

NUOVO ALGORITMO PER LA TITOLAZIONE DELLA DOSE DI L-T₄ DOPO TIROIDECTOMIA

Introduzione

Si stima che il 5% della popolazione richieda una terapia sostitutiva con levo-tiroxina (LT₄) a causa di una disfunzione tiroidea o di un intervento chirurgico (1,2). Il tempo per raggiungere l'eutiroidismo dopo la tiroidectomia è spesso superiore a un anno (3,4), per varie ragioni, che includono variazioni nella bio-disponibilità e nella farmaco-dinamica dell'ormone (che ha lunga emivita) e mancata aderenza alla terapia prescritta. La tireotossicosi o l'ipotiroidismo iatrogeni possono incidere negativamente su qualità della vita e – nel lungo termine – su rischio cardio-vascolare, densità ossea, malattie neurologiche e persino mortalità.

Lo studio (5)

Scopo degli autori era aggiustare il dosaggio di LT₄ in sole due settimane, invece delle 6-8 solitamente necessarie (che in alcuni casi si prolungano fino a molti mesi).

Metodo: è stato utilizzato un approccio "su misura", utilizzando ripetuti prelievi ematici, per stimare per ogni singolo paziente la farmaco-cinetica della tiroxina libera (fT₄) e la relazione TSH/fT₄, utilizzando uno strumento computerizzato di ausilio decisionale (*decision aid tool*, DAT).

Pazienti: > 18 anni, ricoverati per tiroidectomia totale o per il completamento di una precedente emitiroidectomia per gozzo non tossico, carcinoma della tiroide, malattia di Graves o gozzo multi-nodulare tossico. **Per sviluppare gli algoritmi** DAT sono stati dapprima reclutati **46 pazienti** sottoposti a tiroidectomia totale. Poi **per validare il DAT** sono stati utilizzati altri **145 pazienti** sottoposti a tiroidectomia totale. La validazione è stata effettuata randomizzando prospetticamente i pazienti all'uso del DAT (gruppo attivo) o a un aggiustamento empirico della dose di LT₄ da parte del medico (gruppo di controllo). Il dosaggio iniziale di LT₄ veniva stabilito sulla base di algoritmi che tenevano in considerazione diagnosi, peso, età e comorbidità. Il dosaggio di LT₄ veniva aggiustato dopo due settimane, con o senza DAT secondo il gruppo di randomizzazione. In base alla diagnosi di base veniva stabilito il valore *target* di TSH: soppressivo < 0.1 mIU/L, semi-soppressivo 0.1-0.5 mIU/L, o sostitutivo 0.5-2.0 mIU/L. Successivamente, il dosaggio di LT₄ veniva aggiustato ogni 6 settimane – con o senza DAT – fino a quando non veniva raggiunto l'obiettivo di TSH.

Obiettivo primario: numero di pazienti che otto settimane dopo la tiroidectomia raggiungevano il *target* di TSH.

Obiettivo secondario: numero di giorni che separavano l'intervento chirurgico dal raggiungimento del dosaggio ideale di LT₄ (periodo di titolazione).

Risultati: rispetto ai controlli, l'applicazione del DAT ha ridotto il numero di prelievi di sangue necessari e il numero di visite di *follow-up* nei pazienti operati per gozzo o carcinoma, ma non ha migliorato la titolazione di LT₄ nei pazienti operati per ipertiroidismo.

Pazienti che raggiungono i risultati a 8 settimane			
		DAT	Controlli
TSH nel <i>range</i> di normalità (0.2-4.5 mIU/L)	Gozzo	80%	19%
	Tumore	59%	19%
TSH a <i>target</i>	Gozzo	40%	0%
	Tumore	59%	19%

Gli autori riportano anche un accorciamento della durata del periodo di titolazione per il dosaggio di LT₄ con l'uso di DAT, pari a 57 giorni per i pazienti operati per gozzo e a 40 giorni per quelli operati per tumore; per i pazienti operati per ipertiroidismo il periodo di titolazione si è invece allungato di 67 giorni con DAT.

Commento

Questo studio è il primo a suggerire un aggiustamento del dosaggio di LT₄ utilizzando un algoritmo creato "ad hoc" (DAT) sulla base di ripetute misurazioni di fT₄ e TSH durante le prime settimane dopo la tiroidectomia.



Gli autori ritengono che, rispetto a valori di TSH normali-elevati (> 2.0 mIU/L), un *target* di TSH molto stretto protegga da maggiore comorbidità (6-8) e sia meglio applicabile a tutte le diagnosi prese in esame, compreso il carcinoma tiroideo.

Il DAT sembra funzionare meglio rispetto ad altri schemi di dosaggio di LT4 pubblicati e al dosaggio empirico da parte del medico, soprattutto nei pazienti che erano eutiroidei prima dell'intervento. Il vantaggio di tale aggiustamento rapido (due settimane) secondo gli autori supera il costo aggiuntivo dei prelievi di sangue precoci, riducendo ad esempio il numero di visite di *follow-up* e accorciando il periodo di titolazione. Il confronto con altri schemi di dosaggio pubblicati è però difficile, poiché in passato era stato utilizzato come obiettivo terapeutico il raggiungimento di valori nell'intero intervallo di riferimento, mentre questo studio ha utilizzato un *target* molto ristretto.

Il DAT sembra non essere altrettanto efficace nei pazienti tireotossici prima dell'intervento. La maggior parte dei pazienti nel gruppo della tireotossicosi aveva TSH soppresso ed era in terapia con tireostatici prima dell'intervento chirurgico. Il lento recupero della normale dinamica del TSH dopo soppressione prolungata ha reso il modello computerizzato vulnerabile agli errori, poiché si basava molto sui campioni di sangue iniziali. Anche il metabolismo, complessivamente alterato nei pazienti con malattia di Graves, potrebbe cambiare nel corso del *follow-up*, rendendo non valide le stime iniziali di farmaco-cinetica e farmaco-dinamica di LT4.

Per confermare questi risultati incoraggianti, ma che riguardano comunque un numero esiguo di pazienti (soprattutto alla luce del fatto che si tratta di uno studio multi-centrico), saranno necessari studi su una popolazione molto più ampia.

Bibliografia

1. Zaborek NA, Cheng A, Imbus JR, et al. The optimal dosing scheme for levothyroxine after thyroidectomy: a comprehensive comparison and evaluation. *Surgery* [2019, 165: 92–8](#).
2. Health Norwegian Institute of Public Health. The Norwegian Prescription Database 2014–2018. Oslo, Norway [2019](#).
3. Olubowale O, Chadwick DR. Optimization of thyroxine replacement therapy after total or near-total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Br J Surg* [2006, 93: 57–60](#).
4. Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy. *J Am Coll Surg* [2013, 216: 454-60](#).
5. Brun VH, Eriksen AH, Selseth R, et al. Patient-tailored levothyroxine dosage with pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling: a novel approach after total thyroidectomy. *Thyroid* [DOI: 10.1089/thy.2021.0125](#).
6. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, et al. Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register-based cohort study. *Thyroid* [2018, 28: 566–74](#).
7. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 73–82](#).
8. Chang YC, Hua SC, Chang CH, et al. High TSH level within normal range is associated with obesity, dyslipidemia, hypertension, inflammation, hypercoagulability, and the metabolic syndrome: a novel cardiometabolic marker. *J Clin Med* [2019, 8: 817](#).