenziale reale	pg 70
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. <i>step</i> del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	Capitolo 7, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 78
	<input checked="" type="checkbox"/> Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	Capitolo 7, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 78; appendice 13.1, pg 265
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, ecc.)	Capitolo 7, paragrafo sviluppo delle raccomandazioni, pg 78

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	pg 93
	<input checked="" type="checkbox"/> Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	pg 108
	<input checked="" type="checkbox"/> Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	pg 116
	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	pg 138

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
12. LEGAME ESPPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	Capitolo 7 raccomandazioni, pg 78; capitolo 8 analisi della letteratura, pg 82
	<input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	Capitolo 8, pg 136
	<input checked="" type="checkbox"/> Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	Capitolo 8, pg 136
13. REVISIONE ESTERNA	<input checked="" type="checkbox"/> Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback	Capitolo 7 metodologia,

<p><i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i></p>	<p>sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, ecc.)</p>	<p>paragrafo revisori esterni, pg 80</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)</p>	<p>Paragrafo revisori esterni, pg 80</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)</p>	<p>pg 14</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)</p>	<p>Appendice 13.4, pg 268</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)</p>	<p>Paragrafo revisori esterni, pg 80</p>
<p>14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO</p> <p><i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata</p>	<p>Capitolo 7, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 80</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida</p>	<p>Capitolo 7, metodologia - paragrafo aggiornamento, pg 80</p>
	<p><input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida</p>	<p>Capitolo 7, metodologia - paragrafo</p>

		aggiornamento, pg 80
--	--	-------------------------

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazione	pg 19 e 72
	<input checked="" type="checkbox"/> Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	Introduzione e razionale, pg 21
	<input checked="" type="checkbox"/> Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	Raccomandazioni, pg 19 e 72
	<input type="checkbox"/> Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	<input type="checkbox"/> Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle varie opzioni	Introduzione, capitolo 1.5, pg 45
	<input checked="" type="checkbox"/> Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	Raccomandazioni, pg 19 e 72
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi	Raccomandazioni, pg 19 e 72
	<input checked="" type="checkbox"/> Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	Raccomandazioni, pg 19 e 72

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 70
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 70
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili)	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 70
	<input checked="" type="checkbox"/> Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	Capitolo 5 implementazione e monitoraggio, pg 70

<p>19.</p> <p>SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE</p> <p><i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida 	<p>Capitolo 5</p> <p>implementazione, pg</p> <p>70</p>
--	---	--

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	Appendice 12, pg 208; capitolo 4, pg 66
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, ecc.)	Appendice 12, pg 208
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	Appendice 12, pg 208
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	Appendice 12, pg 208; capitolo 4, pg 66
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	Capitolo 4, pg 66
	<input checked="" type="checkbox"/> Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	Capitolo 4, pg 66
	<input checked="" type="checkbox"/> Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	Capitolo 4, pg 66
	<input checked="" type="checkbox"/> Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	Capitolo 4, pg 66

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	Capitolo 3, pg 66
	<input checked="" type="checkbox"/> Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	Capitolo 3, pg 66
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Tipologie di conflitti di interessi considerate	Capitolo 2, pg 65
	<input checked="" type="checkbox"/> Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	Capitolo 2, pg 65
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione dei conflitti di interesse	Appendice 13.3, pg 266
	<input checked="" type="checkbox"/> Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	Capitolo 2, pg 65