

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Daily requirement of softgel thyroxine is independent from gastric juice pH

Il fabbisogno giornaliero di tiroxina in capsule softgel è indipendente dal pH del succo gastrico

## *Gli autori*

Camilla Virili, Silvia Capriello, Ilaria Stramazzo, Nunzia Brusca, Maria Giulia Santaguida, Lucilla Gargano, Maria Flavia Bagaglino, Giovanni Bruno, Carola Severi, Marco Centanni

Publicato in *Front Endocrinol* (Lausanne). 2022 Sep 26;13:1002583.

# Background 1/2



Tra le terapie maggiormente prescritte al mondo, la **levotiroxina (LT<sup>4</sup>)** costituisce il **farmaco di scelta nella terapia sostitutiva tiroidea**, da assumere cronicamente, **per tutta la vita del paziente**. La LT<sup>4</sup> possiede, come noto, un **ristretto indice terapeutico**; ne consegue la necessità di un'**attenta individualizzazione della dose**, che tenga conto non solo delle caratteristiche antropometriche dei pazienti, ma anche della modalità di assunzione, delle caratteristiche fisico-chimiche della formulazione di LT<sup>4</sup>, dei fattori interferenti e delle comorbidità.

Un **fattore determinante per l'efficacia del trattamento con LT<sup>4</sup>** è la **fase di assorbimento del preparato** che, a sua volta, dipende dall'**ambiente gastrointestinale del paziente** (acidità gastrica, motilità, farmaci e interferenze nutrizionali, patologie concomitanti ecc.).

Se a **livello gastrico l'assorbimento della LT<sup>4</sup>** è **pressoché trascurabile**, tuttavia la **disgregazione e la dissoluzione della compressa**, che avvengono nello stomaco, **influenzano la quantità di ormone disponibile per l'assorbimento a livello intestinale**.

# Background 2/2



Diverse evidenze hanno dimostrato che **la secrezione acida può interferire con l'efficacia della terapia con LT4 in compresse** [1-6]. I diversi veicoli e/o gli eccipienti dei preparati farmaceutici di LT4 possono, infatti, influenzare i processi che conducono al rilascio del principio attivo.

La ricerca farmaceutica ha consentito lo sviluppo di formulazioni alternative di LT4 per ottimizzare l'assorbimento della terapia.

Tra queste, **le capsule molli (softgel)** hanno mostrato un **profilo di dissoluzione** che *in vitro* sembra essere **meno influenzato dalle variazioni di pH rispetto alla formulazione in compresse**, risultando *in vivo* utili nella gestione terapeutica di soggetti con **gastroparesi**, di pazienti con **fabbisogno tiroxinico aumentato a causa dell'uso di inibitori di pompa protonica (PPI)** e ipotiroidei con **malassorbimento da patologia gastrica**. Ad ulteriore conferma, è stato dimostrato anche *in vivo* che **il pH gastrico è uno dei principali determinanti della dose minima efficace della LT4 in compresse** [7].

[1] Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. *A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry*. Eur J Pharm Biopharm (2009) 72(1):105-10.

[2] Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C *et al*. *When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: Differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets*. J Pharm Pharm Sci (2015) 18(5):844-55.

[3] Centanni M, Gargano L, Canettieri G *et al*. *Thyroxine in goiter, helicobacter pylori infection, and chronic gastritis*. N Engl J Med (2006) 354(17):1787-95.

[4] Lahner E, Conti L, Cicone F *et al*. *Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab (2020) 34(1):101373.

[5] Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. *Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders*. Front Endocrinol (Lausanne) (2021) 11:621616.

[6] Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M *et al*. *Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism*. Endocr Pract (2007) 13 (4):345-9.

[7] Virili C, Bruno G, Santaguida MG *et al*. *Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept*. Endocrine. 2022 Jun;77(1):102-11.



# Obiettivo dello **studio**

---

Indagare la **relazione tra il fabbisogno di LT<sub>4</sub> delle capsule softgel e l'effettivo pH del succo gastrico** dei pazienti che ricevono la terapia per via orale.

# Disegno dello studio 1/2



**Studio di prosecuzione condotto sui 61 pazienti di un precedente trial clinico [7] in cui l'effettivo pH gastrico era stato correlato al fabbisogno della LT4 nella formulazione in compresse.**

La selezione dei 61 pazienti è stata effettuata attraverso un'attenta valutazione dei relativi dati clinici e di follow-up sulla base di precisi criteri di inclusione e di esclusione.

**I criteri di inclusione** prevedevano la presenza di:

- ▶ ipotiroidismo (tiroidite di Hashimoto);
- ▶ indice di massa corporea  $<30 \text{ kg/m}^2$ ;
- ▶ terapia a lungo termine con LT4 in compresse;
- ▶ TSH nell'intervallo 0,8-2,5 mUI/L e stabile da almeno 2 anni;
- ▶ sintomi gastrici e/o dispepsia.

**I criteri di esclusione** comprendevano le seguenti condizioni:

- ▶ gozzo;
- ▶ cancro tiroideo;
- ▶ precedente tiroidectomia;
- ▶ malattie intestinali o interventi di chirurgia bariatrica;
- ▶ comorbilità gravi o uso di farmaci in grado di interferire con il metabolismo della LT4;
- ▶ gravidanza o allattamento.

[7] Virili C, Bruno G, Santaguida MG *et al.* *Levothyroxine treatment and gastric juice pH in humans: the proof of concept.* *Endocrine.* 2022 Jun;77(1):102-11.

# Disegno dello studio 2/2



I 61 pazienti sono stati sottoposti a **endoscopia con biopsie multiple** e alla **valutazione del pH del succo gastrico** a causa di una dispepsia di lungo corso o di un sospetto di gastrite.

Tra questi, **28 pazienti** (24 femmine, 4 maschi; età mediana=50 anni; IQR\*=43-65; peso mediano=68 kg; IQR=60-76 kg) hanno accettato il **passaggio dalla formulazione LT4 in compresse a quella in softgel** costituendo, quindi, il **gruppo di studio**.

La terapia in compresse è stata assunta **a digiuno**, richiedendo ai pazienti di **astenersi dal consumo di alimenti o bevande diverse dall'acqua per almeno un'ora dall'assunzione di LT4**.

La dose di levotiroxina assunta dai pazienti è stata determinata avendo come obiettivo il **raggiungimento di valori di TSH compresi tra 0,5 e 3,0 mU/L**.

Durante il trattamento, la compliance dei pazienti è stata verificata valutando i riscontri ottenuti con un **questionario** e con un **colloquio a ogni visita**.

\*IQR: intervallo o scarto interquartile.

# Risultati 1/6



L'eutiroidismo era stato raggiunto **in tutti i pazienti in terapia con LT<sub>4</sub> in compresse** (TSH mediano=1,3 mU/L).

Successivamente, i **28 pazienti sono passati dalla formulazione in compresse a quella in softgel** e il TSH sierico è stato nuovamente misurato dopo 6-8 settimane.

È emerso che **con l'utilizzo delle capsule softgel si raggiungevano valori simili di TSH sierico** (1,30 *vs* 1,89 mU/L) con **un dosaggio di LT<sub>4</sub> inferiore rispetto a quello del trattamento con le compresse** (1,56 *vs* 1,65 mg/kg/die).

Tale differenza era risultata statisticamente significativa (t test:  $p=0,0106$ ), sebbene con una **percentuale di riduzione del 6%** soltanto, inferiore rispetto a quanto atteso da precedenti studi di farmacocinetica e trial clinici [8, 9].

[8] Seng Yue C, Benvenega S, Scarsi C *et al.* *When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: Differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets.* J Pharm Pharm Sci (2015);18(5):844-55.

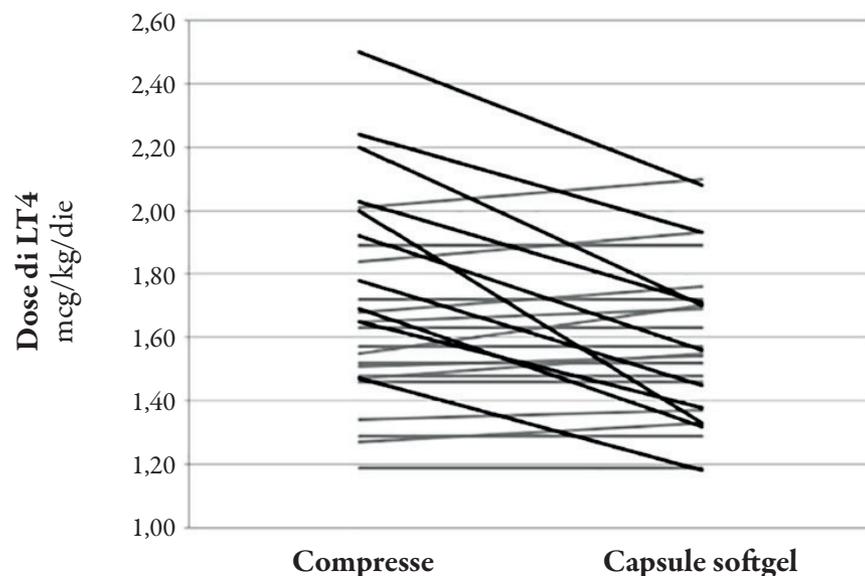
[9] Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC *et al.* *Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption.* Endocrine (2015);49(1):51-7.

# Risultati 2/6



Analizzando l'andamento della dose per ciascun paziente, dopo lo switch si è osservata **una riduzione del fabbisogno di LT<sup>4</sup> superiore al 20% in 10 pazienti su 28, senza variazioni significative nei rimanenti 18 pazienti (Figura 1).**

**Figura 1.** Fabbisogno giornaliero di LT<sup>4</sup> nei pazienti trattati con formulazione in compresse e dopo il passaggio alla formulazione in capsule softgel. Le linee nere indicano i pazienti con una riduzione del fabbisogno superiore al 20%. In grigio sono indicati i pazienti senza variazione significativa del fabbisogno



# Risultati 3/6



Per comprendere la motivazione alla base della diversa risposta ottenuta nella popolazione in studio, in analogia alla precedente esperienza, la dose della levotiroxina è stata messa in relazione con il valore del pH gastrico ottenuto dall'endoscopia.

Nell'intera popolazione il **valore mediano del pH era pari a 2,01** (IQR=1,38-3,54); tuttavia, **nell'intero campione è stata osservata un'ampia gamma di valori di pH** che oscillava da un minimo di 1,09 a un massimo di 7,45.

Essendo il pH gastrico il principale determinante del fabbisogno di  $LT^4$ , l'intero campione è stato suddiviso in **due gruppi in base all'effettivo pH gastrico**, considerando un **cut-off di pH=2,0**, rispettivamente:

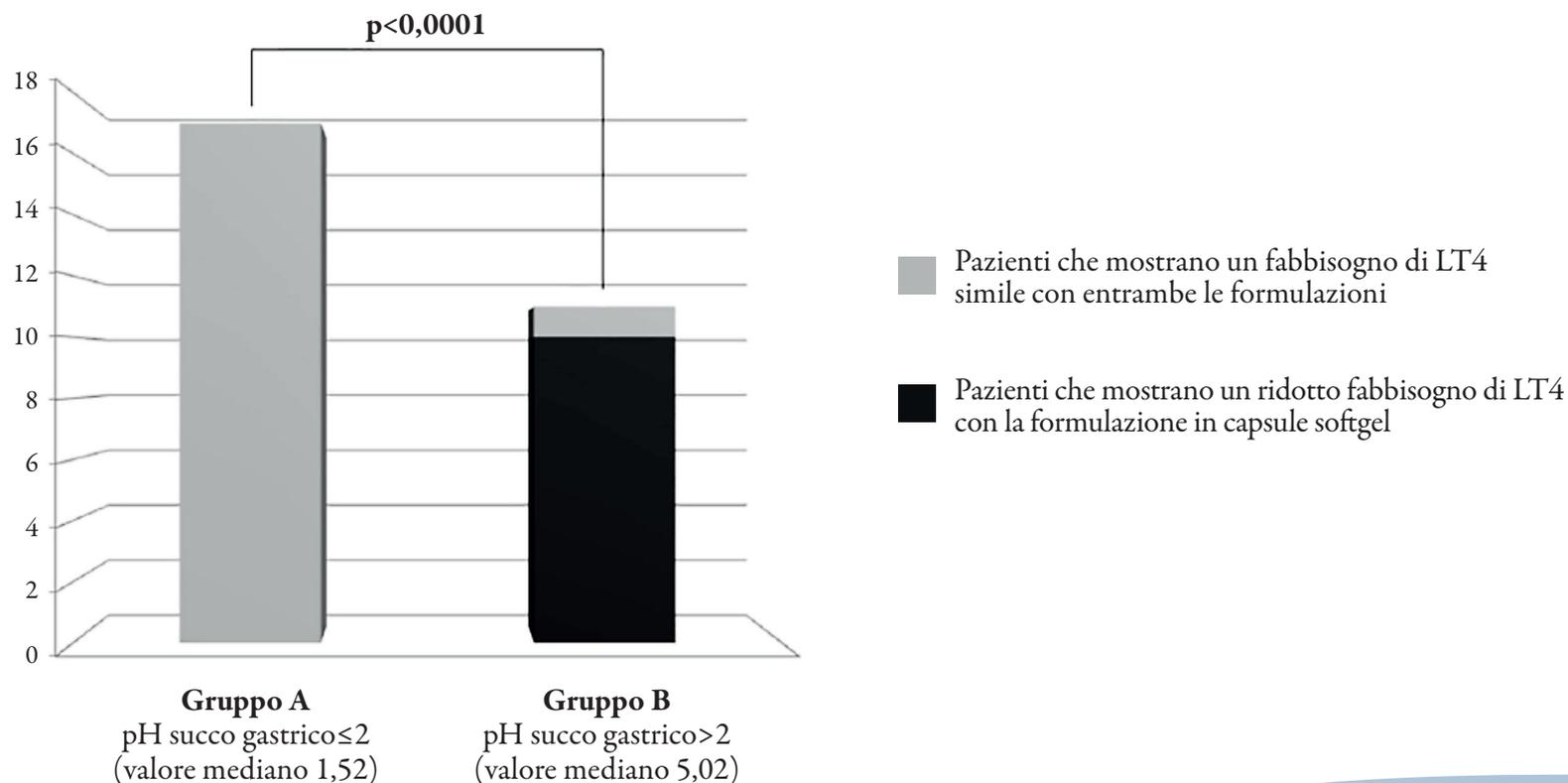
- ▶ **gruppo A**, con **pH gastrico  $\leq 2$** : 17 pazienti (14 femmine, 3 maschi), **pH mediano di 1,52** (IQR=1,28-1,70);
- ▶ **gruppo B**, con **pH gastrico  $> 2$** : 11 pazienti (10 femmine, 1 maschio), **pH mediano di 5,02** (IQR=3,13-6,72).

È stato esaminato, quindi, il rapporto tra la riduzione del fabbisogno di  $LT^4$  con la formulazione in capsule softgel e l'effettivo pH del succo gastrico. Dalla comparazione è emerso che **la dose di  $LT^4$  era rimasta invariata in tutti i 17 pazienti con pH gastrico normale, risultando invece significativamente ridotta in 10 pazienti su 11 del gruppo con pH gastrico elevato** ( $p < 0,0001$ ) (**Figura 2**).

# Risultati 4/6



**Figura 2.** Variazioni del fabbisogno di LT4 in seguito al passaggio alla formulazione in capsule softgel nell'intero campione di pazienti suddiviso in due gruppi in base al pH del succo gastrico: gruppo A con succo gastrico  $\text{pH} \leq 2$  e gruppo B con succo gastrico  $\text{pH} > 2$

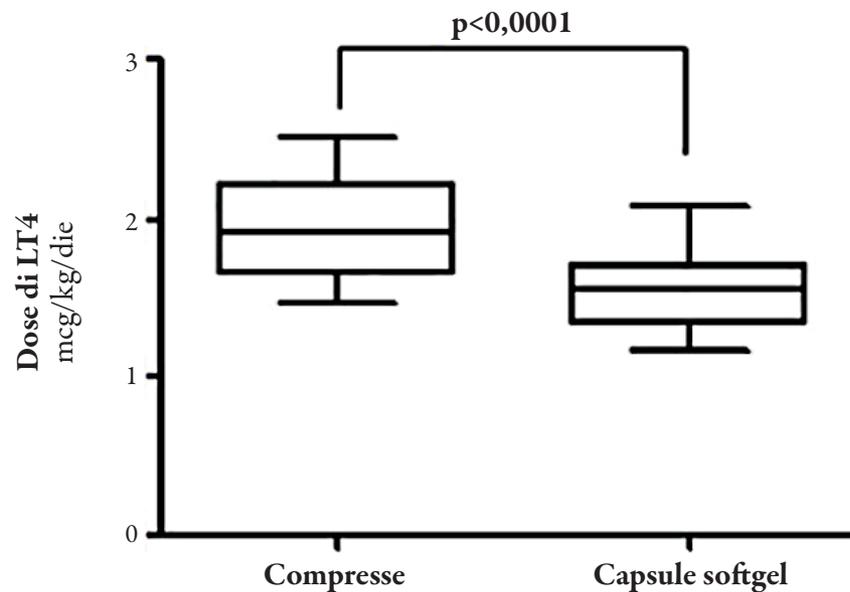


# Risultati 5/6



In particolare, nel passaggio dalla preparazione in compresse a quella in softgel la **dose di LT4** risultava significativamente **ridotta del 23% nel gruppo B** ( $p < 0,0001$ ) (**Figura 3**).

**Figura 3.** Fabbisogno medio di LT4 nei pazienti con succo gastrico  $\text{pH} > 2$  (gruppo B) prima e dopo il passaggio alle capsule softgel

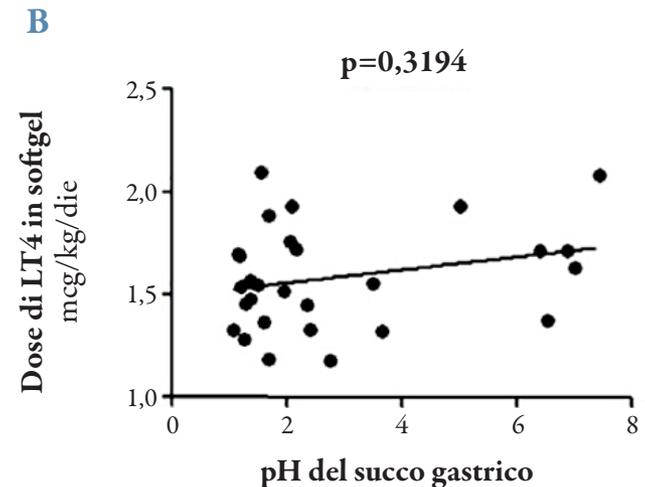
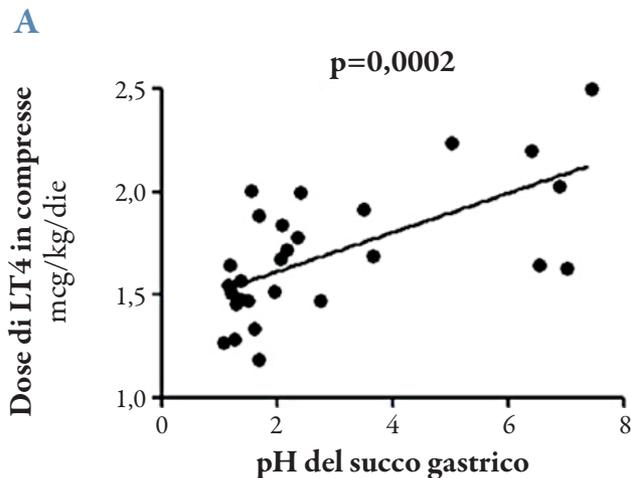


# Risultati 6/6



La pendenza della curva di correlazione ha confermato una **correlazione statisticamente significativa** tra il **pH gastrico** e il **fabbisogno di LT<sup>4</sup> nella formulazione in compresse** ( $\rho$  di Spearman=0,6409;  $p=0,0002$ ), a differenza della **formulazione softgel, che sembra essere indipendente da questa variabile** ( $\rho$  di Spearman=0,1952;  $p=0,3194$ ) (**Figura 4**).

**Figura 4.** Correlazione tra i valori di pH gastrico e il fabbisogno di LT<sup>4</sup> con la formulazione in compresse (A) e in softgel (B)





# Discussione e conclusioni 1/3

Il risultato principale dello studio ha dimostrato che la **preparazione di LT4 in softgel è meno sensibile ai valori di pH superiori a quelli normali a digiuno**. Complessivamente, questi dati forniscono una **spiegazione fisiopatologica al minor fabbisogno della LT4 in softgel** osservato nei pazienti con ridotta secrezione acida gastrica.

**Il possibile impatto del pH gastrico sulla biodisponibilità orale della LT4 è con ogni evidenza legato all'effetto sulla disaggregazione e sulla dissoluzione delle forme farmaceutiche solide, sensibili alle variazioni di pH. Tuttavia, non bisogna trascurare il ruolo dei diversi eccipienti nel determinare l'efficacia delle formulazioni.** L'efficacia di una formulazione orale, infatti, dipende dalla capacità intrinseca del farmaco di dissolversi nel tratto gastrointestinale, prima di essere assorbito a livello sistemico. Pertanto, in tale processo il **tasso di dissoluzione della levotiroxina è fondamentale**, indipendentemente dalle differenti formulazioni farmaceutiche.

# Discussione e conclusioni 2/3



Da un punto di vista farmacocinetico, **la formulazione di LT4 in softgel è bioequivalente a quella in compresse nei soggetti sani, a differenza di quanto emerso nei pazienti con pH gastrico alterato.** Di fatto, alcuni studi clinici hanno evidenziato un maggior beneficio clinico ottenuto con le capsule softgel nei pazienti trattati con inibitori di pompa protonica (PPI), affetti da gastroparesi o da diverse forme di gastrite.

Bisogna considerare, inoltre, che l'alterazione della secrezione acida è solitamente stabile nei pazienti con **gastrite cronica atrofica (GCA), pangastrite cronica o gastrite del corpo-fundus**, la quale è **spesso associata alla tiroidite di Hashimoto e al malassorbimento di altri nutrienti, incluso il ferro.**

**I diversi gradi di compromissione della secrezione acida gastrica** nelle condizioni sopra descritte aiutano a **spiegare la diversa efficacia della formulazione in capsule softgel rispetto a quella in compresse** in questi pazienti.

# Discussione e conclusioni 3/3



Nonostante i **limiti** derivanti dal **numero ridotto di pazienti** e dalla **mancanza di follow-up**, a causa delle procedure invasive richieste per misurare il pH gastrico *in vivo*, dallo studio emergono i seguenti punti di forza:

- ▶ evidenza diretta che il fabbisogno della LT4 in capsule softgel è indipendente dall'effettivo pH gastrico;
- ▶ utilizzo affidabile di questa formulazione nei pazienti con refrattarietà alla terapia con LT4 conseguente alla secrezione acida gastrica alterata;
- ▶ riduzione degli aggiustamenti posologici con l'utilizzo delle capsule softgel, con eventuale diminuzione della spesa sanitaria.

Sulla base di questi risultati, **la formulazione di LT4 in capsule softgel potrebbe rappresentare un trattamento di prima linea per alcune categorie di pazienti che necessitano di profili di assorbimento migliori e di un raggiungimento più rapido e/o stabile dell'obiettivo terapeutico.**

