

## POSITION STATEMENT AME: TERAPIA SOSTITUTIVA DELL'IPOTIROIDISMO PRIMITIVO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Background

L'ipotiroidismo primitivo è una condizione clinica frequente, che necessita, nella maggior parte dei casi, di una terapia sostitutiva per l'intera durata della vita (1). L'obiettivo terapeutico, che corrisponde sul piano biochimico al raggiungimento di valori normali di ormone tireo-stimolante (TSH) (2-4), è rapidamente raggiunto con un trattamento adeguato e può essere facilmente monitorato con la determinazione del TSH (5). La terapia si esegue con risultati eccellenti mediante l'assunzione di levo-tiroxina (L-T4) per via orale (6). Una minoranza dei pazienti ipotiroidici, tuttavia, presenta valori inadeguati o instabili di TSH, richiede dosi inappropriatamente elevate di L-T4 o può trovare difficoltoso assumere correttamente la dose giornaliera del farmaco. Le compresse di L-T4, infatti, devono essere assunte da 30 a 60 minuti prima di colazione, perché per l'appropriata dissoluzione delle compresse e il successivo assorbimento del farmaco (pari al 60–80% della dose) sono necessari il digiuno e una soddisfacente acidità gastrica. L'efficacia della terapia sostitutiva può, pertanto, essere marcatamente inficiata dall'assunzione inappropriata di cibi o bevande (7–13). In modo analogo, varie condizioni cliniche (anche asintomatiche) e alcuni farmaci di ampio impiego (da assumere prima di colazione) possono alterare in modo non prevedibile l'assorbimento della L-T4 in compresse (box 1 e 2).

<b>Box 1</b> <b>Condizioni cliniche e fattori dietetici</b> <b>che possono modificare l'assorbimento della L-T4</b>	
<b>Condizioni cliniche</b>	Acloridria Celiachia Cirrosi Gastrite atrofica Gastrite da <i>Helicobacter Pylori</i> Malassorbimento post-chirurgia bariatrica
<b>Fattori dietetici</b>	Assunzione non a digiuno Caffè Dieta ad alto contenuto di fibre Soia Succo di pompelmo

<b>Box 2</b> <b>Farmaci che possono alterare l'assorbimento di L-T4</b>
Antagonisti dei recettori H2 Bisfosfonati per os Chelanti del fosforo (sevelamer, idrossido di Al) Ciprofloxacina Ferro solfato Inibitori di pompa protonica Kayexalate Orlistat Raloxifene Sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipol) Sali di calcio per os Sucralfato



**Rinaldo Guglielmi<sup>1</sup>** ([rinaldo.guglielmi@alice.it](mailto:rinaldo.guglielmi@alice.it)), **Andrea Frasoldati<sup>2</sup>**, **Michele Zini<sup>2</sup>**, **Carlo Cappelli<sup>3</sup>** & **Enrico Papini<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

<sup>2</sup>Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia

<sup>3</sup> Endocrinologia, Università degli Studi, Spedali Civili, Brescia

Queste considerazioni spiegano la percentuale non trascurabile di pazienti ipotiroidei che raggiungono con difficoltà il loro obiettivo terapeutico o che mostrano ampie fluttuazioni nel tempo dei valori di TSH sierico (14). Conseguenze di questa insoddisfacente terapia sostitutiva sono lo scadimento della qualità della vita del paziente e la tendenza all'inspiegato incremento ponderale.

Durante gli ultimi anni sono divenute disponibili per l'uso clinico varie formulazioni di L-T4 (in compresse, capsule *soft-gel* o soluzione liquida) (14). Al momento, non sono fornite chiare indicazioni (ove si eccettuino i rari casi di difficoltà alla deglutizione o l'età neonatale) riguardanti l'uso preferenziale delle diverse preparazioni (15). Recentemente, sia *case-report* che studi prospettici non randomizzati hanno dimostrato che le formulazioni liquide di L-T4 sono più stabili delle compresse assunte con i cibi liquidi (16,17) e che sono assorbite più rapidamente e costantemente in caso di assunzione con la colazione, riducendo così il rischio di interferenza da parte di cibi o farmaci assunti contemporaneamente (18). Sulla base di queste considerazioni, le linee guida ATA per il trattamento dell'ipotiroidismo edite nel 2014 (15) hanno suggerito di prendere in considerazione l'impiego di preparazioni di L-T4 non solide (formulazioni liquide o capsule *soft-gel*) per la gestione dei pazienti ipotiroidei a rischio di insufficiente *compliance* o di alterato assorbimento delle compresse di L-T4 per malattie gastro-enteriche o fattori interferenti.

Rimane ancora controversa l'opportunità di effettuare la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con la combinazione di T4 e T3 (19). Nella maggioranza degli studi clinici e delle meta-analisi disponibili non è stato dimostrato un chiaro vantaggio dall'adozione di questa modalità di trattamento degli ipotiroidei (20–26). I risultati di alcuni studi ben disegnati su modelli animali e di alcuni studi controllati su pazienti, tuttavia, suggeriscono di prendere in considerazione il trattamento con ambedue gli ormoni nella minoranza di soggetti che rimangono sintomatici per ipotiroidismo, o aumentano di peso, nonostante la normalizzazione dei loro valori di TSH sierico (27–29). Questi casi possono essere riconducibili a polimorfismo delle desiodasi tissutali o a minore efficienza dei sistemi di trasporto intra-cellulare degli ormoni tiroidei (30,31), ma il ruolo di queste alterazioni molecolari non è ancora ben definito ai fini della pratica clinica (14,32).

In considerazione di questi aspetti, non ancora ben definiti o controversi, che riguardano un trattamento molto diffuso nella popolazione generale, nel gennaio 2015 l'Associazione Medici Endocrinologi (AME) ha dato incarico a un gruppo di esperti di tireopatie di elaborare un documento di consenso contenente le raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo alla luce delle migliori evidenze disponibili e della buona pratica clinica.

#### Associazione Medici Endocrinologi

##### Raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo nella pratica clinica

**Raccomandazione 1.** La terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo deve mirare al raggiungimento dei seguenti aspetti:

1. scomparsa dei sintomi di ipotiroidismo, se presenti;
2. normalizzazione dei livelli sierici di TSH e FT4;
3. miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

**Raccomandazione 2.** La levo-tiroxina (L-T4) è il farmaco di prima scelta e deve essere impiegata come terapia iniziale nella maggioranza dei casi di ipotiroidismo.

**Raccomandazione 3.** Le diverse formulazioni di L-T4 attualmente disponibili possono essere considerate egualmente efficaci ai fini della terapia sostitutiva.

**Raccomandazione 4.** Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, la dose sostitutiva di L-T4 può essere calcolata in prima approssimazione come pari a 1.6 µg/kg di peso/die. Tale dosaggio deve essere adeguato sulla base della gravità dell'ipotiroidismo, della sua eziologia e dell'età, sesso e comorbilità del paziente.

**Raccomandazione 5.** La terapia può essere intrapresa con l'intera dose necessaria alla completa sostituzione della funzione tiroidea mancante. Tuttavia, nei soggetti anziani o fragili e nei pazienti con malattie cardiovascolari o altre comorbidità rilevanti, il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio più cauto (25–50 µg/die). L'aumento della dose sostitutiva deve essere effettuato sulla base dei valori di TSH, dei sintomi e degli eventuali effetti indesiderati.

**Raccomandazione 6.** Il primo controllo clinico e la determinazione del TSH sierico dovrebbero essere effettuati dopo 4–6 settimane di terapia. In corso di gravidanza, nell'infanzia e nei pazienti fragili sono raccomandati una valutazione attenta e un controllo più precoce del TSH.

**Raccomandazione 7.** Nella scelta terapeutica devono essere considerati importanti non solo il raggiungimento degli obiettivi biochimici di eutiroidismo ma anche il benessere del paziente e i fattori che possono influenzarne l'aderenza alla terapia nel tempo. Per questo motivo, deve essere fornita un'informazione adeguata sulla disponibilità di varie formulazioni di L-T4 e sulla loro assunzione in rapporto ad alimenti o terapie concomitanti, così da personalizzare la gestione di malattia in accordo con lo stile di vita e le preferenze del paziente.

**Raccomandazione 8.** All'atto della prima prescrizione o in casi di difficile normalizzazione del TSH, devono essere considerati tutti i fattori che possono influenzare l'efficacia, la stabilità e la semplicità della terapia sostitutiva. In particolare, è necessario chiedere al paziente:

- le preferenze per cibi e bevande;
- gli orari di assunzione della L-T4;
- l'uso di farmaci o integratori potenzialmente interferenti con l'assorbimento della L-T4;
- la presenza di disturbi dell'apparato digerente.

**Raccomandazione 9.** In presenza di instabilità dei livelli di TSH sierico (valori fluttuanti al di fuori dell'ambito di normalità), deve essere condotta un'attenta verifica sia della *compliance* del paziente sia dei fattori potenzialmente in grado di influenzare il trattamento. In questi casi, prima di modificare il dosaggio giornaliero, prendere in considerazione il passaggio a una differente formulazione del farmaco.

**Raccomandazione 10.** Si stanno recentemente consolidando le evidenze in favore di un migliore assorbimento della L-T4 liquida. Nei pazienti con inadeguata *compliance* (prevalentemente dovuta al mancato rispetto dei tempi di attesa della colazione dopo l'assunzione del farmaco) e nei soggetti a rischio di alterato assorbimento della L-T4 per condizioni cliniche coesistenti, dovrebbe essere considerato il trattamento con formulazioni liquide o *soft-gel* della L-T4.

**Raccomandazione 11.** Se il trattamento sostitutivo è efficace sia sul piano biochimico che clinico, è opportuno mantenere il paziente con dosaggio e formulazione costanti nel tempo.

**Raccomandazione 12.** In caso di passaggio a una diversa formulazione di L-T4 o di passaggio da un farmaco di marca a un prodotto generico, il livello degli ormoni deve essere verificato dopo 4-6 settimane.

**Raccomandazione 13.** Nei pazienti che, pur avendo raggiunto valori normali di TSH e FT4, continuano a presentare sintomi di ipotiroidismo, deve essere preso in considerazione l'uso di una terapia sostitutiva con la combinazione di L-T4 e L-T3. In questi casi deve essere preliminarmente esclusa una origine extra-tiroidea dei disturbi. La L-T3 dovrebbe essere assunta a basso dosaggio (rapporto L-T4/L-T3 = 10/1) e in dosi refratte (due o tre volte al giorno) piuttosto che in unica dose fissa giornaliera.

**Raccomandazione 14.** L'uso della L-T3 è controindicato nei pazienti fragili o con problemi cardiovascolari e nelle donne in gravidanza.

**Raccomandazione 15.** Nella terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo è controindicato l'uso di tiroide essiccata o di estratti vegetali.

## Bibliografia

1. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* [1995, 273: 808-12](#).
2. Mandel SJ, et al. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* [1993, 119: 492-502](#).
3. Walsh JP, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 2624-30](#).
4. Boeving A, et al. Low-normal or high normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid* [2011, 21: 355-60](#).
5. Pecina J, et al. Levothyroxine dosage is associated with stability of TSH values. *Am J Med* [2014, 127: 240-5](#).
6. Garber JR, et al. 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](#) & *Thyroid* [2012, 22: 1200-35](#).
7. Wenzel KW, et al. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* [1977, 26: 1-8](#).
8. Benvenga S, et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* [1995, 5: 249-53](#).
9. Benvenga S, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* [2008, 18: 293-301](#).
10. Liel Y, et al. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* [1996, 81: 857-9](#).
11. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* [2001, 7: 193-4](#).
12. Lilja JJ, et al. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* [2004, 58: 56-60](#).
13. Perez CL, et al. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid* [2013, 23: 779-84](#).
14. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* [2014, 35: 433-512](#).
15. Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* [2014, 24: 1670-751](#).
16. Cappelli C, et al. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? *Eur J Endocrinol* [2014, 170: 95-9](#).
17. Pirola I, et al. Oral liquid L-thyroxine (L-T4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. *Obes Surg* [2013, 23: 1493-6](#).
18. Bernareggi A, et al. Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. *Pharmaceutics* [2013, 5: 621-33](#).
19. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol* [2009, 161: 955-9](#).
20. Valizadeh M, 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](#).
21. Fadeyev VV, et al. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)* [2010, 9: 245-52](#).
22. Nygaard B, et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised crossover study. *Eur J Endocrinol* [2009, 161: 895-902](#).
23. Appelhof BC, 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](#).

24. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* [1999, 340: 424–9](#).
25. Sawka AM, 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](#).
26. Grozinsky-Glasberg S, et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 2592–9](#).
27. Escobar-Morreale HF, et al. Review: treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 4946–54](#).
28. Joffe RT, et al. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics* [2007, 48: 379–84](#).
29. Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2256–71](#).
30. Panicker V, Saranavan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1623–9](#).
31. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, et al. Polymorphism in the brain-specific thyroid hormone transporter OATPC1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol* [2008, 69: 804–11](#).
32. Heemstra KA, Hoftijzer HC, van der Deure WM, et al. Thr92Ala polymorphism in the type 2 deiodinase is not associated with T4 dose in athyroid patients or patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol* [2009, 71: 279–83](#).