

NOVEMBRE 2016

VOLUME 22 NUMERO 11

ENDOCRINE PRACTICE

CLINICAL AND INVESTIGATIVE ENDOCRINOLOGY AND DIABETES

**RACCOMANDAZIONI AACE-AME
PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA
DELL'IPOTIROIDISMO NELLA
PRATICA CLINICA***



OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY AND THE
AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS • WWW.AACE.COM



RACCOMANDAZIONI AACE-AME PER LA TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'IPOTIROIDISMO NELLA PRATICA CLINICA

- 1** La terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo deve:
 - a)** normalizzare i livelli sierici di TSH e FT4 a digiuno;
 - b)** Risolvere sintomi e segni di ipotiroidismo;
 - c)** migliorare la qualità di vita del paziente (Grado A, BEL 2).
- 2** In tutti i pazienti ipotiroidei la levotiroxina (LT4) è il farmaco di prima scelta per la terapia sostitutiva (Grado A, BEL 1).
- 3** Nei giovani e nelle donne che programmino una gravidanza i livelli di TSH dovrebbero essere compresi fra 1.0 e 3.0 mIU/L. Nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardiovascolare sono appropriati livelli di TSH ai limiti alti della norma per evitare il rischio di sovratrattamento (Grado B, BEL 2).
- 4** Per iniziare la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo sono da considerare valide tutte le formulazioni di LT4 ufficialmente registrate, anche se generiche (Grado B, BEL 2).
- 5** In assenza di funzione tiroidea residua la dose sostitutiva di LT4 è pari a circa 1.6 µg/Kg di massa corporea al giorno. Nel singolo paziente la posologia giornaliera deve tenere conto di: funzione tiroidea residua, età, sesso, eziologia dell'ipotiroidismo e presenza di comorbidità (Grado A, BEL 2).
- 6** In assenza di fattori di rischio la terapia dell'ipotiroidismo può essere iniziata con la dose sostitutiva completa. Nei pazienti anziani, e in quelli con fattori di rischio cardiovascolare, comorbidità o ipotiroidismo severo e protratto, la dose iniziale deve essere non superiore a 25-50 µg/dì e incrementata progressivamente sulla base del quadro clinico, dei livelli di TSH e della risoluzione dei sintomi (Grado A, BEL 2).
- 7** Il controllo dei livelli di TSH sierico deve essere effettuato dopo 4-6 settimane di trattamento. Nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei pazienti fragili il controllo del TSH, unito a una attenta valutazione clinica, deve essere più precoce (Grado B, BEL 2).

- 8** L'obiettivo della terapia non è solo l'eutiroidismo biochimico ma anche il benessere del paziente e la stabilità della terapia sostitutiva. Il paziente deve ricevere informazioni chiare circa la malattia, le formulazioni di LT4 disponibili e le loro modalità di assunzione, nel contesto di un piano di trattamento individualizzato in linea con le condizioni generali, lo stile di vita e le preferenze del paziente (Grado D, BEL 4).
- 9** Devono essere considerati tutti i seguenti fattori, in grado di influenzare efficacia, stabilità e facilità di assunzione della terapia sostitutiva con LT4:
- attività e pasti nel corso del giorno
 - cibi e bevande preferiti
 - momento più favorevole per l'assunzione di LT4
 - farmaci interferenti con l'assorbimento e il metabolismo
 - presenza di disturbi digestivi
- Questo, allo scopo di selezionare la formulazione di LT4 e la schedula di assunzione più adatte al singolo paziente (Grado A, BEL 1) (**Tabella 1 e 2**).

Tabella 1. Condizioni cliniche, fattori dietetici e farmaci che possono alterare l'assorbimento della levotiroxina.

| Condizioni cliniche | Fattori dietetici | Farmaci |
|---|--------------------------------|---|
| Malattia celiaca | Somministrazione non a digiuno | Sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo) |
| Malassorbimento da chirurgia bariatrica | Caffè espresso | Sali di calcio |
| Acloridria | Soia | Resine a scambio cationico (Kayexelato) |
| Gastrite atrofica | Succo di pompelmo | Ciprofloxacina |
| Gastrite da <i>Helicobacter pylori</i> | Dieta ricca di fibre | Solfato ferroso |
| | | Antagonisti del recettore H2 |
| | | Bifosfonati orali |
| | | Orlistat |
| | | Leganti del fosfato (sevelamer, idrossido di alluminio) |
| | | Inibitori della pompa protonica |
| | | Raloxifene |
| | | Sucralfato |

Tabella 2. Fattori che possono incrementare il fabbisogno di levotiroxina

| Condizioni cliniche | Farmaci |
|---------------------|---------------------------------|
| Sindrome nefrosica | Carbamazepina |
| Gravidanza | Terapia estrogenica |
| Aumento di peso | Inibitori della tirosin-chinasi |
| | Fenitoina |
| | Fenobarbital |
| | Rifampicina |
| | Sertralina |
| | Interferone alfa |
| | Interleuchina-2 |
| | Amiodarone |

- 10** Negli ipotiroidei con livelli di TSH instabili devono essere accuratamente ricercati i fattori che possono influenzare l'efficacia del trattamento e l'aderenza del paziente alla terapia. Occorre, su tale base, considerare la correzione del dosaggio giornaliero di LT4 e/o il passaggio a una formulazione più idonea (Grado B, BEL 2).
- 11** Nei pazienti a rischio di alterato assorbimento della terapia sostitutiva, alla luce dei dati che suggeriscono un migliore assorbimento della LT4 liquida, deve essere considerata l'opzione del trattamento con LT4 liquida o in capsule soft-gel (Grado B, BEL 2).
- 12** Quando il trattamento è efficace sul piano clinico e biochimico e i valori di TSH sono stabili nel tempo, dosaggio e formulazione di LT4 devono essere mantenute invariate (Grado A, BEL 2).
- 13** Qualora si passi ad una diversa formulazione o a una preparazione generica di LT4, i livelli di TSH devono essere controllati dopo 4-6 settimane (Grado B, BEL 3).
- 14** La terapia sostitutiva combinata con LT4 e LT3 non è raccomandata a causa della bassa qualità delle evidenze disponibili. Tale opzione può essere considerata nei pazienti con normali valori di TSH e FT4 che continuano a lamentare sintomi di ipotiroidismo. In questi casi deve essere preventivamente esclusa la presenza di problemi non tiroidei di diversa natura (grado D, BEL 4) (**Tabella 3**).

Tabella 3. Possibili cause di insufficiente risposta clinica al trattamento con LT4 nei pazienti ipotiroidei

| Malattia tiroidea autoimmune | Terapia di sostituzione dell'ormone tiroideo | Cause indefinite |
|------------------------------|--|---|
| Autoimmunità <i>per se</i> | Inappropriato dosaggio di LT4 | Depressione |
| Insufficienza surrenalica | Aderenza al trattamento con LT4 inadeguata | Fibromialgia |
| Ipogonadismo | Assorbimento di LT4 inadeguato/insufficiente | Sindrome da stanchezza cronica |
| Anemia perniziosa | | Sindrome climaterica |
| Malattia celiaca | | Anemia |
| Disordini reumatologici | | Malattia renale/epatica/cardiacca cronica |
| | | Sindromi virali e post-virali |
| | | Apnea ostruttiva notturna |
| | | Deficienze nutrizionali |
| | | Farmaci (es., beta-bloccanti, oppiacei) |
| | | Privazione del sonno |
| | | Stile di vita stressante, estenuante |

Abbreviazione: LT4 = levotiroxina.

- 15** In caso di terapia combinata devono essere evitati gli incrementi non fisiologici della FT3 sierica causati dalle associazioni fisse di LT4 e LT3 presenti negli estratti tiroidei. E' quindi raccomandata la somministrazione di piccole dosi di LT3 (il rapporto LT4/LT3 dovrebbe essere compreso fra 10:1 e 20:1), suddivise nel corso della giornata. Tale terapia deve essere monitorizzata controllando TSH, FT4 e FT3 (Grado C, BEL 4) (**Tabella 4**).

Tabella 4. Possibile approccio clinico al passaggio dalla monoterapia con LT4 alla terapia combinata LT4/LT3.*

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------|------|------|------|------|------|------|
| Monoterapia 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 |

Abbreviazioni: LT4 = levotiroxina; LT3 = levotriiodotironina.

*Le modalità e le dosi indicate sono formulate su base empirica e devono essere valutate dallo specialista sulla base del quadro clinico e della propria esperienza.

- 16 La terapia combinata con LT4 e LT3 è controindicata nei pazienti anziani o con problemi cardiovascolari, nelle donne che programmino il concepimento o in gravidanza (Grado B, BEL 3).
- 17 La terapia sostitutiva non deve mai essere condotta con la sola LT3, con l'unica eccezione dei soggetti che si sottopongono a trattamento e scintigrafia post-dose con ^{131}I dopo tiroidectomia per carcinoma tiroideo (Grado A, BEL 3).
- 18 Gli ormoni tiroidei non devono essere impiegati in soggetti eutiroidei che presentino sintomi non specifici di ipotiroidismo, obesità o ipercolesterolemia (Grado A, BEL 2).
- 19 L'uso di estratti tiroidei nel trattamento dell'ipotiroidismo è sconsigliato per la mancanza di dati sufficienti circa l'innocuità dei picchi sierici di FT3 secondari alla loro ingestione (Grado A, BEL 2).
- 20 I pazienti che assumono integratori e nutraceutici devono essere informati che tali prodotti non rappresentano una cura dell'ipotiroidismo. Inoltre, talune preparazioni, definite di supporto alla funzione tiroidea, possono contenere iodio, amine simpaticomimetiche e/o variabili quantità di LT3 o LT4, causa di potenziali effetti indesiderati (Grado C, BEL 4).

■ Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

I livelli di evidenza (BEL) sono stati definiti secondo una scala da 1 (eccellente) a 4 (insufficiente) in accordo con il protocollo AACE per la produzione di Linee Guida per la pratica clinica.

La forza delle raccomandazioni è stata basata sul livello di evidenza: da Grado A (azione basata su una evidenza forte) fino a grado D (azione basata su evidenza non sufficiente o non raccomandata).

Le raccomandazioni sono il risultato di un consenso fra i membri AACE e AME del pannello e sono state influenzate dalle opinioni e commenti espressi dagli esperti.