

## IPOTIROIDISMO: *OUTCOME* CLINICO DOPO SOSPENSIONE DELLA TERAPIA SOSTITUTIVA

### Introduzione

La terapia con ormoni tiroidei è ampiamente utilizzata nella pratica clinica, sia nella terapia dell'ipotiroidismo che, in casi selezionati, nel trattamento TSH-soppressivo della patologia nodulare della tiroide. Si stima che negli USA la levotiroxina (LT4) sia il secondo farmaco più prescritto (1) e il fattore che maggiormente contribuisce al suo ampio uso è il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico.

L'**ipotiroidismo subclinico** è una condizione che interessa circa il 10% della popolazione generale in età adulta (2). Non vi sono evidenze univoche riguardanti i benefici del trattamento dell'ipotiroidismo subclinico. Se, da una parte, alcuni studi osservazionali hanno documentato un incremento del rischio di mortalità nell'ipotiroidismo subclinico non trattato, questo dato non è stato confermato da studi clinici randomizzati, soprattutto nella popolazione con età > 65 anni (3). Inoltre, va considerato il rischio di tireotossicosi iatrogena, soprattutto nella popolazione anziana, con conseguente aumento del rischio di aritmie, angina *pectoris*, osteoporosi e fratture (4).

### Lo studio (5)

**Revisione sistematica e metanalisi** finalizzate a valutare l'*outcome* clinico nei pazienti affetti da ipotiroidismo (sia subclinico che conclamato) in cui il trattamento sostitutivo con ormoni tiroidei è stato sospeso e a identificare i parametri predittivi di persistenza di eutiroidismo biochimico dopo la sospensione.

Sono stati valutati studi clinici randomizzati e studi osservazionali, che includevano **pazienti in terapia sostitutiva con ormoni tiroidei che hanno interrotto la terapia**. In particolare, sono stati inclusi studi che riportavano dati relativi a valutazione della funzionalità tiroidea dopo sospensione della terapia, modalità di sospensione della terapia, sintomi o effetti avversi legati alla sospensione della terapia.

Gli studi sono stati valutati indipendentemente dall'indicazione al trattamento e senza restrizioni in termini di età o tipologia di trattamento (LT4, liotironina, terapia combinata, estratti tiroidei). Sono stati esclusi pazienti affetti da ipotiroidismo centrale o tiroidite *post-partum*, nonché quelli affetti da condizioni che possono interferire sul fabbisogno della terapia sostitutiva (es. chirurgia bariatrica).

La revisione degli studi ha tenuto conto di età e sesso, eziologia e grado di ipotiroidismo alla valutazione basale, tipologia di terapia sostitutiva e dose in corso al momento della sospensione, durata della terapia, presenza di gozzo, positività anticorpale, familiarità per tireopatia, disomogeneità all'eco-struttura tiroidea, stato funzionale tiroideo alla sospensione della terapia ed eventuali disturbi nel corso del *follow-up* dopo la sospensione.

Dei 2673 studi potenzialmente eleggibili, sono stati inclusi nello studio **17 lavori**, per un totale di **1105 pazienti (87% donne)**, di età compresa tra 5 e 81 anni. In 14 studi il farmaco utilizzato per la terapia sostitutiva era la LT4, in uno non era specificato e nei restanti lavori la terapia era la combinazione LT4/liotironina o gli estratti tiroidei. In tre studi la sospensione della terapia è stata effettuata in modo graduale.

**Gli esami eseguiti nel corso del follow-up dopo sospensione della terapia con LT4 hanno documentato eutiroidismo biochimico in circa un terzo dei pazienti (34%)**, con sensibile differenza a seconda del grado iniziale di ipotiroidismo:

- conclamato: 11.8%;
- subclinico: 35.6%.

Pur non essendo i dati sufficienti per la metanalisi, considerando gli studi in maniera individuale, **disomogeneità dell'eco-struttura tiroidea, TSH iniziale > 8-9 mUI/L** e presenza di **positività anticorpale rappresentavano fattori predittivi negativi per la persistenza di eutiroidismo biochimico dopo sospensione della LT4**.



### Commento

La decisione se iniziare a trattare o meno pazienti affetti da ipotiroidismo subclinico è molto controversa in letteratura, considerando che, a fronte di autori che si pongono contro il trattamento di questa condizione, altre evidenze suggeriscono di iniziare la terapia, in casi selezionati, sulla base di fascia di età e presenza di comorbidità (6).

Partendo da questa premessa, il presente studio affronta un'altra problematica di grande impatto, ovvero se convenga effettuare una valutazione *in itinere* della necessità di continuare la terapia sostitutiva nei pazienti che erano affetti da ipotiroidismo subclinico alla valutazione basale. Sebbene in letteratura non vi siano chiare evidenze a favore di questa condotta, che non è raccomandata dalle linee guida, nella pratica clinica una **rivalutazione funzionale in adeguato wash-out in quei pazienti che hanno iniziato la terapia sostitutiva in assenza di una chiara diagnosi di ipotiroidismo conclamato, può sicuramente evitare il rischio di overtreatment**, considerando che oltre un terzo dei pazienti resta eutiroideo dopo la sospensione. Tale dato è comunque da considerare un'evidenza di bassa qualità, a causa dei *bias* degli studi inclusi nella metanalisi, che presentano dati molto eterogenei.

Un'altra tematica affrontata dagli autori è relativa all'importanza della **comunicazione tra medico e paziente** nel proporre la sospensione del farmaco, che deve essere basata su un'accurata spiegazione dei possibili benefici della sospensione della terapia e sulla rassicurazione che sarà instaurato un programma di *follow-up* per monitorare l'andamento della funzione tiroidea. Dai dati elaborati non si evince un preciso schema da seguire per la sospensione del farmaco.

### Conclusioni

I risultati della metanalisi documentano che circa un terzo dei pazienti in trattamento con LT4 per una pregressa diagnosi di "ipotiroidismo" resta eutiroideo dopo sospensione della terapia, soprattutto se la valutazione basale documentava un ipotiroidismo subclinico. Il dato, pur essendo un'evidenza di "bassa qualità" a causa dell'eterogeneità degli studi inclusi, rappresenta sicuramente un ulteriore criterio da considerare nella gestione dell'ipotiroidismo subclinico.

### Bibliografia

1. Top 25 Medicines by Dispensed Prescriptions (U.S.) Source: IMS Health, National Prescription Audit, Dec 2012. IMS Health, a healthcare information, services and technology company.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* [2000, 160: 526-34](#).
3. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* [2017, 376: 2534-44](#).
4. Sgarbi JA, Ward LS. A practical contemporary approach to decision-making on subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab* [2020, Dec 15: 2359-3997000000317](#).
5. Burgos N, Toloza FJK, Singh Ospina NM, et al. Clinical outcomes after discontinuation of thyroid hormone replacement: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* [2021, 31: 740-51](#).
6. Peeters RP, Brito JP. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *Eur J Endocrinol* [2020, 183: D15-24](#).