LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA

DEL PAZIENTE ADULTO CON IPOTIROIDISMO PRIMARIO NON IN GRAVIDANZA

Edizione 2024

Gestione terapeutica del paziente adulto con ipotiroidismo primario non in gravidanza

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 22 ottobre 2024

LG prodotta dall'Associazione Medici Endocrinologi (AME) e dalla SIE-Società Italiana di Endocrinologia, in collaborazione con: AIMN AIT, ANIED, CAPE, FADOI, SIOeChCF, SIUEC

LINEA GUIDA SULLA GESTIONE TERAPEUTICA

DEL PAZIENTE ADULTO CON IPOTIROIDISMO PRIMARIO NON IN GRAVIDANZA

Associazione Medici Endocrinologi (AME)

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)

in collaborazione con:

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

Associazione Italiana della Tiroide (AIT)

Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)

Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)

Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)

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

Società Italiana Unitaria di Endocrino-Chirurgia (SIUEC)

INDICE DEL DOCUMENTO

ACRONIMI E TERMINI 7

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LG 10

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA 16

LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI 18

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE 20

1.1. Definizione 20

1.2. Epidemiologia 20

1.3. Cause 21

1.4. Clinica 23

1.4.1. Sintomatologia e obiettività clinica 23

1.4.2. Complicanze di patologia non trattata 24

1.5. Diagnosi 25

1.5.1. Diagnosi biochimica e interferenze 25

1.5.2. Diagnostica strumentale 28

1.6. Terapia 28

1.6.1. Obiettivi della terapia 28

1.6.2. Farmaci e schemi terapeutici 29

1.6.3. Monitoraggio terapeutico e follow-up 30

1.7. Bibliografia 31

2. CONFLITTI DI INTERESSE 38

3. FINANZIAMENTI 39

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA 39

5. IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO 46

6. LISTA DELLE RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI PER LA BUONA PRATICA CLINICA 48

7. METODOLOGIA 64

7.1. Sviluppo del quesito clinico 64

7.2. Prioritizzazione degli esiti 64

7.3. Ricerca, valutazione e sintesi della letteratura 64

7.4. Valutazione della qualità delle prove 66

7.5. Sviluppo delle raccomandazioni 66

7.6. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica 68

7.7. Revisione esterna 69

7.8. Aggiornamento 69

7.9. Bibliografia 69

8. ANALISI DELLA LETTERATURA 71

Priorità del problema 76

Effetti desiderabili 83

Effetti indesiderabili 96

Certezza delle prove 100

Valori 101

Bilancio degli effetti 102

Risorse necessarie 103

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie 104

Costo-efficacia 105

Equità 106

Accettabilità 109
Fattibilità 120
Sintesi dei giudizi 124
Sintesi narrativa dei confronti tra monoterapia con LT4 rispetto a terapia con LT3 o DTE 127
9. APPENDICI DELLA LG 138
Appendice 1 – Quesito clinico e criteri di inclusione 138
Appendice 2A - Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS, RCT e Studi Osservazionali) 140
Appendice 2B - Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento dell'ipotiroidismo primario conclamato 156
Appendice 3 – Processo di selezione degli studi 162
Appendice 4. Studi inclusi 165
Appendice 5. Studi primari esclusi e motivi di esclusione 168
Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate 172
Appendice 7 – Valutazione qualità metodologica delle revisioni incluse (checklist AMSTAR 2) 174
Appendice 8. Caratteristiche degli RCT inclusi 176
Appendice 9 - Valutazione rischio di *bias* degli studi inclusi in meta-analisi 185
Appendice 10. *Forest plot* delle meta-analisi effettuate per esito 186
Appendice 11 - Tabelle di evidenza GRADE 195
Appendice 12. Report di valutazione economica 208
12.1. Metodi 208
12.1.1. Revisione della letteratura 208
12.1.1.1. Criteri di inclusione 208
12.1.1.2. Criteri di esclusione 208
12.1.1.3. Processo di screening 209
12.1.2. Analisi economica 209

12.1.2.1. Activity Based Costing Analysis *210*
12.2. Risultati 211
12.2.1. Revisione della letteratura 211
12.2.2. Evidenze epidemiologiche *212*
12.2.3. Carico economico della patologia *213*
12.2.4. Costo-efficacia dei trattamenti *214*
12.2.5. Costi sociali *215*
12.2.6. Analisi economica 216
12.2.6.1. Driver di costo *216*
12.2.6.2. Inquadramento iniziale *221*
12.2.6.3. Stratificazione dei pazienti *225*
12.2.6.4. Costi pazienti con decorso standard *225*
12.2.6.5. Costi pazienti con decorso NON standard *232*
12.2.6.6. Costi pazienti con terapie alternative alla L4 ..... *239*
12.2.6.7. Costo annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario *245*
12.3. Conclusioni 248
12.4. Bibliografia 250
Appendice 13. Altra documentazione 252
13.1. Votazione 252
13.2. Dichiarazioni 252
13.3. Conflitti di interesse 253
13.4. Contributi dei revisori 255
13.5. AGREE *Reporting Checklist* 256

ACRONIMI E TERMINI

Acronimi

ABC: *Activity Based Costing*

AbTg: Anticorpi anti-Tireoglobulina

AbTPO: Anticorpi anti-Tireoperossidasi

ACTH: Adrenocorticotropina

AGREE*: Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation*

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AIMN: Associazione Italiana di Medicina Nucleare, *Imaging* Molecolare e Terapia

AIT: Associazione Italiana della Tiroide

ALP: *Alkaline Phosphatase* (Fosfatasi alcalina)

ALT: Alanina amino-transferasi

AME: Associazione Medici Endocrinologi

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*

ARAN: Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni

AST: Aspartato amino-transferasi

BDI: *Beck Depression Inventory*

BMD: *Bone Mineral Density* (densità minerale ossea)

BMI: *Body Mass Index* (indice di massa corporeo)

CdI: Conflitto di interesse

CDSR: *Cochrane Database of Systematic Reviews*

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

CNEC: Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la qualità e la sicurezza delle prove

CPK: Creatin-fosfochinasi

CTS: Comitato Tecnico-Scientifico

CTX: Telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1

CV: Cardio-vascolare

CVLT: *California Verbal Learning Test*

DEP: Dipartimento di Epidemiologia

DXA: *Dual X-ray Absorptiometry*

DOI*: Digital Object Identifier*

DRG: D*iagnosis Related Group*

DS: Deviazione *Standard*

ECM: Educazione Continua in Medicina

eGFR*: estimated Glomerular Filtration Rate* (tasso stimato di filtrazione glomerulare)

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

ES: Errore *Standard*

ETD: *Evidence to Decision*

F: Femmina

FSH: Ormone follicolo-stimolante

FT3: Tri-iodotironina libera

FT4: Tiroxina libera

GGT: Gamma-glutamil transferasi

GHQ-12: *QoL general health questionnaire-12*

GHQ-30: *General Health Questionnaire-30*

GMN: Gozzo multi-nodulare

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HRQoL: *Health Related* QoL (QoL correlata alla salute)

IC: Intervallo di Confidenza

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

ITT: *Intention To Treat* (intenzione di trattamento)

IVS: Ipertrofia ventricolare sinistra

LEA: Livelli essenziali di assistenza

LG: Linea guida

LH: Ormone luteinizzante

LT4: levotiroxina

M: Maschio

MD: *Mean difference* (differenza media)

MdC: Mezzo di contrasto

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MESH: *Medical Subject Headings*

MFI-20: *Multidimensional Fatigue Inventory*

MMG: Medico di medicina generale

MOS: *Medical Outcomes Study*

N/A: Non Appropriato

NHS: *National Health System*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

NNT: N*umber Needed to Treat* (numero da trattare per ottenere un risultato)

OIS: *Optimal Information Size* (dimensione ottimale dell'informazione)

OR: *Odds Ratio*

PET: *Positron Emission Tomography* (tomografia a emissione di positroni)

PICO: Popolazione, Intervento, Comparatore, *Outcome* (esito)

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)

Rand-36: *Rand 36-item health survey*

RBMT: *Rivermead Behavioral Memory Test*

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

RM: Risonanza Magnetica

RR: Rischio Relativo

RS: Revisioni Sistematiche

SF-36: *Short Form*-36

SIE: Società Italiana di Endocrinologia

SIUEC: Società Italiana Unitaria di Endocrino-

Chirurgia

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

SNLG: Sistema Nazionale delle Linee Guida

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

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

SSR: Servizio Sanitario Regionale

TC: Tomografia Computerizzata

TCL: Tiroidite Cronica Linfocitaria

Tg: Tireoglobulina

TPO: Tireoperossidasi

TSH: Tireotropina

TSQ: *Thyroid Symptom Questionnaire (questionario relativo ai sintomi tiroidei)*

VAS: *Visual Analogue Scale* (scala analogica visiva)

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

WMS-IV: *Wechsler memory scale-version IV*

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: i pazienti non ricevono tutti 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 presente Linea Guida (LG) è stato costituito secondo criteri di multi-professionalità e multi-disciplinarietà. Si è insediato il 12 luglio 2023 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 di Endocrinologia (SIE), in collaborazione con:

- Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Imaging Molecolare e Terapia (AIMN);
- Associazione Italiana della Tiroide (AIT)
- Associazione Nazionale Infermieri in Endocrinologia e Diabetologia (ANIED)
- Comitato Associazioni Pazienti Endocrini (CAPE)
- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Medici Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale (SIOeCH)
- Società Italiana Unitaria di Endocrino-chirurgia (SIUEC);

Membri del Comitato Tecnico-Scientifico

Rinaldo Guglielmi	AME	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Gruppo Lifenet, Albano Laziale (RM)
Caterina Mian	SIE	UOC Endocrinologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova
Marcello Bagnasco	AIT	Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova
Ernesto De Menis	FADOI	UOC Medicina 2, Ospedale di Treviso; Dipartimento Funzionale Endocrino-Metabolico AULSS 2 Veneto
Maria Luisa De Rimini	AIMN	UOC Medicina Nucleare, AORN Ospedali dei Colli, Napoli
Marco Raffaelli	SIUEC	UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione

		Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Maria Gabriella Rugiu	SIOeChCF	SOC di Otorinolaringoiatria, Ospedale di San Daniele e Tolmezzo, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

***Panel* della Linea Guida**

Nome	**Qualifica**	**Affiliazione**	**Società rappresentata**
Rinaldo Guglielmi	Endocrinologo, *Chair*	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Gruppo Lifenet, Albano Laziale (RM)	AME
Caterina Mian	Endocrinologa	UO Endocrinologia, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova	SIE
Claudio Andreoli	MMG	Azienda ULSS 9 Scaligera, Verona	
Marcello Bagnasco	Endocrinologo	Presidente AIT, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova	AIT
Marco Boniardi	Endocrino-Chirurgo	SS Chirurgia Endocrina - SC di Chirurgia Generale Oncologica e Mininvasiva, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milano	SIUEC
Ernesto De Menis	Internista	UOC Medicina 2, Ospedale di Treviso; Dipartimento Funzionale Endocrino-Metabolico AULSS 2 Veneto	FADOI
Maria Luisa De Rimini	Medico-	Presidente AIMN, UOC Medicina Nucleare,	AIMN

	Nucleare	AORN Ospedali dei Colli, Napoli	
Tina Doris	Infermiera	Servizio di Endocrinologia, Atri (TE)	ANIED
Giulia Fiorentini	Psicologa	IRCCS San Raffaele, Roma	
Pietro Locantore	Endocrinologo	Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma	SIE
Simone Mauramati	Chirurgo ORL	Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia della Testa e del Collo, Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia	SIOeChCF
Enrico Papini	Endocrinologo	Struttura complessa di Endocrinologia, Ospedale Regina Apostolorum, Gruppo Lifenet, Albano Laziale (RM)	AME
Federica Presciuttini	Endocrinologa	UOC Medicina - ASL Roma 4	Rappresentante dei pazienti
Marco Raffaelli	Endocrino-Chirurgo	UOC Chirurgia Endocrina e Metabolica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma Centro di ricerca in chirurgia delle ghiandole endocrine e dell'obesità (CREO), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	SIUEC
Silvia Rizzati	Internista. endocrinologa	UOC Medicina Interna, Ospedale S. Maria della Misericordia, Rovigo	FADOI
Maria Gabriella Rugiu	Chirurgo ORL	Segretaria SIOeChCF, Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Ospedale di San Daniele	SIOeChCF

		e Tolmezzo, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale	
Marsida Teliti	Endocrinologa	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia	SIE
Vincenzo Triggiani	Endocrinologo	Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Medicina Interna, Geriatria, Endocrinologia e Malattie Rare, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro". UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari	AME
Annibale Versari	Medico-nucleare	SC Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale–IRCCS di Reggio Emilia	AIMN
Camilla Virili	Endocrinologa	Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Latina	AIT
Marina Vitillo	Medico di laboratorio	UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei Laboratori, ASL Roma 1, Roma	

Gruppo metodologico (*Evidence Review Team*)

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

	Sacro Cuore, Roma

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 rappresentata**
Mirco Bartolomei	Medico-nucleare	Unità di Medicina Nucleare, Ospedale Universitario, Ferrara	AIMN
Giulia Bertino	Chirurgo ORL	Dipartimento di Otorinolaringoiatria e Chirurgia della Testa e del Collo, Università di Pavia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia	SIOeChCF
Anna Maria Biancifiori	Rappresentante dei pazienti	Vice-Presidente CAPE, La Lumaca OnLus, Perugia	CAPE
Pietro Giorgio Calò	Chirurgo	*Past President* SIUEC, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari	SIUEC
Federica D'Aurizio	Patologo Clinico	Istituto di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale	
Caterina Di Cosmo	Endocrinologa	Endocrinologia, Ospedale Unico della Versilia, Azienda USL Toscana Nord Ovest	AIT
Andrea Frasoldati	Endocrinologo	SC Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, ASL Reggio Emilia	AME
Massimo Marchetti	Internista, Endocrinologo	UOC Medicina Interna, Ospedale Alto Vicentino, Dipartimento Medico AULSS 7	FADOI

		Veneto	
Rosa Elisa Miceli	Psicologa	Libero professionista, Roma	
Salvatore Monti	Endocrinologo	UOS Endocrinologia - UOC Medicina Specialistica Endocrino -Metabolica, AOU Sant'Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma	AME
Alfredo Pontecorvi	Endocrinologo	UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	SIE
Mario Rotondi	Endocrinologo	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia	SIE

Developer Team (Commissione Linee Guida AME)

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

Segreteria organizzativa

Arianna Iacuzzo	Segreteria AME, Udine

SCOPO E OBIETTIVI DELLA LINEA GUIDA

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

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

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

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

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

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

Destinatari della linea guida

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

Setting e contesto assistenziale

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

LISTA SINTETICA DELLE RACCOMANDAZIONI

QUESITO CLINICO: quale è la gestione terapeutica più appropriata nel paziente adulto con ipotiroidismo primario?

Premesse

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

a. la risoluzione dei sintomi e segni di malattia;

b. la normalizzazione dei livelli sierici di TSH e FT4;

c. il miglioramento della qualità della vita (QoL).

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

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

*Nel capitolo 6 sono riportate le giustificazioni che spiegano perché la raccomandazione è forte pur essendo le evidenze molto basse

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

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

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

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. Definizione

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

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

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

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

1.2. Epidemiologia

La prevalenza dell'ipotiroidismo primario è stata stimata mediamente, sia pure con ampie variazioni, nell'ordine del 5% della popolazione generale (3). Tale prevalenza appare superiore nel sesso femminile e tende a crescere con l'avanzare dell'età dei soggetti esaminati. Le ampie variazioni riscontrate nelle diverse indagini epidemiologiche dipendono dall'inclusione delle sole forme conclamate o dall'estensione anche alle forme subcliniche con variabile soglia della normalità per il TSH.

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

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

1.3. Cause

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

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

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

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

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

interventi di emitiroidectomia possono causare ipotiroidismo.

Inoltre, esistono cause di ipotiroidismo, reversibili e non, legate all'assunzione di farmaci (13), come riportato nella tabella 1.

Tabella 1

Farmaci che causano ipotiroidismo

Ipotiroidismo primario	Inibizione della sintesi o del rilascio di ormoni tiroidei	• Tionamidi • Prodotti contenenti iodio: amiodarone, mezzi di contrasto, espettoranti, antisettici locali, integratori, alghe • Litio • Tetracicline • Aminoglutetimide • Talidomide • Etionamide
	Meccanismi immunitari (tra cui l'esacerbazione di autoimmunità preesistente)	• Inibitori dei *check-point* immunitari (inibitori di CTLA-4, di PD-1, di PDL-1) • Alemtuzumab • Interferon-α • Interferon-β • IL-2 • Inibitori delle tirosin-chinasi
	Danno tiroideo diretto	• Amiodarone (danno cito-tossico) • Inibitori delle tirosin-chinasi (danno ischemico)
Ipotiroidismo secondario	Inibizione della sintesi di TSH	• Bexarotene • Analoghi della somatostatina

		• Dopamino-agonisti • Glucocorticoidi
	Meccanismi immunitari	• Anticorpi anti-CTLA-4, anti-PD-1 e -PDL-1

1.4. Clinica

1.4.1. Sintomatologia e obiettività clinica

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

I **disturbi lamentati** dai pazienti sono per la maggior parte aspecifici e spesso necessitano di diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche. I sintomi e i segni più frequenti includono: astenia, ipersensibilità al freddo, stipsi, secchezza cutanea e pallore, fragilità dei capelli, aumento ponderale, edema peri-orbitario e del volto, disfonia, debolezza e rigidità muscolare, mialgie, irregolarità mestruali, bradicardia, riduzione del tono dell'umore e disturbi mnesici. L'astenia è il sintomo più frequente, spesso è lieve e non limita significativamente le attività di vita quotidiana.

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

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

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

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

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

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

1.4.2. Complicanze di patologia non trattata

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

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

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

plantare, secondario all'accumulo di carotene.

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

1.5. Diagnosi

1.5.1. Diagnosi biochimica e interferenze

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

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

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

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

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

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

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

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

L’evoluzione tecnologica nella **misura del TSH** è ben documentata dal miglioramento della cosiddetta sensibilità funzionale, cioè la concentrazione più bassa rilevabile con coefficiente di variabilità *inter-assay* < 20% (33). Attualmente, nei laboratori clinici la misurazione del TSH si basa su saggi di terza generazione, che presentano una sensibilità funzionale di 0.01-0.02 mUI/L (34). Si tratta di immuno-dosaggi di tipo non competitivo, per la maggior parte basati sul sistema che sfrutta la capacità della biotina di legarsi alla

streptavidina con alta affinità: un anticorpo di cattura biotinilato fissato su una superfice solida ricoperta di streptavidina riconosce la molecola di TSH, che a sua volta interagisce con un secondo anticorpo marcato con un tracciante. Il segnale emanato dal tracciante è proporzionale alla concentrazione dell'ormone (34).

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

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

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

1.5.2. Diagnostica strumentale

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

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

1.6. Terapia

1.6.1. Obiettivi della terapia

Nella maggior parte dei pazienti, con l'eccezione delle forme potenzialmente reversibili (come le cause iatrogene e la tiroidite subacuta), l'ipotiroidismo primario è una condizione permanente che richiede il

trattamento durante l'intero arco della vita. Obiettivi della terapia sono (44,45):

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

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

1.6.2. Farmaci e schemi terapeutici

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

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

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

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

La natura di pro-ormone della T4 consente ai meccanismi fisiologici del paziente di controllare, attraverso la desiodazione periferica, la produzione della T3, forma attiva dell'ormone tiroideo (51). Tuttavia, una

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

Tabella 2

Possibile approccio clinico al passaggio dalla mono-terapia con LT4 alla terapia combinata LT4 + LT3 (56)

Mono-terapia con LT4	LT4 (μg/die)	75	100	125	150	175	200
Combinazione LT4 + LT3	LT4 (μg)	70	87.5	100	125	150	175
	LT3 (μg)	5	5	7.5	7.5	10	10
Rapporto LT4/LT3		14.0	17.5	13.5	16.5	15.0	17.5

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

1.6.3. Monitoraggio terapeutico e *follow-up*

L'adeguatezza del trattamento sostitutivo deve essere monitorata nel tempo con il dosaggio del TSH sierico, associato, in specifiche circostanze, alla determinazione dell'FT4 (53). Quest'ultima è obbligatoria in caso di ipotiroidismo centrale secondario a patologia ipotalamo-ipofisaria. Il TSH sierico dovrebbe essere mantenuto nell'ambito della normalità, generalmente fra un minimo di 1 e un massimo di 3 mU/L in rapporto alla tecnica di determinazione (57). In questo ambito, il livello ottimale del TSH deve essere guidato dalle condizioni generali e dallo stato di benessere del paziente (58). Nei soggetti anziani (età < 70-75 anni), durante il trattamento non è consigliabile avere un valore di TSH ai limiti bassi della norma, vista il dimostrato moderato innalzamento del suo valore nella popolazione generale (59).

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

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

1.7. Bibliografia

1. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2007, 36: 595-615. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.04.008.
2. Ruppe MD, Huang SA, Jan de Beur SM. Consumptive hypothyroidism caused by paraneoplastic production of type 3 iodothyronine deiodinase. Thyroid 2005, 15: 1369–1372. DOI: 10.1089/thy.2005.15.1369.
3. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99: 923-931. DOI: 10.1210/jc.2013-2409.
4. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, Rasmussen LB, Perrild H, Andersen S, Pedersen IB, Carlé A. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010, 24: 13-27. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.013.
5. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. Nat Rev Endocrinol 2017, 13: 588-598. DOI: 10.1038/nrendo.2017.47.

6. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update - An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. Thyroid 2021, 31: 387-419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.
7. Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97: 334-342. DOI: 10.1210/jc.2011-2576.
8. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. Thyroid 2013, 23: 14-24. DOI: 10.1089/thy.2012.0374.
9. De Angelis S, Medda E, Rotondi D, Masocco M, Minardi V, Contoli B, et al. Fifteen years of iodine prophylaxis in Italy: results of a nationwide surveillance (period 2015-2019). J Clin Endocrinol Metab 2024, 109: e495-e507. DOI: 10.1210/clinem/dgad593.
10. Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. Int J Endocrinol Metab 2014, 12: e14424. DOI: 10.5812/ijem.14424.
11. Apostolou K, Paunovic I, Frountzas M, Zivaljevic V, Tausanovic K, Karanikas M, et al. Posthemithyroidectomy hypothyroidism: updated meta-analysis of risk factors and rates of remission. J Surg Res 2024, 293: 102-120. DOI: 10.1016/j.jss.2023.08.020.
12. Cooper D, Kaur R, Ayeni FE, Eslick GD, Edirimanne S. Hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. Thyroid Res 2024, 17: 18. DOI: 10.1186/s13044-024-00200-z.
13. Burch HB. Drug effects on the thyroid. N Engl J Med 2019, 381: 749-761. DOI: 10.1056/NEJMra1901214.
14. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. 341: Disorders of the thyroid gland. In Harrison's principles of internal medicine 18th edition, New York, McGraw-Hill, 2011, ISBN 0-07-174889-X.
15. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. Lancet 2017, 390: 1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
16. MedlinePlus. Hypothyroidism. Available at https://medlineplus.gov/hypothyroidism.html. Updated June 16, 2021. Ultimo accesso 16 aprile 2024.

17. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 496–502. DOI: 10.1210/jc.2009-1845.
18. Surks MI. TSH reference limits: new concepts and implications for diagnosis of subclinical hypothyroidism. Endocr Pract 2013, 19: 1066–1069. DOI: 10.4158/EP13246.CO.
19. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 5483–5488. DOI: 10.1210/jc.2005-0455.
20. Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, Lim EM, Walsh JP. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf) 2012, 77: 773–779. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
21. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: a multicenter study from Japan. Thyroid 2023, 33: 428–439. DOI: 10.1089/thy.2022.0567.
22. Roelfsema F, Pereira AM, Adriaanse R, Endert E, Fliers E, Romijn JA, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 928–934. DOI: 10.1210/jc.2009-1959.
23. Kim TH, Kim KW, Ahn HY, Choi HS, Won H, Choi Y, et al. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 3420–3429. DOI: 10.1210/jc.2013-1607.
24. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Collet TH, Ikram MA, Blum MR, et al, Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the reference range and the risk of stroke: an individual participant data analysis. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101: 4270–4282. DOI: 10.1210/jc.2016-2255.
25. Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, Franco OH, Dehghan A, Hofman A, et al. Thyroid function and sudden cardiac death: a prospective population-based cohort study. Circulation 2016, 134: 713–722. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789.
26. Cappola AR, Arnold AM, Wulczyn K, Carlson M, Robbins J, Psaty BM. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. J Clin Endocrinol Metab 2015, 100: 1088–1096. DOI:

10.1210/jc.2014-3586.

27. Inoue K, Tsujimoto T, Saito J, Sugiyama T. Association between serum thyrotropin levels and mortality among euthyroid adults in the United States. Thyroid 2016, 26: 1457–1465. DOI: 10.1089/thy.2016.0156.
28. LeFevre ML. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2015, 162: 641–650. DOI: 10.7326/M15-0483.
29. Dwivedi SN, Kalaria T, Buch H. Thyroid autoantibodies. J Clin Pathol 2023, 76: 19-28. DOI: 10.1136/jcp-2022-208290.
30. Taher J, Brinc D, Gilmour JA, Beriault DR. Validating thyroid-stimulating hormone (TSH) reflexive testing cutpoints in a tertiary care institution. Clin Chem Lab Med 2019, 58: e11-e13. DOI: 10.1515/cclm-2019-0396.
31. Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? Ann Clin Biochem 2007, 44: 203-208. DOI: 10.1258/000456307780480945.
32. Spencer CA, Thyroid function tests: assay of thyroid hormones and related substances. Thyroid Disease Manager, http://www.thyroidmanager.org/ © 2017
33. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003, 13: 3-126. DOI: 10.1089/105072503321086962.
34. Dotti C, Fortunato A. Le analisi immunometriche: basi teoriche e applicazioni cliniche. Piccin, Padova: 2014.
35. FDA. FDA warns that biotin may affect some lab test results. Lab Test Online 2/1/2018.
36. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am 2001, 30: 265-89. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70187-0.
37. Migliardi M, Guiotto C, Marranca D, Clerico A. La misura degli ormoni tiroidei liberi: validità e limiti. Ligand Assay 2010, 15: 119-123.
38. Thienpont LM, Van Uytfanghe K, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013, 27: 689-700. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.012.
39. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical

implications and detection algorithm. Endocr Rev 2018, 39: 830-850. DOI: 10.1210/er.2018-00119.

40. Frohlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. Front Immunol 2017, 8: 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521.
41. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kasagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. J Clin Ultrasound 1986, 14: 123-126. DOI: 10.1002/jcu.1870140208.
42. Sostre S, Reyes MM. Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto thyroiditis. J Endocrinol Invest 1991, 14: 115-121. DOI: 10.1007/BF03350281.
43. Yeh HC, Futterwelt W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. J Ultrasound Med 1996, 15: 813-819. DOI: 10.7863/jum.1996.15.12.813.
44. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014, 24: 1670-1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
45. Hegedüs L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Høier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 1991, 35: 235-238. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03528.x.
46. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenhjeimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. N Engl J Med 1987, 316: 764-770. DOI: 10.1056/NEJM198703263161302.
47. Nagy EV, Perros P, Papini E, Katko M, Hegedüs L. New formulations of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: trick or treat? Thyroid 2021, 31: 193-201. DOI: 10.1089/thy.2020.0515.
48. Liu H, Li W, Zhang W, Sun S, Chen C. Levothyroxine: conventional and novel drug delivery formulations. Endocr Rev 2023, 44: 393-416. DOI: 10.1210/endrev/bnac030.
49. Sachmechi I, Lucas KJ, Stonesifer LD, Ansley JF, Sack P, Celi FS, et al. Efficacy of levothyroxine sodium soft gelatin capsules in thyroidectomized patients taking proton pump inhibitors: an open-label study. Thyroid 2023, 33: 1414-1422. DOI: 10.1089/thy.2023.0382.
50. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Formenti A, Iacobello C, Cristiano A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO Study. Thyroid 2016, 26: 197-

202. DOI: 10.1089/thy.2015.0422.

51. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. JAMA 2008, 299: 769-777. DOI: 10.1001/jama.299.7.769.
52. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2005, 153: 747-753. DOI: 10.1530/eje.1.02025.
53. Perros P, Hegedüs L, Nagy EV, Papini E, Hay HA, Abad-Madroñero J, et al. The impact of hypothyroidism on satisfaction with care and treatment and everyday living: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. Thyroid 2022, 32: 1158-1168. DOI: 10.1089/thy.2022.0324.
54. Perros P, Nagy EV, Papini E, Van Der Feltz-Cornelis C, Weetman AP, Hay HA, et al. Hypothyroidism and somatization: results from E-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. Thyroid 2023, 33: 927-939. DOI: 10.1089/thy.2022.0641.
55. Perros P, Van Der Feltz-Cornelis C, Papini E, Nagy EV, Weetman AP, Hegedüs L. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: a narrative review. Clin Endocrinol (Oxf) 2023, 98: 461-468. DOI: 10.1111/cen.14473.
56. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpumpe MPJ. 2012 ETA guidelines: the Use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012, 1: 55-71. DOI: 10.1159/000339444.
57. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. Endocr Pract 2016, 22: 622-639. DOI: 10.4158/EP161208.GL.
58. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003, 13: 3-126. DOI: 10.1089/105072503321086962.
59. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and

Research Study (TEARS). J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1147-1153. DOI: 10.1210/jc.2012-3191.

60. Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. Pol Arch Intern Med 2022, 132: 16222. DOI: 10.20452/pamw.16222.
61. Arafah BM. Decreased levothyroxine requirement in women with hypothyroidism during androgen therapy for breast cancer. Ann Intern Med 1994, 121: 247-251. DOI: 10.7326/0003-4819-121-4-199408150-00002.
62. Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, Ciuoli C, de Palo V, Chiappetta MC, Pacini F. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 465-469. DOI: 10.1210/jc.2007-1544.
63. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97: E419-E422. DOI: 10.1210/jc.2011-1851.
64. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994, 331: 1249-1252. DOI: 10.1056/NEJM199411103311901.
65. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AM, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 186-193. DOI: 10.1210/jc.2009-1625.
66. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. Eur J Endocrinol 2019, 180: 407-416. DOI: 10.1530/EJE-19-0006.
67. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, Grimaldi F, Gharib H, Garber JR, Papini E. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement. Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. Endocr Pract 2016, 22: 1319-1326. DOI: 10.4158/EP161308.OR.
68. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. Endocrine 2019, 66: 18-26. DOI: 10.1007/s12020-019-02023-7.

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 SIE, in quanto produttori del progetto. La LG è stata realizzata in piena autonomia ad opera del *panel* insieme agli esperti e *stakeholder*, in merito ai contenuti specifici, al metodo e alle raccomandazioni.

4. IMPLICAZIONI ECONOMICHE RELATIVE ALLA LINEA GUIDA E LEA

Premessa

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

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

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

Grazie a questi risultati, la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo viene comunemente considerata *"*facile*"* da iniziare e gestire nel tempo. Tuttavia, gli studi volti a verificare l'adeguatezza del trattamento hanno mostrato che solo nel 50% dei pazienti gli ormoni circolanti sono all'interno del *target* programmato (2). Il risultato è insoddisfacente soprattutto nella popolazione anziana, dove una condizione di iper o ipocompenso tiroideo può comportare conseguenze cliniche ancor più sfavorevoli (2,3,4). Inoltre, una percentuale ridotta ma non

trascurabile di pazienti ipotiroidei con esami biochimici adeguati per genere ed età continua a presentare sintomi correlabili all'ipofunzione della ghiandola e un elevato grado di insoddisfazione (5,6).

Nel *report* economico i pazienti in cui la terapia dell'ipotiroidismo è di difficile gestione sono stati inseriti nel percorso *"non standard"*. La *survey* eseguita preliminarmente tra i componenti del *panel* degli autori ha indicato che l'insieme dei pazienti con difficoltà a normalizzare i dati biochimici o caratterizzati da insoddisfazione per la terapia è al 18% dei casi. La stima di tale percentuale potrebbe essere non corretta: i componenti del *panel*, "*opinion leader*" delle Società Scientifiche partecipanti, potrebbero non rappresentare l'operatore medio della specialità di appartenenza; inoltre, nei centri di riferimento dove operano potrebbero essere preferenzialmente inviati i pazienti che per qualche motivo risultano di più difficile gestione.

La discrepanza tra una terapia teoricamente facile e un risultato pratico parzialmente insoddisfacente è fonte di frustrazione, sia per il paziente che per il medico. Questa circostanza è rimasta invariata nonostante la comparsa negli ultimi 15 anni di numerose LG per la pratica clinica e nonostante l'aderenza alle loro raccomandazioni mostrata dagli endocrinologi italiani (7,8).

Considerazioni sul *report* economico

L'inquadramento del paziente ipotiroideo: il costo medio è pari a € 135 (*range* € 78-212). Visto che una quota significativa di ipotiroidismi (circa 1/3) è dovuta alla chirurgia (9), pazienti in cui la spesa iniziale è minima e la terapia viene iniziata subito dopo l'intervento direttamente dal chirurgo o dall'endocrinologo consulente, il costo medio ponderato per l'inquadramento iniziale è di poco inferiore a € 100.

Il paziente ipotiroideo con "decorso *standard*": il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 139 (*range* € 84-196), con minimo aumento del costo per i soggetti di sesso maschile, legato alla dose media più elevata del farmaco utilizzata per i maschi in rapporto al peso corporeo. A parità di peso corporeo la massa magra nel maschio è in genere percentualmente maggiore e alcuni lavori riportano una relazione diretta tra fabbisogno di LT4 e massa magra (10). In Italia negli ultimi 20 anni sono state eseguite in media ogni anno circa 40 000 tiroidectomie (tra totali e parziali), di cui circa 10 000 motivate dalla presenza di patologia maligna (9). Dato che la patologia nodulare benigna motivo di chirurgia è spesso bilaterale, è frequente l'indicazione alla tiroidectomia totale (11). Inoltre, la lobo-

istmectomia per patologia maligna, anche quando indicata dalle LG internazionali, è ancora poco praticata in Italia (12). In ogni caso, è comunque elevato il numero di soggetti sottoposti a tiroidectomia parziale che richiedono terapia sostitutiva. Può essere considerata pertanto trascurabile la percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia non trattati con LT4.

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

Il paziente ipotiroideo con "decorso non *standard*": il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 250 (*range* € 159-335), che è quasi il doppio del costo dei pazienti con decorso *standard*, con differenza quasi trascurabile tra soggetti maschili o femminili. Tale incremento è motivato dal raddoppio dei costi di tutte le voci considerate (farmaci impiegati e frequenza dei controlli, con conseguente aumento dei costi delle indagini, dei sanitari e dei costi indiretti). L'aumento dei costi è riconducibile all'aumento dei controlli e in minor misura ai farmaci. Tuttavia, in oltre il 60% dei casi in questa categoria vengono preferite le formulazioni di più recente introduzione in clinica, per

la potenziale migliore aderenza del paziente e il più costante assorbimento, ma gravate da costi maggiori. Prima di prescrivere queste formulazioni, appare pertanto utile un'accurata indagine anamnestica: quando per concomitanti patologie o terapie è previsto un alterato assorbimento delle compresse o, viste le abitudini di vita, il mancato rispetto del digiuno, è possibile l'utilizzo delle formulazioni liquide o *soft-gel*. In questi pazienti aumenterebbe solo il costo del farmaco, ma si eviterebbero l'aumento dei costi diretti e indiretti legati ai più frequenti controlli laboratoristici e clinici e allo *stress* del paziente. Dato che nel complesso i pazienti che seguono questo "canale non *standard*" corrispondono a circa il 19% di tutti i pazienti ipotiroidei (pari a 570 000 soggetti), per un costo aggiuntivo individuale di € 111 (differenza tra i € 250 del decorso *non standard* e i € 139 del decorso *standard*), i costi complessivi della gestione dell'ipotiroidismo aumentano di circa € 63.3 milioni, per una cifra finale di € 480 milioni.

Il paziente ipotiroideo trattato con terapie alternative rispetto alla sola T4: il costo annuo individuale medio (comprensivo del costo dei farmaci, dei sanitari, delle indagini e dei costi indiretti) è pari a € 329 (*range* € 282-376), con minimo incremento per i soggetti di sesso maschile. In questi pazienti l'aumento significativo del costo annuale è quasi del tutto dovuto all'elevato costo dei farmaci. Il maggior costo, in associazione con la maggiore complessità della terapia (la LT3 deve essere refratta in 2-3 dosi giornaliere ed è ipotizzabile un più intenso monitoraggio) e con il rischio clinico dovuto alla somministrazione di ormone già attivo, che sfugge ai normali meccanismi omeostatici, non rende conveniente tale trattamento, salvo nelle rare condizioni caratterizzate da ridotta attività delle desiodasi periferiche (15). La quota parte di pazienti ipotiroidei che assume terapie alternative alla LT4 è molto bassa secondo i componenti del *panel*, pari circa all'1.3% di tutti gli ipotiroidei. L'1.3% di tutti gli ipotiroidei è pari a 39 000, per cui va calcolato un costo aggiuntivo individuale di € 190, che è la differenza tra i € 329 del decorso del paziente con terapia alternative alla sola LT4 vs i € 139 del decorso *standard*, con un totale che ammonta € 7.4 milioni/anno.

La spesa annuale finale dell'ipotiroidismo in Italia dovrebbe pertanto raggiungere € 487 milioni.

Conclusioni

Nella presente LG, le raccomandazioni emerse dalla valutazione dei lavori specifici (vedi Raccomandazione 1) e i suggerimenti di "buona pratica clinica" dei componenti del *panel* producono un'attenta gestione dei costi.

Pur trattandosi di una patologia complessivamente non costosa rispetto ad altre condizioni internistiche (il costo individuale per l'80% dei pazienti è pari in media a € 139 complessivi/anno), la notevole prevalenza della patologia (5% della popolazione generale) e i numerosi anni di trattamento (in media 40) comportano una spesa complessiva elevata.

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

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

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

In relazione ai risultati dell'analisi economica, questa LG non porterà all'aumento dei costi di gestione della

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

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

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

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

Bibliografia

1. Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. Endocrine 2017, 55: 6-18. DOI: 10.1007/s12020-016-1199-8.
2. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1342-1345. DOI: 10.1210/jc.2008-1696.
3. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. BMJ 2008, 337: a801. DOI: 10.1136/bmj.a801.
4. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical

endocrinologist's viewpoint. Ann Clin Biochem 2016, 53: 421-433. DOI: 10.1177/0004563216642255.

5. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2005, 153: 747-753. DOI: 10.1530/eje.1.02025.
6. Perros P, Hegedüs L, Nagy EV, Papini E, Hay HA, Abad-Madroñero J, et al. The impact of hypothyroidism on satisfaction with care and treatment and everyday living: results from e-mode patient self-assessment of thyroid therapy, a cross-sectional, international online patient survey. Thyroid 2022, 32: 1158-1168. DOI: 10.1089/thy.2022.0324
7. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, Grimaldi F, Gharib H, Garber JR, Papini E. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement. Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. Endocr Pract 2016, 22: 1319-1326. DOI: 10.4158/EP161308.OR.
8. Vezzani S, Giannetta E, Altieri B, Barbonetti A, Bellastella G, Certo R, et al. An Italian survey of compliance with major guidelines for L-thyroxine of primary hypothyroidism. Endocr Pract 2018, 24: 419-428. DOI: 10.4158/EP-2017-0159.
9. Pierannunzio D, Fedeli U, Francisci S, De Paoli A, Toffolutti F, Serraino D, et al. Thyroidectomies in Italy: A population-based national analysis from 2001 to 2018. Thyroid 2022, 32: 263-72. DOI: 10.1089/thy.2021.0531.
10. Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 124–127. DOI: 10.1210/jc.2004-1306.
11. Aghini Lombardi F, Fiore E, Tonacchera M, Antonangeli L, Rago T, Frigeri M, et al. The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1031-1039. DOI: 10.1210/jc.2012-2960.
12. Italian Thyroid Cancer Observatory (ITCO). https://www.firstitco.org.
13. Spandonaro F. L'aderenza nella governance della long-term care: proposta di indicatore sintetico. Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità 2020. Scheda di sintesi dell'Expert Opinion Paper di Italia Longeva.
14. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008, 29:

76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.

15. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 3466-3474. DOI: 10.1210/jc.2011-1329.

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, della SIE e delle altre società scientifiche partecipanti. Verrà presentata nei principali convegni nazionali ed internazionali. Sarà promossa un'azione di diffusione presso gli Ordini dei Medici, anche mediante corsi di aggiornamento ECM. Saranno istituiti corsi pratici di aggiornamento per Specialisti e Medici di Medicina Generale, aventi oggetto la terapia dell'ipotiroidismo dell'adulto.

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

Applicabilità

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

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

Inoltre, il *panel* ha inserito indicazioni di buona pratica clinica con lo scopo di rendere più fruibile la LG,

fornendo riferimenti condivisi ai medici che si trovano a gestire pazienti in particolari condizioni cliniche.

L'istituzione di corsi di Alta Formazione Universitaria e di *stage* pratici presso centri con specifica competenza consentirà la graduale estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

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

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

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

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

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

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

Premesse

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

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

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

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

***Giustificazione**

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

- normalizzazione del profilo ormonale tiroideo periferico;

- QoL;
- controllo dei sintomi e segni correlati all'ipotiroidismo;
- mantenimento del peso corporeo.

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

Considerazioni fisiopatologiche

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

indiretta della capacità di modulare l'attività degli ormoni tiroidei in periferia (8,9).

Considerazioni di gestione clinica

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

Buona pratica clinica e linee guida nazionali ed internazionali

Le maggiori Società Scientifiche (Italiane, Europee e Americane) raccomandano in modo forte (*upgrade* di evidenze moderate-deboli a favore) la terapia dell'ipotiroidismo in adulti non in gravidanza con la sola L-tiroxina (15-17). A conferma, anche nella LG del 2012 della *European Thyroid Association*, indirizzata a valutare le condizioni cliniche in cui può essere utile la terapia combinata LT4+LT3, viene raccomandata come terapia *standard* la terapia con la sola L-tiroxina (18). L'orientamento generale delle Società Scientifiche e la Buona Pratica Clinica hanno influenzato le attenzioni dei ricercatori e questo spiega la poca disponibilità di lavori citati nella LG corrente, che nella maggior parte dei casi sono antecedenti (prima del 2010) alla stagione delle LG internazionali. Come conferma della buona pratica clinica va infine rilevato come gli oltre 6000 endocrinologi europei interpellati, con specifica competenza tireologica, asseriscono che la terapia di scelta nell'ipotiroidismo è la sola L-tiroxina (19).

Bibliografia

1. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. J Clin Invest 1965, 44: 1277-1286. DOI: 10.1172/JCI105234.
2. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of

biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1985, 312: 1085-1090. DOI: 10.1056/NEJM198504253121703.

3. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am 2001, 30: 265-289. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70187-0.
4. Lum SM, Nicoloff JT, Spencer CA, Kaptein EM. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. J Clin Invest 1984, 73: 570-575. DOI: 10.1172/JCI111245.
5. Amiodarone. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Last revision 2024 May 15. PMID: 29999620.
6. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. Am J Med 2005, 118: 706-14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.11.028.
7. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. Thyroid 1993, 3: 81-85. DOI: 10.1089/thy.1993.3.81.
8. Kaplan MM, Larsen PR, Crantz FR, Dzau VJ, Rossing TH, Haddow JE. Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acute medical illnesses. Am J Med 1982, 72: 9-16. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90565-4.
9. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 3202-3211. DOI: 10.1210/jc.2002-022013.
10. Taylor PN, Iqbal A, Minassian C, Sayers A, Draman MS, Greenwood R, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. JAMA Intern Med 2014, 174: 32-r9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.11312.
11. Cappola AR. Levothyroxine prescription: not as simple as it seems. JAMA 2014, 311: 2532-2353. DOI: 10.1001/jama.2014.3808.
12. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 1342-1345. DOI: 10.1210/jc.2008-1696.
13. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. BMJ 2008, 337: a801. DOI:

10.1136/bmj.a801.

14. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. Ann Clin Biochem 2016, 53: 421-433. DOI: 10.1177/0004563216642255.
15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association taskforce on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012, 22: 1200-1235. DOI: 10.1089/thy.2012.0205.
16. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid 2014, 24: 1670-1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
17. Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, Grimaldi F, Gharib H, Garber JR, Papini E. Italian Association of Clinical Endocrinologists statement-replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. Endocr Pract 2016, 22: 1319-1326. DOI: 10.4158/EP161308.OR.
18. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. Eur Thyroid J 2012, 1: 55-71. DOI: 10.1159/000339444.
19. Attanasio R, Žarković M, Papini E, Nagy EV, Negro R, Perros P, et al. Patients' persistent symptoms, clinician demographics, and geo-economic factors are associated with choice of therapy for hypothyroidism by European thyroid specialists: the "THESIS" collaboration. Thyroid 2024, 34: 429-441. DOI: 10.1089/thy.2023.0580.

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

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

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

Indicazioni per la buona pratica clinica

Le seguenti indicazioni di buona pratica clinica esprimono le opinioni dei componenti del *panel*. Sono complementari alle raccomandazioni e sono state formulate in accordo con il manuale metodologico del SNLG (come esplicitato al cap 7.6) per fornire messaggi operativi su particolari aspetti per i quali non sono stati trovati studi di confronto diretto fra le diverse opzioni terapeutiche. Tali indicazioni sono basate su un'ampia esperienza clinica e hanno trovato il consenso unanime dei partecipanti alla stesura della LG. Per tali motivi, esse vengono fornite come elementi di indirizzo per la buona pratica assistenziale nel paziente con ipotiroidismo.

1. L’impiego delle diverse formulazioni di LT4 attualmente disponibili (solide, liquide o *soft-gel*) può essere considerato sulla base della preferenza del paziente, delle abitudini di vita e delle eventuali comorbilità, poiché egualmente efficaci ai fini della terapia sostitutiva (1,2) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
2. È opportuno che la terapia con LT4 venga assunta preferenzialmente al mattino, almeno 30 minuti, ma preferibilmente 60 minuti, prima dell’assunzione di alimenti e/o bevande per massimizzare l’assorbimento dell’ormone (3,4,5) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
3. È opportuno che la terapia con LT4 venga assunta a distanza adeguata dai diversi farmaci potenzialmente interferenti con il suo assorbimento (6,7,8,9,10) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove). Fra i principali ricordiamo: inibitori di pompa protonica ed altri gastro-protettori, calcio, ferro, sequestranti degli acidi biliari.
4. Nel paziente che non fosse in grado di assumere la terapia con LT4 al mattino si può prendere in considerazione l’assunzione della LT4 in altri orari, in particolare alla sera, purché a digiuno da almeno tre ore. L’assorbimento della LT4 dipende infatti dall’acidità del contenuto gastrico e dagli alimenti in esso presenti (11,12,13) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
5. Dopo aver introdotto o modificato il dosaggio o la formulazione della terapia tiroxinica sostitutiva, il TSH sierico dovrebbe esser controllato dopo 4-6 settimane. Una volta raggiunto l’adeguato dosaggio sostitutivo, è consigliato un monitoraggio a 6 mesi e poi a intervalli di 12 mesi o più frequentemente secondo indicazione clinica. Aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari in caso di variazioni ponderali, nel paziente anziano e/o in caso di comparsa di comorbilità internistiche e/o in caso di terapia con farmaci interferenti (2,14,15) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
6. Se il trattamento sostitutivo risulta efficace sia sul piano biochimico che clinico, è opportuno mantenere il paziente con dosaggio e formulazione costanti nel tempo (14) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
7. Nella terapia sostitutiva dell’ipotiroidismo non è opportuno prescrivere la tiroide estrattiva né la monoterapia con LT3 (16,17,18,19,20) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
8. Nel paziente anziano, fragile, con malattie cardio-vascolari o con comorbilità rilevanti, indipendentemente dall’eziologia e dalla gravità dell’ipotiroidismo, è opportuno un inizio prudente con bassi dosaggi della

terapia sostitutiva e l'aumento progressivo della dose sulla base dei valori di TSH sierico, del controllo dei sintomi e dell'assenza di effetti indesiderati. Nel soggetto anziano è consigliabile mantenere i livelli di TSH ai limiti superiori della norma (21,22) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).

9. Il *follow-up* dell'ipotiroidismo può essere eseguito con il TSH e l'FT4, mentre non è utile dosare routinariamente l'FT3 (23) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
10. Nei soggetti con ipotiroidismo conclamato emerso nel corso di terapia con amiodarone, il farmaco può essere proseguito nei casi con definita indicazione cardiologica. Il trattamento con L-tiroxina dovrebbe essere iniziato con cautela e con lievi incrementi progressivi, al fine di evitare un sovra-dosaggio terapeutico e il rischio di peggioramento della patologia aritmica sottostante (24,25,26,27) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
11. Nei soggetti che iniziano la terapia con litio, a causa dell'elevata frequenza di ipotiroidismo (soprattutto nel sesso femminile), è necessario il monitoraggio della funzione tiroidea ogni 6-12 mesi. In caso di ipotiroidismo, è sufficiente la terapia con L-tiroxina senza dover necessariamente sospendere il litio (28,29,30) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
12. La paziente affetta da ipotiroidismo in terapia sostitutiva deve essere informata circa la necessità di consulto medico in caso di diagnosi o pianificazione di gravidanza, per l'adeguamento precoce del dosaggio (31,32,33,34) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
13. Prima di correggere la dose di LT4 in soggetti anziani con TSH ancora non a *target* ma con valori < 10 mUI/L, valutare attentamente le condizioni del paziente, perché le evidenze sono in favore del solo miglioramento del profilo lipidico (35,36) (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
14. Non vi sono evidenze forti che il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico porti vantaggi clinici (37,38). Tuttavia in caso di ipotiroidismo subclinico (TSH elevato con normali valori di FT4) in corso di terapia sostitutiva con LT4, è consigliata la normalizzazione del TSH sierico (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).
15. La gestione ordinaria del paziente con ipotiroidismo, una volta esaurita la fase diagnostica e ottenuti valori ormonali stabilmente a *target*, può essere affidata al MMG (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove).

16. Il paziente ipotiroideo gestito dal MMG potrebbe avvalersi di un consulto dello specialista endocrinologo in alcune situazioni cliniche (affermazione basata su una qualità non valutata delle prove):
    - pianificazione di gravidanza, gravidanza, *post-partum* e allattamento;
    - difficoltà a mantenere i valori di TSH all'interno del *range* di riferimento;
    - persistenza di sintomatologia attribuita a ipotiroidismo nonostante il controllo biochimico adeguato (con TSH all'interno del *range* di riferimento);
    - comparsa di ulteriori patologie che complicano il quadro clinico;
    - inizio di terapia con farmaci che possono modulare il sistema immunitario e/o influenzare la funzione tiroidea (per esempio, interferone, alemtuzumab, amiodarone).

Bibliografia

1. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Formenti A, Iacobello C, Cristiano A, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. Thyroid 2016, 26: 197-202. DOI: 10.1089/thy.2015.0422.
2. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misischi I, Graziano F, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2018, 18: 235-240. DOI: 10.2174/1871530318666180125155348.
3. Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. Thyroid 1995, 5: 249-253. DOI: 10.1089/thy.1995.5.249.
4. Virili C, Bruno G, Santaguida MG, Gargano L, Stramazzo I, De Vito C, et al. Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept. Endocrine 2022, 77: 102-111. DOI: 10.1007/s12020-022-03056-1.
5. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders. Front Endocrinol (Lausanne) 2021, 11: 621616. DOI: 10.3389/fendo.2020.621616.
6. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009, 23: 781-92. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.006.
7. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, Sterman AB, Thevathasan L, Ryan MF, et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL

surveillance project. Drugs R D 2016, 16: 53-68. DOI: 10.1007/s40268-015-0116-6.

8. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. Rev Endocr Metab Disord 2022, 23:463-483. DOI: 10.1007/s11154-021-09691-9.
9. Wiesner A, Gajewska D, Paśko P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements - A systematic review. Pharmaceuticals (Basel) 2021, 14: 206. DOI: 10.3390/ph14030206.
10. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, Chen C. Medications and food interfering with the bioavailability of levothyroxine: a systematic review. Ther Clin Risk Manag 2023, 19: 503-523. DOI: 10.2147/TCRM.S414460.
11. Skelin M, Lucijanić T, Liberati-Čizmek AM, Klobučar SM, Lucijanić M, Jakupović L, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. Endocrine 2018, 62: 432-439. DOI: 10.1007/s12020-018-1686-1.
12. de Mello RB, Giassi K, Stahl G, Machado Assis ML, Flores MS, de Lima BC, et al. Evaluation of bedtime vs. morning levothyroxine intake to control hypothyroidism in older patients: a pragmatic crossover randomized clinical trial. Front Med (Lausanne) 2022, 9: 828762. DOI: 10.3389/fmed.2022.828762.
13. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. Arch Intern Med 2010, 170: 1996-2003. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.436.
14. Burch HB, Burman KD, Cooper DS, Hennessey JV. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99: 2077-2085. DOI: 10.1210/jc.2014-1046.
15. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, et al. Different formulations of levothyroxine for treating hypothyroidism: a real-life study. Int J Endocrinol 2020, 2020: 4524759. DOI: 10.1155/2020/4524759.
16. Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. Clin Endocrinol 2010, 72: 709-715. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x.
17. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with

levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1982-1990. DOI: 10.1210/jc.2012-4107.

18. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4400-e4413. DOI: 10.1210/clinem/dgab478.
19. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Thyroid signaling biomarkers in female symptomatic hypothyroid patients on liothyronine versus levothyroxine monotherapy: a randomized crossover trial. J Thyroid Res 2022, 2022: 6423023. DOI: 10.1155/2022/6423023.
20. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Omdal LJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022, 13: 816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566.
21. Jonklaas J, Burman KD. Daily administration of short-acting liothyronine is associated with significant triiodothyronine excursions and fails to alter thyroid-responsive parameters. Thyroid 2016, 26: 770-778. DOI: 10.1089/thy.2015.0629.
22. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging 2005, 22: 23-38. DOI: 10.2165/00002512-200522010-00002.
23. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87: 1068-1072. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8165.
24. Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism. A systematic review and meta-analysis. Trends Cardiovasc Med 2023, 33: 252-262. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.01.001.
25. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: 226-236. DOI: 10.1210/clinem/dgaa686.
26. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2018, 126: 333-341. DOI: 10.1055/a-0577-

7574.

27. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. J Intensive Care Med 2015, 30: 179-185. DOI: 10.1177/0885066613503278.
28. Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski JK. Long-term lithium therapy: side effects and interactions. Pharmaceuticals (Basel) 2023, 16: 74. DOI: 10.3390/ph16010074.
29. Ferensztajn-Rochowiak E, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Ultra-long-term lithium therapy: all-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment. Braz J Psychiatry 2021, 43: 407-413. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1111.
30. Fairbrother F, Petzl N, Scott JG, Kisely S. Lithium can cause hyperthyroidism as well as hypothyroidism: a systematic review of an under-recognised association. Aust N Z J Psychiatry 2019, 53: 384-402. DOI: 10.1177/0004867419833171.
31. Bohnet HG. Monitoring of thyroid malfunction and therapies in pregnancy and the postpartum period: a systematic updated critical review of the literature. Ther Drug Monit 2020, 42: 222-228. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000691.
32. Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. Expert Rev Clin Pharmacol 2017, 10: 97-109. DOI: 10.1080/17512433.2017.1253471.
33. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf) 2018, 89: 269-279. DOI: 10.1111/cen.13731.
34. Hamza A, Schlembach D, Schild RL, Groten T, Wölfie J, Battefeld W, et al. Recommendations of the AGG (Working Group for Obstetrics, Department of Maternal Diseases) on how to treat thyroid function disorders in pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd 2023, 83: 504-516. DOI: 10.1055/a-1967-1653.
35. Bensenor IM, Olmos RD, Lotufo PA. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging 2012, 7: 97-111. DOI: 10.2147/CIA.S23966.
36. Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. Endocrine 2019, 66: 63-69. DOI: 10.1007/s12020-019-02067-9.
37. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, De Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical

hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018, 320: 1349-1359. DOI: 10.1001/jama.2018.13770.

38. Sawka AM, Cappola AR, Peeters RP, Kopp PA, Bianco AC, Jonklaas J. Patient context and thyrotropin levels are important when considering treatment of subclinical hypothyroidism. Thyroid 2019, 29: 1359-1363. DOI: 10.1089/thy.2019.0494.

Considerazioni aggiuntive

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

   Analogo approccio deve essere seguito anche per i pazienti già in trattamento, che presentino difficile normalizzazione o instabilità dei livelli di TSH (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11).
2. Nei soggetti a rischio o con evidenza di alterato assorbimento della LT4, si può prendere in considerazione il passaggio alle formulazioni liquide o *soft-gel* della LT4, in considerazione dell'assorbimento più rapido e costante del farmaco (1,2,10,11).
3. Nei pazienti che, dopo la normalizzazione biochimica, continuano a presentare sintomi correlabili all'ipotiroidismo, è opportuno valutare:
   - la presenza di comorbilità internistiche;
   - l'influenza di circostanze ambientali;
   - la presenza di fattori psico-sociali pre-esistenti.

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

Bibliografia

1. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, Formenti A, Iacobello C, Cristiano A, et al. A Double-blind placebo-

controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. Thyroid 2016, 26: 197-202. DOI: 10.1089/thy.2015.0422.

2. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misischi I, Graziano F, et al. Shift from levothyroxine tablets to liquid formulation at breakfast improves quality of life of hypothyroid patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2018, 18: 235-240. DOI: 10.2174/1871530318666180125155348.
3. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, delle Fave G, Annibale B. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. N Engl J Med 2006, 354: 1787-1795. DOI: 10.1056/NEJMoa043903.
4. McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, Sterman AB, Thevathasan L, Ryan MF, et al. Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the CONTROL surveillance project. Drugs R D 2016, 16: 53-68. DOI: 10.1007/s40268-015-0116-6.
5. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC III, Bernet V, Castro MR. The levothyroxine absorption test: a four-year experience (2015-2018) at the Mayo Clinic. Thyroid 2019, 29: 1734-1742. DOI: 10.1089/thy.2019.0256.
6. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. Thyroid 2011, 21: 483-486. DOI: 10.1089/thy.2010.0296.
7. Jamil MZZ Sr, Salman S, Akhtar M, Iqbal S, Bhalli A, Farooq H. Determining the association between Helicobacter pylori infection and treatment-refractory hypothyroidism. Cureus 2022, 14: e21316. DOI: 10.7759/cureus.21316.
8. Vorre MM, Johansson KS, Fuglsang KA, Horwitz H, Solem EJ, Jeppesen PB, et al. Drug use in patients with short bowel syndrome and intestinal failure. Dan Med J 2022, 69: A12210940. PMID: 35485788.
9. Ghosh S, Pramanik S, Biswas K, Bhattacharjee K, Sarkar R, Chowdury S, et al. Levothyroxine absorption test to differentiate pseudomalabsorption from true malabsorption. Eur Thyroid J 2020, 9: 19-24. DOI: 10.1159/000504218.
10. Morelli S, Reboldi G, Moretti S, Menicali E, Avenia N, Puxeddu E. Timing of breakfast does not influence therapeutic efficacy of liquid levothyroxine formulation. Endocrine 2016, 52: 571-578. DOI: 10.1007/s12020-015-0788-2.
11. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, et al. Different formulations

of levothyroxine for treating hypothyroidism: a real-life study. Int J Endocrinol 2020, 2020: 4524759. DOI: 10.1155/2020/4524759.

12. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging 2005, 22: 23-38. DOI: 10.2165/00002512-200522010-00002.
13. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. Clin Endocrinol (Oxf) 2002, 57: 577-585. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01654.x.
14. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. Psychosomatics 2007, 48: 379-384. DOI: 10.1176/appi.psy.48.5.379.
15. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015, 29: 57-75. DOI: 10.1016/j.beem.2014.10.004.

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 ipotiroidismo. 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 Library, Cochrane Controlled Register of Trials* (CENTRAL), MEDLINE, Embase, APA PsycInfo, *Web of Science ed Epistemonikos:*

- fino al 26 gennaio 2024 al fine di individuare studi (revisioni Sistematiche – RS –, studi clinici randomizzati controllati – RCT) (si veda Appendice 2A);
- è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura sulle stesse banche dati fino al 12 gennaio 2024, 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 (si veda Appendice 2B).

Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. Nelle Appendici 2A e 2B 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.
Per i ricercatori	La raccomandazione è supportata da prove affidabili o altri argomenti convincenti; difficilmente ulteriori studi possono cambiare i risultati. In	La raccomandazione potrebbe essere modificata da studi successivi. Potrebbero essere utili giustificazioni o note per la raccomandazione, per includere

	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.	considerazioni o commenti aggiuntivi per spiegare la scelta della "condizionalità" della raccomandazione.

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. Sviluppo delle indicazioni di buona pratica clinica

Secondo la definizione del GRADE *Working Group* (7,8,9), le indicazioni di buona pratica clinica sono messaggi o dichiarazioni operative che il *panel* della LG ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica, ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Il *panel* ha formulato indicazioni di buona pratica clinica verificando che soddisfacessero i 5 criteri del processo formale proposto dal GRADE *Working Group* (7) e contenuto all'interno del manuale operativo del SNLG:

1. il messaggio proposto deve essere utile necessario per la pratica sanitaria;
2. la sua attuazione porterebbe un beneficio netto;
3. la raccolta e sintesi formale delle prove di evidenza rappresenterebbe un uso inappropriato del tempo e delle risorse del *panel*;
4. esiste un razionale chiaro, esplicito e ben documentato che collega il messaggio con le prove indirette;
5. la dichiarazione deve essere formulata in modo chiaro e deve essere realizzabile.

Gli utilizzatori della LG trovano le indicazioni di buona pratica clinica dopo le raccomandazioni formali, riportate con una grafica diversa chiaramente distinguibile e con la specifica che l'affermazione è basata su una qualità non valutata delle prove.

7.7. 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).

7.8. 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 gruppo di produzione delle LG ricontattare le Società Scientifiche che hanno partecipato all'elaborazione di questa LG e procedere a un aggiornamento totale o parziale della stessa.

7.9. 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, Kunz R, Kalck-Itter Y, Alonso-Coello P; 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, Meerpohl J, Dohm P, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383-94.
7. Dewidar O, Lotfi T, Langendam MW, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance. BMJ Evid Based Med 2023, 28: 189-196. DOI: 10.1136/bmjebm-2022-111962.
8. Guyat GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE working group. J Clin Epidemiol 2016, 80: 3-7. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.07.006.
9. Lotfi T, Hajizadeh A, Moja L, et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. J Clin Epidemiol 2022, 141: 161-171. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.09.028.

8. ANALISI DELLA LETTERATURA

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

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 2 RS pertinenti al quesito clinico (1,2) (Appendice 3).

Le RS sono risultate di qualità metodologica bassa (Appendice 7).

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 considerati 10 RCT di confronto fra LT4 e LT4+LT3 (3-12), 4 RCT di confronto fra LT4 e LT3 (13-16) e 2 RCT di confronto fra LT4 e DTE (17,18).

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

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

Bibliografia

1. Lan H, Wen J, Mao Y, Huang H, Chen G, Lin W. Combined T4 + T3 therapy versus T4 monotherapy effect on psychological health in hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2022, 97: 13-25. DOI: 10.1111/cen.14742.
2. Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A, Singh Ospina N, Maraka S, Moreno-Peña

PJ, et al. Benefits and harms of levothyroxine/l-triiodothyronine versus levothyroxine monotherapy for adult patients with hypothyroidism: Systematic review and meta-analysis. Thyroid 2021, 31: 1613-1625. DOI: 10.1089/thy.2021.0270. *(*RS selezionata come fonte di studi per l'estrazione dei dati sulla base della pertinenza, della più recente e aggiornata strategia di ricerca e della qualità metodologica)*

3. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-2674. DOI: 10.1210/jc.2004-2111.
4. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, Formisano P, Esposito R. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardio-metabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-1413. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
5. Brigante G, Santi D, Boselli G, Margiotta G, Corleto R, Monzani ML, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI: 10.1093/ejendo/lvad172.
6. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-2958. DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.
7. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. Hormones (Athens) 2005, 4: 101-107. PMID: 16613812.
8. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. Hormones 2010, 9: 245-252. DOI: 10.14310/horm.2002.1274.
9. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1: 5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. Endocr Pract 2005, 11: 223-233. DOI: 10.4158/EP.11.4.223.

10. ^Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 805-812. DOI: 10.1210/jc.2004-1672.
11. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-4555. DOI: 10.1210/jc.2003-030139.
12. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. Endocr Res 2009, 34: 80-89. DOI: 10.1080/07435800903156340.
13. §Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Thyroid signaling biomarkers in female symptomatic hypothyroid patients on liothyronine versus levothyroxine monotherapy: a randomized crossover trial. J Thyroid Res 2022, 2022: 6423023. DOI: 10.1155/2022/6423023.
14. §Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Omdal LJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022, 13: 816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566.
15. §Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 3466-3474. DOI: 10.1210/jc.2011-1329.
16. §Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. Clin Endocrinol 2010, 72: 709-715. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x.
17. §Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1982-1990. DOI: 10.1210/jc.2012-4107.

18. §Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4400-e4413. DOI: 10.1210/clinem/dgab478.

***Evidence to Decision Framework*.**

QUESITO CLINICO: Quale è il trattamento più efficace e sicuro dell'ipotiroidismo conclamato permanente (autoimmune o post-ablazione, chirurgica o radiometabolica/radioterapica o iatrogeno – amiodarone, litio)?	
POPOLAZIONE:	Soggetti adulti (≥ 18 anni) (escluse donne in gravidanza), con diagnosi di ipotiroidismo conclamato primario.
INTERVENTO:	Trattamento con levotiroxina (LT4) orale (qualsiasi formulazione)
CONFRONTO:	**Terapia combinata LT4 + LT3**
ESITI PRINCIPALI:	**1.** Riduzione dei sintomi: astenia, intolleranza al freddo, stipsi, depressione, rallentamento ideo-motorio, mialgie, letargia **2.** Riduzione dei segni: variazione della frequenza cardiaca, edemi, cute secca, fragilità capelli, aumento peso, mixedema, voce rauca **3.** Raggiungimento dei valori ormonali normali (TSH, FT4) secondo età e comorbilità **4.** Variazione del profilo lipidico: colesterolo totale/HDL/LDL **5.** Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica **6.** Qualità della vita **7.** Aderenza **8.** Morte
TIPO DI STUDI	Revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità metodologica, valutate con la *checklist* AMSTAR 2. In caso di più revisioni relative allo stesso quesito, sono state selezionate le revisioni più recenti e di migliore qualità. In assenza di RS recenti e di

	buona qualità, sono stati selezionati RCT o studi osservazionali comparativi.
***SETTING*:**	Qualsiasi *setting*
PROSPETTIVA:	SSN

VALUTAZIONE

Priorità del problema		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì • **Sì** ○ Varia	L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale. In condizioni di integrità dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e in assenza di patologie concomitanti, le diagnosi di ipotiroidismo subclinico (TSH elevato con FT4 normale) e conclamato (TSH elevato con FT4 sotto la norma) sono rilevate, rispettivamente, nel 4.3-8.5% e nello 0.3-0.4% della popolazione, con frequenza maggiore nel sesso femminile e nell'età avanzata. Nelle aree iodio-sufficienti, l'eziologia più comune è la tiroidite autoimmune di Hashimoto, mentre le più frequenti cause iatrogene sono la tiroidectomia, la terapia radiometabolica con ^{131}I e l'uso di alcuni farmaci (inibitori delle tirosin-kinasi, amiodarone, litio, interferone).	In considerazione della prevalenza ed incidenza della patologia, dell'interesse della letteratura internazionale e

○ Non so	L'ipotiroidismo può colpire vari sistemi e organi, con molti segni e sintomi possibili, tra cui: • manifestazioni metaboliche: intolleranza al freddo, modesto aumento di peso (a causa di ritenzione di liquidi e riduzione del metabolismo), ipotermia; • manifestazioni neurologiche: perdita di memoria, parestesie delle mani e dei piedi; • manifestazioni psichiatriche: cambiamenti di personalità, depressione, espressione del viso spenta, demenza o psicosi franca (psicosi mixedematosa); • manifestazioni dermatologiche: gonfiore del viso; mixedema; capelli radi, secchi e grassi; pelle spessa, squamosa, secca o grassa; • manifestazioni gastro-intestinali: stitichezza; • manifestazioni ginecologiche: menorragia o amenorrea secondaria; • manifestazioni cardio-vascolari: bradicardia; • altre manifestazioni: voce rauca, eloquio rallentato. L'orientamento è raccomandare il trattamento per valori di TSH ≥ 10 mIU/L, mentre meno chiari sono i benefici nei soggetti con TSH compreso fra 4.5 e 10 mIU/L, fatta eccezione per la gravidanza. Il trattamento prevede l'uso della L-tiroxina (LT4), in diverse preparazioni sintetiche, che deve sostituire i preparati di tiroide essiccata. Non è dimostrato che il trattamento combinato con T3+T4 sia superiore alla sola LT4. La terapia dell'ipotiroidismo necessita di un attento e continuo monitoraggio del terapeuta sugli effetti del farmaco	dell'impatto della patologia sul sistema sanitario nazionale, si ritiene che il problema sia una priorità (e pertanto si scrive la LG).

	e sulla corretta modalità di assunzione, per favorirne la massima efficacia. Una volta impostata la terapia, il paziente deve essere periodicamente monitorato per tutta la vita, al fine di modificare il dosaggio se necessario in base alla situazione clinica (ad es. gravidanza, invecchiamento, modificazioni importanti del peso corporeo, cardiopatie, ecc.). È molto importante vigilare sulla *compliance* del paziente e sul mantenimento del *target* terapeutico. **Referenze** 1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012, 18: 988-1028. DOI: 10.4158/EP12280.GL.	
	REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA	
	Strategia di ricerca Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1), è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),	

	MEDLINE, Embase, PsycINFO, Web of Science, Epistemonikos e Central: • fino **al 18 dicembre 2023** al fine di individuare RS sull'efficacia e sicurezza del trattamento con levotiroxina (LT4) orale (qualsiasi formulazione) rispetto alla terapia con: liotironina (LT3), combinata LT4 + LT3 o con tiroide estrattiva (DTE) (si veda Appendice 2A); • fino **al 26 gennaio 2024** al fine di individuare RCT sull'efficacia e sicurezza del trattamento con LT4 orale (qualsiasi formulazione) rispetto alla terapia con: LT3, combinata LT4 + LT3 o con DTE (si veda Appendice 2A). • fino **al 26 gennaio 2024** al fine di individuare studi osservazionali comparativi sull'efficacia e sicurezza del trattamento con LT4 orale (qualsiasi formulazione) rispetto alla terapia con: LT3, combinata LT4 + LT3 o con DTE (si veda Appendice 2A). • fino **al 12 gennaio 2024** è stata, inoltre, condotta una ricerca della letteratura, sulle stesse banche dati, 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 (si veda Appendice 2A e 2B). È stata effettuata un'analisi di valutazione economica per tutti i farmaci messi a confronto. Risultati e dettagli sono riportati nell'allegato (si veda Appendice 12).	

RISULTATI DELLA RICERCA

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 due RS pertinenti al quesito clinico (Lan 2022 e Millan-Alanis 2021) (Appendice 3).

Entrambe le RS sono risultate di qualità metodologica bassa (Appendice 7).

È stata quindi effettuata una ricerca per gli RCT e sono stati identificati e inclusi n. 10 RCT corrispondenti al quesito di ricerca e al confronto LT4 rispetto alla combinazione LT4+LT3.

Dalla ricerca di studi osservazionali comparativi non è stato incluso nessuno studio.

Nelle Appendici 3, 5, 6, 7, 8 e 9 sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da *full-text* con i motivi di esclusione, le caratteristiche e la valutazione della qualità metodologica delle RS e degli RCT inclusi.

Descrizione degli RCT identificati e inclusi tramite ricerca della letteratura

Per l'analisi quantitativa sono stati considerati n. 9 studi primari, con 598 partecipanti (Appelhoff et al. 2005, Biondi et al. 2023, Brigante et al. 2024, Clyde et al. 2003, Fadeyev et al. 2005, Fadeyev et al. 2010, Rodriguez et

	al. 2005, Sawka et al. 2007, Valizadeh et al. 2009). Uno studio (Saravanan et al. 2005) è stato descritto narrativamente, poiché non è stato possibile inserire in meta-analisi i dati a causa dell'indisponibilità delle misure di dispersione (deviazione *standard*). Tra gli studi inclusi in meta-analisi alcuni esiti sono stati riportati in modo narrativo, poiché il dato non era estraibile. L'età della popolazione varia nel *range* compreso tra 39 e 57 anni. I pazienti considerati negli studi inclusi appartengono alla popolazione affetta da ipotiroidismo primario. Il *follow-up* degli studi è risultato in un *range* compreso tra 6 settimane e 12 mesi. In linea con quanto definito nei criteri di inclusione, sono stati estratti i dati per i seguenti esiti: 1. riduzione dei sintomi: astenia, depressione, letargia; 2. riduzione dei segni: variazione della frequenza cardiaca, aumento peso; 3. raggiungimento dei valori ormonali normali: variazione TSH, FT4; 4. variazione del profilo lipidico: colesterolo totale/HDL/LDL; 5. qualità della vita: questionari e nei vari casi quelli con il più lungo *follow-up* disponibile. Negli studi non sono stati riportati i seguenti esiti o sono stati riportati narrativamente: 1. riduzione dei sintomi: intolleranza al freddo, stipsi; 2. riduzione dei segni: edemi, cute secca, fragilità capelli, mixedema, voce rauca;	

	3. complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica; 4. aderenza; 5. morte. Nelle Appendici 6, 8 e 9 sono riportate le caratteristiche delle RS e degli RCT inclusi e la valutazione del rischio di *bias* degli studi primari RCT inclusi. Per gli esiti considerati critici e importanti dal *panel*, sono state riportate le sintesi statistiche (*Forest plot*, Appendice 10) e le tabelle di evidenza GRADE in Appendice 11 e nella *Summary of Findings Table* (SoF) riportata di seguito.	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevanti ○ **Piccoli** ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non lo so	**LT4 rispetto a LT4+LT3 per ipotiroidismo** **Pazienti o popolazione:** ipotiroidismo primario **Intervento:** LT4**; Confronto:** LT4+LT3	Sono riportate a questo *link*.

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con LT4+LT3	**Rischio con LT4**			
Riduzione dei sintomi: fatica/astenia - variazione dal basale. *Follow-up*: 6-15 settimane. (*Profile of Mood States- Fatigue*	-	**SMD -0.2** (da -0.53 a + 0.12)	-	162 (2 RCT)[1,2]	⨁⨁◯◯ Bassa[a]

	Subscale e Piper Fatigue Scale: punteggi più bassi corrispondono a stato migliore)						
	Riduzione dei sintomi: depressione (sintomi depressivi) post-trattamento. *Follow-up*: 6 settimane – 6 mesi. (*Beck Depression Inventory II, The Symptom Check-List-90-Depression Subscale General Health Questionnaire-28 Depression Subscale*: punteggi più bassi corrispondono a stato migliore)	-	**SMD -0.07** (da -0.45 a +0.31)	-	247 (4 RCT)[1,3,4,5]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]	
	Riduzione dei sintomi: depressione (sintomi depressivi) variazione dal basale.	-	**SMD -0.33** (da -0.96 a +0.29)	-	261 (4 RCT)[1,2,3,4]	⊕◯◯◯ Molto bassa[b,c]	

	Follow-up: 6 settimane – 4 mesi. (*Beck Depression Inventory II, The Symptom Check-List-90-Depression Subscale General Health Questionnaire-28 Depression Subscale*: punteggi più bassi corrispondono a stato migliore)						
	Riduzione dei sintomi: letargia (sonnolenza) variazione dal basale. *Follow-up* 15 settimane (*The Symptom Check-List-90-Sleeping Subscale*)	-	**MD - 0.65** (da -1.7 a +0.4)	-	135 (1 RCT)[2]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]	
	Riduzione dei sintomi: sintomi correlati all'ipotiroidismo post-trattamento misurati con ThyPRO - *Hypothyroid symptoms* (punteggi	-	**MD +0.5** (da -5.29 a +6.29)	-	121 (1 RCT)[5]	⊕◯◯◯ Molto bassa[a,d,e]	

più bassi corrispondono a stato migliore). *Follow-up*: 6 settimane						
Riduzione dei segni: variazione frequenza cardiaca dal basale. *Follow-up*: 15 settimane - 12 mesi	-	**MD -1.9** (da -2.48 a -1.31)	-	299 (5 RCT)[2,3,6,7,8]	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Riduzione dei segni: variazione peso (kg) dal basale. *Follow-up*: 15 settimane – 12 mesi.	-	**MD -0.04** (da -3.42 a +3.35)	-	203 (3 RCT)[2,6,7]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]	
Variazione TSH post-trattamento. *Follow-up*: 6 settimane - 12 mesi	-	**SMD +0.07** (da -0.199 a +0.33)	-	545 (9 RCT) [1,2,3,4,5,6,7,8,9]	⊕⊕◯◯ Bassa[f,g]	
Variazione TSH dal basale. *Follow-up*: 6 settimane - 12 mesi	-	**SMD +0.18** (da -0.04 a + 0.41)	-	321 (7 RCT) [1,2,3,4,6,7,8]	⊕⊕⊕◯ Moderata[b]	

	FT4 valori medi post-trattamento. *Follow-up*: 12 settimane - 12 mesi	-	**MD +0.26** (0.03-0.49)	-	422 (6 RCT)[2,4,5,6,7,9]	⊕⊕◯◯ Bassa[h]	
	FT4 variazione dal basale. *Follow-up*: 12 settimane - 12 mesi	-	**MD +0.27** (0.02-0.51)	-	243 (4 RCT)[2,4,6,7]	⊕⊕◯◯ Bassa[i]	
	Qualità della vita - variazione dal basale misurata con *Hypothyroid Health Related Quality of Life Questionnaire* (punteggi più bassi corrispondono a miglior stato). *Follow-up*: 4 mesi	-	**MD -4** (da -17.63 a +9.63)	-	41 (1 RCT)[6]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,d]	
	Qualità della vita - valori medi post-trattamento misurati con ThyPRO complessivo *Follow-up*: 6 mesi	-	**MD -1.1** (da -8.14 a +5.94)	-	121 (1 RCT)[5]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,d,e]	
	Variazione profilo lipidico:	-	**MD +13.84**	-	360	⊕⊕⊕◯	

	colesterolo totale, valori medi post trattamento. *Follow-up*: 15 settimane-12 mesi.		(3.14-24.54)		(5 RCT)[2,5,6,7,8]	Moderata[i]	
	Variazione profilo lipidico: colesterolo totale, variazione dal basale. *Follow-up*: 15 settimane-12 mesi.	-	**MD +48.22** (37.18-59.26)	-	239 (4 RCT)[2,6,7,8]	⊕◯◯◯ Molto bassa[j,k]	
	Variazione profilo lipidico: LDL, variazione dal basale. *Follow-up*: 4 mesi-12 mesi.	-	**MD +12.89** (0.89-24.88)	-	104 (3 RCT)[6,7,8]	⊕⊕⊕◯ Moderata[j]	
	Variazione profilo lipidico: HDL, valori medi post-trattamento. *Follow-up*: 4 mesi.	-	MD **-5.63** (da -17.27 a +6)	-	165 (2 RCT)[5,6]	⊕◯◯◯ Molto bassa[j,m]	
	Variazione profilo lipidico: HDL, variazione dal basale. *Follow-up*: 4 mesi.	-	**MD +1.4** (da -3.95 a +6.75)	-	44 (1 RCT)[6]	⊕◯◯◯ Molto bassa[d,n]	

	* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza – IC – al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95%). **CI:** *Confidence interval*; **MD:** *Mean difference*; **RR:** *Risk ratio*; **SMD:** *Standardised mean difference* **Spiegazioni** a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti molto basso e ampi intervalli di confidenza (comprendono la linea del non effetto). b. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di partecipanti e ampi intervalli di confidenza (che includono la linea del non effetto). c. Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2=80%. d. Non applicabile poiché è incluso 1 solo studio nell'analisi. e. Abbassato di 1 livello perché lo studio presenta un alto rischio di *attrition bias*. f. Abbassato di 1 livello per moderata eterogeneità: I^2=50%. g. Abbassato di 1 livello per ampi intervalli di confidenza (che includono la linea del non effetto). h. Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2=98%. i. Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2=84%. j. Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (n < 400). k. Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2= 100% (per presenza studio Fadeyedv 2005).	

	[l] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2=84%. [m] Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti basso e intervalli di confidenza molto ampi e che comprendono la linea del non effetto. [n] Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti molto basso e intervalli di confidenza molto ampi, che comprendono la linea del non effetto. **Bibliografia** 1. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, et al. Substitution of liothyronine at a 1: 5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. Endocr Pract 2005, 11: 223-33. DOI: 10.4158/EP.11.4.223. 2. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-74. DOI: 10.1210/jc.2004-2111. 3. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, et al. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. Endocr Res 2009, 34: 80-9. DOI: 10.1080/07435800903156340. 4. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine	

improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-5. DOI: 10.1210/jc.2003-030139.

5. Brigante G, Santi D, Boselli G, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI: 10.1093/ejendo/lvad172.
6. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-8. DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.
7. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, et al. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-13. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
8. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. Hormones 2010, 9: 245-52. DOI: 10.14310/horm.2002.1274.
9. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. Hormones (Athens) 2005, 4: 101-7. PMID: 16613812.

ALTRE EVIDENZE. SINTESI NARRATIVA DEI DATI PER GLI ESITI NON INCLUSI IN META-ANALISI

Tre RCT inclusi nell'analisi di efficacia e sicurezza hanno alcuni dati non estraibili per la sintesi quantitativa, per assenza delle misure di dispersione o per aggregazione dei dati quantitativi per i gruppi a confronto. Pertanto, tali esiti sono riportati di seguito in modo narrativo.

Riduzione dei sintomi – depressione

Lo studio di **Clyde et al, 2003** ha mostrato una diminuzione significativa del punteggio medio alla scala *Beck Depression Inventory* (BDI) nel gruppo di controllo che ha continuato ad assumere LT4 in mono-terapia ($p = 0.005$) ma non in quello con terapia combinata LT4+LT3 ($p = 0.18$). Tuttavia, il BDI è stato completato solo in 17 pazienti in ciascun gruppo di studio e tra questi non è stata riscontrata alcuna differenza ($p = 0.21$) nel confronto tra le variazioni medie. Nel BDI, è considerato normale un punteggio ≤ 10. Prima dello studio, 4 pazienti nel gruppo mono-terapia e 4 nel gruppo di terapia combinata avevano punteggi > 10; dopo 4 mesi, 2 pazienti in ciascun gruppo avevano punteggi > 10.

In **Saravanan et al, 2005** non sono state riscontrate differenze tra il gruppo che riceveva T4 rispetto al gruppo che riceveva la terapia combinata (T4 + parziale sostituzione con T3) nella percentuali di casi di depressione misurata con l'*Hospital Anxiety and Depression Questionnaire-Depression* (HAD-D) (*odds ratio* – OR – 0.84, IC 95% 0.50-1.53, $p = 0.64$). Anche a 12 mesi non risultavano differenze tra i due gruppi.

	Sintomi correlati all'ipotiroidismo In **Saravanan et al, 2005** la differenza tra i due gruppi a 3 mesi non è risultata significativa, sia in relazione alle percentuali dei casi risultati dal questionario sui sintomi della tiroide (TSQ) (OR 1.18, IC 95% 0.85-1.64, p = 0.381) sia alla TSQ Likert (differenza tra i gruppi rispetto al basale 0.08, IC 95% da -0.50 a +0.65, p = 0.789). ***Riduzione dei segni - peso corporeo (kg)*** In **Saravanan et al, 2005,** non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda la variazione di peso rispetto al basale tra il gruppo randomizzato alla mono-terapia con LT4 e quello sottoposto a terapia combinata LT4 + LT3, né a 3 mesi (differenza media 0.22, IC 95% da -0.2 a +0.64, p = 0.31)), né a 12 mesi (per LT4 e LT4 + LT3, rispettivamente, basale 79.84 kg e 78.61 kg, post-trattamento 79.80 kg e 78,.36 kg). ***Riduzione dei segni – frequenza cardiaca*** Nello studio **di Saravanan et al, 2005**, non è stata riscontrata nessuna differenza nella variazione della frequenza cardiaca tra il gruppo LT4 rispetto al gruppo con terapia combinata LT4 + LT3, sia a 3 mesi (p = 0.18) che a 12 mesi di *follow-up*. ***Raggiungimento dei valori ormonali normali (TSH, FT4)*** Lo studio condotto da **Fadeyev et al, 2005**, riporta che 3 dei 42 pazienti nel gruppo mono-terapia con LT4 hanno una	

	concentrazione di FT3 < 3.2 pmol/L, nonostante tutti avessero livelli di TSH < 1.0 mU/l. Inoltre, 5 dei 42 pazienti (11.9%) presentavano un elevato livello sierico di FT4 (> 23.2 pmol/L) in associazione a livelli normali di TSH e FT3. I livelli di TSH non differivano all'interno del gruppo mono-terapia. Nel gruppo LT4+LT3 nessuno dei pazienti aveva FT3 o FT4 sierici al di sopra al di sopra del limite superiore dell'intervallo di riferimento. Quattro pazienti (25%) avevano FT4 sierico al limite inferiore della norma, associato a concentrazioni normali di FT3 e TSH. Nello studio di **Saravanan et al, 2005**, a tre mesi dopo l'intervento, l'FT4 medio nel gruppo LT4+LT3 era sceso dalla parte superiore alla parte inferiore dell'intervallo dei valori di riferimento ed era significativamente più basso rispetto al gruppo LT4 mono-terapia (1.07 *vs* 1.52 ng/dL, 13.73 *vs* 19.59 pmol/litro, P = 0.001). Nel gruppo LT4+LT3 è stato osservato l'aumento del 132% del TSH mediano (2.28 *vs* 0.73 mIU/L, P = 0.001 per il rapporto delle medie geometriche). ***Qualità della vita*** Nello studio di **Saravanan et al, 2005**, le differenze della mono-terapia con LT4 rispetto al gruppo con terapia combinata (LT4 + parziale sostituzione con LT3) sono state più modeste, con miglioramenti nei punteggi del GHQ "*caseness*" (OR 0.61, IC 95% 0.42-0.90, p = 0.01) ma non nei punteggi del GHQ Likert (differenza tra gruppi rispetto al basale -0.43, IC 95% da -1.12 a +0.26, p = 0.218).	

	Aderenza Nello studio di **Biondi et al, 2023**, tutti i pazienti a confronto, sia quelli nel gruppo ricevente la mono-terapia con LT4 che quelli che hanno assunto la terapia combinata LT4+LT3, hanno avuto una buona *compliance* e tollerabilità durante il trattamento. Nello studio di **Saravanan et al, 2005**, l'aderenza ai farmaci, valutata in base al conteggio delle compresse restituite, è stata buona sia a 3 mesi (T3: 96.7%; T4: 96.4%) che a 12 mesi (T3: 97.4%; T4: 97.8%).	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ **Irrilevanti** ○ Variano ○ Non so	**LT4 rispetto a LT4+LT3 per ipotiroidismo** **Pazienti o popolazione:** ipotiroidismo primario **Intervento:** LT4**; Confronto:** LT4+LT3	

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con LT4+LT3	**Rischio con LT4**			
Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica - variazione dal basale misurata con *Hyperthyroid Symptom Scale* (punteggi più	-	**MD +1.6** (da -1.75 a +4.95)	-	24 (1 RCT)[2]	⊕⊕◯◯ Bassa[a,c]

	bassi corrispondono a miglior stato). *Follow-up*: 12 mesi					
	Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica - valori medi post-trattamento misurati con ThyPRO complessivo (punteggi più bassi corrispondono a miglior stato). *Follow-up*: 6 mesi	-	**SMD +0.18** (da -0.1 a +0.51)	-	145 (2 RCT)[1,2]	⊕⊕◯◯ Bassa[b,d]	

* **Il rischio nel gruppo di intervento** (e il suo intervallo di confidenza – IC – al 95%) si basa sul rischio assunto nel gruppo di controllo e **sull'effetto relativo** dell'intervento (e il suo IC al 95 %).

CI: *Confidence interval*; **MD:** *Mean difference*; **RR:** *Risk ratio*; **SMD:** *Standardised mean difference*

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti molto basso e ampi intervalli di confidenza

(comprendono la linea del non effetto).

b. Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti molto basso e ampi intervalli di confidenza (comprendono la linea del non effetto).

c. Non applicabile poichè è incluso 1 solo studio nell'analisi.

d. Abbassato di un livello per alto rischio di *attrition bias* in entrambi gli studi.

Bibliografia

1. Brigante G, Santi D, Boselli G, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI: 10.1093/ejendo/lvad172.
2. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, et al. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-13. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.

ALTRE EVIDENZE. SINTESI NARRATIVA DEI DATI PER GLI ESITI NON INCLUSI IN META-ANALISI

Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica

	Nello studio di **Saravanan et al, 2005**, per 109/124 pazienti era riportata la causa di sospensione del trattamento. In 27 di essi (11 dei quali in terapia con LT3) la causa era compatibile con ipertiroidismo (tra cui cefalea, palpitazioni, tremori, incubi e difficoltà del sonno) in 47 (di cui 30 in terapia con LT3) con persistenza dell'ipotiroidismo (apatia, astenia ingravescente, sonnolenza, depressione, incremento ponderale) e in 6 (di cui 3 in terapia con LT3) con una combinazione di sintomi da iper e ipotiroidismo. ***Morte*** Nello studio di **Biondi et al, 2023**, nessun paziente è deceduto dall'inizio dello studio al *Data Lock Point*. Nello studio di **Saravanan et al, 2005** due pazienti (uno in ciascun gruppo) sono morti per cause non correlate all'intervento (pancreatite emorragica ed emorragia subaracnoidea) tra la visita a 3 mesi e quella a 12 mesi.	

Certezza delle prove Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ **Molto bassa** ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	**Complessivamente la certezza delle prove è "molto bassa"** (poiché viene valutata considerando l'esito con la valutazione più bassa).	

Valori C’è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE** La ricerca sistematica della letteratura non ha identificato nessuno studio.	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente importante incertezza o variabilità ○ **Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità** ○ Nessuna importante incertezza o variabilità	Dalla ricerca della letteratura effettuata *ad hoc* per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 2B), non sono stati reperiti studi relativi al dominio “Valori e Preferenze”.	

Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ 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		

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ **Risparmi moderati** ○ Risparmi elevati ○ Varia ○ Non so	Si veda *report* di valutazione economica (appendice 12).	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Molto bassa ○ **Bassa** ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Si veda *report* di valutazione economica (appendice 12).	

Costo-efficacia L'analisi di costo-efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ 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 *report* di valutazione economica (appendice 12).	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ **Probabilmente migliora l'equità** ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata *ad hoc* per identificare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 2B), sono stati reperiti n. 2 studi relativi al dominio Equità. **Ettleson et al, 2023**: studio osservazionale, trasversale, che ha utilizzato i dati provenienti da due banche-dati statunitensi, la "*National Patient Claims Dataset*" (2010-2020) e il "*National Health and Nutrition Examination Study* (NHANES) *dataset*" (1999-2016) per determinare gli andamenti nazionali delle prescrizioni di LT4, LT3 e DTE e il ruolo di alcuni determinanti nella prescrizione di questi farmaci per il trattamento dell'ipotiroidismo. Un totale di 524 818 pazienti adulti con diagnosi di ipotiroidismo hanno ricevuto 537 594 nuove prescrizioni di ormoni tiroidei durante il periodo di studio della durata di 11 anni. In particolare, l'89.0% (n = 466 978) ha ricevuto una mono-terapia con LT4, il 2.0% (n = 10 366) con LT3 e l'8.8% (n = 46 036) con DTE. Per quanto riguarda i *trend* osservati, nel 2010 il 91.8% delle prescrizioni interessavano LT4, il 2.4%	

	LT3 e il 5.4% DTE, mentre nel 2020 è stato registrato l'87.2% delle terapie con LT4, il 2.2% con LT3 e il 10.2% con DTE. In media, la popolazione trattata con LT3 e DTE era più giovane rispetto a quella trattata con LT4 (età media, rispettivamente, 47.0 ± 12.8 anni e 47.2 ± 11.6 anni *vs* 51.3 ± 15.1 anni, P < 0.001) e con una maggiore proporzione di donne (83.8% e 83.2%, rispettivamente, *vs* 70.7%, P < 0.001). Anche a livello geografico lo studio ha riportato differenze tra gli Stati, con un maggior numero di prescrizioni di LT4 negli Stati del nord e in una sotto-regione del *Midwest*. Viceversa, le prescrizioni con LT3 e DTE erano maggiori negli stati occidentali e meridionali. Anche la residenza in zone urbane era associata a un maggior numero di prescrizioni di LT3 e DTE rispetto alle zone rurali. **La Cour et al, 2022**: studio trasversale, condotto in Danimarca, che ha valutato la relazione tra livello di educazione (classificato in livello breve, ovvero scuola primaria o secondaria, livello medio 10–12 anni e livello lungo ≥ 12 anni) e utilizzo di LT3 e/o DTE per il trattamento di patologie della tiroide. Lo studio ha utilizzato una procedura di *record linkag*e tra due banche-dati, il "*Registries at Statistics Denmark*" e il registro delle prescrizioni farmaceutiche. Durante gli anni 2017–2020 sono state identificate 154 360 persone, con età ≥ 30 anni, con almeno una prescrizione di LT4, LT3 o DTE. Di queste, 3829 (2.48%) sono state trattate con LT3 e 430 (0.28%) con DTE. La maggioranza degli utilizzatori di LT3 o DTE erano donne (97.3%), con età compresa tra 40–59 anni (57.9%). Nel modello statistico aggiustato per età e sesso la probabilità di ricevere LT3 o DTE aumentava con	

	l'aumento degli anni di educazione: medio *vs* breve OR = 1.64 (IC 95% 1.50–1.8); lungo *vs* breve OR = 1.95 (IC 95% 1.79–2.13). Anche altri fattori, come un precedente intervento chirurgico, la regione di residenza e una concomitante terapia medica con anti-depressivi, potevano aumentare la probabilità di assumere LT3 o DTE, ma in misura minore rispetto al livello di educazione. **Bibliografia** 1. Ettleson MD, Ibarra S, Wan W, et al. Demographic, healthcare access, and dietary factors associated with thyroid hormone treatments for hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2023, 108: e1614-23. DOI: 10.1210/clinem/dgad331. 1. La Cour JL, Møllehave LT, Medici BR, et al. Socioeconomic influence on treatment with liothyronine and desiccated thyroid extract in Denmark. Eur Thyroid J 2022, 11: e220149. DOI: 10.1530/ETJ-22-0149.	

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali *stakeholders*?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata *ad hoc* per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 2B), sono stati reperiti n. 6 studi osservazionali e di *survey* e n. 2 revisioni sistematiche relativi al dominio Accettabilità. **Mehuys et al, 2023**: studio osservazionale, trasversale, condotto in Belgio tra novembre 2018 e giugno 2019, per valutare l'utilizzo di LT4, in termini di aderenza, su eventuali interazioni con altri farmaci e sulla qualità della vita, in un campione di persone con ipotiroidismo. Lo studio ha coinvolto 183 farmacie e 856 persone che avevano almeno una prescrizione di LT4. Ai partecipanti sono stati somministrati due questionari (MARS-5 e BMQ-Specific), che includevano informazioni socio-demografiche, sugli stili di vita, sulla frequenza nei contatti con il medico, sul livello di controllo dei sintomi, sui dosaggi e durata di utilizzo di LT4 e sull'eventuale comparsa di eventi avversi e altre terapie in corso. L'aderenza alla terapia con LT4 è stata valutata calcolando il MPR (*Medication Possession Ratio*), cioè il rapporto tra il numero totale di giorni di trattamento diviso per il tempo specificato di monitoraggio.	.

	Tra le principali cause di ipotiroidismo riportate dai partecipanti allo studio vi erano la tiroidite di Hashimoto (43.6%, 373/856) e la tiroidectomia (21.8%, 187/856). La durata del trattamento con LT4 era pari a un tempo mediano di 10 anni (IQR 5–19), con una dose media pari a 1.23 μg/kg (IQR 0.88–1.54). La maggior parte dei partecipanti (88.3%, 754/854) aveva seguito un regime terapeutico che prevedeva un dosaggio giornaliero di LT4, mentre l'11.7% (100/854) aveva seguito un regime a giorni alterni. Solamente il 6.3% (54/856) riportava eventi avversi legati al trattamento, come palpitazioni (n = 13), aumento di peso (n = 10), affaticamento (n = 8) e nervosismo (n = 7). La terapia con LT3 e con DTE era scarsamente utilizzata (rispettivamente 5/856, 0.6%, e 4/856, 0.5%). Sulla base delle risposte auto-riportate al questionario MARS-5, circa un quarto dei partecipanti non risultava aderente alla terapia con LT4, dato coerente con quello proveniente dai questionari somministrati alle farmacie, secondo i quali il 28% dei partecipanti (178/632) era considerato non-aderente (MPR < 80%). Sulla base delle risposte al questionario BMQ-Specific, la maggioranza dei partecipanti (727/856, 86.0%) era fortemente convinto del beneficio della terapia con LT4 ed esprimeva accordo totale sul fatto che la terapia con LT4 è efficace nel non avere peggioramenti (557/856, 65.1%). Solo il 39.4% dei partecipanti ha riferito di assumere LT4 30 minuti prima del primo pasto della giornata o 3 ore dopo l'ultimo pasto, così come raccomandato dalle principali linee guida.	

	Perros et al, 2022: *survey* condotta a livello internazionale (*E-Mode Patient self-Assessment of THYroid therapy*, E-MPATHY), con lo scopo di indagare i fattori associati alla soddisfazione del paziente rispetto al trattamento dell'ipotiroidismo e valutare l'impatto della patologia sullo svolgimento delle attività quotidiane. Un totale di 3915 persone provenienti da 68 paesi ha partecipato alla survey (3420 risposte complete e 495 risposte parziali). La maggioranza dei rispondenti era donna (93.8%), con età > 41 anni (74.8%). Il 51.6% (1961/3802) aveva ricevuto una diagnosi di ipotiroidismo da più di 10 anni e l'84.5% (2720/3218) era in trattamento con LT4. Il 48% dei rispondenti si era dichiarato non soddisfatto del trattamento e la maggioranza (69.4%) aveva dichiarato che l'ipotiroidismo aveva avuto effetti negativi sulla vita quotidiana. L'analisi statistica ha evidenziato che la soddisfazione verso la terapia assunta non era associata al tipo di trattamento, mentre la scarsa soddisfazione era correlata con la mancanza di fiducia verso il personale sanitario, con la percezione di scarsa competenza dello *staff* sull'ipotiroidismo e con la scarsa condivisione di informazioni sulla patologia e sul trattamento. La *survey* ha infine evidenziato differenze significative nel tasso di soddisfazione tra i diversi paesi coinvolti, risultato alto tra i rispondenti provenienti dalla Grecia e Filippine e più basso nel Nord Europa. **Millan-Alanis et al, 2021**: revisione sistematica della letteratura sull'efficacia e sicurezza della terapia combinata LT4+LT3 rispetto alla mono-terapia con LT4 per il trattamento dell'ipotiroidismo in persone adulte. La revisione	

	riporta, tra i vari esiti considerati, le preferenze espresse dai pazienti rispetto al trattamento ricevuto. In particolare, l'analisi combinata dei risultati di sei studi ha mostrato una prevalenza della preferenza per la terapia combinata pari al 43% (IC 34–52%, I^2 = 48%) *vs* il 23% di prevalenza della preferenza per la mono-terapia con LT4 (IC 14–35%, I^2 = 77%). Il 30% dei partecipanti non ha espresso nessuna preferenza. Uno studio randomizzato parallelo incluso nella RS (**Appelhof et al, 2005**) ma non inserito in meta-analisi, che confrontava la mono-terapia con LT4 rispetto alla terapia combinata LT4+LT3, riporta che i farmaci dello studio sono stati preferiti al trattamento abituale da 14/48 pazienti (29.2%) nel gruppo LT4, 19/46 (41.3%) nel gruppo LT4+LT3 con rapporto 10:1 e 24/46 (52.2%) nel gruppo LT4+LT3 con rapporto 5:1. Ciò suggerisce una linearità tra l'aumento della soddisfazione per i farmaci in studio e l'aumentare delle percentuali del trattamento con LT3. Un risultato simile è stato confermato da una precedente metanalisi (**Akirov et al, 2019**), in cui sono stati riportati i risultati di un'analisi di sensibilità per esplorare il ruolo delle caratteristiche degli studi inclusi nella revisione e dei partecipanti arruolati. Non è stata osservata nessuna differenza nella prevalenza della preferenza per la terapia combinata, considerando il rischio di distorsione degli studi, il genere, la causa di ipotiroidismo e il dosaggio della terapia combinata. **Shakir et al, 2021**: studio randomizzato controllato, *cross-over*, condotto negli Stati Uniti su un campione di 75 persone con ipotiroidismo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di tre trattamenti, LT4, LT4+LT3 e DTE per 22	

	settimane. Successivamente, i pazienti sono passati al successivo farmaco in studio e seguiti per un altro periodo di studio di 22 settimane. Lo studio riporta, tra i diversi esiti considerati, le preferenze espresse dai pazienti rispetto al trattamento ricevuto. In particolare, 2 partecipanti hanno assegnato un'alta preferenza per la terapia con LT4 e, in seconda posizione, la combinazione con LT4+LT3 e il trattamento con DTE; un partecipante ha espresso una pari preferenza sia per DTE che per LT4/LT3, seguito poi da LT4. Inoltre, un partecipante ha espresso una pari preferenza per LT4 e DTE ed espresso una minore preferenza per LT4+LT3. Quattro partecipanti non hanno espresso alcuna preferenza. Non sono state comunque osservate differenze significative tra i tre gruppi a confronto. **Park et al, 2018**: lo studio ha analizzato i giudizi e le opinioni sulla terapia sostitutiva con ormoni tiroidei per il trattamento dell'ipotiroidismo espressi da utenti del sito *online* WebMD, tra settembre 2007 e gennaio 2017. In particolare, gli utenti hanno potuto esprimere un giudizio, su una scala da 1 a 5, sull'efficacia della terapia, facilità nell'utilizzo, livello di soddisfazione verso la terapia e motivo della scelta terapeutica. Hanno inoltre fornito dati demografici e sulla durata del trattamento, oltre alla possibilità di inserire commenti e note. Dopo uno *screening* iniziale, sulla base della completezza di informazioni, sono stati selezionati 1768 commenti degli utenti. Tra le ragioni dell'utilizzo della terapia sostitutiva, l'ipotiroidismo era tra le cause maggiormente riportate (1300/1768, 73.53%) seguito dal tumore della tiroide (115/1768, 6.50%). Le donne e la fascia d'età 45-64 anni erano i gruppi più rappresentati. L'analisi dei contenuti dei commenti ha evidenziato 6 temi distinti: modalità	

	di assunzione della terapia, inizio del trattamento, corretto dosaggio, sintomi di dolore, eventuale sostituzione con farmaci generici e aspetto del farmaco. I giovani (da 13 a 44 anni) hanno espresso una maggiore preoccupazione sul corretto dosaggio e sull'aspetto del farmaco, mentre nella fascia d'età > 65 anni la preoccupazione maggiore è stata relativa ai sintomi di dolore. Per quanto riguarda la soddisfazione verso il trattamento, lo studio ha mostrato che gli utenti che riportavano come preoccupazione principale la modalità di assunzione del farmaco e il dosaggio, si ritenevano più soddisfatti con la terapia con LT4 rispetto agli utenti preoccupati dell'aspetto del farmaco. D'altra parte, gli utenti che riportavano come preoccupazione principale i sintomi di dolore si dichiaravano meno soddisfatti della terapia sostitutiva. **Hepp et al, 2018**: studio retrospettivo che ha utilizzato la banca dati statunitense "*Truven's Health Analytics MarketScan Commercial Claims and Encounters* (CCAE)" per indagare l'aderenza alla terapia con LT4, confrontando a) Synthroid *vs* altre formulazioni; b) formulazioni singole di LT4; c) formulazioni singole di LT4 vs formulazione generica. Il CCAE è un archivio sanitario di intestatari di polizze sanitarie, che include dettagli sui costi e gli esiti delle cure fornite, sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una diagnosi di ipotiroidismo e aver ricevuto almeno una prescrizione di LT4 entro un anno dalla diagnosi. Per tutte le diverse formulazioni e combinazioni di LT4 è stata calcolata l'aderenza utilizzando la proporzione di giorni coperti (PDC).	

Lo studio ha incluso 580 331 individui, in maggioranza donne (73.94%), provenienti soprattutto dalle regioni meridionali (38.78%) o centro-settentrionali (24.80%) degli Stati Uniti, con prescrizioni di formulazione generica di LT4 (67.93%) o Synthroid (25.05%).

Come si vede dalle figure 2 e 3, l'aderenza è stata minore a 12 mesi rispetto a 6 mesi. In generale, rispetto a tutte le formulazioni, l'uso di Synthroid era associato al maggior tasso di aderenza nei primi 6 mesi (64.6% *vs* 58.1%, $p < 0.0001$) e a 12 mesi (53.2% *vs* 46.4%) post-diagnosi, sia rispetto alle diverse formulazioni di LT4 che alle singole formulazioni di generici.

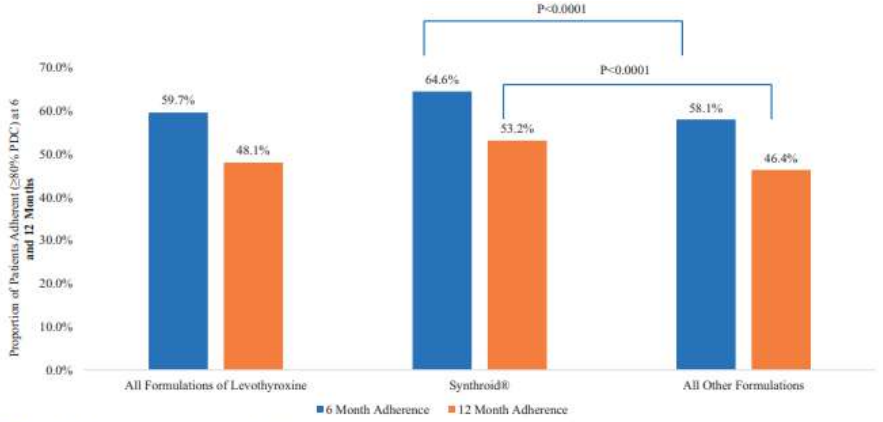


Figure 2. Proportion of patients adherent (≥80% PDC) at 6 and 12 months.

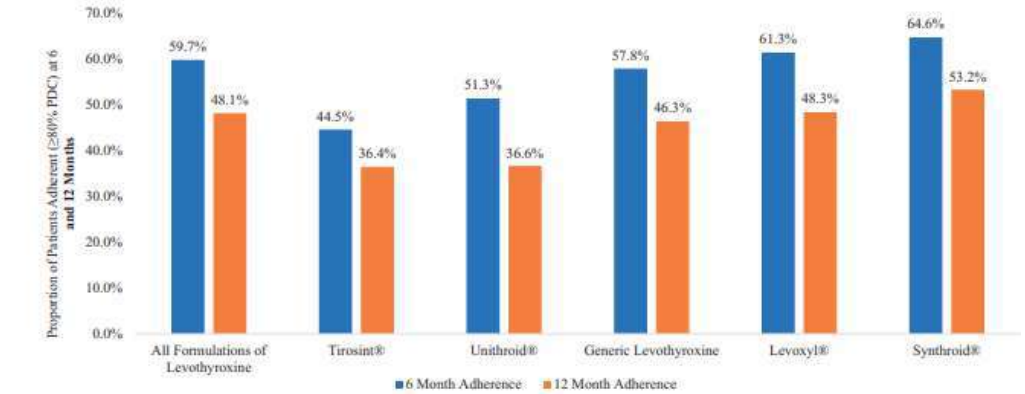


Figure 3. Proportion of patient adherent (≥80% PDC) at 6 and 12 months by individual formulations of levothyroxine.

Bibliografia

1. Akirov A, Fazelzad R, Ezzat S, Thabane L, Sawka AM. A systematic review and meta-analysis of patient preferences for combination thyroid hormone treatment for hypothyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2019, 10: 477. DOI: 10.3389/fendo.2019.00477.
2. Hepp Z, Wyne K, Manthena SR, Wang S, Gossain V. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. Curr Med Res Opin 2018, 34: 1673-8. DOI: 10.1080/03007995.2018.1486293.
3. Mehuys E, Lapauw B, T'Sjoen G, et al. Investigating levothyroxine use and its association with thyroid health in patients with hypothyroidism: a community pharmacy study. Thyroid 2023, 33: 918-26. DOI: 10.1089/thy.2023.0066.

4. Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A, et al. Benefits and harms of Levothyroxine/L-Triiodothyronine versus levothyroxine monotherapy for adult patients with hypothyroidism: systematic review and meta-analysis. Thyroid 2021, 31: 1613-25. DOI: 10.1089/thy.2021.0270.
5. Park SH, Hong SH. Identification of primary medication concerns regarding thyroid hormone replacement therapy from online patient medication reviews: text mining of social network data. J Med Internet Res 2018, 20: e11085. DOI: 10.2196/11085.
6. Perros P, Hegedüs L, Nagy EV, et al. The impact of hypothyroidism on satisfaction with care and treatment and everyday living: results from E-Mode Patient Self-Assessment of Thyroid Therapy, a cross-sectional, international online patient survey. Thyroid 2022, 32: 1158-68. DOI: 10.1089/thy.2022.0324.
7. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4400-13. DOI: 10.1210/clinem/dgab478.
8. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-74. DOI: 10.1210/jc.2004-2111.

PERSI AL *FOLLOW-UP* COME MISURA DI ACCETTABILITÀ

Inoltre, come ulteriore misura di accettabilità dell'intervento da parte dei pazienti, dagli RCT inclusi nelle analisi di efficacia è stato possibile estrarre il numero di *drop-out* nel corso dei *trial* e per ragioni diverse. I risultati sono riportati nella *Summary of Findings Table* (SoF) riportata di seguito.

Esiti	**Effetto assoluto anticipato*** (IC 95%)		Effetto relativo (IC 95%)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con LT4+LT3	**Rischio con LT4**			
Drop-out	94 per 1000	**130 per 1000** (78-219)	**RR 1.39** (0.83-2.34)	465 (6 RCT)[1,2,3,4,5,6]	⊕⊕⊕◯ Moderata[a]

Spiegazioni

a. Abbassato di 1 livello per imprecisione per basso numero di partecipanti e ampi intervalli di confidenza (che includono la linea del non effetto).

Bibliografia

1. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios,

compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-74. DOI: 10.1210/jc.2004-2111.

2. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, et al. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. Endocr Res 2009, 34: 80-9. DOI: 10.1080/07435800903156340.
3. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, et al. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-5. DOI: 10.1210/jc.2003-030139.
4. Brigante G, Santi D, Boselli G, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI: 10.1093/ejendo/lvad172.
5. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, et al. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-13. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
1. Clyde PW, et al. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-8. DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ **Sì** ○ Varia ○ Non so	Dalla ricerca della letteratura, effettuata *ad hoc* per intercettare studi su valori, equità, accettabilità e fattibilità (*Appendice 1C*), relativamente al dominio di fattibilità sono stati reperiti n. 2 studi. **THESIS** (*Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists, an International Survey*): è una *survey* che ha coinvolto 28 Paesi: Austria, Bielorussia, Belgio, Bulgaria, Croazia, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Israele, Italia, Olanda, Polonia, Portogallo, Regno Unito, Repubblica Ceca, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Spagna, Svezia, Svizzera, Turchia, Ucraina, Ungheria. I requisiti per prendere parte alla *survey* erano: 1) una popolazione > 4 milioni di abitanti, 2) un'organizzazione professionale endocrina e/o tiroidea e 3) la presenza di una rivista medica nazionale. Il questionario è stato sviluppato in inglese, testato in uno studio pilota in Italia e poi rivisto e consisteva di 8 domande sulle caratteristiche demografiche degli intervistati e 23 domande sull'uso degli ormoni tiroidei in diversi contesti clinici. La *survey* era rivolta a specialisti della tiroide membri di organizzazioni professionali di endocrinologia e della tiroide che	

	trattavano pazienti con ipotiroidismo. Il 32.9% degli invitati ha risposto alla *survey* (5695/17332). In merito al trattamento di prima scelta il 98.3% (5338/5431) di coloro che hanno risposto ha raccomandato il trattamento con LT4 nei pazienti ipotiroidei. Una minoranza ha risposto di preferire il trattamento combinato LT4+LT3 (1,2%, 66/5431), la mono-terapia con LT3 (0.3%, 18/5431) o la DTE (0.1%, 7/5431). Il 42.4% (2184/5146) degli intervistati ha dichiarato che non prenderebbe mai in considerazione il trattamento combinato LT4+LT3, ma il 39.7% (2041/5146), il 15.7% (807/5,146) e l'1.8% (93/5146) era favorevole all'utilizzo del trattamento combinato, rispettivamente, per pazienti con sintomi persistenti, per un breve periodo nella fase di ripresa da un periodo di ipotiroidismo grave prolungato o per l'aumento inspiegabile di peso. Inoltre, la scelta di farmaci contenenti T3 (LT4+LT3 o DTE) è risultata significativamente associata all'opinione degli intervistati secondo cui la sola mono-terapia con LT4 non ripristina la normale fisiologia e inversamente associata all'opinione che le aspettative irrealistiche dei pazienti inducano il persistere dei sintomi. Infine la disponibilità dei diversi farmaci nei singoli Paesi e il rimborso dei prodotti con LT3 sembrano non influenzare le scelte degli intervistati. In merito alla formulazione di LT4, la maggior parte degli intervistati ha risposto in favore di una preferenza per le compresse e solo una minoranza si aspettava dei vantaggi nel passaggio formulazioni pre-dissolte (liquide o *soft-gel*) nei seguenti scenari: assunzione di farmaci interferenti (34.3%), presenza di comorbilità gastro-intestinali (16.7%) e inspiegabile scarso controllo biochimico (20.8%). Nel caso di pazienti con scarso controllo biochimico e incapacità di assumere il farmaco a digiuno, il 49.8% degli intervistati si mostrava favorevole al	

	passaggio alle formulazioni pre-dissolte di LT4. Tuttavia, la preferenza per le formulazioni pre-dissolte è stata maggiore nei Paesi in cui tali formulazioni erano in quel momento disponibili. **Jonklaas et al, 2019**: *survey* condotta tra febbraio 2017 e dicembre 2017 coinvolgendo i membri dell'*American Thyroid Association* (ATA), con lo scopo di indagare l'aderenza alle linee guida e i determinanti della scelta terapeutica nel trattamento dell'ipotiroidismo. La *survey* prevedeva la presentazione di casi clinici e la possibilità di scegliere tra le seguenti opzioni di trattamento: (a) terapia standard corrente con LT4, (b) aumento del dosaggio di LT4, (c) aggiunta di 2.5 μg di LT3 e riduzione di LT4, (d) aggiunta di 2.5 μg di LT3 alla dose *standard* di LT4, (e) sostituzione di LT4 con DTE, (f) sostituzione di LT4 con LT3 in mono-terapia. Alla *survey* hanno aderito 363 medici nel periodo febbraio-marzo e 128 nel mese di dicembre. L'83–88% erano endocrinologi, 58–75% provenienti dal Nord America e 12–20% dall'Europa. Il 17-23% aveva un'esperienza di 11–20 anni e 49–62% di oltre 20 anni. La presenza di sintomi, i livelli di T3 e di TSH, la presenza di polimorfismo della desiodasi e la preferenza da parte dei pazienti di una terapia con LT3 aumentava la probabilità di prescrizione di una terapia con LT3. Viceversa, l'età avanzata e la presenza di comorbilità aumentavano la probabilità di una prescrizione con LT4. Anche la provenienza geografica è risultata essere un fattore determinante il tipo di prescrizione: i medici che praticavano in Nord America avevano una maggiore probabilità di prescrivere una terapia contenente T3 (OR	

	=1.8, IC 1.3-2.4) e maggiore probabilità di aggiungere LT3 alla terapia con LT4 (OR = 1.9, IC 1.2-2.9) rispetto a quelli provenienti da altri stati. Inoltre essi avevano una maggiore probabilità di prescrivere DTE o mono-terapia con LT3 (OR = 1.7, IC 1.0-2.9). **Bibliografia** 1. Attanasio R, Žarković M, Nagy EV, et al. Patients' persistent symptoms, clinician demographics and geo-economic factors are associated with choice of therapy for hypothyroidism by European thyroid specialists: the "THESIS"* collaboration. Thyroid 2024, https://doi.org/10.1089/thy.2023.0580. 2. Jonklaas J, Tefera E, Shara N. Short-term time trends in prescribing therapy for hypothyroidism: results of a survey of American Thyroid Association members. Front Endocrinol (Lausanne) 2019, 10: 31. DOI: 10.3389/fendo.2019.00031.	

Sintesi dei giudizi

	GIUDIZI						
PRIORITÀ DEL PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	**Sì**		Varia	Non lo so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	**Piccoli**	Moderati	Grandi		Variano	Non lo so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	**Irrilevanti**		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 sì	**Sì**		Varia	Non lo so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	**Sì**		Varia	Non lo so

Sintesi narrativa dei confronti tra monoterapia con LT4 rispetto a terapia con LT3 o DTE

METODOLOGIA DI RICERCA

Strategia di Ricerca

Sulla base del quesito clinico e dei criteri di selezione definiti a priori (si veda Appendice 1), è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), MEDLINE, Embase, PsycINFO, *Web of Science*, *Epistemonikos e Central*:

- fino al **18 dicembre 2023,** al fine di individuare revisioni sistematiche (RS) sull'efficacia e sicurezza del trattamento con LT4 orale (qualsiasi formulazione) rispetto a terapia con LT3, terapia combinata LT4 + LT3 o terapia con tiroide estrattiva (si veda Appendice 2A);
- fino al **26 gennaio 2024,** al fine di individuare RCT sull'efficacia e sicurezza del trattamento con LT4 orale (qualsiasi formulazione) rispetto a terapia con LT3, terapia combinata LT4 + LT3 o terapia con tiroide estrattiva (si veda Appendice 2A);
- fino al **29 gennaio 2024,** al fine di individuare studi osservazionali comparativi sull'efficacia e sicurezza del trattamento con LT4 orale (qualsiasi formulazione) rispetto a terapia con LT3, terapia combinata LT4 + LT3 o terapia con tiroide estrattiva (si veda Appendice 2A);
- fino al **12 gennaio 2024** 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 (si veda Appendice 2B).

È stata effettuata un'analisi di valutazione economica per tutti i farmaci messi a confronto.

Risultati e dettagli sono riportati nell'allegato.

RISULTATI DELLA RICERCA

Efficacia e sicurezza

Confronto LT4 vs LT3

Il processo di screening degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di **RS** della letteratura scientifica. Tale processo di selezione non ha portato all'identificazione di RS pertinenti con il confronto LT4 *vs* LT3 (Appendice 3).

La ricerca per gli **RCT** ha portato all'identificazione di due RCT in 4 pubblicazioni con disegno *cross-over*, NCT03627611 (Bjerkreim 2022a, Bjerkreim 2022b) e NCT00106119 (Celi 2010, Celi 2011) e nessun RCT con disegno di studio parallelo. Pertanto, gli studi *cross-over* inclusi sono riportati solo narrativamente e non inclusi nelle tabelle di evidenza GRADE, poiché il confronto in questi *trial* era tra gli stessi pazienti: gli studi riportavano i dati a fine *trial* (o al più lungo follow-up), indipendentemente dalle fasi o periodi di trattamento.

Non è stato identificato alcuno studio **osservazionale** corrispondente al quesito di ricerca.

Nelle Appendici 3, 5 e 4 sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da *full-text* e motivi di esclusione e le caratteristiche degli RCT inclusi. Qui di seguito sono riportati narrativamente i risultati degli studi.

NCT03627611 del 2022: RCT *cross-over* che ha previsto la partecipazione di n. 69 pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 18 e 65 anni, con diagnosi di ipotiroidismo e con sintomi ipotiroidei residui nonostante trattamento ottimale con LT4. Le partecipanti sono state inizialmente randomizzate alla mono-terapia con LT4 o LT3 (alla dose di un terzo della precedente con LT4) per 12 settimane e successivamente alla fase *cross-over* sono state sottoposte al trattamento

alternativo per un periodo della durata di altre 12 settimane. Di queste pazienti, 47/59 randomizzate hanno completato entrambi i periodi di trattamento. I risultati riportati fanno riferimento al periodo in cui è terminato lo studio (fine studio), sommando i due periodi insieme senza distinguere per le diverse terapie assunte nel primo e secondo periodo.

Riduzione dei sintomi - Fatica/Astenia: al *Fatigue Questionnaire* dopo 12 settimane di trattamento con LT3 differenza statisticamente significativa rispetto al basale tra i punteggi di tutte e tre le dimensioni (fatica fisica, mentale e totale). Nessuna differenza nei punteggi per le tre dimensioni della fatica dopo 12 settimane di trattamento con LT4 rispetto al basale. I punteggi erano significativamente migliori nel confronto del trattamento con LT3 rispetto a LT4 per tutte le tre le dimensioni: fatica fisica ($p = 0.001$), mentale ($p = 0.004$) e totale ($p = 0.001$) (Bjekreim 2022b).

Qualità della vita: tutti i punteggi della scala SF-36, tranne uno (dolore corporeo), sono risultati significativamente migliori dopo 12 settimane di trattamento con LT3 rispetto al basale. Nessuno dei punteggi delle scale è cambiato tra il basale e il trattamento con LT4. Ad eccezione della salute mentale, i punteggi non erano significativamente migliori nel confronto del trattamento LT3 rispetto a LT4 (Bjekreim 2022b). Con la scala ThyPRO vi erano punteggi significativamente più bassi (migliori) rispetto al basale, al termine delle 12 settimane di trattamento con LT3. Durante il trattamento con LT4 i punteggi erano significativamente più bassi rispetto al basale in due sotto-scale: disturbi cognitivi e compromissione della vita quotidiana. Nel confronto tra LT3 e LT4, tutti i punteggi della scala ThyPRO e quello complessivo erano significativamente più bassi, mostrando, quindi, un miglioramento della QoL complessiva ($p = 0.041$) (Bjekreim 2022b).

Valori ormonali: i livelli mediani di TSH rientravano nell'intervallo di riferimento per entrambi i gruppi di trattamento, ma erano più bassi nel gruppo LT4 rispetto al gruppo LT3 ($p = 0.018$l). Il livello di FT4 era più alto nel gruppo ricevente LT4 ($p < 0.001$).

Profilo lipidico: il trattamento con LT3 ha ridotto in modo significativo rispetto a LT4 i livelli di colesterolo totale ($p < 0.001$) e di colesterolo LDL ($p < 0.001$) (Bjekreim 2022a).

Preferenza: tra i 47 partecipanti che hanno completato il trattamento, 16 (34%) hanno riportato una preferenza per la terapia con LT4, 28 (60%) hanno preferito LT3, mentre 3 partecipanti (6%) non hanno espresso alcuna preferenza.

NCT00106119 del 2010: lo studio randomizzato in doppio cieco e *cross-over* ha incluso pazienti di età > 18 anni con storia di ipotiroidismo primario in terapia sostitutiva con LT4 giornaliera. Dopo l'arruolamento, i partecipanti allo studio sono stati randomizzati a ricevere un regime con LT3 in tre somministrazioni quotidiane pre-prandiali o con LT4, con aggiustamenti quindicinali del dosaggio, al fine di raggiungere il livello sierico *target* di TSH. Dopo un periodo di almeno 30 giorni per verificare il raggiungimento dell'obiettivo di TSH con una dose sostitutiva costante, i partecipanti sono stati assegnati al braccio di trattamento alternativo con un *follow-up* identico. Nella pubblicazione di Celi et al. 2010 n. 14 persone sono state arruolate nello studio tra giugno 2005 e novembre 2007. Di questi, 10 pazienti ipotiroidei post-chirurgici (9 femmine, 1 maschio, età 51.3 ± 3.4 anni) hanno completato entrambe le fasi dello studio. Nella pubblicazione di Celi et al. 2011, n. 29 pazienti (25 femmine e 4 maschi), arruolati tra agosto 2005 e luglio 2010, sono stati sottoposti a *screening* ambulatoriale per la partecipazione allo studio e 18/29 (16 femmine e due maschi) sono stati randomizzati. Quattro pazienti (tre femmine e un maschio) si sono ritirati dallo studio, che è stato completato da quattordici (sette inizialmente assegnati al braccio di trattamento LT3 e sette a quello LT4). I risultati sono riferiti al periodo di fine studio, indipendentemente dalle fasi di trattamento.

Livelli ormonali: al momento dell'ammissione allo studio, dopo un minimo di 30 giorni con dose sostitutiva stabile e livello di TSH a *target*, i livelli di T4 libero e totale sono scesi al di sotto dei livelli di rilevamento nel gruppo trattato con LT3. Al contrario, i livelli medi di FT4 nel gruppo trattato con LT4 rientravano nell'intervallo di normalità (10-25 pmol/L). Non è stata osservata alcuna differenza per i valori di TSH tra le due fasi di terapia ($p = 0.293$) (Celi et al. 2010).

Riduzione dei segni, peso corporeo: diminuzione significativa del peso corporeo ($p = 0.009$) nel gruppo LT3 (Celi et al. 2011).

Profilo lipidico: rispetto al braccio LT4, LT3 ha determinato la riduzione del colesterolo totale (p = 0.002), e del colesterolo LDL (p = 0.002), mentre il colesterolo HDL non ha avuto modificazioni significative (p = 0.067) (Celi et al. 2011).

Qualità della vita: con l'SF-36 non è stata osservata alcuna differenza nella qualità della vita correlata alla salute tra i trattamenti (Celi et al. 2011).

Preferenza: alla fine dello studio n. 3 pazienti hanno espresso una preferenza generale per la terapia con LT3, 4 per la terapia con LT4 e 3 non hanno espresso alcuna preferenza. Nella pubblicazione dello stesso *trial* nel 2011, gli autori riportano che al termine dello studio 4/14 pazienti hanno dichiarato di non avere preferenze di trattamento, 5 hanno preferito LT4 e 5 LT3 (Celi et al. 2011).

Bibliografia

NCT03627611:

- Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, et al. Thyroid signaling biomarkers in female symptomatic hypothyroid patients on liothyronine versus levothyroxine monotherapy: a randomized crossover trial. J Thyroid Res 2022, 2022: 6423023. DOI: 10.1155/2022/6423023.
- Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, et al. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022, 13: 816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566.

NCT00106119:

- Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 3466-74. DOI: 10.1210/jc.2011-1329.

- Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. Clin Endocrinol 2010, 72: 709-15. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x.

Confronto LT4 vs DTE

Il processo di *screening* degli studi è avvenuto inizialmente per l'identificazione di RS della letteratura scientifica. Tale processo di selezione non ha portato all'identificazione di RS pertinenti con il confronto LT4 *vs* DTE (Appendice 3).

La ricerca di studi primari ha portato all'identificazione di n. 2 RCT (Hoang 2013; Shakir et. al 2021) con disegno *cross-over* e rispondenti al quesito di ricerca (Appendici 3 e 4). Non è stato individuato alcun RCT a disegno di studio parallelo. Gli studi *cross-over* identificati sono riportati qui solo narrativamente, poiché il confronto tra trattamenti era tra gli stessi pazienti che assumevano prima un trattamento e poi l'altro: gli studi riportavano i risultati a fine *trial* (o al più lungo *follow-up*) indipendentemente dalle fasi o periodi di trattamento.

Dalla ricerca effettuata *ad hoc* non è stato identificato alcuno studio osservazionale comparativo.

Nelle Appendici 3, 5 e 8 sono riportati i dettagli sul processo di selezione degli studi, gli studi esclusi da *full-text* e i motivi di esclusione e le caratteristiche degli RCT inclusi. Qui di seguito sono riportati narrativamente i risultati degli studi.

Hoang et al. 2013: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco e *cross-over* su pazienti (età 18-65 anni) arruolati nel *setting* militare, che avevano ricevuto una diagnosi di ipotiroidismo primario e assumevano una dose stabile di LT4 da almeno 6 mesi. Settantanove pazienti (n. 70 completavano lo studio) sono stati

randomizzati a ricevere DTE o LT4 in capsule di aspetto identico. Dopo 6 settimane di assunzione del farmaco, sono stati controllati i livelli di TSH e il dosaggio del farmaco è stato regolato per mantenere un livello di TSH compreso tra 0.5 e 3.0 μUI/mL. Una volta che il livello di TSH era nell'intervallo desiderato, i pazienti hanno continuato ad assumere il farmaco per un ulteriore periodo di almeno 12 settimane e sono poi passati all'altro braccio di trattamento per altre 16 settimane, con controllo del TSH a 6 settimane come nel primo periodo (obiettivo di TSH 0.5-3.0 μUI/mL). I test sono stati ripetuti al termine del periodo di trattamento. La dose iniziale di DTE è stata scelta utilizzando la tabella di conversione dell'USP *Drug information* 2000 per convertire LT4 in DTE. I risultati sono riportati per i due trattamenti alla fine dello studio indipendentemente dalle fasi di trattamento.

Riduzione dei sintomi e dei segni: nessuna differenza nei punteggi relativi ai sintomi di ipotiroidismo, nei questionari sulla salute generale o nei test neuro-psicologici. Tuttavia, c'è stata una tendenza al miglioramento del GHQ-12 e del TSQ durante il periodo con DTE (rispettivamente, $p = 0.098$ e $p = 0.121$). Durante la terapia con DTE il peso dei pazienti è diminuito di 2.86 libbre (1.3 kg) rispetto alla terapia con LT4 ($p = 0.001$). Durante lo studio non si sono verificate variazioni significative della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa.

Profilo lipidico: nessuna differenza nei gruppi di trattamento, tranne per livello di HDL leggermente inferiore nel gruppo DTE ($p = 0.028$).

Valori ormonali: durante il trattamento con DTE, i pazienti avevano livelli più elevati di TSH nel siero, ma livelli più bassi di T4 libero (anche misurati con dialisi all'equilibrio). Il *range* di TSH era compreso tra 0.54 e 3.0 μUI/mL al basale, tra 0.56 e 3.0 μUI/mL nel periodo DTE, e tra 0.51 e 3.0 μUI/mL nel periodo LT4. Nessuno dei pazienti dello studio aveva un TSH al di fuori dell'intervallo di riferimento.

Preferenza: alla fine dello studio, 34 pazienti (49%) preferivano il trattamento con DTE, 13 (19%) con LT4 e 23 (33%) non avevano preferenze. La preferenza per DTE rispetto a LT4 era statisticamente significativa ($p = 0.002$).

Shakir et al. 2021: studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco e *cross-over* su pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra 18 e 65 anni, ai quali era stato diagnosticato ipotiroidismo primario e che stavano assumendo una dose stabile di LT4 da almeno 6 mesi. Le valutazioni basali sono state ottenute prima della randomizzazione, mentre i pazienti assumevano LT4, LT4 + LT3 o DTE. Successivamente, n. 99 pazienti sono stati randomizzati a uno dei 3 gruppi di intervento (22 settimane per ciascun trattamento) e n. 75 hanno completato lo studio.

Dopo le prime 6 settimane di assunzione del farmaco, sono stati controllati i livelli di TSH e la dose è stata aggiustata per mantenerlo tra 0.27e 4.20 μUI/mL. Se il TSH era fuori *range*, veniva utilizzato il dosaggio immediatamente superiore o inferiore. Se il livello di TSH sierico rientrava nell'intervallo desiderato, i pazienti continuavano ad assumere i farmaci in studio per altre 16 settimane, completando così il periodo di studio. Successivamente, i pazienti sono passati ad assumere il farmaco alternativo per un altro periodo di studio di 22 settimane. Le stesse fasi sono state seguite per il terzo farmaco in studio. I risultati sono riportati in combinazione per i tre trattamenti alla fine dello studio, indipendentemente dalle fasi di trattamento. Qui di seguito sono descritti i risultati relativi al confronto in oggetto: LT4 *vs* DTE.

Riduzione dei sintomi e dei segni: nessuna differenza nei questionari TSQ-36 (media 15.9 LT4 *vs* 14.5 DTE); GHQ-12 (media 11.9 LT4 *vs* 11.7 DTE) e nel BDI (media 7.15 LT4 *vs* 7.09 DTE) e in relazione al peso corporeo (LT4: media 181 libbre = 82.1 kg *vs* DTE: 180 libbre = 81.6 kg). La frequenza cardiaca è risultata minimamente aumentata nel braccio di trattamento con DTE (media bpm 71.5 LT4 *vs* 73.7 DTE).

Valori ormonali: il TSH sierico medio è rimasto nel *range* di riferimento e ha subito variazioni minime, sebbene i livelli fossero leggermente più alti nei pazienti trattati con DTE (1.63 μUI/mL LT4 *vs* 2.34 μUI/mL DTE). I livelli medi di T4 libera a fine studio sono risultati in media pari a 1.44 ng/dL nel gruppo LT4 rispetto a 0.98 ng/dL nel gruppo DTE.

Profilo lipidico: nessuna differenza durante i differenti periodi di studio per il colesterolo totale (media in mg/dL 195 LT4 *vs* 196 DTE), per le LDL (media in

mg/dL 130 LT4 *vs* 127 DTE) e per le HDL (media in mg/dL 59.7 LT4 *vs* 60.5 DTE).

Preferenza: la maggior parte dei pazienti ha indicato una preferenza di trattamento al termine dello studio. Due partecipanti hanno assegnato un'alta preferenza per la terapia con LT4 e a seguire per la combinazione con LT4+LT3; un partecipante ha espresso una pari preferenza sia per DTE che per LT4+LT3, seguito poi da LT4. Inoltre, un partecipante ha espresso una pari preferenza per LT4 e DTE ed espresso una minore preferenza per LT4+LT3. Quattro partecipanti non hanno espresso alcuna preferenza. Non sono state comunque osservate differenze significative tra i tre gruppi a confronto.

Bibliografia

- Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, et al. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1982-90. DOI: 10.1210/jc.2012-4107.
- Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4400-e4413. DOI: 10.1210/clinem/dgab478.

Altri dati qualitativi

Dalla ricerca per gli altri aspetti che riguardano valori **quali** equità, accettabilità e fattibilità (Appendice 2B) è stato reperito uno studio relativo alle preferenze e le attitudini verso l'utilizzo di DTE per il trattamento dell'ipotiroidismo da parte di utenti che accedono a forum online (Toloza et al, 2020).

Nello studio sono stati considerati i 10 forum più popolari (*WebMD, Topix, Health questions, PatientsLikeMe, Drugs.com, Endocrine Web, Everyday Health, Talk*

Health Partnership, Spark People, e Patients.info). Dopo uno *screening* iniziale, sulla base della completezza di informazioni, sono stati selezionati 673 post da tre forum (*WebMD, PatientsLikeMe, and Drugs.com*). L'analisi dei contenuti dei post ha mostrato che l'indicazione più comune per il trattamento con DTE è l'ipotiroidismo/tiroidite di Hashimoto (51%, n = 257), l'ipotiroidismo post-intervento chirurgico (25%, n = 126) e l'ipotiroidismo post-ablazione (16%, n= 81). La dose media riportata è pari a 84.1 ± 56.9 mg/giorno e il 63% delle dosi (n = 109) con un *range* tra 50 e 150 mg/giorno. La durata del trattamento (disponibile nell'11.1% dei post) è risultata altamente variabile, tra 2 settimane e 45 anni. Il 45% dei post ha descritto il precedente trattamento con altri farmaci come mono-terapia con LT4 (93%, n = 279), LT4 + LT3 (5%, n = 15) o Liotrix (2%, n = 6) e una durata media del trattamento pari a 10.3 ± 8.7 anni. Il passaggio al trattamento con DTE è avvenuto in caso di nessun miglioramento dei sintomi (47%, n = 75), comparsa di eventi avversi (24%, n = 38), nessun miglioramento nello stato di salute generale (22%, n = 36) e nessuna variazione negli esami di laboratorio (7%, n = 12). Tra i benefici del trattamento con DTE sono stati riportati: il miglioramento dei sintomi clinici (56%, n = 155), il miglioramento dello stato di salute generale (34%, n = 94), la possibilità di ritornare allo stato di salute precedente (7%, n = 19) e i bassi costi rispetto al precedente trattamento (3%, n = 8). Veniva percepito miglioramento per quanto riguarda la sensazione di affaticamento (28%, n = 43), l'aumento di peso (17%, n = 26), i sintomi neuro-cognitivi (5%, n = 8), dermatologici (5%, n = 8) e di depressione (3%, n = 5). La maggior parte dei post riportava una maggiore efficacia della terapia con DTE rispetto alla precedente terapia (77%, n = 99), il 13% (n = 17) ha considerato la terapia ugualmente efficace e il 10% (n = 13) meno efficace della precedente.

Bibliografia

- Toloza FJK, Espinoza Suarez NR, El Kawkgi O, et al. Patient experiences and perceptions associated with the use of desiccated thyroid extract. Medicina (Kaunas) 2020, 56: 161. DOI: 10.3390/medicina56040161.

Raccomandazioni per la ricerca
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 il trattamento più efficace e sicuro dell'ipotiroidismo primario conclamato permanente (autoimmune o post-ablazione, chirurgica o radiometabolica/radioterapica o iatrogeno – amiodarone, litio)**?**

PICO

Popolazione: soggetti adulti (età ≥ 18 anni)

Criteri di esclusione: donne in gravidanza, puerperio e allattamento; soggetti con ipotiroidismo centrale, con carcinoma tiroideo che ancora necessita di terapia soppressiva o con ipotiroidismo iatrogeno transitorio (immuno-oncologici, ecc)

Sottogruppi:

- > 18 anni e ≤ 65 anni
- > 65 anni: non fragile vs fragile (sulla base del *Frailty Index*)
- con comorbilità (cardio-cerebro-vascolari, ossee, gastro-enterologiche, renali, metaboliche)

Intervento: trattamento con levotiroxina (LT4) orale (qualsiasi formulazione)

Confronto:

- terapia con LT3
- terapia combinata LT4 + LT3
- terapia con tiroide estrattiva

O (*Outcomes*) **Esiti dell'intervento terapeutico**:

1. Riduzione dei sintomi: astenia, intolleranza al freddo, stipsi, depressione, rallentamento ideo-motorio,

mialgie, letargia

2. Riduzione dei segni: variazione della frequenza cardiaca, edemi, cute secca, fragilità capelli, aumento peso, mixedema, voce rauca
3. Raggiungimento dei valori ormonali normali (TSH, FT4) secondo età e comorbilità
4. Variazione del profilo lipidico: colesterolo totale/HDL/LDL
5. Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica
6. Qualità della vita: questionari
7. Aderenza
8. Morte

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 2A - Strategia di ricerca per efficacia e sicurezza (RS, RCT e Studi Osservazionali)

Ricerca di revisioni sistematiche (fino al 18 dicembre 2023)

Cochrane *Library* (*issue* 12, 2023)

#1 MeSH descriptor: [Hypothyroidism] explode all trees

#2 hypothyr*:ti,ab

#3 hypo-thyr*:ti,ab,kw

#4 (thyroid* NEAR/3 (defic* OR insuffic* OR failure)):ti,ab,kw

#5 (TSH NEAR/2 Deficien*):ti,ab,kw

#6 (thyroid* low product*):ti,ab,kw

#7 (thyroid* under product*):ti,ab,kw

#8 (thyroid* underactive*):ti,ab,kw

#9 {OR #1-#8}

#10 MeSH descriptor: [Thyroxine] explode all trees

#11 (levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4):ti,ab,kw

#12 (berlthyrox OR dexnon OR eferox OR eltroxin OR eltroxine OR euthyrox OR eutirox OR "l thyrox" OR "l thyroxin henning" OR "l thyroxin beta" OR tetraiodothyronine OR "levo t" OR levothroid OR levothyroid OR levoxine OR levoxyl OR novothyral OR novothyrox OR oroxine OR q51bo43mg4 OR synthroid OR synthrox OR "t4 thyroid hormone" OR thevier OR thyrax OR "thyroid hormone, t4" OR thyroxin OR thyroxine OR tiroidine OR "tiroxina leo" OR unithroid):ti,ab,kw

#13 (Thyroid substitution therapy):ti,ab,kw

#14 {OR #10-#13}

#15 #9 AND #14 in Cochrane Reviews

***Database*: Ovid MEDLINE(R) ALL <dal 1946 al 15 dicembre 2023>**

Strategia di ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 Thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 thyroid substitution therapy.mp.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

16 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/

17 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

18 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.

19 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.

20 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.

21 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

22 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.

23 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

24 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

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

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

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

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

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

30 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

31 15 and 30

***Database*: Embase <dal 1974 al 15 dicembre 2023 >**

Strategia di ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 levothyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 ("3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or "51-48-9" or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or "l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or "thyroid hormone, t4" or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 thyroid substitution therapy.mp.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 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 15 and 34

***Database*: APA PsycInfo <dal 1806 alla prima settimana del dicembre 2023>**

Strategia di ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.tw.

3 hypo-thyr*.tw.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).tw.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).tw.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).tw.

7 (thyroid? adj3 underactive*).tw.

8 (tsh adj3 defic*).tw.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).tw.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).tw.

13 thyroid substitution therapy.tw.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

16 "systematic review"/ or meta analysis/

17 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab.

18 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab.

19 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab.

20 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab.

21 (handsearch* or hand search*).ti,ab.

22 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab.

23 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.

24 (meta regression* or metaregression*).ti,ab.

25 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.

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

27 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab.

28 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab.

29 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*).ti,ab.

30 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

31 15 and 30

Web of Science Core Collection

- WOS.SCI: dal 1980 al 2023

- WOS.AHCI: dal 1980 al 2023

- WOS.ESCI: dal 2018 al 2023

- WOS.ISTP: dal 1990 al 2023

- WOS.SSCI: dal 1980 al 2023

- WOS.ISSHP: dal 1990 al 2023

Searches:

1: TS=(hypothyr*) OR TS=(hypo-thyr*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 (defic* OR insuffic* OR failure$)) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 low NEAR/3 product*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 under NEAR/3 product*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 underactive*) OR TS=(tsh NEAR/3 defic*) Date Run: Mon Dec 18 2023 12:44:50 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

2: (TS=(levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4)) OR TS=((berlthyrox OR dexnon OR eferox OR eltroxin OR eltroxine OR euthyrox OR eutirox OR "l thyrox" OR "l thyroxin henning" OR "l thyroxin beta" OR tetraiodothyronine OR "levo t" OR levothroid OR levothyroid OR levoxine OR levoxyl OR novothyral OR novothyrox OR oroxine OR q51bo43mg4 OR synthroid OR synthrox OR "t4 thyroid hormone" OR thevier OR thyrax OR "thyroid hormone, t4" OR thyroxin OR thyroxine OR tiroidine OR "tiroxina leo" OR unithroid)) Date Run: Mon Dec 18 2023 12:47:00 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

3: TS=((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*))) OR TS=((quantitative NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)) OR (research NEAR/3 (integrati* OR overview*))) OR TS=((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)) OR (pool* NEAR/3 analy*)) OR TS=("data synthes*" OR "data extraction*" OR "data abstraction*") OR TS=("met analy*" OR metanaly* OR "technology assessment*" OR HTA OR HTAs OR "technology overview*" OR "technology appraisal*") Date Run: Mon Dec 18 2023 12:47:52 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

4: #3 AND #2 AND #1 Date Run: Mon Dec 18 2023 12:48:14 GMT+0100 (Ora standard dell'Europa centrale)

Epistemonikos

Full query: (title:((levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4) AND (hypothyr* OR hypo-thyr*)) OR abstract:((levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4) AND (hypothyr* OR hypo-thyr*))) [Filters: classification=systematic-review, protocol=no]

Ricerca di RCT fino al 26 gennaio 2024

Cochrane Central Register of Controlled Trials

Issue 1, December 2023

#1 MeSH descriptor: [Hypothyroidism] explode all trees

#2 hypothyr*:ti,ab

#3 hypo-thyr*:ti,ab,kw

#4 (thyroid* NEAR/3 (defic* OR insuffic* OR failure)):ti,ab,kw

#5 (TSH NEAR/2 Deficien*):ti,ab,kw

#6 (thyroid* low product*):ti,ab,kw

#7 (thyroid* under product*):ti,ab,kw

#8 (thyroid* underactive*):ti,ab,kw

#9 {OR #1-#8}

#10 MeSH descriptor: [Thyroxine] explode all trees

#11 (levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4):ti,ab,kw

#12 (berlthyrox OR dexnon OR eferox OR eltroxin OR eltroxine OR euthyrox OR eutirox OR "l thyrox" OR "l thyroxin henning" OR "l thyroxin beta" OR tetraiodothyronine OR "levo t" OR levothroid OR levothyroid OR levoxine OR levoxyl OR novothyral OR novothyrox OR oroxine OR q51bo43mg4 OR synthroid OR synthrox OR "t4 thyroid hormone" OR thevier OR thyrax OR "thyroid hormone, t4" OR thyroxin OR thyroxine OR tiroidine OR "tiroxina leo" OR unithroid):ti,ab,kw

#13 (Thyroid substitution therapy):ti,ab,kw

#14 {OR #10-#13}

#15 #9 AND #14 in Trials

***Database*: Ovid MEDLINE(R) ALL <dal 1946 al 26 gennaio 2024>**

Strategia di ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 Thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 thyroid substitution therapy.mp.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

16 randomized controlled trial.pt.

17 controlled clinical trial.pt.

18 random*.ab.

19 placebo.ab.

20 clinical trials as topic.sh.

21 random allocation.sh.

22 trial.ti.

23 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22

24 exp animals/ not humans.sh.

25 23 not 24

26 15 and 25

***Database*: Embase <dal 1974 al 26 gennaio 2024>**

Strategia di ricerca

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 levothyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 ("3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or "51-48-9" or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l

thyroxine or l thyroxine roche or "l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or "thyroid hormone, t4" or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 thyroid substitution therapy.mp.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

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

17 (((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.

18 16 or 17

19 Animal/ not Human/

20 18 not 19

21 15 and 20

***Database*: APA PsycInfo <dal 1806 alla 4° settimana di gennaio 2024>**

Strategia di ricerca

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.tw.

3 hypo-thyr*.tw.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).tw.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).tw.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).tw.

7 (thyroid? adj3 underactive*).tw.

8 (tsh adj3 defic*).tw.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).tw.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).tw.

13 thyroid substitution therapy.tw.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

Web of Science

Strategia di ricerca

1: TS=(hypothyr*) OR TS=(hypo-thyr*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 (defic* OR insuffic* OR failure$)) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 low NEAR/3 product*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 under NEAR/3 product*) OR TS=(thyroid$ NEAR/3 underactive*) OR TS=(tsh NEAR/3 defic*)

2: TS=(levothyrox* OR laevothyrox* OR levo-thyrox* OR laevo-thyrox* OR l-thyrox* OR levo-t OR L-T4 OR LT4)

3: TS= clinical trial* OR TS=research design OR TS=comparative stud* OR TS=evaluation stud* OR TS=controlled trial* OR TS=follow-up stud* OR TS=prospective stud* OR TS=random* OR TS=placebo* OR TS=(single blind*) OR TS=(double blind*)

4: #3 AND #2 AND #1

Ricerca di studi osservazionali fino al 22 gennaio 2024

***Database*: Ovid MEDLINE(R) ALL <dal 1946 al 22 gennaio 2024>**

Strategia di ricercar

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 Thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 10 or 11 or 12

14 Triiodothyronine/

15 (triiodothyronine or liothyronine or T3 or LT3 or LT-3 or DTE or desiccated thyroid or thyroid extract).ti,ab.

16 14 or 15

17 13 and 16

18 9 and 17

19 Observational Studies as Topic/

20 Observational Study/

21 exp Case-Control Studies/

22 exp Cohort Studies/

23 Controlled Before-After Studies/

24 Historically Controlled Study/

25"comparative study".pt. or (comparative or "compared to" or comparing or comparison).ti,ab,kf. (6864937)

26 case control$.tw.

27 (cohort adj (study or studies)).tw.

28 cohort analy$.tw.

29 (follow up adj (study or studies)).tw.

30 (observational adj (study or studies)).tw.

31 longitudinal.tw.

32 prospective.tw.

33 retrospective.tw.

34 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 (9080685)

35 18 and 34

36 exp "Animals"/ not "Humans"/

37 35 not 36

Database: Embase <dal 1974 al 22 gennaio 2024>

Strategia di ricerca

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 levothyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 ("3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or "51-48-9" or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or "l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or "thyroid hormone, t4" or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 10 or 11 or 12

14 liothyronine/

15 (triiodothyronine or liothyronine or T3 or LT3 or LT-3 or DTE or desiccated thyroid or thyroid extract).ti,ab.

16 14 or 15

17 13 and 16

18 9 and 17

19 Observational Study/

20 exp case control study/

21 exp cohort analysis/

22 Controlled Before-After.mp.

23 Historically Controlled Study.mp.

24 comparative study/

25 case control$.tw.

26 case series.tw.

27 (cohort adj (study or studies)).tw.

28 cohort analy$.tw.

29 (follow up adj (study or studies)).tw.

30 (observational adj (study or studies)).tw.

31 longitudinal.tw.

32 prospective.tw.

33 retrospective.tw.

34 (comparative or "compared to" or comparing or comparison).ti,ab.

35 or/19-34

36 18 and 35

37 animal/ not human/

38 36 not 37

Appendice 2B - Strategia di ricerca sulle dimensioni di accettabilità, fattibilità, equità, valori e preferenze del trattamento dell'ipotiroidismo primario conclamato

Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <dal 1946 al 12 gennaio 2024>

Strategia di Ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.mp.

3 hypo-thyr*.mp.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).mp.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).mp.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).mp.

7 (thyroid? adj3 underactive*).mp.

8 (tsh adj3 defic*).mp.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 Thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).mp.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).mp.

13 thyroid substitution therapy.mp.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

16 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

17 *Attitude to Health/

18 *Patient Participation/

19 *Patient Preference/

20 (choice or choices).ti.

21 value*.ti.

22 health state values.ti,ab.

23 valuation*.ti.

24 expectation*.ti.

25 attitude*.ti.

26 acceptab*.ti,ab.

27 point of view.ti,ab.

28 user* participation.ti,ab.

29 user* perspective*.ti,ab.

30 patient* perce*.ti,ab.

31 user* perce*.ti,ab.

32 user view*.ti,ab.

33 qualitative research/

34 exp interviews as topic/

35 questionnaires/

36 narration/

37 health care surveys/

38 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or survey$).tw.

39 "critical interpretive synthes*".tw.

40 (realist adj (review* or synthes*)).tw.

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

42 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

43 ((thematic or framework) adj synthes*).tw.

44 ((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,ab.

45 exp consumer satisfaction/

46 or/16-45

47 15 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 15 and 54

56 47 or 55

Database: Embase <dal 1974 al 12 gennaio 2024>

Strategia di ricerca:

1 exp *Hypothyroidism/

2 hypothyr*.ti,ab.

3 hypo-thyr*.ti,ab.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).ti,ab.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).ti,ab.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).ti,ab.

7 (thyroid? adj3 underactive*).ti,ab.

8 (tsh adj3 defic*).ti,ab.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 *levothyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).ti,ab.

12 ("3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or "51-48-9" or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or "l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine" or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or "thyroid hormone, t4" or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).ti,ab.

13 thyroid substitution therapy.ti,ab.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

16 (acceptability or feasibility or adherence or compliance or satisfaction or utilization).mp.

17 *attitude to health/

18 *patient participation/

19 *patient preference/

20 (choice or choices).ti.

21 value*.ti.

22 health state values.ti,ab.

23 valuation*.ti.

24 expectation*.ti.

25 attitude*.ti,ab.

26 acceptab*.ti,ab.

27 point of view.ti,ab.

28 user* participation.ti,ab.

29 user* perspective*.ti,ab.

30 patient* perce*.ti,ab.

31 user* perce*.ti,ab.

32 user view*.ti,ab.

33 qualitative research/

34 exp interview/

35 questionnaire/

36 health care survey/

37 (qualitative$ or interview$ or focus group$ or questionnaire$ or narrative$ or narration$ or survey$).tw.

38 (CERQUAL or CONQUAL).tw.

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

40 ((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.

41 exp customer satisfaction/

42 or/16-41

43 15 and 42

***Database*: APA PsycInfo <dal 1806 alla 2° settimana di gennaio 2024>**

Strategia di ricerca:

1 exp Hypothyroidism/

2 hypothyr*.tw.

3 hypo-thyr*.tw.

4 (thyroid? adj3 (defic* or insuffic* or failure?)).tw.

5 (thyroid? adj3 low adj3 product*).tw.

6 (thyroid? adj3 under adj3 product*).tw.

7 (thyroid? adj3 underactive*).tw.

8 (tsh adj3 defic*).tw.

9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10 thyroxine/

11 (levothyrox* or laevothyrox* or levo-thyrox* or laevo-thyrox* or l-thyrox* or levo-t or L-T4 or LT4).tw.

12 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine or 51-48-9 or "7488-70-2 (thyroxine)" or berlthyrox or dexnon or eferox or eltroxin or eltroxine or euthyrox or eutirox or l thyrox or l thyroxin henning or l thyroxin beta or l thyroxine or l thyroxine roche or l-3,5,3',5'-tetraiodothyronine or levo t or levothroid or levothyroid or levoxine or levoxyl or novothyral or novothyrox or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl) 3,5-diiodo-l-tyrosine" or "o-(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)-3,5-diiodotyrosine" or oroxine or q51bo43mg4 or synthroid or synthrox or t4 thyroid hormone or thevier or thyrax or thyroid hormone, t4 or thyroxin or thyroxine or tiroidine or tiroxina leo or unithroid).tw.

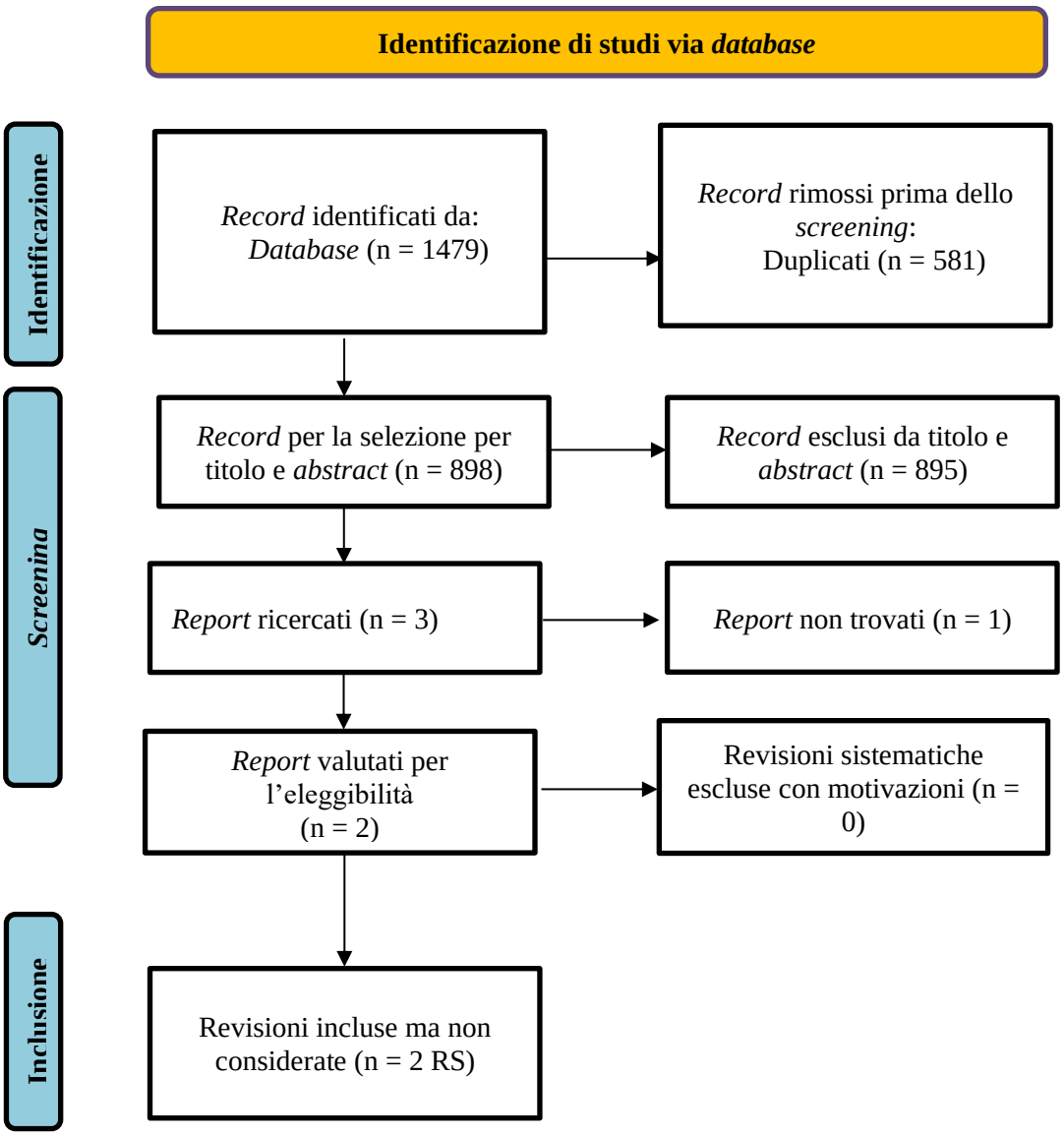
13 thyroid substitution therapy.tw.

14 10 or 11 or 12 or 13

15 9 and 14

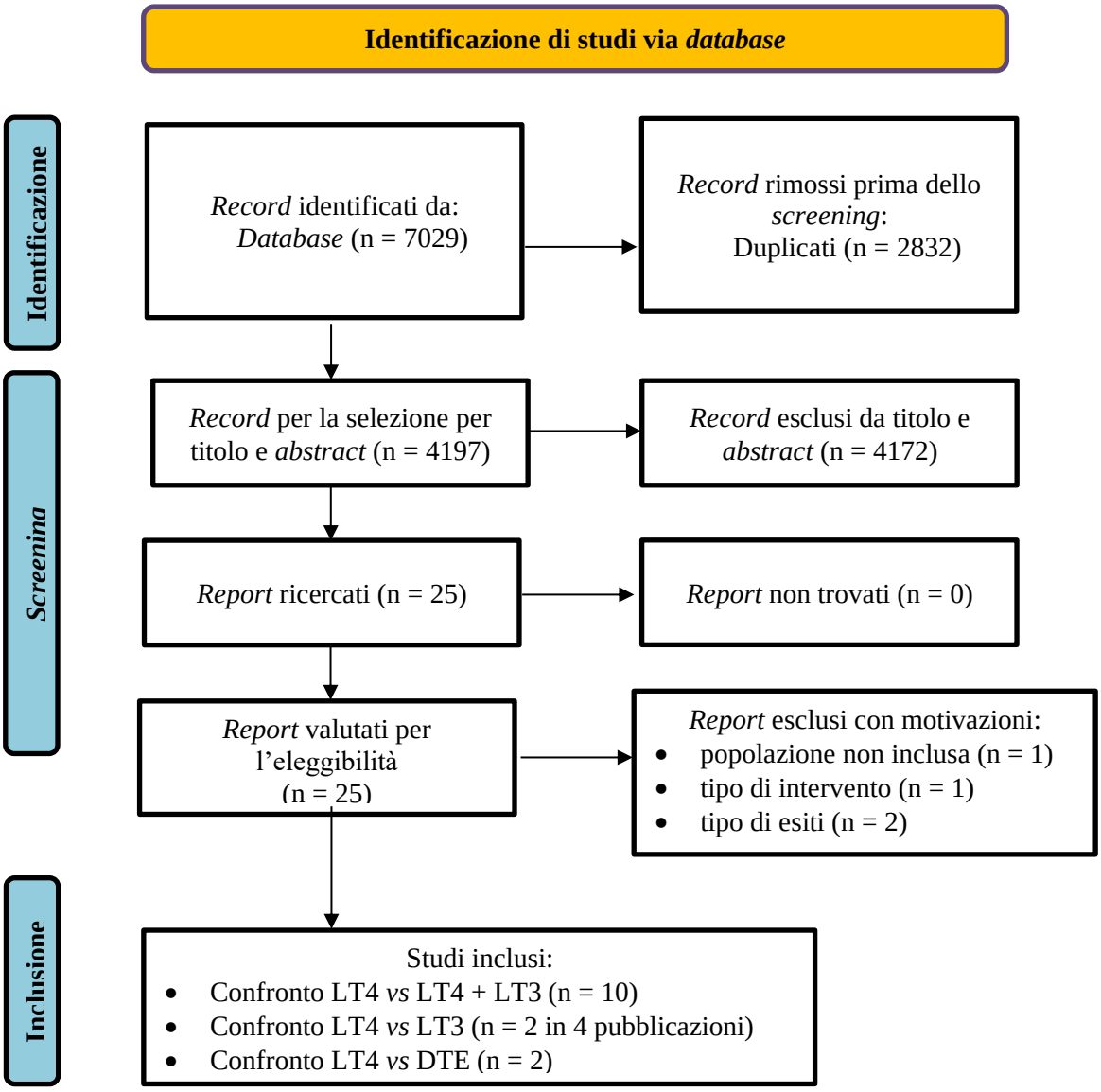
Appendice 3 – Processo di selezione degli studi

Figura 1. Processo di selezione degli studi – Revisioni Sistematiche



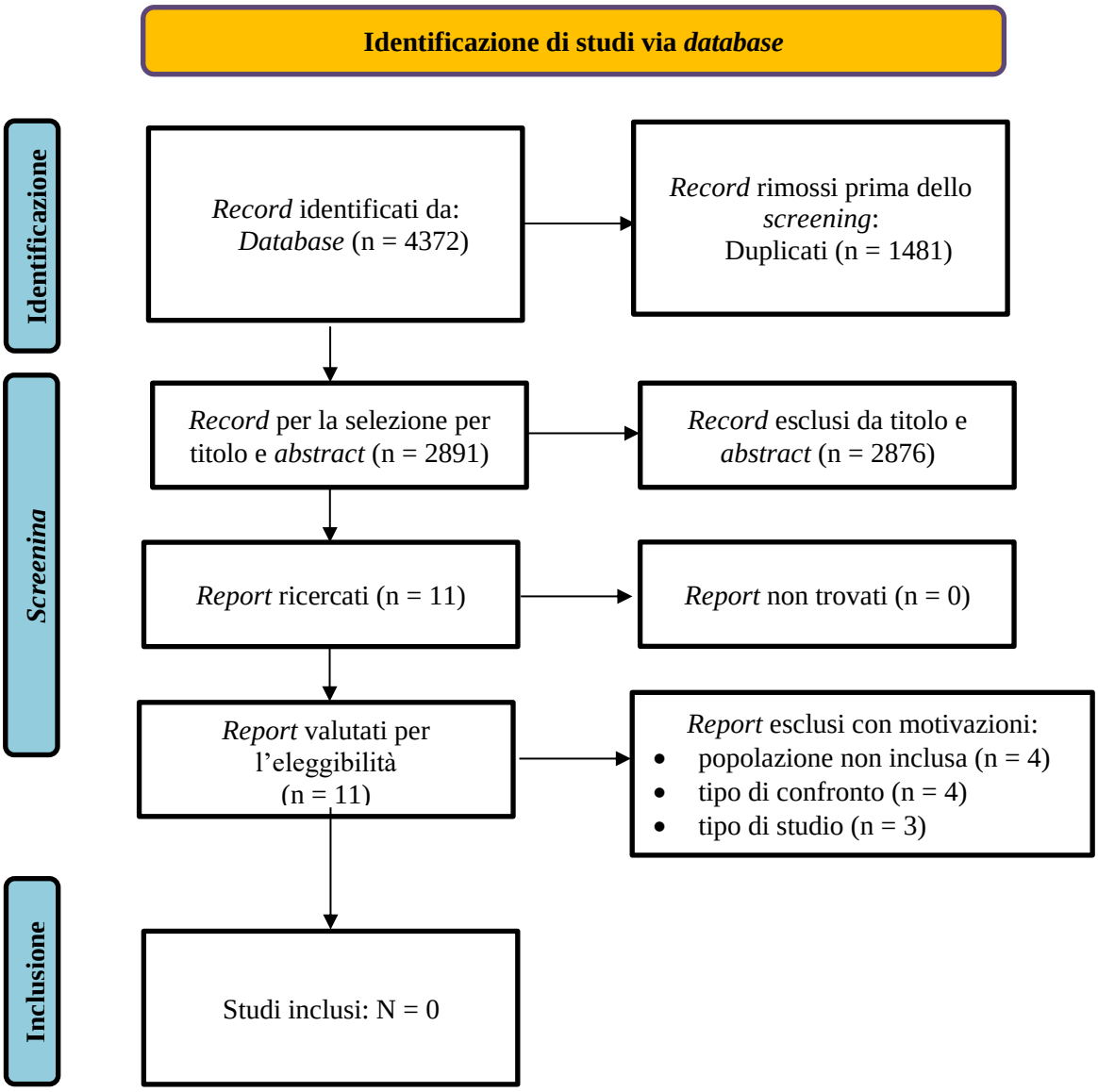
Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

Figura 2. Processo di selezione degli studi - 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. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

Figura 3. Processo di selezione degli studi – studi Osservazionali



Da: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71. (http://www.prisma-statement.org/)

Appendice 4. Studi inclusi

Revisioni sistematiche della letteratura (*incluse poiché corrispondenti al PICO, ma non considerate per via della qualità metodologica bassa e per come sono state effettuate le analisi*)
1. Lan H, Wen J, Mao Y, Huang H, Chen G, Lin W. Combined T4 + T3 therapy versus T4 monotherapy effect on psychological health in hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2022, 97: 13-25. DOI: 10.1111/cen.14742.
2. Millan-Alanis JM, González-González JG, Flores-Rodríguez A, Singh Ospina N, Maraka S, Moreno-Peña PJ, et al. Benefits and harms of levothyroxine/l-triiodothyronine versus levothyroxine monotherapy for adult patients with hypothyroidism: Systematic review and meta-analysis. Thyroid 2021, 31: 1613-1625. DOI: 10.1089/thy.2021.0270. *(*RS selezionata come fonte di studi per l'estrazione dei dati sulla base della pertinenza, della più recente e aggiornata strategia di ricerca e della qualità metodologica)*
RCT paralleli e *cross-over*
Confronto LT4 *vs* LT4+LT3
1. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-2674. DOI: 10.1210/jc.2004-2111.
2. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, Formisano P, Esposito R. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardio-metabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-1413. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
3. Brigante G, Santi D, Boselli G, Margiotta G, Corleto R, Monzani ML, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI:

10.1093/ejendo/lvad172.

4. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-2958. DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.

5. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. Hormones (Athens) 2005, 4: 101-107. PMID: 16613812.

6. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. Hormones 2010, 9: 245-252. DOI: 10.14310/horm.2002.1274.

7. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1: 5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. Endocr Pract 2005, 11: 223-233. DOI: 10.4158/EP.11.4.223.

8. ^Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 805-812. DOI: 10.1210/jc.2004-1672.

9. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-4555. DOI: 10.1210/jc.2003-030139.

10. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. Endocr Res 2009, 34: 80-89. DOI: 10.1080/07435800903156340.

Confronto LT4 *vs* LT3

11. §Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Thyroid signaling biomarkers in female symptomatic hypothyroid patients on liothyronine versus levothyroxine monotherapy: a randomized crossover trial. J Thyroid Res 2022, 2022: 6423023. DOI: 10.1155/2022/6423023.
12. §Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, Berg TJ, Omdal LJ, Lee-Ødegård S, Eriksen EF. Effect of liothyronine treatment on quality of life in female hypothyroid patients with residual symptoms on levothyroxine therapy: a randomized crossover study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022, 13: 816566. DOI: 10.3389/fendo.2022.816566.
13. §Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 3466-3474. DOI: 10.1210/jc.2011-1329.
14. §Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. Clin Endocrinol 2010, 72: 709-715. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03700.x.

Confronto LT4 *vs* DTE

15. §Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 1982-1990. DOI: 10.1210/jc.2012-4107.
16. §Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, Hoang TD. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2021, 106: e4400-e4413. DOI: 10.1210/clinem/dgab478.

^incluso nella sintesi narrativa per indisponibilità del dato.

§ incluso nella sintesi narrativa dei confronti LT4 *vs* LT3 o LT4 *vs* DTE perché studio *cross-over* che riportava i dati senza distinguere le fasi prima o dopo il passaggio all'altro trattamento.

Appendice 5. Studi primari esclusi e motivi di esclusione

Riferimento bibliografico	Motivi di esclusione
RCT	
1. Abu-Helalah M, Law MR, Bestwick JP, et al. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism. J Med Screen 2010, 17: 164-169. DOI: 10.1258/jms.2010.010057.	L'intervento non rientra tra i criteri di inclusione.
2. Bjerkreim BA, Hammerstad SS, Gulseth HL, et al. Effect of liothyronine treatment on dermal temperature and activation of brown adipose tissue in female hypothyroid patients: a randomized crossover study. Front Endocrinol 2021, 12: 785175. DOI: 10.3389/fendo.2021.785175.	Gli esiti considerati nello studio non rientrano nei criteri di inclusione
3. Hoang TD, Brooks D, Bianco A, et al. Desiccated thyroid extract vs. synthetic T3/T4 combination vs. LT4 monotherapy in the treatment of primary hypothyroidism with special attention to the gene polymorphism. Revista Argentina de Endocrinologia y Metabolismo 2021, 58 (SUPPL 1): 290.	*Conference Abstract* con dati non estraibili
4. Holmager P, Schmidt U, Mark P, et al. Long-term L-Triiodothyronine (T3) treatment in stable systolic heart failure patients: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled intervention study. Clin Endocrinol 2015, 83: 931-937. DOI: 10.1111/cen.12648.	La popolazione in studio non rientra tra i criteri di inclusione
5. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in young men with hypothyroidism receiving levothyroxine/liothyronine combination therapy. Endokrynol Pol 2018, 69: 16-22. DOI: 10.5603/EP.a2018.0005.	Disegno di studio: no RCT (quasi randomizzato)
6. Regalbuto C, Maiorana R, Alagona C, et al. Effects of either LT4 monotherapy or LT4/LT3 combined therapy in patients totally	La popolazione in studio non rientra tra i criteri di

thyroidectomized for thyroid cancer. Thyroid 2007, 17: 323-331. DOI: 10.1089/thy.2006.0084.	inclusione
7. Smith RN, Taylor SA, Massey JC. Controlled clinical trial of combined triiodothyronine and thyroxine in the treatment of hypothyroidism. Br Med J 1970, 4: 145-148. DOI: 10.1136/bmj.4.5728.145.	Gli esiti considerati nello studio non rientrano nei criteri di inclusione
8. Wolff TM, Dietrich JW, Mueller MA. Optimal hormone replacement therapy in hypothyroidism - A model predictive control approach. Front Endocrinol 2022, 13: 884018. DOI: 10.3389/fendo.2022.884018.	Disegno di studio e obiettivo
9. Zhang X, Wang WY, Zhang K, et al. Efficacy and safety of levothyroxine (L-T4) replacement on the exercise capability in chronic systolic heart failure patients with subclinical hypothyroidism: study protocol for a multi-center, open label, randomized, parallel group trial (ThyroHeart-CHF). Trials 2019, 20: 143. DOI: 10.1186/s13063-019-3219-5.	Protocollo di studio
Studi osservazionali	
1. Cruz-Loya M, Chu BB, Jonklaas J, et al. Optimized replacement T4 and T4+T3 dosing in male and female hypothyroid patients with different BMIs using a personalized mechanistic model of thyroid hormone regulation dynamics. Front Endocrinol 2022, 13: 888429. DOI: 10.3389/fendo.2022.888429.	La popolazione e gli esiti considerati nello studio non rientrano nei criteri di inclusione o non è chiaramente definita
2. Hennessey JV, Espaillat R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy. Int J Clin Pract 2018, 72: e13062. DOI: 10.1111/ijcp.13062.	Disegno di studio: revisione narrativa che include studi già considerati
3. Idrees T, Palmer S, Maciel RMB, Bianco AC. Liothyronine and desiccated thyroid extract in the treatment of hypothyroidism. Thyroid 2020, 30: 1399-1413. DOI: 10.1089/thy.2020.0153.	Disegno di studio: revisione narrativa che include studi già considerati

4. Kuye R, Riggs C, King J, et al. Thyroid Stimulating Hormone stability in patients prescribed synthetic or desiccated thyroid products: a retrospective study. Ann Fam Med 2020, 18: 452-454. DOI: 10.1370/afm.2545.	La popolazione considerata nello studio non rientra nei criteri di inclusione o non è chiaramente definita
5. Michaelsson LF, la Cour JL, Medici BB, et al. Levothyroxine/ Liothyronine combination therapy and quality of life: is it all about weight loss? Eur Thyroid J 2018, 7: 243-250. DOI: 10.1159/000490383.	Il confronto considerato nello studio non rientra nei criteri di inclusione
6. Rajamanickam S, Chaukar D, Siddiq S, et al. Quality of life comparison in thyroxine hormone withdrawal versus triiodothyronine supplementation prior to radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study in the Indian population. Eur Arch Otorhinolaryngol 2022, 279: 2011-2018. DOI: 10.1007/s00405-021-06948-6.	Il confronto considerato nello studio non rientra nei criteri di inclusione
7. Santini F, Ceccarini G, Pelosini C, et al. Treatment of hypothyroid patients with L-Thyroxine (L-T4) plus Triiodothyronine Sulfate (T3S). A phase ii, open-label, single center, parallel groups study on therapeutic efficacy and tolerability. Front Endocrinol 2019, 10: 826. DOI: 10.3389/fendo.2019.00826.	Il confronto considerato nello studio non rientra nei criteri di inclusione
8. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, et al. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007, 115: 261-267. DOI: 10.1055/s-2007-973071.	Disegno di studio: sotto-analisi studio RCT già incluso
9. Sawin CT, Hershman JM, Fernandez-Garcia R, et al. A comparison of thyroxine and desiccated thyroid in patients with primary hypothyroidism. Metabolism 1978, 27: 1518-1525. DOI: 10.1016/s0026-0495(78)80024-9.	Il confronto considerato nello studio non rientra nei criteri di inclusione

10. Tariq A, Wert Y, Cheriyath P, Joshi R. Effects of long-term combination LT4 and LT3 therapy for improving hypothyroidism and overall quality of life. South Medical J 2018, 111: 363-369. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000823.	La popolazione considerata nello studio non rientra nei criteri di inclusione o non è chiaramente definita
11. Yi W, Kim BH, Kim M, et al. Heart failure and stroke risks in users of liothyronine with or without levothyroxine compared with levothyroxine alone: a propensity score-matched analysis. Thyroid 2022, 32: 764-771. DOI: 10.1089/thy.2021.0634.	La popolazione considerata nello studio non rientra nei criteri di inclusione o non è chiaramente definita

Appendice 6. Sintesi delle caratteristiche delle revisioni sistematiche individuate

Revisione Autore, anno pubblicazione (ultima ricerca)	**Studi inclusi** (disegno di studio)	**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** *(iperparatiroidismo permanente)e* **paralisi nervo ricorrente**	**Variazioni del profilo lipidico**	**Qualità complessiva della vita**	**Valori ormonali (TSH e FT4)**	**Decesso**	
Millan-Alanis et al, 2021 (settembre 2020	RCT con disegni paralleli o *cross-over* e studi quasi sperimentali	Sì	Soggetti adulti con ipotiroidismo	LT4+LT3 *vs* LT4	x	x	x	x	x	x	Non selezionata per qualità metodologica bassa

Lan et al, 2022 (marzo 2021)	RCT con disegni paralleli o *crossover*	Sì	Soggetti adulti con ipotiroidismo	LT4+LT3 *vs* LT4	x	NA	x	NA	x	NA	Non selezionata per qualità metodologica bassa

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

	Item																**Giudizio globale**
Studio	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	
Millan-Alanis 2021	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Bassa
Lan et al, 2022	Sì	Sì	No	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	Sì	No	No	No	Sì	Sì	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

Confronto LT4 vs LT4+LT3						
Studio e anno di pubblicazione (Paese)	**Disegno di studio**	**N**	**Caratteristiche dei partecipanti**	**Interventi considerati**	**Durata del trattamento**	**Esiti considerati**
Appelholf et al, 2005 (Croazia)	Parallelo	141	In terapia con LT4 da almeno 6 mesi. Causa di ipotiroidismo: ipotiroidismo autoimmune. Donne: 85.1%. Età media: 48.37 (9.54) anni.	a. LT4/LT3 in rapporto 10:1; b. LT4/LT3 in rapporto 5:1; c. LT4	15 settimane	**Esito primario**: preferenza per il trattamento. **Esiti misurati a 5, 10, e 15 settimane**: stato psicologico misurato con POMS; astenia misurata con la versione tedesca del MFI-20; salute mentale misurata con Rand-36 e SCL-90. **Esiti misurati al basale e a 15 settimane**: esiti neuro-cognitivi (attenzione cognitiva e memoria) misurati con *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS*)*, RBMT, CVLT, *Digit Symbol subtest* del WAIS-III, *Memory Comparison Task* (MCT) e *Paced Auditory Serial Attention Task*. **Esiti misurati al basale, a 5 e a 15 settimane:**

						TSH, fT4, T3, SHBG, anticorpi anti-perossidasi tiroidea (TPO-Ab), profilo lipidico, osteocalcina.
Biondi 2023 (Italia)	Parallelo	38 e 50 controlli sani	Pazienti con tiroidectomia totale per cancro differenziato della tiroide: • a basso rischio durante il *follow-up*, secondo le linee guida ATA* • eutiroidismo biochimico durante mono-terapia sostitutiva con LT4 • livelli di tireoglobulina (Tg) non rilevabili • anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) e anti-perossidasi (TPOAb) negativi • ecografia del collo negativa. Donne: 84.21% Età media: 46 (10.37) anni	a) LT4+LT3 b) LT4+*placebo*	12 mesi	Valutazione dei parametri biochimici e metabolici della funzionalità tiroidea (TSH, FT3, FT4, Tg, TgAb, TPOAb, colesterolo, trigliceridi) e dei sintomi dell'ipotiroidismo. Esiti cardio-vascolari: ECG ed ecocardiografia color-doppler e variazioni di peso, circonferenza vita e circonferenza fianchi, pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca. Valutazione della *compliance* durante la terapia di associazione con LT4 + LT3. Eventi avversi.
Brigante et al, 2024 (Italia)	Parallelo	141	Pazienti con diagnosi di ipotiroidismo: età >18 anni, senza	a) LT4+LT3 (n = 71)	6 settimane, 3 mesi e 6 mesi	**Esito primario**: variazioni SHBG sierica dopo 6 mesi di trattamento.

			funzione tiroidea residua (totalmente tiroidectomizzati per malattia benigna o maligna, con Tg sierica < 0.2 ng/mL e TgAb negativi, per evitare interferenze nel metodo di dosaggio della Tg). Donne: 70.92% Età media: LT3+LT4 55.5 (10.8) anni: LT4 56.4 (13) anni	b) LT4+placebo (n = 70)		**Esiti secondari**: BMI, cambiamenti nella qualità di vita (valutati dai punteggi del questionario ThyPRO), TSH, fT3, fT4, colesterolo totale, HDL, trigliceridi, CTX, osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea.
Clyde et al, 2003 (Stati Uniti)	Parallelo	46	Pazienti che ricevono un trattamento per ipotiroidismo da almeno 6 mesi. Causa di ipotiroidismo: 70.55% autoimmune, 20.5% trattamento con radioiodio per gozzo nodulare tossico. Donne: 88.8% Età media: 44.15 (10.46) anni	LT4+LT3 *vs* LT4	16 settimane	Variazioni dal basale relativamente a: • esiti neuro-cognitivi, valutati con test sull'attenzione e memoria di lavoro (WMS-III), *paced auditory serial addition test*, auditory consonant trigrams test, *Thrustone Word fluency test, Trail-Making test;* • funzione tiroidea: livelli di TSH, FT4, T3; • sintomi depressivi, misurati con BDI; • qualità della vita, misurata con "*Health-*

						related of life questionnaire".
Fadeyev et al, 2005 (Russia)	Parallelo	58	Pazienti con tiroidite autoimmune. Donne: 100%. Età media: 39.59 (9.14) anni	• Gruppo A (n = 42): LT4 1.6 μg/kg; • Gruppo B (n = 16): LT4 + LT3. • Gruppo C (n = 20): sani.	24 settimane	Funzione tiroidea: livelli di TSH, FT4, FT3. Analisi di sottogruppo sulla base del dosaggio di TSH: basso-normale (< 1.5 mU/L) e alto-normale ≥ 1.5 mU/L)
Fadeyev et al, 2010 (Russia)	Parallelo	36	Pazienti con ipotiroidismo primario non trattate. Donne: 100%. Età media: gruppo A 43 anni (34-46); gruppo B 40 anni (32-44)	• Gruppo A (n = 20): LT4 1.6 μg/kg; • Gruppo B (n = 16): LT4 + LT3.	24 settimane	Funzione tiroidea: livelli di TSH, fT4, T3, T4, osteocalcina. Profilo lipidico. Parametri ecocardiografici. Sintomi di ipotiroidismo misurati con una scala da 0 a 3 punti. Preferenza per il trattamento.
Rodriguez et al, 2005 (Stati Uniti)	*Cross-over*	27	Causa di ipotiroidismo: 77% ipotiroidismo autoimmune, 13%	LT4+LT3 *vs* LT4	6 settimane	Esito primario: astenia misurata con *Piper Fatigue Scale*.

			trattamento con radioiodio, 10% tiroidectomia. Donne: 83%. Età media: 47.5 (12.9) anni.			Sintomi depressivi, misurati con BDI-II e *General Health Questionnaire*-30 (GHQ-30). Sintomi di ipotiroidismo, misurati con VAS. Esiti cognitivi (memoria di lavoro), misurati con *Working Memory subtest* del WMS-III. Funzione tiroidea: FT4, T4, T3. Parametri ecocardiografici. Eventi avversi. Analisi di sottogruppo: punteggio basso (n = 13) e alto (n = 14) al *Piper Fatigue scale.*
Saravanan et al, 2005 (Regno Unito)	Parallelo	697	Pazienti con ipotiroidismo primario 71.6%. Cause non riportate. Donne: 83.78%. Età media: 57.34 (11.04) anni-	LT4+LT3 (n = 344) LT4 (n = 353)	12 mesi	Esiti valutati a 3 e 12 mesi. Esito primario: sintomi di ipotiroidismo misurati con GHQ-12, HADS e VAS. Funzione tiroidea: TSH, FT4, FT3, SHBG, TPOAb. Soddisfazione per il trattamento.
Sawka et al, 2007 (Stati Uniti)	Parallelo	40	Causa di ipotiroidismo: NR. Donne: 90%.	LT4+LT3 (n = 20)	15 settimane	Esiti misurati al basale le a 2, 4, 6, 9, 12 e 15 settimane.

			Età media: 47.25 (11.07) anni	LT4 (n = 20)		Sintomi depressivi, misurati con SCL-90, *Comprehensive Epidemiological Screens for Depression* (CES-D). Stato funzionale/Qualità della vita, misurato con il MOS. Funzione tiroidea: TSH, FT4, FT3.
Valizadeh et al, 2009 (Iran)	Parallelo	71	Causa di ipotiroidismo: autoimmune 76.65%, radioiodio 20.05%, tiroidectomia 3.3%. Donne: 80%. Età media: 39 anni.	LT4+LT3 *vs* LT4	16 settimane	Benessere psicologico valutato con *Goldberg's general Health Questionnaire* (GHQ-28). Funzione tiroidea: TSH, T4, T3. Profilo lipidico. Parametri ecocardiografici.
Confronto LT4 *vs* LT3*						
Bjerkreim 2022a, Bjerkreim 2022b (NCT03627611) (Norvegia)	*Cross-over*	69	Pazienti con sintomi residuali di ipotiroidismo anche se in trattamento con LT4 (durata media 10.6 ± 7.0 anni). Causa di ipotiroidismo: autoimmune 94.9%, post chirurgia 3.4%,	Fase 1 con terapia con LT3 o LT4 per 12 settimane, poi passaggio all'altro trattamento per	12 settimane	Funzione tiroidea: TSH, FT4, FT3, rT3. Profilo lipidico, SHBG, altri biomarcatori, forza muscolare. Sintomi di ipotiroidismo e qualità della vita misurati con ThyPRO, SF-36 and *Fatigue Questionnaire*.

			radioiodio 1.7%. Donne: 100%. Età media: 42.9 (9.7) anni.	altre 12 settimane.		Eventi avversi aspecifici e cardio-vascolari. Preferenze per il trattamento.
Celi et al, 2010 (NCT00106119) (Stati Uniti)	*Cross-over*	10	Pazienti tiroidectomizzati (per gozzo multi-nodulare, adenoma, carcinoma papillare, carcinoma midollare) di età ≥ 18 anni, BMI 20-30 kg/m^2 e terapia sostitutiva con dose giornaliera di LT4 ≥ 1.6 μg/kg. Età media: 51.3 (3.4) anni.	LT4 *vs* LT3	30 giorni	Funzione tiroidea: TSH, T3, FT3, T4, FT4.
Celi et al, 2011 (NCT00106119) (Stati Uniti)	*Cross-over*	14	Pazienti tiroidectomizzati (per gozzo multi-nodulare, adenoma follicolare, carcinoma papillare, carcinoma follicolare, carcinoma midollare, tiroidite di Hashimoto, malattia di Graves) di età ≥ 18 anni, BMI 20-30 kg/m^2 e terapia sostitutiva con dose giornaliera di LT4 ≥ 1.6 μg/kg.	LT4 *vs* LT3	6 settimane	Esiti fisiologici e antropometrici: peso, massa grassa, pressione sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, ecc … Esiti di laboratorio: colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, ecc, … Qualità della vita.

			Età media: 49.3 (8) anni.			
*per questo confronto sono stati inclusi RCT *cross-over* nella sintesi narrativa, per mancanza di RCT in parallelo e *cross-over* che riportavano i dati alla fase 1 precedente allo *switch.*						
Confronto LT4 *vs* DTE*						
Hoang et al, 2013 (Stati Uniti)	*Cross-over*	78	Pazienti trattate con LT4 da almeno 6 mesi. Causa di ipotiroidismo: autoimmune 50%, idiopatico 20%, radioiodio 14.29%, post chirurgico 11.43%, post radioterapia 4.28%. Età media: 46.22 (32.32) anni	DTE *vs* LT4	16 settimane	Riduzione dei sintomi di ipotiroidismo e qualità della vita misurati con TSQ e GHQ-12. Sintomi depressivi misurati con BDI. Funzione tiroidea: livelli di TSH, FT4, T4, SHBG. Esiti cognitivi misurati con WMS-IV. Altri esiti: peso, profilo lipidico (colesterolo totale, LDL e HDL).
Shakir et al, 2021 (Stati Uniti)	*Cross-over*	75	Causa di ipotiroidismo: autoimmune 61.3%, malattia di Graves 5.3%, post-tiroidectomia 21.3%, idiopatico 12.1%. Donne: 77.3%. Età media: 50 (*range* 29-65)	LT4+LT3 *vs* LT4 *vs* DTE	22 settimane	Riduzione dei sintomi di ipotiroidismo e qualità della vita misurati con TSQ e GHQ-12. Sintomi depressivi misurati con BDI. Funzione tiroidea: livelli di TSH, FT4, T4, SHBG. Altri esiti: peso, profilo lipidico (colesterolo totale, LDL e HDL). Eventi avversi.

						Aderenza al trattamento.

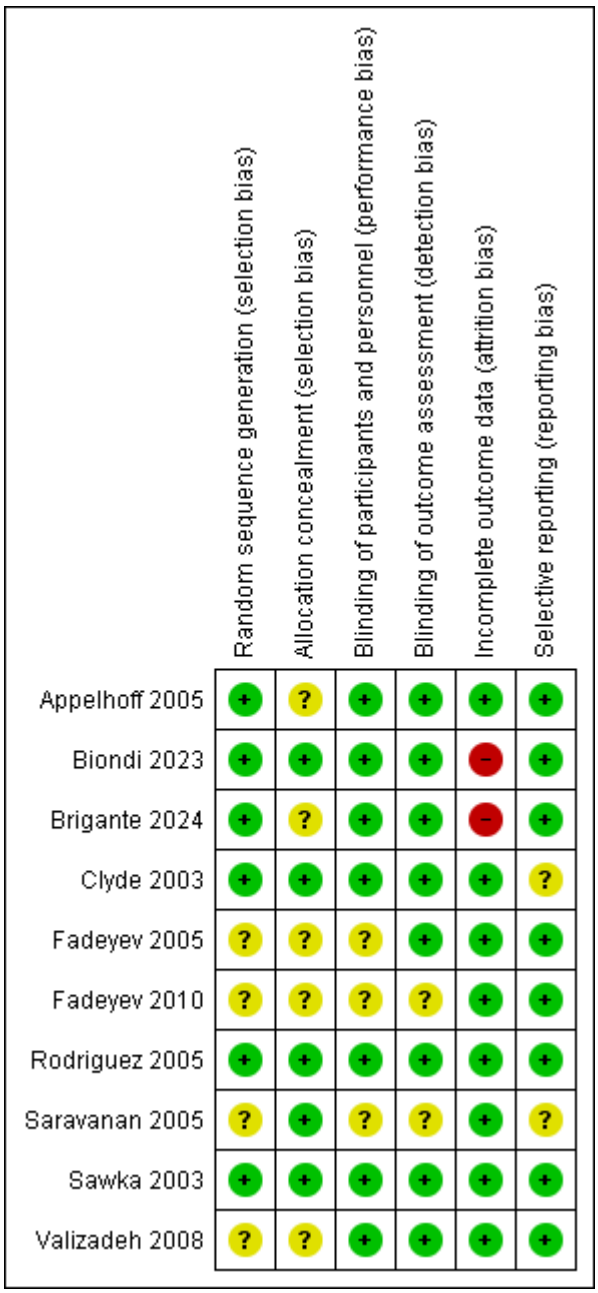
* Per questo confronto sono stati inclusi RCT *crossover* nella sintesi narrativa, per mancanza di RCT in parallelo e *cross-over* che riportavano i dati alla fase 1 precedente allo *switch.*

Legenda

BDI = *Beck Depression Inventory;* CVLT = *California Verbal Learning Test;* GHQ-12 = *QoL general health questionnaire-12;* GHQ-30 =*General Health Questionnaire-30;* MFI-20 =*Multidimensional Fatigue Inventory;* MOS = *Medical Outcomes Study;* Rand-36 = *Rand 36-item health survey;* RBMT = *Rivermead Behavioral Memory Test;* SF-36= *Short form 36;* TSQ = *thyroid symptom questionnaire;* VAS = *visual analogue scale;* WMS-IV = *Wechsler memory scale-version IV.*

Appendice 9 - Valutazione rischio di *bias* degli studi inclusi in meta-analisi

(Cochrane risk of bias assessment tool) per il confronto LT4 vs LT4+LT3



Appendice 10. *Forest plot* delle meta-analisi effettuate per esito

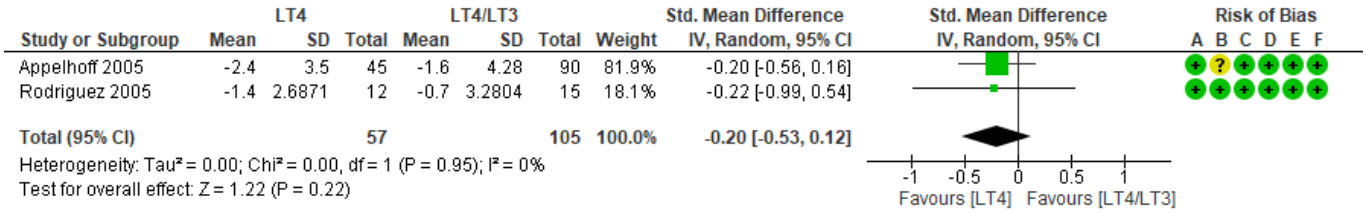
CONFRONTO LT4 vs LT4+LT3

Esiti di efficacia

1. Riduzione dei sintomi (valutazione esito: critico)

a. Fatica/astenia variazione dal basale, *Follow-up* 6-15 settimane.

(*Profile of Mood States* - Fatigue Subscale e *Piper Fatigue Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)

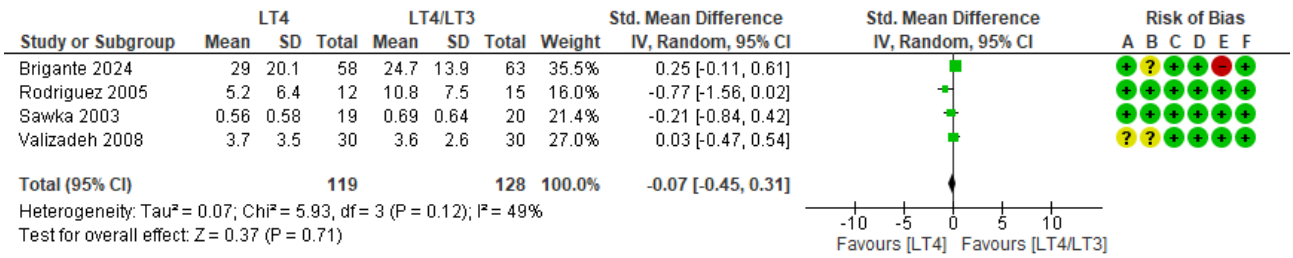


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

b. Depressione (sintomi depressivi) post-trattamento.

***Follow-up*: 6 settimane – 6 mesi**

(*Beck Depression Inventory* II, *The Symptom Check-List-90-Depression Subscale, General Health Questionnaire-28 Depression Subscale, ThyPRO-Depressivity*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)

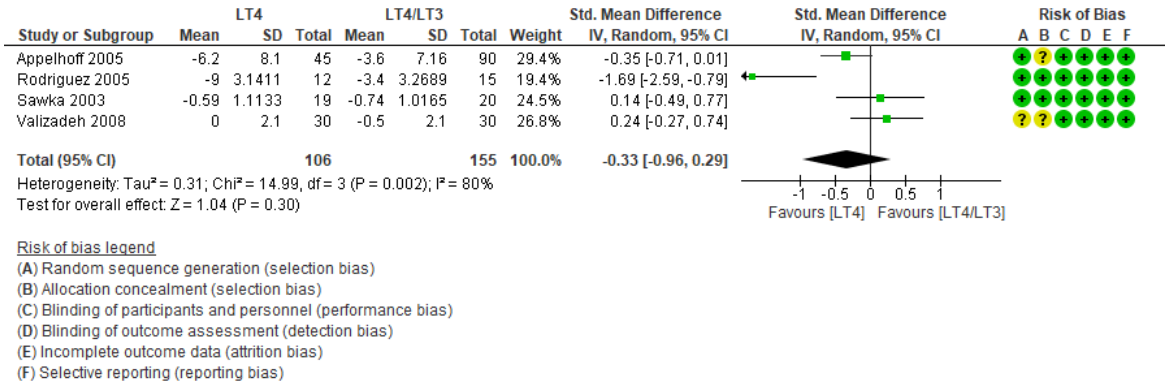


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

c. Depressione (sintomi depressivi) post-trattamento.

***Follow-up*: 6 settimane – 4 mesi**

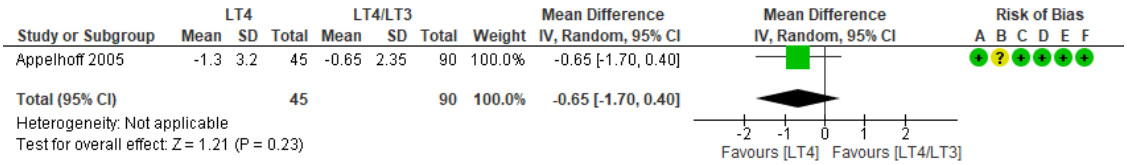
(*Beck Depression Inventory*, *The Symptom Check-List-90-Depression Subscale*, *General Health Questionnaire-28 Depression Subscale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)

d. Letargie – sonnolenza: variazione dal basale, *follow-up* 15 settimane

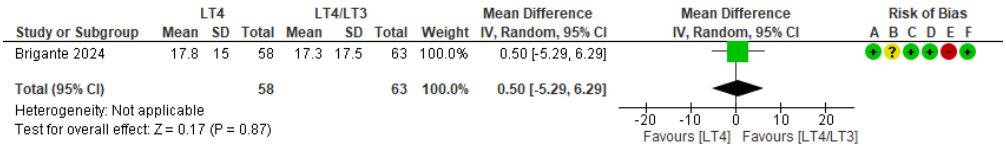
(The Symptom Check-List-90-Sleeping Subscale)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)

e. **Sintomi correlati all'ipotiroidismo (non risoluzione dei sintomi) post-trattamento,** *Follow-up* 6 settimane

(ThyPRO scale-Hypothyroid symptoms: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato*)*



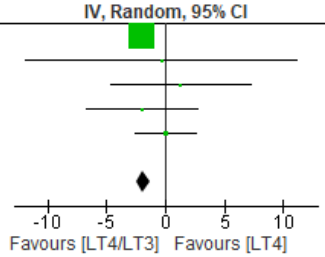
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)

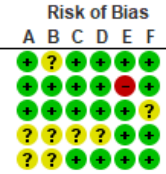
2. Riduzione dei segni (valutazione esito: critico)

a. Variazione frequenza cardiaca dal basale, *follow-up* 15 settimane – 12 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Appelhoff 2005	0	1.79	45	2.04	1.55	90	92.0%	-2.04 [-2.65, -1.43]
Biondi 2023	2.89	8	10	3.24	19.8499	14	0.3%	-0.35 [-11.87, 11.17]
Clyde 2003	-0.05	9	22	-1.3	11	22	1.0%	1.25 [-4.69, 7.19]
Fadeyev 2010	1.4	7.3343	20	3.4	6.98	16	1.6%	-2.00 [-6.69, 2.69]
Valizadeh 2008	1	4	30	1	6	30	5.2%	0.00 [-2.58, 2.58]
Total (95% CI)			**127**			**172**	**100.0%**	**-1.90 [-2.48, -1.31]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.43, df = 4 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.32 (P < 0.00001)



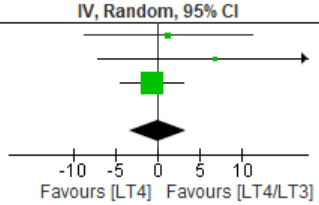


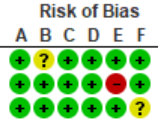
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

b. Variazione peso corporeo (kg) dal basale, *follow-up* 15 settimane – 12 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Appelhoff 2005	0.1	27.083	45	-1.16	29.5041	90	11.5%	1.26 [-8.73, 11.25]
Biondi 2023	0.39	15.0515	10	-6.41	19.9838	14	5.8%	6.80 [-7.22, 20.82]
Clyde 2003	-1.4	7.5	22	-0.7	4.8	22	82.7%	-0.70 [-4.42, 3.02]
Total (95% CI)			**77**			**126**	**100.0%**	**-0.04 [-3.42, 3.35]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.10, df = 2 (P = 0.58); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.98)





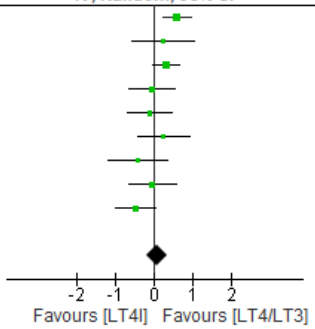
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

3. Raggiungimento dei valori ormonali normali (TSH, FT4 secondo età e comorbilità) (valutazione esito: critico)

a. TSH - valori medi post trattamento, *Follow-up* 6 settimane – 12 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Appelhoff 2005	0.91	0.32	45	0.48	0.86	90	16.0%	0.59 [0.22, 0.95]
Biondi 2023	2.12	1.97	10	1.56	2.38	14	7.1%	0.24 [-0.57, 1.06]
Brigante 2024	2.6	5.3	58	1.3	2.7	63	16.2%	0.31 [-0.05, 0.67]
Clyde 2003	2	1.8	22	2.1	1.7	22	10.6%	-0.06 [-0.65, 0.53]
Fadeyev 2005	1.65	1.69	42	1.83	1.79	16	10.9%	-0.10 [-0.68, 0.47]
Fadeyev 2010	2.43	1.99	20	1.93	1.87	16	9.3%	0.25 [-0.41, 0.91]
Rodriguez 2005	2.9	3.4	12	7.6	13.8	15	7.7%	-0.43 [-1.20, 0.34]
Sawka 2003	1.7	1.7	20	1.8	1.8	20	10.0%	-0.06 [-0.68, 0.56]
Valizadeh 2008	2	0.8	30	2.5	1.2	30	12.2%	-0.48 [-1.00, 0.03]
Total (95% CI)			**259**			**286**	**100.0%**	**0.07 [-0.19, 0.33]**

Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 16.11, df = 8 (P = 0.04); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)

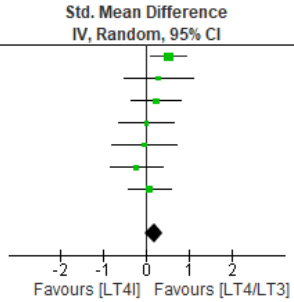


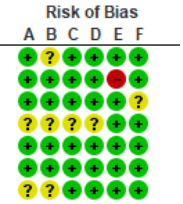
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

b. TSH - variazione dal basale, *follow-up* 6 settimane – 12 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
Appelhoff 2005	-0.11	1.5811	45	-0.86	1.2162	45	27.5%	0.53 [0.11, 0.95]
Biondi 2023	1.36	2.0564	10	0.67	2.5013	14	7.3%	0.29 [-0.53, 1.10]
Clyde 2003	-0.05	2.2	22	-0.6	2.4	22	13.8%	0.23 [-0.36, 0.83]
Fadeyev 2010	-39.94	483.7375	20	-43.27	540.024	16	11.3%	0.01 [-0.65, 0.66]
Rodriguez 2005	1.2	36.0544	12	5.8	139.4429	15	8.5%	-0.04 [-0.80, 0.72]
Sawka 2003	-0.5	2.4758	20	0.05	2.4284	20	12.6%	-0.22 [-0.84, 0.40]
Valizadeh 2008	-0.1	1.2	30	-0.2	1.1	30	19.0%	0.09 [-0.42, 0.59]
Total (95% CI)			**159**			**162**	**100.0%**	**0.18 [-0.04, 0.41]**

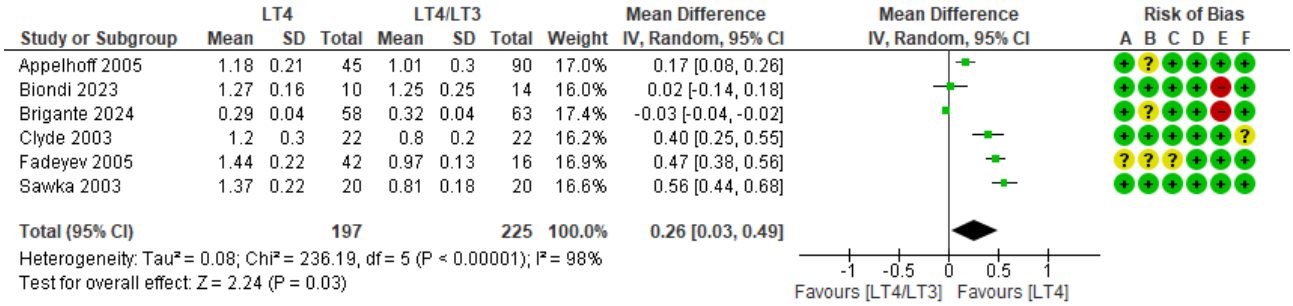
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.03, df = 6 (P = 0.54); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)





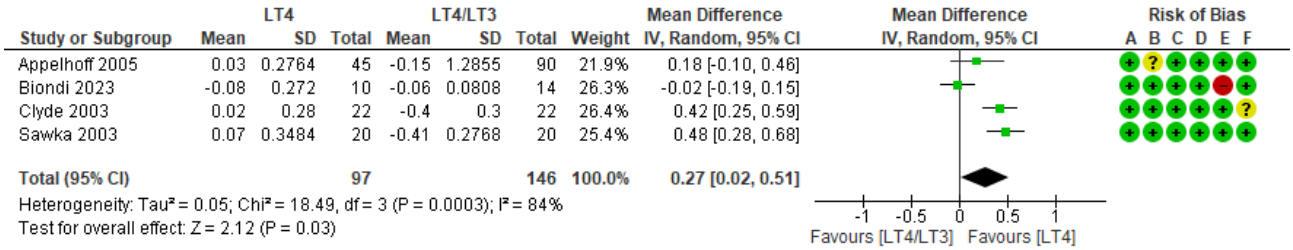
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

c. FT4 - valori medi post-trattamento, *Follow-up* 12 settimane – 12 mesi



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

d. FT4 - variazione dal basale, *follow-up* 12 settimane – 12 mesi

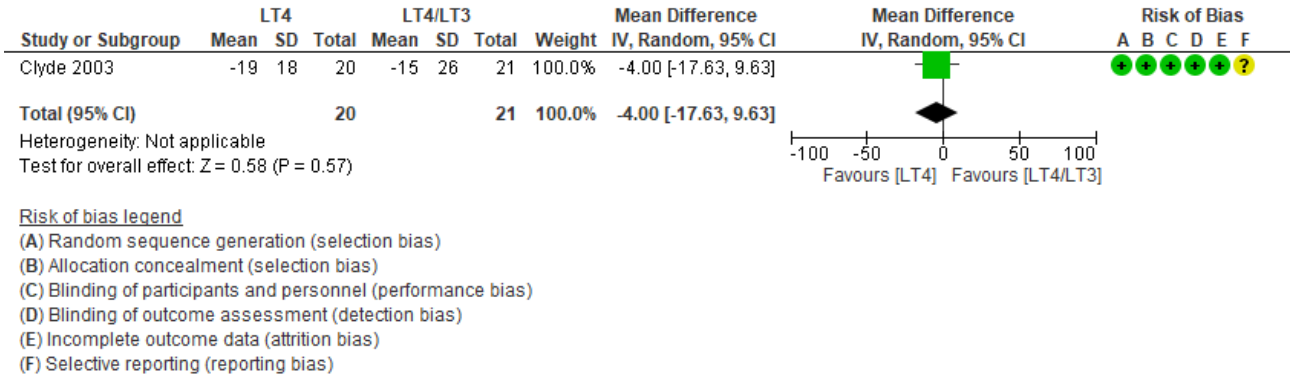


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

4. Qualità della vita (valutazione esito: critico)

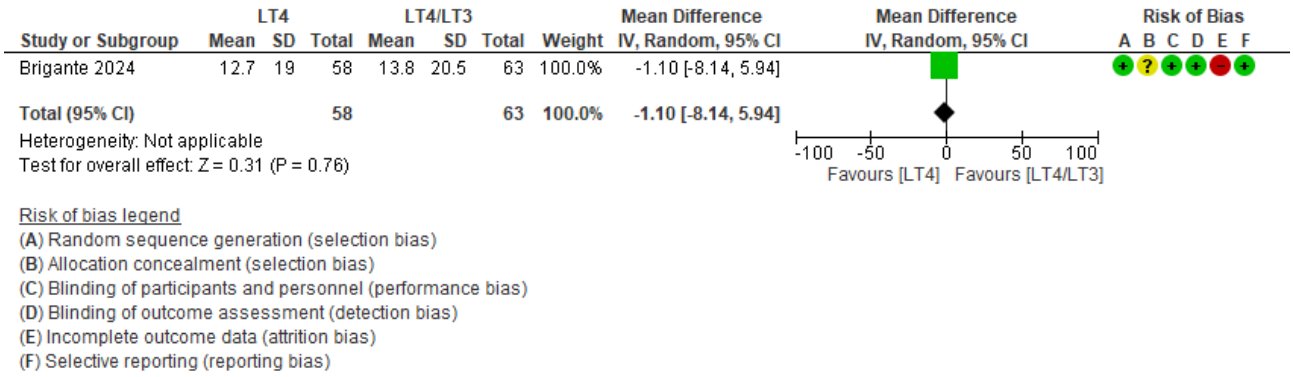
a. Variazione dal basale, *follow-up* 4 mesi

(*Hypothyroid Health Related Quality of Life Questionnaire*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)



b. Valori medi post-trattamento, *follow-up* 6 mesi

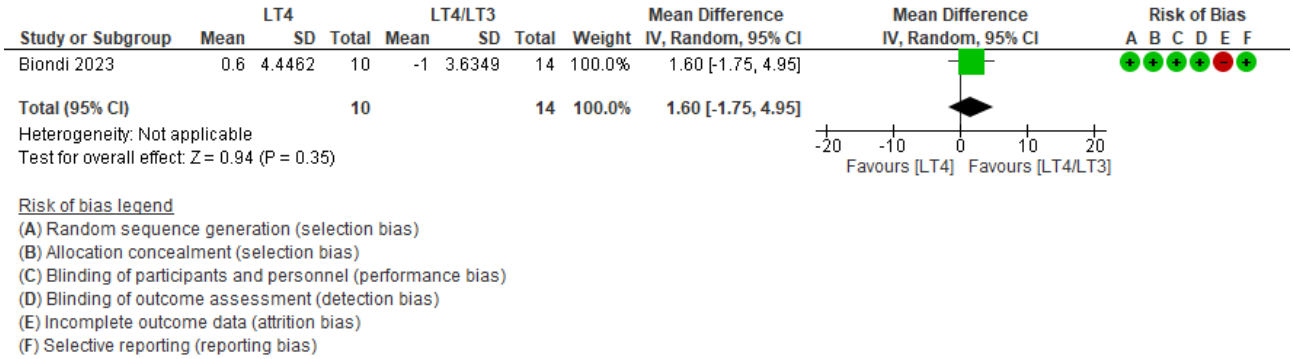
(*ThyPRO - Overall Impact*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)



5. Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica (valutazione esito: critico)

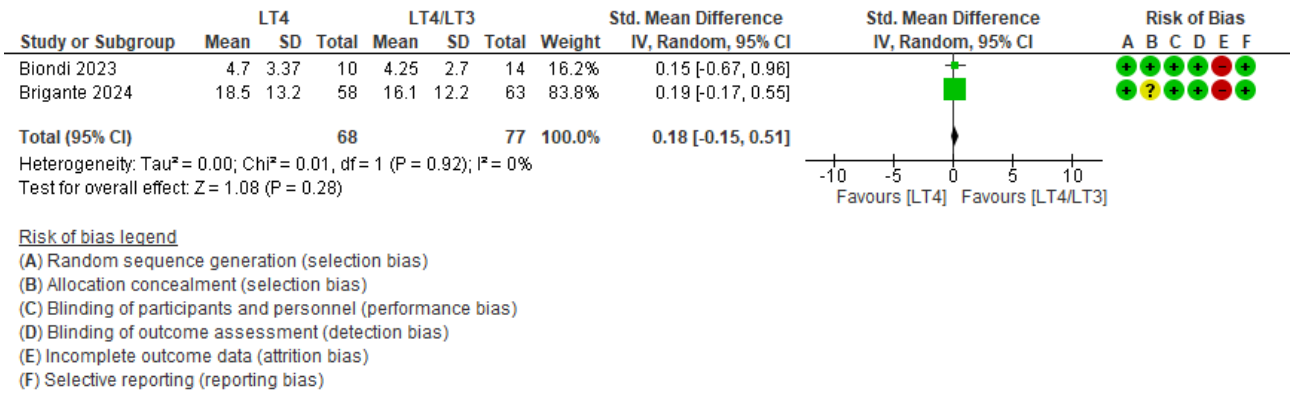
a. Variazione dal basale, *follow-up* 12 mesi

(*Hyperthyroid Symptom Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)



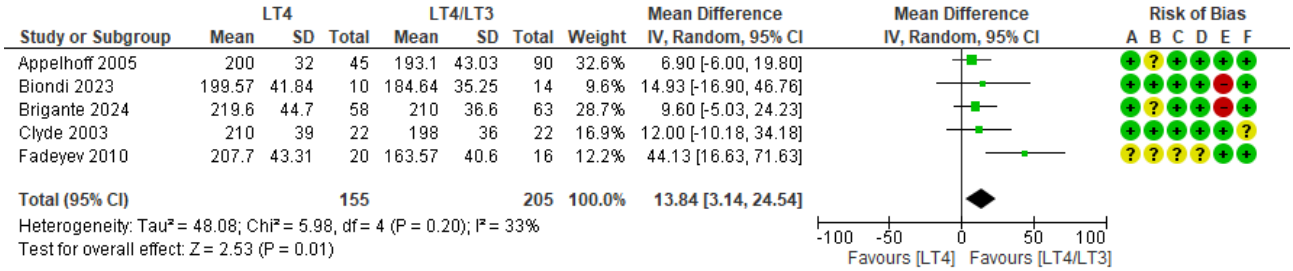
b. Valori medi post-trattamento, *follow-up* 6 - 12 mesi

(*ThyPRO - Hyperthyroid Symptom, Hyperthyroid Symptom Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)



6. Variazione del profilo lipidico (valutazione esito: importante)

a. Colesterolo totale - valori medi post trattamento, *follow-up* 15 settimane-12 mesi

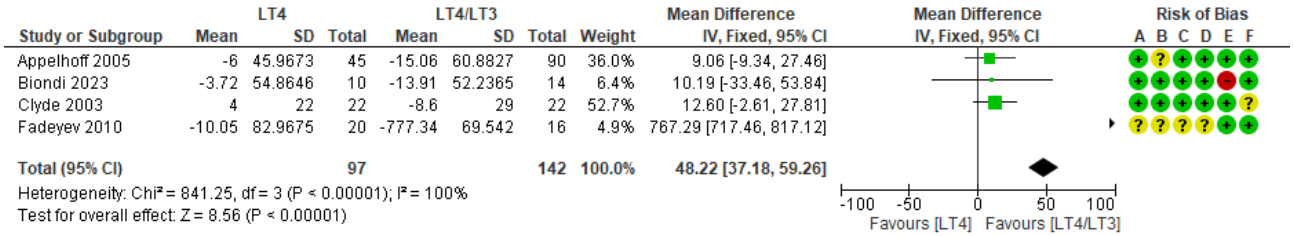


Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Appelhoff 2005	200	32	45	193.1	43.03	90	32.6%	6.90 [-6.00, 19.80]
Biondi 2023	199.57	41.84	10	184.64	35.25	14	9.6%	14.93 [-16.90, 46.76]
Brigante 2024	219.6	44.7	58	210	36.6	63	28.7%	9.60 [-5.03, 24.23]
Clyde 2003	210	39	22	198	36	22	16.9%	12.00 [-10.18, 34.18]
Fadeyev 2010	207.7	43.31	20	163.57	40.6	16	12.2%	44.13 [16.63, 71.63]
Total (95% CI)			**155**			**205**	**100.0%**	**13.84 [3.14, 24.54]**

Heterogeneity: Tau² = 48.08; Chi² = 5.98, df = 4 (P = 0.20); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

b. Colesterolo totale - variazione dal basale, *follow-up* 15 settimane-12 mesi

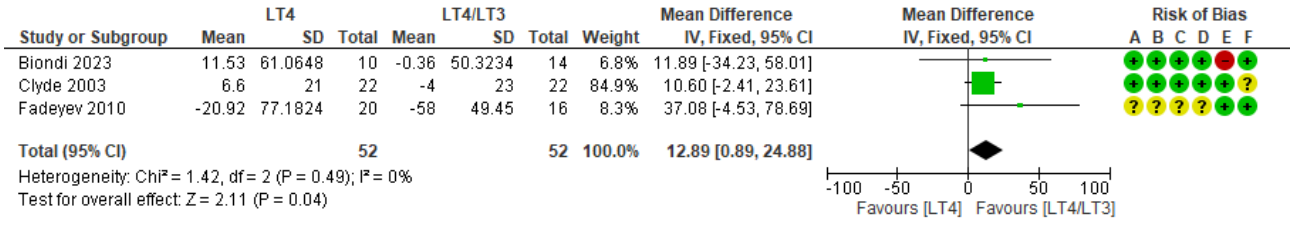


Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Appelhoff 2005	-6	45.9673	45	-15.06	60.8827	90	36.0%	9.06 [-9.34, 27.46]
Biondi 2023	-3.72	54.8646	10	-13.91	52.2365	14	6.4%	10.19 [-33.46, 53.84]
Clyde 2003	4	22	22	-8.6	29	22	52.7%	12.60 [-2.61, 27.81]
Fadeyev 2010	-10.05	82.9675	20	-777.34	69.542	16	4.9%	767.29 [717.46, 817.12]
Total (95% CI)			**97**			**142**	**100.0%**	**48.22 [37.18, 59.26]**

Heterogeneity: Chi² = 841.25, df = 3 (P < 0.00001); I² = 100%
Test for overall effect: Z = 8.56 (P < 0.00001)

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

c. LDL - variazione dal basale, *follow-up* 4 mesi-12 mesi



Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Biondi 2023	11.53	61.0648	10	-0.36	50.3234	14	6.8%	11.89 [-34.23, 58.01]
Clyde 2003	6.6	21	22	-4	23	22	84.9%	10.60 [-2.41, 23.61]
Fadeyev 2010	-20.92	77.1824	20	-58	49.45	16	8.3%	37.08 [-4.53, 78.69]
Total (95% CI)			**52**			**52**	**100.0%**	**12.89 [0.89, 24.88]**

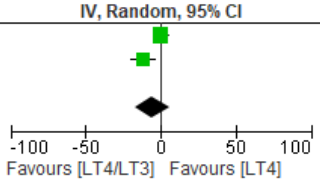
Heterogeneity: Chi² = 1.42, df = 2 (P = 0.49); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.04)

Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)

d. HDL - valori medi post-trattamento, *follow-up* 4 – 6 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Brigante 2024	54.8	14	58	54.9	14.4	63	53.5%	-0.10 [-5.16, 4.96]
Clyde 2003	46	13	22	58	14	22	46.5%	-12.00 [-19.98, -4.02]
Total (95% CI)			**80**			**85**	**100.0%**	**-5.63 [-17.27, 6.00]**

Heterogeneity: Tau² = 59.17; Chi² = 6.09, df = 1 (P = 0.01); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)

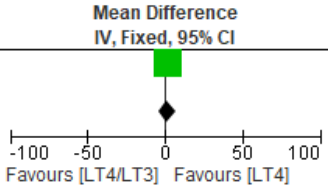


Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)

e. HDL - variazione dal basale, *follow-up* 4 mesi

Study or Subgroup	LT4 Mean	LT4 SD	LT4 Total	LT4/LT3 Mean	LT4/LT3 SD	LT4/LT3 Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Clyde 2003	-1.3	8	22	-2.7	10	22	100.0%	1.40 [-3.95, 6.75]
Total (95% CI)			**22**			**22**	**100.0%**	**1.40 [-3.95, 6.75]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**D**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**E**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**F**) Selective reporting (reporting bias)

Appendice 11 - Tabelle di evidenza GRADE

Confronto LT4 *vs* LT4+LT3

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Riduzione dei sintomi: fatica/astenia - variazione dal basale; *Follow-up*: 6-15 settimane (*Profile of Mood States- Fatigue Subscale e Piper Fatigue Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
2[1,2]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	molto serio[a]	nessuno	57	105	-	SMD **-0.2** (da -0.53 a +0.12)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Riduzione dei sintomi: depressione (sintomi depressivi) post-trattamento; *Follow-up*: 6 settimane – 6 mesi (*Beck Depression Inventory* II, *The Symptom Check-List*-90-*Depression Subscale*, *General Health Questionnaire*-28, *Depression Subscale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
4[1,3,4,5]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	119	128	-	**SMD -0.07 (**da -0.45 a +0.31)	⊕⊕⊕◯ Moderata	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Riduzione dei sintomi: depressione (sintomi depressivi) variazione dal basale; *follow-up*: 6 settimane – 4 mesi (*Beck Depression Inventory* II, *The Symptom Check-List-90-Depression Subscale*, *General Health Questionnaire-28 Depression Subscale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
4[1,2,3,4]	studi randomizzati	non importante	molto serio[c]	non importante	serio[b]	nessuno	106	155	-	**SMD -0.33** (da -0.96 a +0.29)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critica
Riduzione dei sintomi: letargie (sonnolenza) variazione dal basale; *follow-up*: 15 settimane *(The Symptom Check-List-90-Sleeping Subscale)*												
1[2]	studi randomizzati	non importante[d]	non importante[d]	non importante	molto serio[a]	nessuno	45	90	-	**MD -0.65** (da -1.7 a +0.4)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Riduzione dei sintomi: sintomi correlati all'ipotiroidismo post-trattamento; *Follow-up*: 6 settimane (*ThyPRO-Hypothyroid symptoms*: punteggi più bassi = miglior stato)												
1[5]	studi randomizzati	serio[e]	non importante[d]	non importante	molto serio[a]	nessuno	58	63	-	**MD +0.5** (da -5.29 a +6.29)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Critica
Riduzione dei segni: variazione frequenza cardiaca dal basale; *follow-up*: 15 settimane - 12 mesi												
5[2,3,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[f]	nessuno	127	172	-	**MD -1.58** (da -3.7 a +0.54)	⊕⊕⊕◯ Moderata	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	LT4	LT4+ LT3	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Riduzione dei segni: variazione peso (kg) dal basale; *follow-up*: 15 settimane – 12 mesi												
3[2,6,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	77	126	-	**MD -0.04** (da -3.42 a +3.35)	⊕⊕⊕◯ Moderata	Critica
Raggiungimento dei valori ormonali normali: variazione TSH post-trattamento. *Follow-up*: 6 settimane - 12 mesi												
9[1,2,3,4,5,6,7,8,9]	studi randomizzati	non importante	serio[g]	non importante	serio[f]	nessuno	259	286	-	**SMD** +**0.07** (da -0.199 a +0.33)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Raggiungimento dei valori ormonali normali: variazione TSH dal basale. *Follow-up:* 6 settimane - 12 mesi												
7[1,2,3,4,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	159	162	-	**SMD** +**0.18** (da -0.04 a +0.41)	⊕⊕⊕◯ Moderata	Critica
Raggiungimento dei valori ormonali normali: FT4 valori medi post-trattamento. *Follow-up*: 12 settimane - 12 mesi												
6[2,4,5,6,8,9]	studi randomizzati	non importante	molto serio[h]	non importante	non importante	nessuno	197	225	-	**MD** +**0.26** (0.03-0.49)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Raggiungimento dei valori ormonali normali: variazione FT4 dal basale. *Follow-up:* 12 settimane - 12 mesi												
4[2,4,6,8]	studi randomizzati	non importante	molto serio[i]	non importante	non importante	nessuno	97	146	-	**MD +0.27** (0.02-0.51)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica
Qualità della vita - variazione dal basale. *Follow-up*: 4 mesi (*Hypothyroid Health Related Quality of Life Questionnaire*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
1[8]	studi randomizzati	non importante	non importante[d]	non importante	molto serio[a]	nessuno	20	21	-	**MD -4** (da -17.63 a +9.63)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Qualità della vita - valori medi post-trattamento. F*ollow-up*: 6 mesi (*ThyPRO overall*)												
1[5]	studi randomizzati	serio[e]	non importante[d]	non importante	serio[b]	nessuno	58	63	-	**MD -1.1** (da -8.14 a +5.94)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica
Complicanze del trattamento ed effetti collaterali: tireotossicosi subclinica/clinica - variazione dal basale. *Follow-up*: 12 mesi (*Hyperthyroid Symptom Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
1[7]	studi randomizzati	non importante	non importante[d]	non importante	molto serio[a]	nessuno	10	14	-	**MD +0.16** (da -0.75 a +4.95)	⊕⊕◯◯ Bassa	Critica

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Complicanze del trattamento ed effetti collaterali - valori medi post-trattamento. *Follow-up*: intervallo da 6 mesi a 12 mesi (*ThyPRO-Hyperthyroid Symptoms e Hyperthyroid Symptom Scale*: punteggi più bassi corrispondono a miglior stato)												
2[5,6]	studi randomizzati	serio[j]	non importante	non importante	serio[b]	nessuno	68	77	-	**SMD** +**0.18** (da -0.15 a +0.51)	⨁⨁◯◯ Bassa	Critica
Variazione profilo lipidico: colesterolo totale - valori medi post trattamento. *Follow-up*: 15 settimane-12 mesi												
5[2,5,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[k]	nessuno	155	205	-	**MD** +**13.84** (3.14-24.54)	⨁⨁⨁◯ Moderata	Importante

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	LT4	LT4+ LT3	Relativo (IC 95%)	Assoluto (IC 95%)		
Variazione profilo lipidico: colesterolo totale - variazione dal basale. *Follow-up*: 15 settimane-12 mesi												
4[2,6,7,8]	studi randomizzati	non importante	molto serio[l]	non importante	serio[k]	nessuno	97	142	-	**MD** +**48.22** (37.18-59.26)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Importante
Variazione profilo lipidico: LDL - variazione dal basale. *Follow-up*: 4 mesi-12 mesi												
3[6,7,8]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[k]	nessuno	52	52	-	**MD** +**12.89** (0.89-24.88)	⊕⊕⊕◯ Moderata	Importante

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
№ degli studi	**Disegno dello studio**	**Rischio di distorsione**	**Mancanza di riproducibilità dei risultati**	**Mancanza di generalizzabilità**	**Imprecisione**	**Ulteriori considerazioni**	**LT4**	**LT4+ LT3**	**Relativo (IC 95%)**	**Assoluto (IC 95%)**		
Variazione profilo lipidico: HDL - valori medi post-trattamento. *Follow-up*: 4 mesi.												
2[5,8]	studi randomizzati	non importante	molto serio[m]	non importante	molto serio[n]	nessuno	80	85	-	**MD -5.63** (da -17.27 a +6)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Importante
Variazione profilo lipidico: HDL - variazione dal basale. *Follow-up*: 4 mesi.												
1[8]	studi randomizzati	non importante	non importante[d]	non importante	molto serio[o]	nessuno	22	22	-	**MD +1.4** (da -3.95 a +6.75)	⊕◯◯◯ Molto bassa	Importante

MD: *Mean difference*; **RR:** *Risk ratio*; **SMD:** *Standardised mean difference*

Spiegazioni

a. Abbassato di 2 livelli per imprecisione, per numero di partecipanti molto basso e ampi intervalli di confidenza (comprendono la linea del non effetto).

b. Abbassato di 1 livello per imprecisione, per basso numero di partecipanti e ampi intervalli di confidenza (che includono la linea del non effetto),

[c] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2 = 80%.

[d] Non applicabile poichè è incluso 1 solo studio nell'analisi.

[e] Abbassato di 1 livello perché lo studio presenta un alto rischio di *attrition bias*.

[f] Abbassato di 1 livello per moderata eterogeneità. I^2 = 50%.

[g] Abbassato di 1 livello per ampi intervalli di confidenza (che includono la linea del non effetto).

[h] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2 = 98%.

[i] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2 = 84%.

[j] Abbassato di 1 livello per alto rischio di *attrition bias* in entrambi gli studi.

[k] Abbassato di 1 livello per basso numero di partecipanti (n < 400).

[l] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2 = 100% (per presenza studio Fadeyev 2005).

[m] Abbassato di 2 livelli per elevata eterogeneità: I^2 = 84%.

[n] Abbassato di 2 livelli per imprecisione per numero di partecipanti basso e intervalli di confidenza molto ampi e che comprendono la linea del non effetto.

[o] Abbassato di 2 livelli per imprecisione, per numero di partecipanti molto basso e intervalli di confidenza molto ampi che comprendono la linea del non effetto.

Bibliografia

1. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1: 5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. Endocr Pract 2005, 11: 223-33. DOI: 10.4158/EP.11.4.223.
2. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 2666-

2674. DOI: 10.1210/jc.2004-2111.

3. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. Endocr Res 2009, 34: 80-9. DOI: 10.1080/07435800903156340.
4. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003, 88: 4551-5. DOI: 10.1210/jc.2003-030139.
5. Brigante G, Santi D, Boselli G, Margiotta G, Corleto R, Monzani ML, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial on levothyroxine and liothyronine combination therapy in totally thyroidectomized subjects: the LEVOLIO study. Eur J Endocrinol 2024, 190: 12-22. DOI: 10.1093/ejendo/lvad172.
6. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. JAMA 2003, 290: 2952-2958. DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.
7. Biondi B, Pucci M, Pontieri G, Formisano P, Esposito R. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardio-metabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low risk thyroid cancer patients. Thyroid 2023, 33: 1402-13. DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
8. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. Hormones 2010, 9: 245-252. DOI: 10.14310/horm.2002.1274.
9. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. Hormones (Athens) 2005, 4: 101-107. PMID: 16613812.

Appendice 12. *Report* di valutazione economica

12.1. Metodi

12.1.1. Revisione della letteratura

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura, al fine di individuare gli studi che avessero come oggetto analisi economiche relative al consumo di risorse, in termini di ricorso a visite specialistiche, esami di laboratorio e prescrizioni di farmaci per la gestione del paziente affetto da Ipotiroidismo Primario, nonché studi riguardanti analisi di costo-efficacia sulla medesima categoria di farmaci.

La revisione è stata condotta interrogando i seguenti *database*:

- *Cochrane Library;*
- *MEDLINE;*
- *EMBASE;*
- *Web of Science.*

I dati estratti dagli studi individuati sono stati utilizzati per informare un'analisi economica per la stima delle risorse mediamente assorbite su base annuale per un paziente affetto da ipotiroidismo primario.

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 ipotiroidismo primario mediante gestione farmacologica con i seguenti principi attivi:

- Levotiroxina (LT4);
- Liotironina (LT3);
- Estratti tiroidei,

è stato predisposto un questionario che informasse su una serie di *driver* specifici, tra cui:

- numero e tipologia di esami diagnostici e visite specialistiche che vengono erogate, su base annuale, per l'inquadramento iniziale del paziente sottoposto a terapia farmacologica;
- **posologia** media utilizzata per la gestione farmacologica dei pazienti mediante ricorso ai principi attivi oggetto di analisi, nonché la **frequenza** di somministrazione;
- numero e tipologia di interventi per la **gestione della patologia**;
- numero e tipologia di **professionisti sanitari** che intervengono per la somministrazione della terapia, nonché la tempistica media di somministrazione.

Inoltre, 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 informare 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 dell'SSN, l'analisi ha preso in considerazione anche quello della collettività: tale prospettiva giustifica l'indagine sul supporto dato dai *care-giver*/familiari all'erogazione degli interventi di cui si è indagato l'impatto sulle risorse assorbite.

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 quattro macro-categorie di assorbimento risorse legate all’erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi diretti di inquadramento iniziale del paziente;
- 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 paziente e del *care-giver* per il tempo destinato all’erogazione della terapia e all’esecuzione dei controlli.

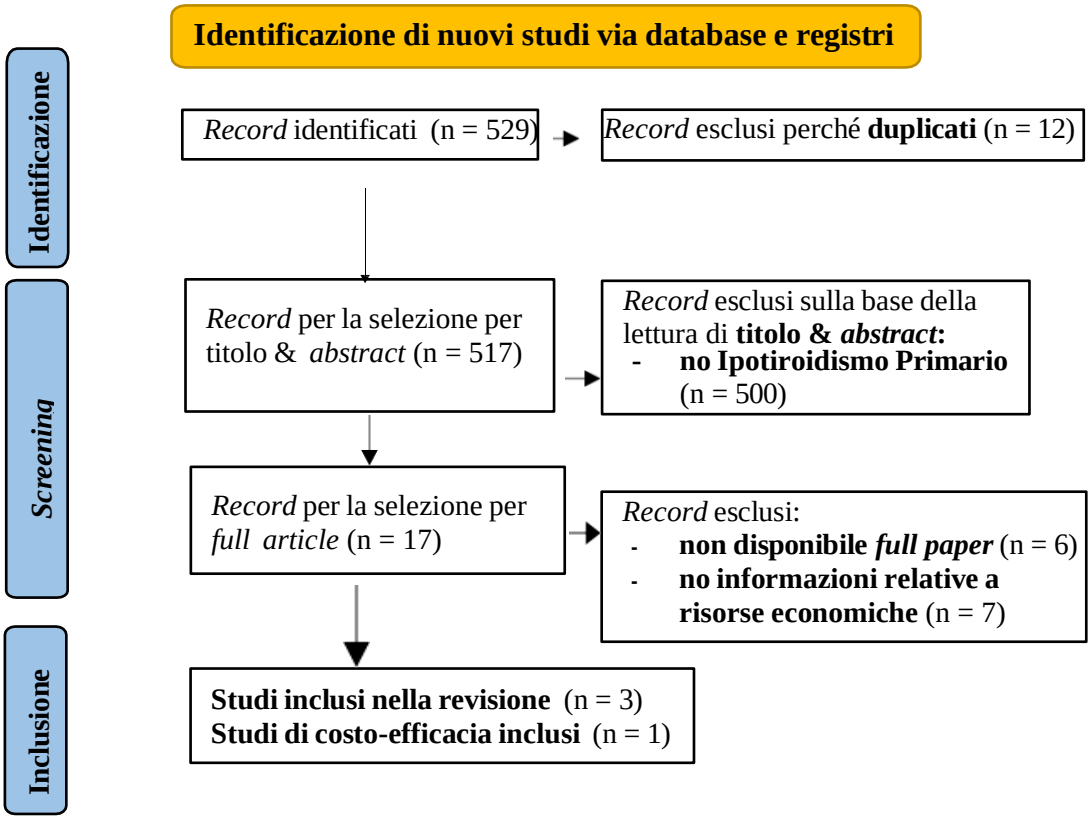
I risultati sono, dunque espressi in termini di costo pieno annuale di gestione del paziente con quadro clinico *standard*, casi difficili e combinazione di terapie alternative.

12.2. Risultati

12.2.1. Revisione della letteratura

La revisione della letteratura ha l'obiettivo di identificare e sintetizzare le evidenze disponibili nella letteratura scientifica. Attraverso la strategia di ricerca adottata, sono stati identificati 529 studi. Dodici studi sono stati eliminati in quanto duplicati. Dei 517 studi rimanenti, 500 sono stati esclusi in base al titolo e all'*abstract*, poiché non pertinenti alla patologia oggetto della LG. In seguito, è stata condotta una seconda fase di *screening* tramite la revisione dei testi integrali. Dei 17 articoli rimanenti, 6 sono stati esclusi poiché il testo completo non era disponibile o si trattava di *abstract* di conferenze. Inoltre, 7 articoli non contenevano informazioni economiche pertinenti. Complessivamente, sono stati inclusi 3 articoli nella revisione per analizzare il carico economico della patologia [2–4]. È stato individuato solo uno studio di costo-efficacia [5].

Figura 1 – *Revisione di letteratura: selezione degli studi*



12.2.2. Evidenze epidemiologiche

Secondo le stime di prevalenza europee, l'ipotiroidismo colpisce fino al 5% della popolazione [6]. Oltre il 99% dei pazienti affetti soffre di ipotiroidismo primario [7].

L'ipotiroidismo è associato a morbilità significativa, per gli effetti che determina non solo a livello endocrino-metabolico, ma anche cardio-vascolare, riproduttivo, neurologico, gastro-intestinale, ecc [3]. Inoltre, l'ipotiroidismo si verifica spesso in concomitanza con e può avere un impatto su una serie di disturbi psichiatrici, tra cui schizofrenia, stati maniacali, disturbo bipolare, ansia e depressione [3].

Sebbene il trattamento dell'ipotiroidismo sia meno costoso rispetto ad altre patologie croniche, come il diabete o l'asma, può essere associato a costi significativi, data l'ampia diffusione della malattia e la morbilità correlata [8]. L'ipotiroidismo, infatti, specie se non adeguatamente compensato, ha anche costi economici e sociali relativi all'influenza che può avere su insorgenza e progressione di altre

patologie/comorbilità (ad esempio, aterosclerosi e malattie cardio-vascolari, scompenso cardiaco e relativa progressione/ospedalizzazione), con relativi costi di degenza, terapie farmacologiche, ecc). La valutazione di tali costi, peraltro complessa, non rientra, tuttavia, negli scopi della presente trattazione, che verte essenzialmente sui costi relativi a diagnosi, terapia sostitutiva e *follow-up* dell'ipotiroidismo.

12.2.3. Carico economico della patologia

Secondo lo studio americano condotto da Hepp et al. nel 2021 [3], i costi associati all'ipotiroidismo, calcolati su un'intera coorte di pazienti affetti da questa condizione (N = 834 713), variavano da $ 460 a $ 2555 per paziente all'anno. Nel confronto tra un gruppo di pazienti con ipotiroidismo e un gruppo di controllo, veniva riportato che i costi relativi a visite ambulatoriali, ricoveri ospedalieri, pronto soccorso, farmaci da prescrizione e analisi di laboratorio erano significativamente più elevati per i pazienti con ipotiroidismo rispetto ai controlli eutiroidei. Inoltre, i costi medi totali stimati erano notevolmente più alti per i pazienti con ipotiroidismo rispetto ai controlli ($ 15 737 contro $ 8809, $p < 0.0001$). Considerando la prevalenza dell'ipotiroidismo negli Stati Uniti, questi numeri evidenziano un notevole carico economico, che varia tra $ 384 e $ 2100 milioni all'anno.

Stedman et al. (2020) [4] hanno analizzato le tendenze dei costi dei pazienti con ipotiroidismo primario nel contesto del Regno Unito (Inghilterra e Galles). I costi annuali totali dei farmaci per l'ipotiroidismo in Inghilterra e Galles sono aumentati da £ 60.8 milioni a £ 129.8 milioni nel periodo 2015-2016, per poi ridursi a £ 88.4 milioni nel periodo 2019-2020.

Le prescrizioni di levotiroxina sono cresciute a un tasso superiore rispetto alla crescita della popolazione, con un aumento dello 0.7% all'anno in Inghilterra e dell'1.1% in Galles. In Inghilterra, il costo medio della liotironina era £ 2386 per paziente all'anno, che equivalevano a 50 volte il costo della levotiroxina (£ 48 per paziente all'anno). In Galles il costo medio della liotironina era di £ 2729 per paziente all'anno, ovvero circa 57 volte il costo della levotiroxina (£ 53 per paziente all'anno).

Lo studio condotto da Ernst et al. nel 2017 [2] ha confrontato i costi dei pazienti con un dosaggio costante di levotiroxina rispetto a quelli che hanno subito multipli aggiustamenti della dose (da 1 a > 3) durante un periodo di 24 mesi. I risultati indicano che i pazienti che necessitano di aggiustamenti della dose consumano

più risorse sanitarie, con conseguenti costi più elevati rispetto a quelli con un dosaggio costante. Analizzando i costi diretti, il gruppo senza aggiustamento della dose aveva un costo medio di $ 2182 (compreso tra $ 1955 e $ 2408), mentre i gruppi con almeno un aggiustamento della dose avevano un costo medio di $ 4372 (compreso tra $ 3520 e $ 5223), evidenziando un aumento complessivo significativo del 100.4%.

L'utilizzo complessivo stimato delle risorse per paziente, includendo costi diretti e indiretti, era più elevato nel gruppo con aggiustamento della dose ($ 5824) rispetto a quelli senza aggiustamento della dose ($ 3166) nel periodo di studio di 24 mesi. Le principali voci di costo tra i due gruppi includono spese per visite ambulatoriali, esami di laboratorio, visite e ricoveri al pronto soccorso, e perdita di produttività.

I costi complessivi delle cure erano più elevati per i soggetti che necessitavano di tre o più aggiustamenti della dose (€ 8220), evidenziando un aumento del 160% nei costi totali per paziente rispetto a quelli che non richiedevano aggiustamenti della dose durante il periodo di studio di 24 mesi ($ 8220 contro $ 3166, $p < 0.05$).

12.2.4. Costo-efficacia dei trattamenti

Dalla revisione emerge un unico studio di costo-efficacia [5] che confronta la terapia combinata di liotironina e levotiroxina con la sola levotiroxina per il trattamento di sintomi persistenti di ipotiroidismo. Le utilità sanitarie sono state ottenute da una *survey* su pazienti ipotiroidei, nonché una seconda *survey* su endocrinologi e medici di base, che hanno anche fornito stime sull'uso delle risorse sanitarie da parte dei pazienti. I costi unitari dell'assistenza del Sistema Sanitario Nazionale inglese (NHS) sono stati ottenuti dalla linea guida NICE e da fonti *standard*, basate sui costi dell'anno 2018/2019, espressi in sterline britanniche (£). La prospettiva adottata è stata quella NHS, con un orizzonte temporale di 10 anni. I risultati dello studio evidenziano un incremento di utilità di 1.083 (IC 95% da -0.11 a +5.32) e un costo incrementale di £ 11 892.25 (IC 95% da -£ 878 a +£ 28 939). L'analisi di sensibilità probabilistica indica che le probabilità che la terapia combinata di liotironina + levotiroxina sia costo-efficace per una *Willingness to Pay* (disponibilità a pagare) di £ 20 000 e £ 30 000 per *quality-adjusted life year* (QALY) sono rispettivamente di 0.557 e 0.642. La probabilità che la terapia sia *cost-saving* è dello 0.060, mentre la probabilità di generare

un aumento dei QALY è dello 0.939.

Il valore della riduzione dell'incertezza sull'efficacia del trattamento è stimato in £ 3.64 milioni all'anno nel Regno Unito. Sebbene la terapia combinata di liotironina + levotiroxina possa rappresentare un'opzione terapeutica economicamente vantaggiosa per i pazienti che continuano a manifestare sintomi con la sola levotiroxina, risultano necessari ulteriori studi clinici per confermarne l'efficacia clinica. La probabilità che la terapia combinata di liotironina + levotiroxina sia conveniente a questa soglia è del 55.7%, indicando una certa incertezza derivante dall'uso continuo, ma potenzialmente comportando un beneficio netto positivo per la salute dei pazienti.

12.2.5. Costi sociali

Lo studio condotto da Hepp et al. nel 2021 [3] ha esaminato anche i costi indiretti associati all'ipotiroidismo primario, in particolare quelli legati alla produttività. I pazienti affetti da ipotiroidismo presentavano costi sociali più elevati rispetto ai controlli. Rispetto ai controlli eutiroidei, l'analisi ha stimato un costo annuale aggiuntivo di $ 171 dovuto all'assenteismo, oltre a una maggiore incidenza di disabilità a lungo termine e costi più elevati associati alla disabilità a breve termine per i pazienti con ipotiroidismo. Tuttavia, l'ipotiroidismo era associato a costi di indennizzo per i lavoratori significativamente più bassi.

Lo studio condotto da Ernst et al. nel 2017 [2] ha analizzato anche l'impatto degli aggiustamenti del dosaggio della levotiroxina sulle perdite di produttività. Si è osservato che l'aumento degli aggiustamenti della dose contribuisce all'aumento dei costi indiretti, come il tempo perso e i salari non percepiti, con una stima della produttività totale persa. I pazienti con frequenti aggiustamenti della dose presentavano un costo totale maggiore di perdita di produttività, specialmente quando si considerano le visite in pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri. I pazienti che hanno subito un aggiustamento della dose hanno registrato un aumento del 40.3% del costo della perdita di produttività rispetto ai pazienti che non hanno subito aggiustamenti di dose ($ 1381 contro $ 984). Inoltre, i pazienti con uno o più aggiustamenti della dose hanno avuto un aumento del costo della perdita di produttività pari a $ 469 per paziente, rispetto ai pazienti senza aggiustamenti della dose. La perdita di produttività è stata più elevata tra i pazienti con tre o più aggiustamenti della dose di levotiroxina, con un incremento dell'86.4% nei costi di perdita di produttività rispetto ai pazienti che non

avevano subito alcun aggiustamento della dose.

12.2.6. Analisi economica

12.2.6.1. *Driver* di costo

12.2.6.1.1. *Follow-up*, struttura, esami diagnostici e interventi

L'individuazione delle procedure a cui il paziente si sottopone per la gestione dell'Ipotiroidismo Primario è avvenuta tramite la somministrazione di una *survey* al *panel* di esperti della presente LG. In tabella 1 sono riportate le tariffe, estrapolate dal Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali [9] relative alle visite e agli esami diagnostici eseguiti durante il percorso diagnostico-terapeutico.

Tabella 1

Tariffe per esami, visite, interventi, *follow-up* [9]

Codice	Voce di spesa	Costo unitario
89.7A.8	Prima visita specialistica (endocrinologica)	€ 22.00
89.01.8	Visita endocrinologica di controllo	€ 16.20
90.04.5	Alanina-Aminotransferasi (AST)	€ 1.00
90.05.1	Albumina	€ 0.90
	Altri anticorpi	€ 26.26
90.53.D	Anticorpi anti-trans-glutaminasi (IgG, IgA) *per ciascuna determinazione*	€ 7.65
90.48.1	Anticorpi anti-cellule parietali gastriche (PCA)	€ 5.40
90.53.1	Anticorpi anti-ovaio	€ 29.10
90.54.3	Anticorpi anti-surrene	€ 19.70
90.54.4	Anticorpi anti-tireoglobulina (AbTG)	€ 3.50
90.51.4	Anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO)	€ 3.95
90.09.2	Aspartato-Aminotransferasi (AST)	€ 1.05
90.11.4	Calcio totale	€ 0.95

90.11.5	Calcitonina	€ 6.05
90.14.1	Colesterolo HDL	€ 1.40
90.14.3	Colesterolo totale	€ 1.05
90.15.2	Corticotropina (ACTH)	€ 7.20
90.15.3	Cortisolo	€ 4.45
90.15.4	Creatina-chinasi (CPK o CK)	€ 1.35
90.16.3	Creatinina	€ 1.10
90.38.4	Elettroforesi S-P	€ 2.85
90.62.2	Emocromo	€ 2.30
90.22.5	Ferro	€ 1.15
90.23.5	Fosfatasi alcalina (ALP)	€ 1.05
90.24.1	Fosfatasi alcalina ossea	€ 12.90
90.24.3	Fosfaturia	€ 1.00
90.25.5	Gamma-glutamil-transpeptidasi (Gamma-GT)	€ 1.10
90.26.1	Gastrina	€ 4.15
90.27	Glicemia	€ 1.00
90.94.5	*Helicobacter Pylori* in materiali biologici esame colturale. Se positivo, incluso: identificazione e antibiogramma	€ 26.20
90.35.5	Paratormone (PTH) molecola intatta	€ 5.95
90.37.4	Potassio	€ 1.00
90.40.4	Sodio	€ 0.85
90.41.6	Telopeptide C-terminale del collagene tipo 1	€ 18.90
90.41.5	Tireoglobulina (Tg)	€ 5.65
90.42.1	Tireotropina (TSH) non associabile a 90.41.8	€ 2.55
90.41.8	Tireotropina [TSH] reflex	€ 4.60
90.42.3	Tiroxina Libera (FT4) non associabile a 90.41.8	€ 2.60
90.43.3	Tri-iodotironina libera (FT3) non associabile a 90.41.8	€ 2.65

90.43.2	Trigliceridi	€ 1.10
90.44.6	Vitamina D (25 OH)	€ 11.15
88.99.5	Densitometria DEXA *total body*	€ 43.35
88.71.4	Diagnostica ecografica del capo e del collo	€ 28.40
89.52	Elettrocardiogramma (ECG)	€ 11.60
88.91.6	Risonanza magnetica - Collo	€ 120.05
87.09.1	Rx dei tessuti molli della faccia. del capo e del collo. Esame diretto di: laringe, rinofaringe, ghiandole salivari	€ 15.20
92.01.3	Scintigrafia tiroidea	€ 34.95
87.03.8	Tomografia computerizzata - Collo	€ 120.40
06.11.2	Biopsia eco-guidata della tiroide	€ 72.70
91.39.N	Esame citologico da agoaspirato della tiroide (*incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immuno-istochimiche)*	€ 55.65

Nota: alcuni esami (RM collo, esame citologico da ago-aspirato, densitometria, calcitonina, PTH) non fanno parte del percorso diagnostico iniziale e dei controlli successivi dell'ipotiroidismo in senso stretto, ma possono essere prescritti per la concomitanza di altre problematiche di pertinenza tiroidea (noduli, carcinoma tiroideo, paziente tiroidectomizzato, ipoparatiroidismo post-chirurgico, concomitante presenza di patologia paratiroidea), mentre altre patologie autoimmuni eventualmente associate (celiachia, iposurrenalismo, …) per le quali non c'è la stretta indicazione a effettuare lo *screening* (la valutazione tiroidea è invece da fare sistematicamente di fronte ad altra patologia autoimmune) vanno indagate solo in soggetti selezionati in base a clinica, familiarità, anamnesi o risposta inefficace alla terapia sostitutiva.

12.2.6.1.2. Terapia farmacologica

La *survey* ha permesso di individuare le categorie farmacologiche e i principi attivi utilizzati per la cura del paziente affetto da ipotiroidismo primario. In tabella 2 sono riportati i costi (per microgrammo) di acquisizione delle alternative farmacologiche utilizzate durante l'intervento estrapolate dalle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per i farmaci di classe H [10] e per i farmaci di

classe C.

Tabella 2 **Costo di acquisizione delle alternative farmacologiche** [10]	
Principio attivo	**Costo/µg**
Levotiroxina (compresse)	€ 0.000350
Levotiroxina (capsule soft-gel [classe C])*	€ 0.003633
Levotiroxina (formulazioni liquide in flaconcini)	€ 0.002895
Levotiroxina (formulazioni liquide in gocce)	€ 0.002934
Liotironina (formulazioni liquide in flaconcini)	€ 0.020916
Liotironina (formulazioni liquide in gocce)	€ 0.020919
* per calcolare il costo medio per µg, è stata prese in considerazione la confezione di LT4 con 30 capsule da 100 µg e quella di LT3 da 10 µg	

12.2.6.1.3. Professionisti sanitari

In merito all'impegno da parte del personale sanitario, la *survey* ha inoltre permesso la determinazione delle figure professionali coinvolte nell'inquadramento iniziale e nel *follow-up* dei pazienti con ipotiroidismo primario. In particolare, le figure che generalmente intervengono nella somministrazione della terapia sono: medico e infermiere. In tabella 3 sono riportati i costi unitari per professionista sanitario che interviene durante l'erogazione degli interventi oggetto di analisi, come estrapolati dal *report* annuale dell'Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) [11].

Tabella 3 **Costo professionisti sanitari** [11]	
Professionista sanitario	**Costo/ora**
Medico	€ 34.76
Infermiere	€ 16.08

12.2.6.1.5. 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 pazienti e i loro *care-giver* avessero un tasso di occupazione pari al 100% (tabella 4). 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* [12], in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macro-classi di impiego, a cui corrispondono altrettante macro-classi remunerative (tabella 4):

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

Tabella 4

Guadagno orario per classe lavorativa e distribuzione *care-giver* tra le classi lavorative [12]

Classe lavorativa	**Guadagno annuale**	**Guadagno orario**	**% di *care-giver* di ciascuna classe lavorativa**
Dirigenti	€ 101 096.00	€ 48.60	1.30%
Manager (livello intermedio)	€ 54 136.00	€ 26.03	4.40%
Impiegati	€ 30 770.00	€ 14.79	36.00%
Lavoratori/apprendisti	€ 24 780.00	€ 11.91	58.30%
Perdita di produttività oraria		**€ 14.05**	

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Tale distribuzione è stata utilizzata per stimare la perdita di produttività oraria media (€ 14.05), considerando

le macro-classi retributive riportate in tabella 4. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività del paziente e del *care-giver*, è stato necessario assumere un monte-ore lavorative perse per anno di erogazione della terapia pari a cinque e che, indipendentemente dalla categoria di impiego, il numero di ore settimanali lavorative fosse pari a 40.

12.2.6.2. Inquadramento iniziale

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

12.2.6.2.1. Procedure per la diagnosi di ipotiroidismo primario

Per quanto concerne il consumo di risorse associato alla realizzazione delle procedure necessarie alla diagnosi della patologia, la tabella 5 riporta la tipologia e il numero medio di esami a cui il paziente è sottoposto. Il costo totale dell'inquadramento è pari a € 120.89 (IC 95% € 66.50-193.75).

Tabella 5

Procedure per la diagnosi di ipotiroidismo

Procedura	**Numero**					**Costo/*driver***		
	Media	**DS**	**ES**	**IC 95%**		**Media**	**IC 95%**	
				Inf	**Sup**		**Inf**	**Sup**
Prima visita endocrinologica	**1.41**	0.48	0.30	1.11	1.70	**€ 30.96**	€ 24.41	€ 37.50
Ab anti-ovaio	**0.01**	0.03	0.02	0.00	0.03	**€ 0.32**	€ 0.00	€ 0.86
Ab anti-PCA	**0.04**	0.08	0.05	0.00	0.09	**€ 0.21**	€ 0.00	€ 0.47
Ab anti-surrene	**0.02**	0.04	0.02	0.00	0.04	**€ 1.02**	€ 0.00	€ 2.35
Ab anti-Tg	**0.81**	0.34	0.21	0.60	1.02	**€ 2.85**	€ 2.11	€ 3.59

Ab anti-TPO	**1.00**	0.00	0.00	1.00	1.00	**€ 3.95**	€ 3.95	€ 3.95
ACTH	**0.17**	0.32	0.20	0.00	0.37	**€ 1.22**	€ 0.00	€ 2.65
Albuminemia	**0.28**	0.42	0.26	0.02	0.54	**€ 0.25**	€ 0.01	€ 0.49
Altri anticorpi	**0.12**	0.29	0.18	0.00	0.30	**€ 3.07**	€ 0.00	€ 7.84
Calcemia totale	**0.36**	0.45	0.28	0.08	0.65	**€ 0.35**	€ 0.08	€ 0.61
Calcitonina	**0.10**	0.27	0.17	0.00	0.27	**€ 0.61**	€ 0.00	€ 1.64
Colesterolo HDL	**0.53**	0.50	0.31	0.22	0.84	**€ 0.74**	€ 0.30	€ 1.18
Colesterolo totale	**0.53**	0.50	0.31	0.22	0.84	**€ 0.55**	€ 0.23	€ 0.88
Cortisolemia	**0.17**	0.32	0.20	0.00	0.37	**€ 0.75**	€ 0.00	€ 1.64
CPK	**0.10**	0.30	0.19	0.00	0.29	**€ 0.14**	€ 0.00	€ 0.39
Creatininemia	**0.43**	0.48	0.30	0.12	0.73	**€ 0.47**	€ 0.14	€ 0.80
Elettroforesi proteine	**0.18**	0.38	0.23	0.00	0.41	**€ 0.51**	€ 0.00	€ 1.18
Emocromo	**0.46**	0.52	0.32	0.14	0.78	**€ 1.06**	€ 0.32	€ 1.80
Fosfatasi alcalina	**0.19**	0.37	0.23	0.00	0.43	**€ 0.20**	€ 0.00	€ 0.45
FT3	**0.56**	0.65	0.40	0.16	0.96	**€ 1.48**	€ 0.41	€ 2.54
FT4	**1.05**	0.52	0.33	0.72	1.37	**€ 2.72**	€ 1.87	€ 3.57
Gamma-GT	**0.19**	0.38	0.24	0.00	0.43	**€ 0.21**	€ 0.00	€ 0.47
Glicemia	**0.06**	0.00	0.00	0.00	0.06	**€ 0.06**	€ 0.00	€ 0.06
Potassiemia	**0.40**	0.47	0.29	0.11	0.69	**€ 0.40**	€ 0.11	€ 0.69
PTH	**0.20**	0.37	0.23	0.00	0.43	**€ 1.20**	€ 0.00	€ 2.57
Sodiemia	**0.40**	0.47	0.29	0.11	0.69	**€ 0.34**	€ 0.09	€ 0.59
Tireoglobulina	**0.55**	0.64	0.40	0.15	0.95	**€ 3.11**	€ 0.87	€ 5.35
Transaminasi ALT	**0.37**	0.50	0.31	0.06	0.68	**€ 0.37**	€ 0.06	€ 0.68
Transaminasi AST	**0.37**	0.50	0.31	0.06	0.68	**€ 0.39**	€ 0.07	€ 0.72
Trigliceridi	**0.51**	0.49	0.30	0.21	0.81	**€ 0.56**	€ 0.23	€ 0.90
TSH	**1.05**	0.65	0.40	0.64	1.45	**€ 2.67**	€ 1.64	€ 3.70
TSH reflex	**0.60**	0.80	0.50	0.10	1.10	**€ 3.63**	€ 0.60	€ 6.66

Vitamina D (25-OH)	**0.28**	0.42	0.26	0.02	0.54	**€ 3.11**	€ 0.18	€ 6.05
Densitometria ossea	**0.11**	0.30	0.19	0.00	0.29	**€ 4.73**	€ 0.00	€ 12.78
ECG	**0.16**	0.30	0.19	0.00	0.35	**€ 1.89**	€ 0.00	€ 4.04
Ecografia collo	**1.00**	0.00	0.00	1.00	1.00	**€ 28.40**	€ 28.40	€ 28.40
Radiografia collo	**0.00**	0.00	0.00	0.00	0.00	**€ 0.00**	€ 0.00	€ 0.00
RM collo	**0.00**	0.00	0.00	0.00	0.00	**€ 0.00**	€ 0.00	€ 0.00
Scintigrafia tiroidea	**0.02**	0.04	0.03	0.00	0.05	**€ 0.61**	€ 0.00	€ 1.57
TC collo	**0.00**	0.01	0.01	0.00	0.01	**€ 0.50**	€ 0.00	€ 1.58
Ago-aspirato + esame citologico	**0.10**	0.30	0.19	0.00	0.29	**€ 13.42**	€ 0.00	€ 37.28
Totale						**€ 120.89**	**€ 66.50**	**€ 193.75**

12.2.6.2.2. Costo del personale per la diagnosi

La tabella 6 mostra il costo del personale coinvolto nella diagnosi dei pazienti affetti da ipotiroidismo. Questa tabella esamina il contributo sia del medico che dell'infermiere e il loro costo associato all'inquadramento iniziale dei pazienti. Il medico è coinvolto nel 100% delle visite, con un tempo medio impiegato di 25.33 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo del medico è di € 14.68 per visita, con un intervallo di costo compreso tra € 11.42 e € 17.93.

L'infermiere è coinvolto nel 21% delle visite, con un tempo medio impiegato di 3.64 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo dell'infermiere è di € 0.20 per visita, con un intervallo di costo compreso tra € 0.00 e € 0.40. Nell'inquadramento iniziale il contributo dell'infermiere è quasi nullo.

Complessivamente, il costo totale del personale coinvolto nelle visite di inquadramento dei pazienti affetti da ipotiroidismo è di € 14.88, con un intervallo di costo compreso tra € 11.42 e € 18.33.

Tabella 6 Costo del personale coinvolto nella diagnosi dei pazienti affetti da ipotiroidismo								
Figure coinvolte	**Volte**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**			
Medico	100%	-	-	-	-			
Infermiere	21%	39.72%	24.73%	0%	45.28%			
Tempo medio	**Minuti**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Medico	25.33	9.05	5.63	19.71	30.96	€ 14.68	€ 11.42	€ 17.93
Infermiere	3.64	5.77	3.59	0.04	7.23	€ 0.20	€ 0.01	€ 0.40
Totale						**€ 14.88**	**€ 11.42**	**€ 18.33**

12.2.6.2.3. Costo totale per inquadramento iniziale

La tabella 7 mostra il costo medio dell'inquadramento iniziale dei pazienti affetti da ipotiroidismo. L'inquadramento iniziale si riferisce alle procedure di diagnosi e valutazione della condizione del paziente. I costi sono suddivisi in tre categorie: procedure per la diagnosi di ipotiroidismo, costo del personale e costo complessivo dell'inquadramento iniziale analizzati nei precedenti paragrafi.

Il costo medio generale dell'inquadramento iniziale è di € 135.77, con un intervallo compreso tra € 77.92 e € 212.08.

Tabella 7 Costo medio dell'inquadramento iniziale			
	Medio	**Minimo**	**Massimo**
Procedure per la diagnosi di ipotiroidismo	**€ 120.89**	€ 66.50	€ 193.75
Costo del personale	**€ 14.88**	€ 11.42	€ 18.33
Costo totale inquadramento iniziale	**€ 135.77**	**€ 77.92**	**€ 212.08**

12.2.6.3. Stratificazione dei pazienti

La tabella 8 mostra la stratificazione dei pazienti affetti da ipotiroidismo primario in base al decorso della patologia e alla terapia utilizzata.

La maggior parte dei pazienti affetti da ipotiroidismo primario segue un decorso *standard* della patologia (79.82%), ma una percentuale significativa ha un decorso della patologia non *standard* o difficile (18.89%).

I pazienti trattati con sola LT3 sono lo 0.0176%, mentre l'1.27% dei pazienti sono trattati con una combinazione di LT4 e LT3. Dal *panel* risulta che nessun paziente è trattato con estratti tiroidei.

Tabella 8

Percentuale pazienti stratificati per decorso della patologia e terapia

Stratificazione	**Media**
Pazienti con decorso *standard*	79.82%
Pazienti con decorso NON *standard*	18.89%
Pazienti trattati con sola LT3	0.018%
Pazienti trattati con combinazione LT4 + LT3	1.27%
Pazienti trattati con estratti tiroidei	0%
Totale	**100%**

12.2.6.4. Costi pazienti con decorso *standard*

12.2.6.4.1. Terapia farmacologica

La terapia farmacologica per il trattamento della condizione *standard* viene principalmente gestita con la somministrazione di LT4 in diverse formulazioni, tra cui compresse, capsule *soft-gel* (di classe C), formulazioni liquide in flaconcini e formulazioni liquide in gocce. Le dosi di LT4 variano tra i pazienti: la posologia media è di 97 μg/die, con differenze significative tra uomini (113 μg/die) e donne (86 μg/die). Inoltre, la posologia in μg//kg/die si attesta a 1.26 per gli uomini e 1.23 per le donne.

La tabella 9 mostra i dati relativi alla posologia, stratificazione dei pazienti *standard* in base al trattamento

farmacologico, dosaggio e modalità di somministrazione di LT4.

Tabella 9

Posologia, stratificazione pazienti in relazione al trattamento farmacologico, dosaggio e modalità di somministrazione

	Media generale (DS)	**Uomini** (DS)	**Donne** (DS)
Posologia LT4			
μg/die	97 (6.46)	113 (7.99)	86 (5.91)
μg/kg/die		1.26 (0.32)	1.23 (0.31)
Pazienti trattati con le diverse formulazioni di LT4			
Compresse	62.20%		
Capsule *soft-gel* (classe C)	10.77%		
Liquido in flaconcini	25.08%		
Liquido in gocce	1.95%		
Totale	100%		
Modalità di somministrazione			
Stessa dose tutti i giorni	72.67%		
Dose diverse in giorni diversi	27.33%		
Totale	100%		
Somministrazione a orari non canonici	5%		

La posologia media generale è di 97 μg/die, con una differenza significativa tra uomini (113 μg/die) e donne (86 μg/die).

Per quanto riguarda le formulazioni di LT4 utilizzate, la percentuale di pazienti trattati con compresse è la più alta (62.20%), seguita da formulazioni liquide in flaconcini (25.08%) e capsule *soft-gel* (10.77%). La maggior parte dei pazienti (72.19%) assume lo stesso dosaggio ogni giorno.

Infine, la tabella 9 mostra che la percentuale di pazienti in cui il farmaco viene somministrato a orari non

canonici è bassa.

Il costo medio di queste diverse opzioni terapeutiche varia notevolmente (tabella 10).

Tabella 10

Costo medio annuo del trattamento farmacologico con le diverse formulazioni di LT4

	Generale		**Uomini**		**Donne**	
	Media	**IC 95%**	**Media**	**IC 95%**	**Media**	**IC 95%**
Compresse	**€ 12.36**	€ 10.31-14.42	**€ 14.38**	€ 11.84-16.93	**€ 11.01**	€ 9.13-12.89
Capsule soft-gel (classe C)	**€ 128.24**	€ 106.92-149.56	**€ 149.19**	€ 122.83-175.56	**€ 112.18**	€ 94.66-133.71
Liquido in flaconcini	**€ 102.17**	€ 85.18-119.15	**€ 118.86**	€ 91.64-133.65	**€ 90.97**	€ 75.41-106.52
Liquido in gocce	**€ 103.56**	€ 86.34-120.78	**€ 120.48**	€ 97.85-139.68	**€ 92.21**	€ 76.44-107.98
Totale	**€ 48.44**	€ 40.39-56.49	**€ 56.35**	€ 46.40-66.31	**€ 43.13**	€ 35.76-50.50

Per le compresse di LT4, il costo medio annuale è di € 12.36, con un intervallo di confidenza (IC) del 95% compreso tra € 10.31 e € 14.42. Gli uomini tendono a sostenere un costo maggiore (€ 14.38, IC 95% 11.84-16.93) rispetto alle donne alla quale viene associato un costo medio di € 11.01 (IC 95% 9.13-12.89). Le capsule *soft-gel* (in classe C, quindi a carico del paziente) presentano un costo medio generale di € 128.24 (IC 95% 106.92-149.56), con una notevole differenza tra gli uomini (€ 149.19, IC 95% 122.83-175.56) e le donne (€ 112.18, IC 95% 94.66-133.71). Le formulazioni liquide in flaconcini hanno un costo medio generale di € 102.17 (IC 95% 85.18-119.15), con un costo maggiore per gli uomini (€ 118.86, IC 95% 91.54-133.65) rispetto alle donne (€ 90.97, IC 95% 75.41-106.52). Infine, le formulazioni liquide in gocce hanno un costo medio generale di € 103.56 (IC 95% 86.34-120.78), con una disparità tra il costo per gli uomini (€ 120.48, IC 95% 97.85-139.68) e per le donne (€ 92.21, IC 95% 76.44-107.98).

Il costo totale della terapia, ottenuto pesando il costo medio di ciascun trattamento farmacologico (tabella

10) per la relativa percentuale di utilizzo (tabella 9), varia notevolmente tra uomini e donne. La media generale è di € 48.44, con IC 95% compreso tra 40.39-56.49. Gli uomini tendono ad assumere una posologia più alta del farmaco, che fa sostenere un costo medio più elevato (€ 56.35, IC 95% 46.40-66.31) rispetto alle donne (€ 43.18, IC 95% 35.76-50.50).

12.2.6.4.2. *Follow-up*

L'analisi della tabella 11 fornisce informazioni sulle procedure di *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo nell'arco di un anno. I dati mostrano la frequenza di utilizzo delle diverse procedure diagnostiche e il loro costo associato.

Tabella 11

Procedure per il *follow-up* del paziente *standard* con ipotiroidismo

Procedura	**Numero**					**Costo/*driver***		
	Media	**DS**	**ES**	**IC 95%**		**Media**	**IC 95%**	
				Inf	**Sup**		**Inf**	**Sup**
Visita endocrinologica di controllo	**1.02**	0.56	0.35	0.67	1.37	**€ 16.55**	€ 10.86	€ 22.24
Ab anti-Tg	**0.08**	0.27	0.17	0.00	0.24	**€ 0.00**	€ 0.27	€ 0.85
Ab anti-TPO	**0.00**	0.00	0.00	0.00	0.00	**€ 0.00**	€ 0.00	€ 0.00
Albuminemia	**0.20**	0.35	0.22	0.00	0.42	**€ 0.18**	€ 0.00	€ 0.38
Calcemia totale	**0.39**	0.44	0.27	0.12	0.67	**€ 2.37**	€ 0.72	€ 4.03
Calcitonina	**0.12**	0.40	0.25	0.00	0.36	**€ 0.70**	€ 0.00	€ 2.21
Calciuria	**0.05**	0.08	0.05	0.00	0.10	**€ 0.05**	€ 0.00	€ 0.09
Colesterolo HDL	**0.53**	0.46	0.28	0.25	0.81	**€ 0.74**	€ 0.34	€ 1.14
Colesterolo totale	**0.53**	0.46	0.28	0.25	0.81	**€ 0.56**	€ 0.26	€ 0.85
CPK	**0.05**	0.10	0.06	0.00	0.11	**€ 0.07**	€ 0.00	€ 0.15
Creatininemia	**0.33**	0.42	0.26	0.06	0.59	**€ 0.34**	€ 0.06	€ 0.62

CTX	**0.04**	0.08	0.05	0.00	0.09	**€ 0.79**	€ 0.00	€ 1.69
Fosfatasi alcalina	**0.06**	0.09	0.05	0.00	0.11	**€ 0.06**	€ 0.00	€ 0.12
Fosfatemia	**0.08**	0.15	0.09	0.00	0.18	**€ 0.24**	€ 0.00	€ 0.50
FT3	**0.10**	0.27	0.17	0.00	0.26	**€ 0.25**	€ 0.00	€ 0.70
FT4	**0.83**	0.75	0.47	0.36	1.29	**€ 2.15**	€ 0.93	€ 3.37
Glicemia	**0.50**	**0.48**	**0.30**	**0.20**	**0.80**	**€ 0.50**	€ 0.20	€ 0.80
PTH	**0.18**	0.29	0.18	0.00	0.36	**€ 1.04**	€ 0.00	€ 2.13
Trigliceridi	**0.53**	0.46	0.28	0.25	0.81	**€ 0.58**	€ 0.27	€ 0.89
TSH	**1.06**	0.69	0.43	0.63	1.49	**€ 2.70**	€ 1.61	€ 3.80
TSH reflex	**0.42**	0.68	0.43	0.00	0.85	**€ 2.56**	€ 0.00	€ 5.14
Vitamina D (25 OH)	**0.34**	0.42	0.2590	0.08	0.60	**€ 3.81**	€ 0.92	€ 6.70
ECG	**0.15**	0.28	0.18	0.00	0.33	**€ 1.79**	€ 0.00	€ 3.83
Ecografia collo	**0.54**	0.38	0.24	0.30	0.78	**€ 15.38**	€ 8.61	€ 22.15
Densitometria ossea	**0.18**	0.29	0.18	0.00	0.36	**€ 7.59**	€ 0.00	€ 15.42
Rx rachide con morfometria	**0.03**	**0.06**	**0.04**	**0.00**	**0.07**	**€ 0.44**	€ 0.00	€ 1.01
Totale						**€ 61.71**	**€ 24.79**	**€ 100.80**

Complessivamente, il costo medio del *follow-up* di un paziente *standard* con ipotiroidismo è di € 61.71, con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra € 24.79 e € 100.80.

12.2.6.4.3. Costo del personale

La tabella 12 mostra il costo del personale, sia del medico che dell'infermiere, coinvolto nel *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo.

Il medico è coinvolto nel 100% delle visite di *follow-up*, con un tempo medio impiegato di 19.33 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo del medico è di € 11.20 per visita, con un intervallo di costo compreso tra € 9.86 e € 12.54.

L'infermiere è coinvolto nel 21.51% delle visite di *follow-up,* con un tempo medio impiegato di 4.17 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo dell'infermiere è di € 0.24 per visita, con un intervallo di costo compreso tra € 0.00 e € 0.48. Sebbene il contributo dell'infermiere sia meno costoso rispetto a quello del medico, il coinvolgimento dell'infermiere rappresenta comunque una parte importante della visita.

Complessivamente, il costo totale del personale coinvolto nelle visite di *follow-up* dei pazienti standard affetti da ipotiroidismo è di € 12.54, con un intervallo di costo compreso tra € 9.86 e € 13.02. Questo rappresenta una parte significativa del costo complessivo del *follow-up* dei pazienti.

Tabella 12

Costo annuale del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti *standard* affetti da ipotiroidismo

Figure coinvolte	**Volte**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**			
Medico	100%	-	-	-	-			
Infermiere	21.51%	0.34%	21.46%	0.55%	42.97%			
Tempo medio	**Minuti**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Medico	19.33	3.72	2.31	17.02	21.65	€ 11.20	€ 9.86	€ 12.54
Infermiere	4.17	6.69	4.16	0.01	8.33	€ 0.24	€ 0.00	€ 0.48
Totale						**€ 11.44**	**€ 9.86**	**€ 13.02**

12.2.6.4.4. Costi indiretti dei pazienti e perdite di produttività

La tabella 13 descrive la perdita di produttività del *care-giver* o del familiare dei pazienti affetti da ipotiroidismo, evidenziando l'impatto economico indiretto associato alla cura del paziente.

Tabella 13 **Perdita di produttività del *care-giver*/familiare**								
	Media	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Pazienti con *care-giver*	15.27%	0.12	0.08	7.67%	22.87%	€ 17.16	€ 8.62	€ 25.70

La tabella indica che il 15.27% dei pazienti affetti da ipotiroidismo ha un *care-giver* o un familiare coinvolto nella cura. L'ampia deviazione standard (0.12) e l'errore standard (0.076) indicano che ci può essere una variazione significativa nella quantità di pazienti che necessitano di un *care-giver*. Il costo medio associato alla perdita di produttività del *care-giver* è di € 17.16 (IC 95% 8.62-25.70) per paziente. Questo costo rappresenta il tempo che il *care-giver* o il familiare dedica alla cura del paziente, tempo che potrebbe essere impiegato in altre attività produttive.

12.2.6.4.5. Costo totale paziente *standard*

La tabella 14 mostra il costo totale medio di un paziente *standard* affetto da ipotiroidismo, suddiviso per genere (uomini e donne) e nei diversi componenti dei costi associati al trattamento e alla gestione della condizione. I costi sono suddivisi nelle quattro categorie analizzate nei paragrafi precedenti. L'unica tipologia di costo che cambia tra i sessi è quella dei costi della terapia farmacologica.

Il costo totale medio di un paziente *standard* è di € 138.75, con un intervallo tra € 83.65 e € 196.01. Gli uomini affrontano un costo totale medio più elevato, pari a € 146.66, con un intervallo tra € 89.66 e € 205.83, mentre le donne affrontano un costo totale medio inferiore, pari a € 133.44, con un intervallo tra € 79.02 e € 190.02.

Tabella 14 **Costo totale medio annuale del paziente *standard***						
	Generale		**Uomini**		**Donne**	
	Medio	Min-Max	**Medio**	Min-Max	**Medio**	Min-Max
Terapia farmacologica	**€ 48.44**	€ 40.39-56.49	**€ 56.35**	€ 46.40-66.31	€ **43.13**	€ 35.76-50.50
Follow-up	**€ 61.71**	€ 24.79-100.80	**€ 61.71**	€ 24.79-100.80	**€ 61.71**	€ 24.79-100.80
Personale	**€ 11.44**	€ 9.86-13.02	**€ 11.44**	€ 9.86-13.02	**€ 11.44**	€ 9.86-13.02
Totale costi diretti	**€ 121.59**	€ 75.04-170.31	**€ 129.51**	€ 81.05-180.13	**€ 116.28**	€ 70.41-164.32
Costi indiretti	**€ 17.16**	€ 8.62-25.70	**€ 17.16**	€ 8.62-25.70	**€ 17.16**	€ 8.62-25.70
Totale costi	**€ 138.75**	€ 83.65-196.01	**€ 146.66**	€ 89.66-205.83	**€ 133.44**	€ 79.02-190.02

12.2.6.5. Costi pazienti con decorso NON *standard*

12.2.6.5.1. Terapia farmacologica

La terapia farmacologica per il trattamento della condizione NON *standard* viene sempre gestita con la somministrazione di LT4 in diverse formulazioni, tra cui compresse, capsule *soft-gel* (in classe C), formulazioni liquide in flaconcini e formulazioni liquide in gocce.

La tabella 15 offre una panoramica su posologia, stratificazione dei pazienti in base al trattamento farmacologico, dosaggio e modalità di somministrazione di LT4 per il paziente NON *standard*.

La posologia media di LT4 è di 125 μg/die, con differenze significative tra uomini (136 μg/die) e donne (119 μg/die).

In termini di formulazioni, le compresse di LT4 sono utilizzate dal 41.09%, mentre capsule *soft-gel* sono prescritte per il 23.07%. Le formulazioni liquide in flaconcini sono prescritte per il 32.15%, mentre le formulazioni liquide in gocce per il 4%.

Tabella 15

Posologia, stratificazione pazienti NON *standard* in relazione al trattamento farmacologico, dosaggio e modalità di somministrazione

	Media generale (DS)	**Uomini** (DS)	**Donne** (DS)
Posologia LT4			
μg/die	125 (6.98)	136 (7.17)	119 (7.68)
μg/kg/die		1.79 (0.07)	1.69 (0.01)
Pazienti trattati con le diverse formulazioni di LT4			
Compresse	41.09%		
Capsule *soft-gel* (classe C)	23.07%		
Liquido in flaconcini	32.15%		
Liquido in gocce	4.00%		
Totale	100%		
Modalità di somministrazione			
Stessa dose tutti i giorni	60.00%		
Dose diverse in giorni diversi	40.00%		
Totale	100%		
Somministrazione a orari non canonici	8.73%		

La tabella 16 fornisce una panoramica dei costi medi dei trattamenti farmacologici per i pazienti affetti da ipotiroidismo NON *standard*, suddivisi per formulazione di LT4 e per genere.

Tabella 16 **Costo medio annuale del trattamento farmacologico del paziente NON *standard* con le diverse formulazioni di LT4**						
	Generale		**Uomini**		**Donne**	
	Media	**IC 95%**	**Media**	**IC 95%**	**Media**	**IC 95%**
Compresse	**€ 15.96**	€ 13.73-18.18	**€ 17.43**	€ 15.15-19.71	**€ 15.16**	€ 12.72-17.61
Capsule soft-gel (classe C)	**€ 165.51**	€ 142.47-188.55	**€ 180.80**	€ 157.12-204.48	**€ 157.28**	€ 131.92- 182.64
Liquido in flaconcini	**€ 131.85**	€ 113.50-151.21	**€ 144.04**	€ 125.17-162.91	**€ 125.30**	€ 105.10-145.51
Liquido in gocce	**€ 133.66**	€ 115.05-152.26	**€ 146.01**	€ 125.17-165.13	**€ 127.02**	€ 106.54-147.49
Totale	**€ 92.23**	€ 79.39-105.07	**€ 100.75**	€ 87.55-113.95	**€ 87.64**	€ 73.51-101.78

Le compresse di LT4 hanno un costo medio generale di € 15.96, con una leggera differenza tra uomini (€ 17.42) e donne (€ 15.16). Le capsule *soft-gel* (in classe C) sono molto più costose, con un costo medio generale di € 165.51; gli uomini sostengono un costo più elevato (€ 180.80) rispetto alle donne (€ 157.28). Le formulazioni liquide in flaconcini e in gocce hanno costi medi simili, rispettivamente € 131.85 e € 133.66, con costi leggermente superiori per gli uomini rispetto alle donne.

Il costo totale della terapia, ottenuto pesando il costo medio di ciascun trattamento farmacologico (tabella 16) per la relativa percentuale di utilizzo (tabella 15), varia notevolmente tra uomini e donne. Il costo totale medio della terapia farmacologica è di € 92.23, con una significativa disparità di genere: gli uomini sostengono un costo mediamente di € 100.75, mentre le donne di € 87.64.

12.2.6.5.2. *Follow-up*

L'analisi della tabella 17 fornisce informazioni sulle procedure di *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo NON *standard* nell'arco di un anno. I dati mostrano la frequenza di diverse procedure

diagnostiche e il loro costo associato.

Tabella 17

Procedure per il follow-up del paziente NON *standard* con ipotiroidismo

Procedura	Numero					Costo/*driver*		
	Media	DS	ES	IC 95%		Media	IC 95%	
				Inf	Sup		Inf	Sup
Visita endocrinologica controllo	**2.36**	1.03	0.64	1.72	3.00	**€ 38.19**	€ 27.83	€ 48.54
Ab anti-cellule parietali gastriche	**0.10**					**€ 0.54**	€ 0.00	€ 0.54
Ab anti-Tg	**0.08**	0.29	0.18	0.00	0.26	**€ 0.29**	€ 0.00	€ 0.92
Ab anti-TPO	**0.08**	0.29	0.18	0.00	0.26	**€ 0.33**	€ 0.00	€ 1.04
Ab anti-transglutaminasi	**0.10**					**€ 0.77**	€ 0.00	€ 0.77
Albuminemia	**0.31**	0.43	0.27	0.04	0.58	**€ 0.28**	€ 0.04	€ 0.52
Calcemia totale	**0.35**	0.42	0.26	0.09	0.61	**€ 2.12**	€ 0.53	€ 3.70
Calcitonina	**0.08**	0.29	0.18	0.00	0.26	**€ 0.50**	€ 0.00	€ 1.59
Calciuria	**0.07**	0.11	0.07	0.00	0.13	**€ 0.06**	€ 0.00	€ 0.13
Colesterolo HDL	**0.83**	0.54	0.33	0.49	1.16	**€ 1.16**	€ 0.69	€ 1.62
Colesterolo totale	**0.83**	0.54	0.33	0.49	1.16	**€ 0.87**	€ 0.51	€ 1.22
Creatininemia	**0.62**	0.77	0.48	0.14	1.10	**€ 0.65**	€ 0.14	€ 1.15
CPK	**0.28**	0.61	0.38	0.00	0.66	**€ 0.37**	€ 0.00	€ 0.89
CTX	**0.04**	0.08	0.05	0.00	0.09	**€ 0.79**	€ 0.00	€ 1.72
Fosfatasi alcalina	**0.07**	0.11	0.07	0.00	0.13	**€ 0.07**	€ 0.00	€ 0.14
Fosfatemia	**0.06**	0.11	0.07	0.00	0.13	**€ 0.17**	€ 0.00	€ 0.36
FT3	**1.05**	1.31	0.82	0.23	1.87	**€ 2.78**	€ 0.62	€ 4.95

FT4	**2.16**	1.48	0.92	1.24	3.09	**€ 5.63**	€ 3.23	€ 8.02
Gastrina	**0.45**	**0.48**	**0.30**	**0.20**		**€ 1.87**	€ 0.00	€ 1.87
PTH	**0.18**	0.30	0.19	0.00	0.37	**€ 1.09**	€ 0.00	€ 2.22
Ricerca *Helicobacter Pylori*	**0.20**					**€ 5.24**	€ 0.00	€ 5.24
Sideremia	**0.50**					**€ 0.58**	€ 0.00	€ 0.58
Trigliceridi	**0.83**	0.54	0.33	0.49	1.16	**€ 0.91**	€ 0.54	€ 1.28
TSH	**2.45**	1.52	0.95	1.50	3.40	**€ 6.25**	€ 3.83	€ 8.66
TSH reflex	**1.04**	1.48	0.92	0.12	1.97	**€ 6.30**	€ 0.71	€ 11.89
Vitamina D (25-OH)	**0.35**	0.42	0.26	0.09	0.61	**€ 3.90**	€ 0.98	€ 6.82
Densitometria ossea	**0.18**	0.30	0.19	0.00	0.36	**€ 7.77**	€ 0.00	€ 15.81
ECG	**0.54**	0.65	0.40	0.14	0.94	**€ 6.28**	€ 1.62	€ 10.95
Ecografia collo	**0.56**	0.38	0.24	0.32	0.80	**€ 15.95**	€ 9.20	€ 22.69
Rx rachide con morfometria	**0.03**	0.07	0.04	0.00	0.08	**€ 0.51**	€ 0.00	€ 1.16
Totale						**€ 112.18**	**€ 50.48**	**€ 166.97**

Complessivamente, il costo medio del *follow-up* di un paziente con ipotiroidismo NON *standard* è di € 112.18, con un intervallo di confidenza del 95% compreso tra € 50.48 e € 166.97.

12.2.6.5.3. Costo del personale

La tabella 18 mostra il costo del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo NON *standard*, considerando due figure principali: il medico e l'infermiere.

Il medico è coinvolto nel 100% delle visite di *follow-up*, con un tempo medio impiegato di 34.17 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo del medico è di € 19.79, con un intervallo compreso tra € 14.53 e € 25.05.

L'infermiere è coinvolto nel 17.50% delle visite di *follow-up*, con un tempo medio impiegato di 5 minuti

per visita. Il costo medio associato al tempo dell'infermiere è di € 0.33, con un intervallo compreso tra € 0.00 e € 0.73.

Tabella 18

Costo del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti NON *standard* affetti da ipotiroidismo

Figure coinvolte	**Volte**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**			
Medico	100%	-	-	-	-			
Infermiere	17.50%	0.31%	19.31%	0.00%	36.81%			
Tempo medio	**Minuti**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Medico	34.17	14.59	9.08	25.08	43.25	€ 19.79	€ 14.53	€ 25.05
Infermiere	7.00	13.78	8.58	0.00	15.58	€ 0.33	€ 0.00	€ 0.73
Totale						**€ 20.12**	**€ 14.53**	**€ 25.78**

Complessivamente, il costo totale del personale coinvolto nelle visite di *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo non *standard* è di € 20.12, con un intervallo compreso tra € 14.53 e € 25.78.

Questi dati mostrano che il medico svolge un ruolo centrale nel *follow-up* dei pazienti non *standard*, sia in termini di tempo dedicato alle visite che di costo associato. L'infermiere ha un coinvolgimento minore, sia in termini di tempo che di costo.

12.2.6.5.4. Costi indiretti dei pazienti e perdite di produttività

La tabella 19 descrive la perdita di produttività del *care-giver* o del familiare dei pazienti affetti da ipotiroidismo, evidenziando l'impatto economico indiretto associato alla cura del paziente.

La tabella indica che il 23.00% dei pazienti affetti da ipotiroidismo non *standard* ha un *care-giver* o un familiare coinvolto nella cura. La piccola deviazione *standard* (0.16) e l'errore *standard* (0.10) indicano che non c'è una variazione significativa nella quantità di pazienti che necessitano di un *care-giver*. Il costo medio associato alla perdita di produttività del *care-giver* è di € 25.85 (IC 95% 14.40-37.30) per paziente. Questo

costo rappresenta il tempo che il *care-giver* o il familiare dedica alla cura del paziente, tempo che potrebbe essere impiegato in altre attività produttive.

Tabella 19

Perdita di produttività del *care-giver*/familiare

	Media	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Pazienti con *care-giver*	23.00%	0.16	0.10	12.81%	33.19%	€ 25.85	€ 14.40	€ 37.30

12.2.6.5.5. Costo totale del paziente NON *standard*

La tabella 20 mostra il costo totale medio di un paziente affetto da ipotiroidismo NON *standard*, suddiviso per genere (uomini e donne) e nei diversi componenti dei costi associati al trattamento e alla gestione della condizione. I costi sono suddivisi nelle quattro categorie analizzate nei paragrafi precedenti. L'unica tipologia di costo che cambia tra i sessi è quella dei costi della terapia farmacologica.

Tabella 20

Costo totale medio annuale del paziente NON *standard*

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

Il costo totale medio di un paziente non *standard* è di € 250.38, con un intervallo tra € 158.80 e € 335.12. Gli uomini affrontano un costo totale medio più elevato, pari a € 258.90, con un intervallo tra € 166.97 e € 344.00, mentre le donne affrontano un costo totale medio inferiore, pari a € 245.89, con un intervallo tra € 152.93 e € 331.83.

12.2.6.6. Costi pazienti con terapie alternative alla L4

12.2.6.6.1. Terapia farmacologica

La tabella 21 fornisce una panoramica della posologia, stratificazione dei pazienti e modalità di somministrazione di terapie alternative alla LT4 per i pazienti affetti da ipotiroidismo. Queste terapie alternative includono l'uso di sola liotironina (LT3), una combinazione di LT4 + LT3 e l'uso di estratti tiroidei.

Tabella 21

Stratificazione pazienti in relazione ai trattamenti farmacologici alternativi alla LT4, dosaggio e modalità di somministrazione

	Generale	**Maschi**	**Femmine**
Liotironina in mono-terapia			
Pazienti trattati	0.018%	0.014%	0.021%
Posologia media (µg/die)	30	30	30
N somministrazioni in cui viene frazionata la dose quotidiana		2.33	
Combinazione LT4 + LT3			
Pazienti trattati	1.29%	0.82%	1.66%
Posologia media LT3 (µg/die)	12.45	12.50	12.40
N somministrazioni in cui viene frazionata la dose quotidiana di LT3		1.91	
Posologia LT4 (µg/die)	97.50	114.29	90.63
Estratti tiroidei			
Pazienti trattati	0%	0%	0%

Solo una piccola percentuale di pazienti (0.018%) viene trattata esclusivamente con LT3. La posologia media è di 30 µg al giorno per entrambi i generi, somministrata in 2.33 dosi frazionate quotidiane.

Una percentuale leggermente più alta di pazienti (1.29%) viene trattata con una combinazione di LT4 e LT3. Il dosaggio medio della LT3 in associazione alla LT4 è di 13.33 µg/die. Agli uomini viene prescritta una dose media di 12.50 µg/die di LT3, mentre la dose media nelle donne è di 12.40 µg/die. La dose totale quotidiana di LT3 viene frazionata in 1.91 somministrazioni. La posologia media di LT4 nella terapia combinata è di 97.50 µg/die, con dosi leggermente diverse per uomini (114.29 µg/die) e donne (90.63 µg/die).

Nessun paziente è trattato con estratti tiroidei.

Questi dati mostrano che le terapie alternative alla LT4 sono utilizzate raramente per il trattamento dell'ipotiroidismo. L'uso di sola LT3 o di una combinazione di LT4 e LT3 è limitato a una piccola percentuale di pazienti e le dosi variano leggermente tra i generi. Questo riflette la tendenza generale a utilizzare LT4 come terapia primaria per l'ipotiroidismo, con LT3 e terapie combinate riservate a casi specifici.

La tabella 22 mostra i costi medi annuali dei trattamenti farmacologici alternativi alla LT4 per i pazienti affetti da ipotiroidismo.

Tabella 22

Costo medio annuale dei trattamenti farmacologici alternativi alla LT4

	Peso	**Generale**	**Uomini**	**Donne**
Solo LT3	1.42%	€ 229.03	€ 229.03	€ 229.03
Combinazione LT4 + LT3	98.58%			
LT3		€ 101.81	€ 95.44	€ 94.68
LT4		€ 104.42	€ 122.40	€ 97.06
Combinazione LT4 + LT3		€ 206.23	€ 217.84	€ 191.74
Totale		**€ 206.54**	€ 218.03	€ 192.21

L'uso di sola LT3 ha un costo medio di € 229.03 per entrambi i generi, ma rappresenta una piccola parte delle opzioni terapeutiche.

La combinazione di LT4 + LT3 ha un costo medio complessivo di € 206.54, con costi medi per la liotironina di € 101.81 e per la levotiroxina di € 104.42. Gli uomini tendono a sostenere costi più alti (€ 218.03) rispetto alle donne (€ 191.21) per la terapia combinata.

La tabella 22 riporta anche il costo totale della terapia, ottenuto pesando il costo medio di ciascun trattamento farmacologico per la relativa percentuale di utilizzo. Il costo medio generale per le terapie farmacologiche alternative è di € 206.54.

12.2.6.6.2. *Follow-up*

La tabella 23 fornisce informazioni sulle procedure di *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo trattati con terapie alternative nell'arco di un anno e presenta la frequenza delle diverse procedure diagnostiche, insieme ai relativi costi associati.

Tabella 23

Procedure per il *follow-up* su base annuale del paziente con ipotiroidismo trattato con terapie alternative alla LT4

	Numero					**Costo/*driver***		
Procedura	**N Medio**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Medio**	**Minimo**	**Massimo**
Visita endocrinologica controllo	1.89	0.60	0.37	1.51	2.26	**€ 30.60**	€ 24.54	€ 36.66
Albuminemia	0.06	0.10	0.06	0.00	0.12	**€ 0.05**	€ 0.00	€ 0.11
Calcemia totale	0.13	0.19	0.12	0.01	0.25	**€ 0.78**	€ 0.07	€ 1.49
Calciuria	0.09	0.11	0.07	0.02	0.15	**€ 0.08**	€ 0.02	€ 0.14
Colesterolo HDL	0.54	0.46	0.29	0.26	0.83	**€ 0.76**	€ 0.36	€ 1.16

Colesterolo totale	0.54	0.46	0.29	0.26	0.83	**€ 0.57**	€ 0.27	€ 0.87
CPK	0.19	0.37	0.23	0.00	0.41	**€ 0.25**	€ 0.00	€ 0.56
Creatininemia	0.34	0.46	0.28	0.06	0.63	**€ 0.36**	€ 0.06	€ 0.66
CTX	0.07	0.10	0.06	0.01	0.13	**€ 1.35**	€ 0.23	€ 2.47
Fosfatasi alcalina	0.21	0.36	0.22	0.00	0.44	**€ 0.23**	€ 0.00	€ 0.46
Fosfatemia	0.06	0.10	0.06	0.00	0.12	**€ 0.16**	€ 0.00	€ 0.34
FT3	2.00	1.07	0.67	1.33	2.67	**€ 5.30**	€ 3.54	€ 7.06
FT4	2.13	0.83	0.52	1.61	2.64	**€ 5.53**	€ 4.17	€ 6.88
PTH	0.13	0.19	0.12	0.01	0.25	**€ 0.77**	€ 0.07	€ 1.46
Trigliceridi	0.54	0.46	0.29	0.26	0.83	**€ 0.60**	€ 0.28	€ 0.91
TSH	2.13	0.83	0.52	1.61	2.64	**€ 5.42**	€ 4.09	€ 6.74
TSH reflex	**1.04**	1.48	0.92	0.12	1.97	**€ 4.54**	€ 0.64	€ 8.44
Vitamina D (25-OH)	0.27	0.37	0.23	0.04	0.50	**€ 3.03**	€ 0.47	€ 5.58
ECG	0.53	0.47	0.29	0.24	0.83	**€ 6.19**	€ 2.78	€ 9.59
Ecografia collo	0.57	0.40	0.25	0.32	0.82	**€ 16.23**	€ 9.10	€ 23.35
Densitometria ossea	0.09	0.11	0.07	0.02	0.15	**€ 3.72**	€ 0.83	€ 6.60
Rx rachide con morfometria	0.06	0.10	0.06	0.00	0.12	**€ 0.87**	€ 0.00	€ 1.79
Totale						**€ 87.36**	**€ 51.52**	**€ 123.33**

Nel complesso, il costo totale per il *follow-up* dei pazienti con ipotiroidismo trattati con terapie alternative alla LT4 ammonta a € 87.36 all'anno, con una variazione compresa tra € 51.52 e € 123.33.

12.2.6.6.3. Costo del personale

La tabella 24 mostra il costo del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo che seguono una terapia alternativa alla LT4, considerando due figure principali: il medico e l'infermiere.

Tabella 24

Costo annuale del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti affetti da ipotiroidismo trattati con terapie alternative a LT4

Figure coinvolte	**Volte**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**			
Medico	100%	-	-	-	-			
Infermiere	14.17%	0.32%	20.11%	0.00%	34.28%			
Tempo medio	**Minuti**	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Medico	34.44	10.44	6.50	27.94	40.94	€ 19.95	€ 16.19	€ 23.72
Infermiere	5.00	7.75	4.82	0.18	9.82	€ 0.19	€ 0.01	€ 0.37
Totale						**€ 20.14**	**€ 16.19**	**€ 24.09**

Il medico è coinvolto nel 100% delle visite di *follow-up* e impiega in media 34.44 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo del medico è di € 19.95 per visita, con un intervallo di costo tra € 16.19 e € 23.72. L'infermiere è coinvolto nel 14.17% delle visite di *follow-up*, impiegando in media 5 minuti per visita. Il costo medio associato al tempo dell'infermiere è di € 0.19, con un intervallo tra € 0.01 e € 0.37.

Il costo totale del personale coinvolto nel *follow-up* dei pazienti con ipotiroidismo trattati con terapie alternative a LT4 è di € 20.14 per visita, con un intervallo compreso tra € 16.19 e € 24.09.

Questi dati indicano che il medico svolge un ruolo cruciale nel *follow-up*, sia in termini di tempo che di costo, mentre il coinvolgimento dell'infermiere è meno frequente e ha un impatto minore sui costi complessivi.

12.2.6.6.4. Costi indiretti dei pazienti e perdite di produttività

La tabella 25 descrive la perdita di produttività del *care-giver* o del familiare dei pazienti affetti da ipotiroidismo, evidenziando l'impatto economico indiretto associato alla cura del paziente.

La tabella indica che il 13.14% dei pazienti affetti da ipotiroidismo ha un *care-giver* o un familiare coinvolto nella cura. La piccola deviazione *standard* (0.10) e l'errore *standard* (0.065) indicano la quasi totale assenza

di variazione nella percentuale di pazienti che necessitano di un *care-giver*. Il costo medio associato alla perdita di produttività del *care-giver* è di € 14.77 (IC 95% 7.52-22.02) per paziente.

Tabella 25

Perdita di produttività del *care-giver*/familiare

	Media	**DS**	**ES**	**Min**	**Max**	**Costo/*driver***		
						Media	**Min**	**Max**
Pazienti con *care-giver*	13.14%	0.10	0.065	6.69%	19.60%	€ 14.77	€ 7.52	€ 22.02

12.2.6.6.5. Costo totale paziente trattato con terapie alternative alla LT4

La tabella 26 mostra il costo totale medio di un paziente affetto da ipotiroidismo trattato con terapie alternative alla LT4, suddiviso per genere (uomini e donne) e nei diversi componenti dei costi associati al trattamento e alla gestione della condizione. I costi sono suddivisi nelle quattro categorie analizzate nei paragrafi precedenti. L'unica tipologia di costo che cambia tra i sessi è quella della terapia farmacologica.

Il costo totale medio per i pazienti con terapie alternative è di € 328.81, con un intervallo tra € 281.77 e € 375.98. Gli uomini affrontano un costo medio leggermente superiore (€ 340.30) rispetto alle donne (€ 314.48).

In generale, i costi totali per i pazienti che utilizzano terapie alternative sono piuttosto consistenti, con il *follow-up* che rappresenta la parte più significativa dei costi totali. Tuttavia, i costi indiretti sono relativamente bassi rispetto ai costi diretti.

Tabella 26

Costo totale medio annuale del paziente trattato con terapie alternative alla LT4

	Generale		**Uomini**		**Donne**	
	Medio	Min-Max	**Medio**	Min-Max	**Medio**	Min-Max
Terapia farmacologica	**€ 206.54**	€ 206.54-206.54	**€ 218.03**	€ 218.03-218.03	€ **192.21**	€ 192.21-192.21
Follow-up	**€ 87.36**	€ 51.52-123.33	**€ 87.36**	€ 51.52-123.33	**€ 87.36**	€ 51.52-123.33
Personale	**€ 20.14**	€ 16.19-24.09	**€ 20.14**	€ 16.19-24.09	**€ 20.14**	€ 16.19-24.09
Totale costi diretti	**€ 314.04**	€ 274.20-352.70	**€ 325.53**	€ 285.69-364.20	**€ 299.71**	€ 259.87-338.38
Costi indiretti	**€ 14.77**	€ 7.52-22.02	**€ 14.77**	€ 7.52-22.02	**€ 14.77**	€ 7.52-22.02
Totale costi	**€ 328.81**	€ 281.77-375.98	**€ 340.30**	€ 293.21-386.22	**€ 314.48**	€ 267.39-360.40

12.2.6.7. Costo annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario

La tabella 27 riassume la panoramica dei costi associati annuali per la gestione dei pazienti affetti da ipotiroidismo, suddivisi in tre gruppi: pazienti con decorso *standard*, pazienti difficili e pazienti che utilizzano terapie alternative alla LT4. I costi dell'inquadramento iniziale sono stati ridotti, escludendo il 33% dei pazienti che sviluppano l'ipotiroidismo post-chirurgico, per i quali non è prevista questa fase diagnostica.

Tabella 27

Costo totale medio annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario

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

Escludendo i costi relativi all'inquadramento iniziale, uguale per tutti i sottogruppi di pazienti (€ 89.61, IC 95% € 51.42-139.97), i pazienti con decorso *standard* hanno un costo totale medio di € 138.75, con gli

uomini che affrontano costi leggermente più alti (€ 146.66) rispetto alle donne (€ 133.44). I pazienti "difficili" hanno un costo totale medio più elevato, pari a € 250.38, con gli uomini che sostengono costi maggiori (€ 258.90) rispetto alle donne (€ 245.80). I costi per i pazienti "difficili" sono dovuti principalmente alla terapia farmacologica (€ 92.23) e al *follow-up* (€ 112.18). Infine, i pazienti che utilizzano terapie alternative alla LT4 hanno un costo totale medio di € 328.81, con gli uomini che affrontano un costo leggermente superiore (€ 340.30) rispetto alle donne (€ 314.48).

Il costo medio annuale è una cifra ponderata, che tiene conto della percentuale di pazienti appartenenti a ciascun gruppo. Questo approccio permette di ottenere un costo medio rappresentativo dell'intera popolazione di pazienti affetti da ipotiroidismo, considerando le varie opzioni terapeutiche.

Il costo medio annuale totale è di € 251.89, con valori compresi tra un minimo di € 151.83 e un massimo di € 364.58. Questo costo medio annuale riflette un equilibrio tra i costi elevati associati ai pazienti "difficili" e i costi più bassi per i pazienti con decorso *standard* e trattati con terapie alternative alla LT4.

Il costo medio annuale ponderato mette in evidenza come i pazienti "difficili", pur rappresentando solo il 18.89% della popolazione, contribuiscano in modo significativo all'aumento del costo totale, a causa delle loro esigenze di trattamento più complesse e costose. Al contrario, i pazienti con decorso *standard*, che rappresentano la maggioranza dei pazienti (79.82%), aiutano a contenere il costo medio annuale, mentre i pazienti con terapie alternative alla LT4 (1.29%) hanno un impatto minore.

Dal punto di vista dei costi vivi, escludendo i costi del personale (vedi tabella 28), si osserva una leggera flessione nei costi medi annuali per la gestione dei pazienti con ipotiroidismo primario.

Il costo medio annuale totale per la gestione dei pazienti con ipotiroidismo primario, esclusi i costi del personale, è di € 228.88, con un *range* che varia tra € 133.47 e € 336.91. Questo dimostra che l'allocazione delle risorse sanitarie deve essere ben calibrata in base alla complessità dei casi e ai diversi percorsi terapeutici, al fine di ottenere un equilibrio tra costi e risultati clinici.

Tabella 28 **Costo medio annuale per la gestione del paziente con ipotiroidismo primario escludendo i costi del personale**			
	Medio	Minimo	Massimo
Inquadramento iniziale	€ 120.89	€ 66.50	€ 193.75
Inquadramento iniziale ponderato (A)	**€ 79.79**	€ 43.89	€ 127.88
Pazienti con decorso *standard* (79.82%)			
Costo totale	**€ 127.31**	€ 73.79	€ 182.99
Costo ponderato (B)	**€ 101.62**	€ 58.91	€ 146.07
Pazienti "difficili" (18.89%)			
Costo totale	**€ 230.26**	€ 144.27	€ 309.33
Costo ponderato (C)	**€ 43.49**	€ 27.25	€ 58.42
Pazienti trattati con terapie alternative alla LT4 (1.29%)			
Costo totale	**€ 308.67**	€ 265.57	€ 351.89
Costo ponderato (D)	**€ 3.98**	€ 3.43	€ 4.54
COSTO medio annuale (A+B+C+D)	**€ 228.88**	€ 133.47	€ 336.91

12.3. Conclusioni

La presente analisi ha cercato di determinare, al livello più alto di accuratezza, i costi associati alla presa in cura e gestione dei pazienti affetti da ipotiroidismo primario. Da tale analisi è emerso che l'assorbimento di risorse medio per paziente è pari a € 251.89 (IC 95% € 151.83-364.58).

I dati impiegati per la stima dell'assorbimento delle risorse associate all'impiego di tali strategie derivano dalla somministrazione di una *survey*, somministrata a un gruppo di clinici di comprovata esperienza clinica all'interno dell'ambito assistenziale italiano, in cui si sono indagati farmaci, prestazioni sanitarie, professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura e l'apporto da parte del *care-giver*/familiare per la gestione della condizione del paziente.

La voce di costo maggiore è associata alla gestione dei pazienti con terapie alternative alla LT4 (€ 328.81), i quali richiedono l'utilizzo farmacologico della LT3 o combinata con LT4, in quanto richiede un approccio terapeutico più personalizzato e un monitoraggio più attento per garantire il controllo della malattia, mentre i costi di *follow-up* più ridotti rispetto alle altre categorie di pazienti.

Le terapie farmacologiche per pazienti difficili (non *standard*) rappresentano un'altra area di spesa significativa, con un costo medio di € 250.38, per i quali si sostengono costi farmacologici e di *follow-up* più alti rispetto ai pazienti *standard*.

Il costo per la gestione dei pazienti *standard* è relativamente inferiore, con un costo medio di € 138.75. Questo gruppo di pazienti rappresenta la maggior parte della popolazione affetta da ipotiroidismo primario, come emerso dall'analisi, e beneficia di un percorso di cura più lineare e meno complesso.

Un aspetto cruciale da considerare è il ruolo del personale sanitario e il relativo "costo-opportunità" associato al tempo impiegato per la gestione dei pazienti. Questo costo include il tempo dedicato dai professionisti sanitari alle visite, alla prescrizione di terapie e al monitoraggio dei pazienti. Sebbene il personale sia già stipendiato, indipendentemente dall'erogazione di determinate prestazioni, la sua allocazione a determinati compiti comporta un investimento di risorse che deve essere attentamente valutato per ottimizzare l'efficienza del sistema sanitario. 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 la prestazione, è dato dal costo totale individuato al netto del costo del personale, pari a € 211.66, € 438.49 e € 308.01, rispettivamente, per il paziente *standard*, "difficile" e trattato con terapie alternative.

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 coinvolti un gruppo di clinici, al fine di rendere disponibile un primo riferimento in termini di spesa associata alla realizzazione delle terapie farmaceutiche oggetto della linea guida. Dovrebbero essere condotti altri studi per colmare le lacune riscontrate nella letteratura scientifica e in particolare è auspicabile la realizzazione di evidenze che descrivano l'effettivo impiego delle alternative farmacologiche e delle risorse associate al loro uso insieme all'esito funzionale, in quanto non si è ad oggi in grado di rappresentare uno scenario di costo-efficacia.

In conclusione, l'analisi mette in luce evidenze relative alla gestione dei pazienti affetti da ipotiroidismo primario e alla definizione delle risorse e relativi costi del Servizio Sanitario Italiano. Inoltre, offre un quadro chiaro delle aree in cui sono necessarie ulteriori attenzioni, come la gestione dei pazienti "difficili" e l'uso di terapie alternative alla LT4.

12.4. Bibliografia

1. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi organizzativa e di budget dell'introduzione di vedolizumab *vs* terapie tradizionali in colite ulcerosa e morbo di Crohn: implicazioni economiche nel confronto con adalimumab, infliximab e golimumab. Glob Reg Health Technol Assess Ital North Eur Span 2017, 4: grhta.5000258.
2. Ernst FR, Barr P, Elmor R, et al. The economic impact of levothyroxine dose adjustments: the CONTROL HE study. Clin Drug Investig 2017, 37: 71–83.
3. Hepp Z, Lage MJ, Espaillat R, Gossain VV. The direct and indirect economic burden of hypothyroidism in the United States: a retrospective claims database study. J Med Econ 2021, 24: 440–6.
4. Stedman M, Taylor P, Premawardhana L, et al. Trends in costs and prescribing for liothyronine and levothyroxine in England and Wales 2011-2020. Clin Endocrinol (Oxf) 2021, 94: 980–9.
5. Hughes DA, Skiadas K, Fitzsimmons D, et al. Liothyronine for hypothyroidism: a candidate for disinvestment or in need of further research? A value of information analysis. BMJ Open 2021, 11: e051702.
6. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. Adv Ther 2019, 36 (suppl 2): 47–58.
7. Malaty W. Primary hypothyroidism. 2017. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/535/pdf/535.pdf
8. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, Pincus HA. The most expensive medical conditions in America. Health Aff (Millwood) 2002, 21: 105–11.
9. Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. Available from: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea.

10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei farmaci di fascia H per principio attivo. Available from: https://www.aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h.
11. Agenzia per la Rappresentanza Negoziale delle Pubbliche Amministrazioni. Report annuale costi per professionista. Available from: https://www.aranagenzia.it/statistiche-e-pubblicazioni/dati-statistici.html.
12. https://mediately.co/it/drugs/9N6pTJqwTJUqZX2g09ir4fUxSpV/ropivacaina-molteni-5-mg-ml-soluzione-iniettabile.
13. Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook. L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018 [Internet]. 2019. Available from: https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/

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**	
Rinaldo Guglielmi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Caterina Mian	Dichiara un *grant* IBSA nel 2023
Claudio Andreoli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marcello Bagnasco	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Boniardi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ernesto De Menis	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Luisa De Rimini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Tina Doris	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giulia Fiorentini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Pietro Locantore	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Simone Mauramati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enrico Papini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Federica Presciuttini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marco Raffaelli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvia Rizzati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maria Gabriella Rugiu	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marsida Teliti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Vincenzo Triggiani	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Annibale Versari	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Camilla Virili	Dichiara di essere stata: • nel 2022 responsabile scientifica di un corso ECM con il contributo non condizionato di Merck • nel 2023 consulente IBSA
Marina Vitillo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

ERT	
Michele Basile	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabio Cruciani	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
Ilaria Valentini	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Revisori	
Mirco Bartolomei	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giulia Bertino	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Anna Maria Biancifiori	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giorgio Calò	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Federica D'Aurizio	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Caterina Di Cosmo	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Frasoldati	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Massimo Marchetti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosa Elisa Miceli	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giuseppe Monti	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alfredo Pontecorvi	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Mario Rotondi	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 state rifiutate con relativa motivazione.

Richiesta	Motivazione per il rifiuto
Suggerirei solamente di prendere in considerazione l'eventuale creazione di due *flow-chart* riassuntive sulla condotta diagnostica e sulla terapia.	Non è stato ritenuto opportuno tale inserimento né per la diagnostica (la LG riguarda la terapia), né per la terapia, perché nella gestione di questi pazienti non ci sono snodi dicotomici (in cui potrebbe essere utile un diagramma di flusso).
Cap 1.3. Mi piacerebbe venissero riportate le percentuale delle differenti cause di ipotiroidismo, quantomeno di quelle principali.	Non lo si è ritenuto opportuno perché non esistono dati epidemiologici solidi in tal senso, in particolare a livello italiano.
Cap 1.4.1. Si parla di ipotiroidismo lieve, moderato e severo ma non è presente una definizione di questi tre gradi.	Non esistono in letteratura *cut-off* ben definiti per distinguere espressività clinica lieve, moderata e severa.
Cap 1.4.2. Nella prima riga scriverei: "Nell'ipotiroidismo grave conclamato …"	L'aggettivo "grave" non aggiungerebbe nessun significato all'aggettivo "conclamato". Esiste forse un ipotiroidismo conclamato lieve?
Indicazioni di buona pratica clinica: Ne aggiungerei una ulteriore "Il panel suggerisce di concordare con il laboratorio di riferimento un espletamento del TSH reflex che preveda, al superamento di una certa soglia del TSH, il dosaggio automatico di FT4 e di TPO Ab."	Questa LG riguarda la gestione terapeutica e non la fase diagnostica.
Indicazione di buona pratica clinica n.16: cancellerei l'elenco dei farmaci fra parentesi, poichè già specificati sopra.	Abbiamo seguito il criterio "*repetita juvant*", perché è possibile che il lettore frettoloso scorra rapidamente solo queste righe.

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 *Riportare gli obiettivi generali della linea guida.* *I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.*	X Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, ecc.)	pg 16
	X Target (es. paziente, popolazione, società)	pg 16
	X Benefici o risultati attesi	pg 16
2. QUESITI *Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.*	X Popolazione target	pgg 16, 138
	X Interventi o esposizioni	pg 138
	X Confronti (se appropriati)	pg 138
	X Outcome	pgg 138-139
	X Setting o contesto assistenziale	pg 17
3. POPOLAZIONE *Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.*	X Popolazione target, genere ed età	pgg 16, 138
	X Condizioni cliniche (se rilevanti)	pg 138
	X Severità/stadio della malattia (se rilevante)	pg 138
	X Comorbilità (se rilevanti)	pg 138
	X Popolazioni escluse (se rilevanti)	pgg 16, 138

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
4. MEMBRI DEL GRUPPO *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.*	X Nome e cognome	pgg 10-15
	X Professione (es. medico, ostetrico, economista)	pgg 10-15
	X Specialità (es. neurochirurgo, oncologo)	pgg 10-15
	X Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital)	pgg 10-15
	X Area geografica (es. Seattle, WA)	pgg 10-15
	X Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	pgg 10-15
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET *Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.*	X 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 16
	X Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group)	pg 16
	X Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini	pg 16
	X Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	pg 16

6. UTILIZZATORI TARGET *Riportare gli utilizzatori target della linea guida*	X Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker)	pg 16
	X Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire *standard* assistenziali, ecc.)	pg 16

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA *Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.*	[X] Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)	pgg 63, 140
	[X] Range temporale (es. dal 1° gennaio 2004 al 31 marzo 2016)	pg 140
	[X] Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, *subheadings*, ecc.)	pg 140
	[X] Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	pg 140
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE *Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.*	[X] Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)	pg 138
	[X] Disegno di studio	pg 138
	[X] Interventi (o esposizioni)	pg 138
	[X] Confronti (se rilevante)	pg 138
	[X] Outcome	pg 138
	[ ] Lingua di pubblicazione (se rilevante)	
	[ ] Contesto assistenziale (se rilevante)	

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE *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.*	X Disegno degli studi inclusi	pg165
	X Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati	pg 185
	X Rilevanza degli outcome primari e secondari	pg 63
	X Consistenza dei risultati tra i diversi studi	pg 186 e seguenti
	X Direzione dei risultati tra i diversi studi	pg 186 e seguenti
	X Entità dei benefici rispetto ai rischi	pg 39 e seguenti
	X Applicabilità al contesto assistenziale reale	pg 46 e seguenti
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI *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.*	X Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. *step* del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, ecc.)	pg 65
	X Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, ecc.)	pgg 65, 252
	X 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.)	pgg 65, 252

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI *Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.*	X Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto	pg 83 e seguenti
	X Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto	pg 96 e seguenti
	X Bilancio (*trade off*) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni	pg 102
	X Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	pgg 124-126

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
12. LEGAME ESPLICITO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI *Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.*	X Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni	pg 65 e seguenti
	X Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche)	pg 124
	X Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	pg 124
13. REVISIONE ESTERNA *Riportare la metodologia utilizzata per la revisione*	X Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le	pg 67

esterna.	evidenze, ecc.)	
	X Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)	pg 67
	X Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, ecc.)	pgg 14-15
	X Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali)	pg 255
	X 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)	pg 255
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO *Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.*	X Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata	pg 67
	X Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida	pg 67
	X Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	pg 67

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA		
Item e descrizione	**Criteri di *reporting***	**Pagina #**
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE *Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.*	[X] Raccomandazione	pgg 18-19, 48 e seguenti
	[X] Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, ecc.)	pg 16
	[X] Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, ecc.)	pg 16
	[ ] Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata)	
	[ ] Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
16. OPZIONI DI GESTIONE *Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.*	[X] Descrizione delle varie opzioni	pg 28
	[X] Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	pgg 18, 48
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI *Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.*	[X] Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come *flow chart* o algoritmi	pgg 18-19, 48 e seguenti
	[X] Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	pgg 18-19, 48 e seguenti

Dimensione 5: APPLICABILITÀ		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE *Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.*	X Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati	pgg 46-47
	X Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali *stakeholders*, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione)	pgg 46-47
	X 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)	pgg 46-47
	X 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	pgg 46-47
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTA-ZIONE *Fornire suggerimenti e/o strumenti per*	X Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: o Sommario dei documenti della linea guida o Link a checklist e algoritmi o Link a manuali *how-to* o Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18)	pgg 46-47

facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.	○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE *Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.*	X Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, ecc.)	pg 39 e seguenti, pg 208 e seguenti
	X 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.)	pg 208 e seguenti
	X Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure)	pg 208 e seguenti
	X Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	pg 39 e seguenti, pg 208 e seguenti
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO *Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.*	X Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni	pg 39 e seguenti
	X Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche	pg 39 e seguenti
	X Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori	pg 39 e seguenti
	X Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	pg 39 e seguenti

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	**Criteri di reporting**	**Pagina #**
22. ENTE FINANZIATORE *Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.*	X Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento	pg 39
	X Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	pg 39
23. CONFLITTI DI INTERESSE *Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.*	X Tipologie di conflitti di interessi considerate	pg 38
	X Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse	pg 38
	X Descrizione dei conflitti di interesse	pgg 253-254
	X Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	pg 38