

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association

Raccomandazioni per il trattamento dell'ipotiroidismo con levotiroxina e liotironina: *position statement* 2016 della Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e dell'Associazione Italiana Tiroide (AIT)

Gli autori

B. Biondi, L. Bartalena, L. Chiovato, A. Lenzi, S. Mariotti, F. Pacini, A. Pontecorvi, P. Vitti, F. Trimarchi

Publicato in *J Endocrinol Invest* 2016 Jul 29 [Epub ahead of print]

Background



La terapia con L-T₄ (levotiroxina) è il trattamento gold standard nell'ipotiroidismo. Dati recenti supportano, tuttavia, l'utilizzo della terapia combinata LT-4 + L-T₃ (liotironina) in alcune tipologie selezionate di pazienti ipotiroidei, quando con il solo impegno della L-T₄ persistono alcuni sintomi della malattia e la qualità della vita non è soddisfacente.

Questi pazienti si sentono spesso stanchi e non pienamente soddisfatti della terapia con la sola L-T₄ e, di fronte allo specialista che non offre alternative valide, cercano da soli soluzioni sul web che spesso propongono l'acquisto di L-T₃ o di estratti tiroidei come alternativa alla terapia tradizionale, non sapendo però che questi possono provocare eventi avversi e complicanze.

In Italia si assiste attualmente a un aumento delle prescrizioni di L-T₃, dovute soprattutto alla disponibilità in commercio di diverse nuove formulazioni che facilitano l'endocrinologo nel prescrivere la terapia a base di sola L-T₃ o la combinazione con la L-T₄.



Obiettivo dello **studio**

Definire le corrette indicazioni cliniche, la posologia, la durata del trattamento e le controindicazioni della terapia combinata nei pazienti ipotiroidei che non raggiungono un corretto stato di eutiroidismo, al fine di evitare potenziali eventi avversi dovuti all'*overtreatment*.

Il *position statement* è stato redatto dalla Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e dall'Associazione Italiana Tiroide (AIT).

Materiali e metodi



Criteri di selezione

- ▶ Fonte dei dati acquisiti: principalmente, PubMed, ricercando le parole chiave: ipotiroidismo, terapia sostitutiva con L-T₄; trattamento con L-T₄ e L-T₃. Sono stati anche utilizzati rilevanti riferimenti bibliografici tratti da articoli, capitoli di libri e review.
- ▶ Tipologia di studio clinico: di preferenza, trial randomizzati e controllati. Sono stati inclusi anche *expert opinions* e precedenti linee guida.

Sistema di valutazione e forza delle raccomandazioni

- ▶ Le raccomandazioni sono classificate secondo il sistema GRADE:
 - Livello 1:** raccomandazione forte;
 - Livello 2:** raccomandazione debole.
- ▶ La **qualità delle evidenze** che porta a una specifica raccomandazione viene codificata come:
 - +++ = qualità alta, livello A;
 - ++0 = qualità moderata, livello B;
 - +00 = qualità bassa, livello C.

Risultati



Raccomandazione 1 sulla terapia con L-T4 (1/+++)

- ▶ La terapia con L-T4 dovrebbe essere considerata il gold standard per il trattamento dell'ipotiroidismo.
- ▶ Lo scopo della terapia è ristabilire l'eutiroidismo clinico e biochimico.
- ▶ L'*under/overtreatment* con L-T4 dovrebbe essere evitato a causa dei ben documentati effetti dannosi.

Raccomandazione 2 sulla valutazione delle fluttuazioni del TSH durante la monoterapia con L-T4 (1/+++)

- ▶ Ai pazienti, soprattutto in particolari condizioni cliniche (ipotiroidismo grave, adolescenza, gravidanza, età avanzata, carcinoma tiroidei, patologia cardiaca o ossea), dovrebbe essere sconsigliato di cambiare formulazione di L-T4.
- ▶ I pazienti dovrebbero consultare il proprio medico in presenza di sintomi riconducibili a *under/overtreatment*.
- ▶ Nei pazienti che mostrano persistentemente elevati livelli di TSH, nonostante una dose teorica di L-T4 adeguata, dovrebbero essere verificati: il dosaggio inadeguato o non corretto di L-T4 e/o la modalità di assunzione; le interferenze dovute ad altri farmaci somministrati per patologie concomitanti; il malassorbimento.

Risultati



Raccomandazione 3 sugli estratti tiroidei, le preparazioni contenenti iodio, gli integratori alimentari e i nutraceutici (1/+++)

- ▶ L'utilizzo abituale di estratti tiroidei, preparazioni contenenti iodio, integratori alimentari e nutraceutici non è raccomandato nei pazienti ipotiroidei poiché tali composti potrebbero provocare un innalzamento dei livelli di T3 e causare, quindi, una tireotossicosi.
- ▶ La terapia con ormoni tiroidei, le preparazioni contenenti iodio, gli integratori alimentari e i nutraceutici non sono raccomandati nei pazienti eutiroidei con sintomi di ipotiroidismo e nei pazienti obesi o depressi.

Raccomandazione 4 sulla monoterapia con L-T3 (1/+++)

- ▶ L'utilizzo di L-T3 in monoterapia non è raccomandato a causa del suo profilo farmacocinetico, caratterizzato da un'emivita relativamente breve e da ampie fluttuazioni non fisiologiche dei livelli sierici di TSH, f-T3 o T3 totale (TT3).
- ▶ La monoterapia con L-T3 potrebbe essere associata a sintomi da eccesso di ormoni tiroidei e a potenziali eventi avversi.
- ▶ La monoterapia con L-T3 dovrebbe essere riservata a specifiche condizioni, quali la terapia a breve termine in pazienti con carcinoma tiroideo differenziato somministrata prima della radio-ablazione per ridurre la durata dell'ipotiroidismo.

Risultati



Raccomandazione 5 sulle compresse contenenti una combinazione fissa di L-T4 e L-T3 (1/+00)

- ▶ I prodotti contenenti dosi fisse di L-T4 e L-T3 dovrebbero essere evitati poiché il rapporto fisso non consente ai medici di personalizzare la terapia combinata.
- ▶ Nei pazienti ipotiroidici a cui è consigliata la terapia combinata dovrebbero essere utilizzate preparazioni separate di L-T3 e L-T4.

Raccomandazione 6 sull'utilizzo della terapia combinata con L-T4 e L-T3 nei pazienti sintomatici persistenti con ipotiroidismo franco (2 + 00)

- ▶ L'utilizzo abituale della terapia combinata non è raccomandata nei pazienti adulti ipotiroidici per le insufficienti prove scientifiche derivanti da trial clinici e metanalisi.
- ▶ Gli screening per altri disturbi di tipo autoimmune (ad esempio, la malattia di Addison o l'anemia perniziosa) dovrebbero essere presi in considerazione solo in pazienti selezionati con ipotiroidismo autoimmune e persistenza di sintomi non specifici durante la monoterapia con L-T4.
- ▶ La terapia combinata dovrebbe essere considerata un «approccio sperimentale» nei pazienti con ipotiroidismo franco che manifestano sintomi persistenti, nonostante la dose adeguata di L-T4 confermata dall'eutiroidismo biochimico, dopo l'esclusione di altre cause responsabili della persistenza dei sintomi. Questa raccomandazione non è supportata da dati basati sulle evidenze scientifiche.
- ▶ La terapia combinata dovrebbe essere interrotta in assenza di miglioramento clinico.
- ▶ La terapia combinata non è indicata nei pazienti con ipotiroidismo subclinico.
- ▶ Il trattamento con L-T4+L-T3 non è raccomandato in gravidanza e nei bambini.

Risultati



Raccomandazione 7 sull'utilizzo della terapia combinata con L-T4 e L-T3 nei pazienti tiroidectomizzati (2 + 00)

- ▶ La terapia combinata non è indicata nei pazienti con tessuto tiroideo residuo dopo tiroidectomia parziale.
- ▶ Sebbene non ci siano prove sufficienti per raccomandare il monitoraggio dei livelli sierici di T₃ o f-T₃ nei pazienti ipotiroidici in monoterapia con L-T₄, questi livelli e il rapporto f-T₄/f-T₃ dovrebbero essere monitorati nei pazienti atireotici in monoterapia con L-T₄ con persistenza dei sintomi.
- ▶ La terapia combinata potrebbe essere indicata nei pazienti adulti tiroidectomizzati che manifestano sintomi persistenti di ipotiroidismo e hanno livelli di T₃ e rapporto f-T₃/f-T₄ più bassi rispetto alla fase preoperatoria in monoterapia con L-T₄.
- ▶ La terapia combinata deve mantenere un rapporto T₄/T₃ compreso tra 13:1 e 20:1 in base al peso. Per evitare eventuali eventi avversi il rapporto iniziale dovrebbe essere 17:1.
- ▶ L-T₄ dovrebbe essere somministrata in un'unica dose giornaliera, mentre L-T₃ in due dosi distribuite nell'arco della giornata.

Raccomandazione 8 sulla terapia TSH-soppressiva nei pazienti tiroidectomizzati (1 + 00)

- ▶ La terapia combinata non è indicata nei pazienti con carcinoma differenziato ad alto rischio. In questo caso è raccomandata la soppressione del TSH con L-T₄.
- ▶ La terapia TSH-soppressiva con L-T₄ non è indicata nei pazienti con carcinoma differenziato a basso rischio di progressione e in quelli con un elevato/intermedio rischio di reazioni avverse.
- ▶ Elevati livelli di f-T₄ dovrebbero essere evitati nei pazienti anziani in terapia a lungo termine con L-T₄, indipendentemente dai valori di TSH.

Risultati



Raccomandazione 9 sui potenziali eventi avversi della terapia combinata (1/+00)

- ▶ La terapia con L-T4 e L-T3 è controindicata nei pazienti con patologia cardiaca, negli anziani e nei soggetti con storia di aritmia e cardiopatia ischemica cronica.
- ▶ Nei pazienti con disturbi della conduzione cardiaca la terapia combinata è controindicata e la monoterapia con L-T4 deve essere prescritta con prudenza, come dimostrato dalla riduzione dell'intervallo P-R durante l'ECG. La presenza di un PR breve all'ECG potrebbe aiutare a identificare pazienti predisposti all'insorgenza di tachicardia da rientro nodale A-V.
- ▶ La terapia combinata è consigliabile unicamente nei pazienti adulti sintomatici con ipotiroidismo franco e dovrebbe essere monitorata per valutare la compliance e prevenire eventuali complicanze.
- ▶ I livelli sierici di TSH e f-T3 dovrebbero essere misurati al mattino, prima dell'assunzione della dose giornaliera di L-T4 e L-T3.
- ▶ I livelli sierici di T3, f-T3 e f-T4 dovrebbero essere mantenuti all'interno dei rispettivi valori di riferimento.
- ▶ I parametri cardiovascolari e i marker biochimici per l'osteoporosi dovrebbero essere monitorati durante la terapia combinata a lungo termine a causa della mancanza di ampi studi prospettici sui potenziali eventi avversi.
- ▶ La terapia combinata dovrebbe essere sospesa immediatamente alla comparsa di effetti collaterali. L'insorgenza di aritmia atriale o di altri eventi cardiaci dovrebbe spingere il medico a sottoporre il paziente a specifici esami, quali ECG, ECG-Holter ed ecocardiografia color-doppler.

Raccomandazione 10 sui test genetici (2 + 00)

- ▶ Attualmente non esistono prove sufficienti a supporto dell'utilizzo dei test genetici per selezionare potenziali pazienti che trarrebbero maggiore beneficio dalla terapia combinata.

Risultati



Summary of the recommendations (1-5)

Recommendations statement strength and level of evidence

Recommendation 1 on L-T ₄ therapy	Levothyroxine therapy should be considered the routine treatment of patients with hypothyroidism. The goal of L-T ₄ therapy is to restore clinical and biochemical euthyroidism. Undertreatment and overtreatment with L-T ₄ should be avoided.	(1/+++)
Recommendation 2 on the evaluation of TSH fluctuations during L-T ₄ monotherapy	Patients should be instructed to avoid switching between different L-T ₄ products. Inadequate or incorrect L-T ₄ dosage and/or administration, interferences related to drugs administered for concomitant illnesses and L-T ₄ malabsorption should be investigated in patients with persistent TSH increased despite over-replacement dose of L-T ₄ according to their body weight.	(1/+++)
Recommendation 3 on thyroid extracts, iodine-containing preparations, dietary supplementation and nutraceuticals	The routine use of thyroid extracts, L-T ₃ monotherapy, iodine-containing preparations, dietary supplementation and nutraceuticals is not recommended in the management of hypothyroidism and in euthyroid obese or depressed patients.	(1/+++)
Recommendation 4 on L-T ₃ as monotherapy	The use of L-T ₃ as monotherapy is not recommended. L-T ₃ generally should be reserved for specific conditions such as short-term therapy in patients with differentiated thyroid cancer before radioiodine therapy.	(1/+++)
Recommendation 5 on tables containing a fixed combination of L-T ₄ and L-T ₃	Fixed-combination products containing a mixtures of synthetic L-T ₄ and L-T ₃ should be avoided.	(1 + 00)

Risultati



Summary of the recommendations (6-10)

Recommendations statement strength and level of evidence

Recommendation 6 on combined L-T4/L-T3 therapy in symptomatic patients	The routine use of L-T4 and L-T3 combination therapy is not recommended in hypothyroid patients, in patients with subclinical hypothyroidism, in pregnant women and in children. L-T4 and L-T3 therapy may be considered as an “experimental approach” in overt hypothyroid patients with persistent symptoms despite biochemical euthyroidism.	(2 + 00)
Recommendation 7 on combined L-T4 + L-T3 therapy in thyroidectomized patients	Combined treatment is not indicated in patients with residual thyroid tissue after partial thyroidectomy. Combined therapy may be indicated in thyroidectomized adult patients with persistent symptoms of hypothyroidism.	(2 + 00)
Recommendation 8 on TSH-suppressive therapy in thyroidectomized patients	Combined therapy is not indicated in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. High FT4 levels should be avoided in elderly patients.	(1 + 00)
Recommendation 9 on potential adverse effects of combined therapy	Combined therapy is contraindicated in patients with underlying heart disease, in elderly patients and in patients with a history of arrhythmias, and chronic ischemic heart disease. Combined therapy is advisable in thyroidectomized patients with overt hypothyroidism only. Monitoring treatment to assess compliance and to prevent complications is very important.	(1/+ 00)
Recommendation 10 on genetic testing	Currently, genetic testing is not recommended as a guide to selecting patients for combined therapy.	(2 + 00)

Conclusioni



La monoterapia con L-T₄ resta l'approccio terapeutico migliore e più sicuro per il trattamento dell'ipotiroidismo. La maggior parte dei pazienti con questa tipologia di terapia cronica è soddisfatta.

Rimane problematica, tuttavia, la gestione di quei pazienti che mostrano sintomi persistenti di ipotiroidismo. Poiché i benefici della terapia combinata in questi soggetti non sono supportati in letteratura da risultati solidi, essa dovrebbe essere considerata come un approccio sperimentale volto al miglioramento della qualità della vita. Per tale motivo, i rischi e i benefici della terapia combinata devono essere ulteriormente approfonditi.

Il rischio di potenziali eventi avversi è particolarmente elevato quando la prescrizione della terapia combinata è inappropriata e suggerita da medici non esperti.

Questo *position statement* è in accordo con le linee guida sia dell'ATA che dell'ETA che raccomandano chiaramente l'uso della monoterapia con L-T₄ come trattamento di scelta nell'ipotiroidismo.

La terapia combinata non è attualmente consigliata a causa dei dati discrepanti e non conclusivi presenti in letteratura.

Questo *position statement* ha lo scopo di supportare i medici nella gestione dei casi difficili in cui i sintomi clinici di ipotiroidismo persistono nonostante l'eutiroidismo biochimico.

