



Terapia dell'ipotiroidismo con nuove formulazioni di levotiroxina: perché e quando

Camilla Virili¹ · Silvia Capriello¹ · Marco Centanni^{1,2}

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Sommario Nell'era della *precision medicine*, la maggiore attenzione prestata all'individualizzazione terapeutica ha consentito l'identificazione di numerose condizioni fisiopatologiche che inficiano il raggiungimento del bersaglio terapeutico della tiroxina in compresse, la preparazione ormonale maggiormente diffusa in tutto il mondo. Una corretta calibrazione della terapia tiroxinica impone oggi la valutazione delle caratteristiche antropometriche del paziente, della finalità terapeutica e la conoscenza dei fattori fisiologici, farmacologici, nutrizionali e patologici che interferiscono con la sua efficacia. Una percentuale significativa di queste interferenze deriva dall'alterata disgregazione/dissoluzione della tradizionale formulazione in compresse causata dall'alterazione delle proprietà chimico-fisiche del succo gastrico. La ricerca farmaceutica ha portato allo sviluppo di formulazioni alternative di tiroxina, in forma liquida e in capsule molli, la cui efficacia terapeutica è stata valutata da recenti studi scientifici. Scopo di questa rassegna è di esaminare i principali risultati ottenuti in questi studi, valutando le categorie di pazienti in cui sono stati effettuati.

Parole chiave Tiroxina sodica · Terapia individualizzata · Malassorbimento · Aumentato fabbisogno ·

Proposta da Salvo Cannavò.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (<https://doi.org/10.1007/s40619-019-00614-0>) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ M. Centanni
marco.centanni@uniroma1.it

¹ Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma, Latina, Italia

² U.O.C. di Endocrinologia, Ospedale Santa Maria Goretti, AUSL Latina, Latina, Italia

Tiroxina softgel · Tiroxina liquida

Introduzione

La levotiroxina sodica (LT4) è il farmaco di scelta nella terapia sostitutiva ormonale tiroidea. Negli Stati Uniti è il secondo farmaco più prescritto, con più di 14 milioni di pazienti trattati. Il rapporto del 2017 dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) mostra che la levotiroxina sodica (LT4) è l'ottavo principio attivo per consumo in regime convenzionato del Sistema Sanitario Nazionale [1].

Individualizzazione del trattamento tiroxinico

Nonostante la significativa frequenza prescrittiva, la calibrazione e l'individualizzazione della terapia tiroxinica sono una recente acquisizione a fronte di un empirismo posologico vigente nei primi 50 anni di utilizzo. Tra i parametri più influenti sul dosaggio ormonale, l'eterogenea modalità di assunzione del preparato farmaceutico e la mancata standardizzazione del dosaggio per peso corporeo determinavano frequentemente quadri di tireotossicosi e/o ipotiroidismo iatrogeno, forieri di complicanze nonché di ripetute modifiche posologiche. Il fabbisogno di LT4, ormone con uno stretto indice terapeutico, sembra essere direttamente correlato alla massa magra del paziente e viene oggi usualmente calcolato tenendo conto delle caratteristiche antropometriche del soggetto, della causa dell'ipotiroidismo e del fine terapeutico sostitutivo o soppressivo del TSH [2]. Negli ultimi anni, specifiche nozioni farmacocinetiche hanno consentito una riduzione progressiva delle dosi minime efficaci e un più puntuale raggiungimento della finalità terapeutica: oggi,

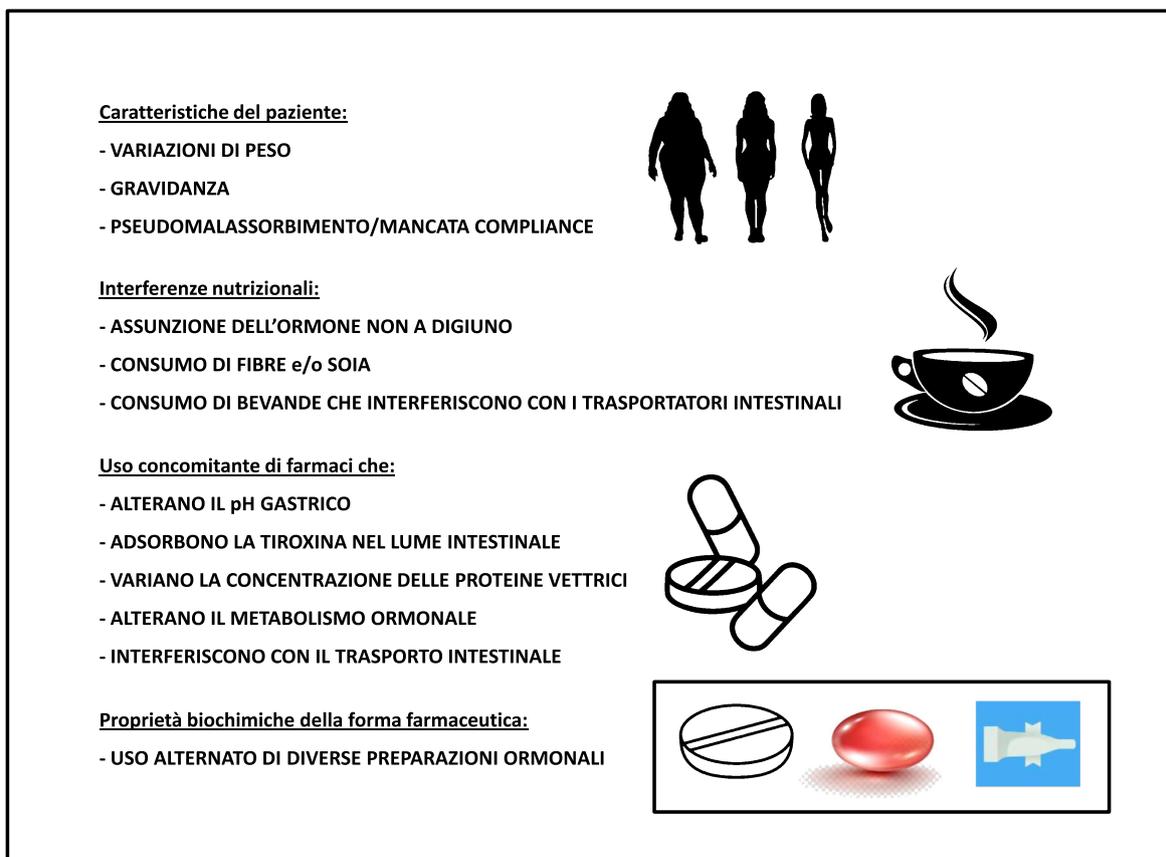


Fig. 1 Aumentato fabbisogno di tiroxina da cause non patologiche

il mancato raggiungimento del bersaglio terapeutico, nonostante l'utilizzo di un dosaggio di LT4 individualizzato, può costituire perfino un valido ausilio per la identificazione di condizioni interferenti con l'omeostasi farmacologica della LT4, spesso legate a patologie gastrointestinali occulte [3].

Cause di aumentato fabbisogno ormonale

In una frazione non trascurabile dei pazienti trattati con levotiroxina, il bersaglio terapeutico non è raggiunto: uno studio del 2013, effettuato su oltre 2.000 pazienti ipotiroidei trattati, ha mostrato che circa il 20% mostra un TSH al di sopra del limite massimo di normalità [4]. La percentuale di pazienti non adeguatamente trattati sale al 40% nel caso di soggetti affetti da ipotiroidismo centrale [4]. Uno studio americano pubblicato nel 2017 ha esaminato i costi derivanti dal mancato raggiungimento del bersaglio terapeutico in pazienti ipotiroidei e della necessità di plurimi aggiustamenti posologici, inquadrando l'uso della formulazione più appropriata per ogni paziente, anche in un'ottica farmaco-economica [5]. Una significativa causa di mancato raggiungimento del target terapeutico è la mancata o saltuaria assunzione del farmaco (*pseudomalassorbimento*), una

condizione molto frequente nei paesi in via di sviluppo ma sempre più rara nei paesi ad alta educazione sanitaria. Nei paesi più sviluppati è invece di maggiore importanza, come causa di incrementato fabbisogno, l'eterogeneo regime di assunzione della LT4. Diversi studi hanno infatti dimostrato che la cinetica di assorbimento della LT4 ha un picco tra i 60 e i 90 minuti dopo l'ingestione dell'ormone e che tale fase subisce importanti interferenze da parte della concomitante assunzione di nutrienti o altri farmaci: la dose minima efficace è pertanto minore in quei pazienti che rispettano almeno un'ora di digiuno prima di ingerire cibi e/o bevande e/o che evitino l'assunzione ravvicinata di altri farmaci [6]. Inoltre, la terapia con LT4 è stata da sempre gravata dall'assiomatica indicazione dell'assunzione della tiroxina al mattino: in pazienti con specifiche abitudini di vita o in trattamento con numerosi farmaci, ciò ha reso più complesso il raggiungimento del fine terapeutico. Oggi tale rigidità è stata superata dalla dimostrazione che l'assunzione serale di LT4 non inficia il raggiungimento del target terapeutico né modifica la ritmicità circadiana del TSH [7].

Le condizioni appena descritte, e quelle che per brevità sono riportate in Figura 1, rientrano tra le cause di aumentato fabbisogno tiroxinico non patologico, ovvero una situazione clinica che, seppur di difficile discernimento da

Tabella 1 Condizioni patologiche, iatrogene o alimentari che più frequentemente si associano a un aumentato fabbisogno di tiroxina

Aumentato fabbisogno di tiroxina da cause gastriche

Ridotta acidità gastrica	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Patologie gastriche</i>: gastrite <i>H. pylori</i>-correlata, gastrite cronica atrofica – <i>Da farmaci</i>: inibitori di pompa protonica, sucralfato, idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, calcio carbonato – <i>Chirurgia bariatrica e/o demolitiva</i>: gastroresezioni
--------------------------	---

Malassorbimento di tiroxina da cause intestinali

Alterata superficie intestinale	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Patologie intestinali</i>: intolleranza al lattosio, morbo celiaco, morbo di Crohn – <i>Chirurgia bariatrica e/o demolitiva</i>: anastomosi digiuno-ileali, resezioni intestinali
Alterata motilità	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Da patologia sistemica</i>: sindromi da accelerato transito, neuropatia autonoma diabetica – <i>Da farmaci</i>: procinetici ad azione centrale e periferica
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Infestazione da Giardia intestinalis</i>
Adsorbimento nel lume intestinale	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Da farmaci</i>: solfato ferroso, chelanti dei fosfati, sequestranti degli acidi biliari, resine a scambio ionico – <i>Da alimenti</i>: soia, permanenza di materiale non digerito nel lume intestinale

parte del curante, è spesso correggibile con appositi accorgimenti e un'adeguata informazione al paziente. Tuttavia, la possibilità che il mancato raggiungimento del bersaglio terapeutico della tiroxina sia dovuta a condizioni patologiche concomitanti o associate deve sempre essere tenuto presente. Un efficiente assorbimento della LT4, infatti, ha luogo in presenza di una fisiologica secrezione acida gastrica e del corretto funzionamento della mucosa intestinale deputata all'assorbimento della tiroxina. In termini quantitativi, circa il 60–80% della dose ingerita viene fisiologicamente assorbito lungo tutto l'intestino tenue seppur con differenti quote nel duodeno, nel digiuno e nell'ileo [8]. In Tabella 1 sono indicate le condizioni patologiche, iatrogene e alimentari che più frequentemente si associano a un aumentato fabbisogno di tiroxina.

La progressiva delucidazione dei meccanismi fisiopatologici che supportano l'aumentato fabbisogno ormonale in pazienti con patologie del tratto gastrointestinale ha aperto la via all'ampliamento dell'armamentario farmaceutico e posologico al fine di ottimizzare la gestione terapeutica del paziente tireopatico e, in particolare, del cosiddetto "paziente difficile" secondo la descrizione fatta da Laura Ward [9].

Le nuove formulazioni

La ricerca farmaceutica ha consentito lo sviluppo di preparati farmaceutici che differiscono sostanzialmente dalla formulazione tradizionale in cui la tiroxina è accompagnata da un variabile numero di eccipienti quali talco, lattosio, magnesio e cellulosa [10]. Prerequisito essenziale all'assorbimento intestinale, la compressa deve subire un processo di disgregazione e dissoluzione che ha luogo a livello dello stomaco ed è strettamente dipendente dalle proprietà fisico-chimiche del succo gastrico. Le nuove formulazioni si avval-

Tabella 2 Principali categorie di pazienti o di condizioni interferenti in cui è stata studiata l'efficacia delle nuove formulazioni di L-T4

Formulazioni liquide (gocce orali, soluzione)	Capsule molli
Neonati	Interferenze alimentari
Interferenze alimentari	Gastrite cronica atrofica
Intolleranti al lattosio	Gastrite HP correlata
Interferenze da PPI, calcio e ferro	Interferenza da PPI
Alimentazione enterale	Tiroidectomizzati
Chirurgia bariatrica	Gastroparesi
Tiroidectomizzati	
Gestanti	

gono di una composizione differente, nella quale il principio attivo è disciolto in glicerolo e circondato da uno strato di gelatina (capsule molli), e in etanolo e acqua (formulazione liquida). Pur essendo bioequivalenti alla formulazione tradizionale, le nuove formulazioni offrono il vantaggio di un più rapido tempo di dissoluzione del preparato (trascurabile per la preparazione liquida). Le nuove formulazioni sono state prevalentemente studiate in quello che viene comunemente indicato come il "paziente difficile" (Tabella 2). Questa definizione include i pazienti incapaci di deglutire (in stato di incoscienza o con disturbi neurologici, lattanti/bambini), i pazienti intolleranti/allergici agli eccipienti, i pazienti in polifarmacoterapia, in gravidanza o con malassorbimento gastrointestinale, solo per citare i più importanti.

I primi studi si sono rivolti alla popolazione pediatrica affetta da ipotiroidismo congenito, in cui il rapido raggiungimento del target terapeutico è fondamentale poiché evita l'instaurarsi di danni neurologici permanenti. L'utilizzo della preparazione liquida si è dimostrato particolarmente utile soprattutto nei neonati in cui è difficilmente evitabile l'inter-

QUADRO SINOTTICO DEI FARMACI CITATI

Principio attivo	Nome commerciale	Casa Farmaceutica	Tipo di preparazione	Dosaggio	
Levotiroxina Sodica	Eutirox	Merk Serono	Comprese	25 mcg	
				50 mcg	
				75 mcg	
				100 mcg	
				125 mcg	
				150 mcg	
				175 mcg	
				200 mcg	
	Levotiroxina Te	TEVA		Comprese	25 mcg
					50 mcg
					75 mcg
					100 mcg
					125 mcg
					150 mcg
					175 mcg
					200 mcg
	Syntroxine	Bracco SpA (su licenza IBSA)		Capsule molli (softgel)	13 mcg
					25 mcg
					50 mcg
					75 mcg
					88 mcg
					100 mcg
					112 mcg
					125 mcg
Tiche	IBSA		Capsule molli (softgel)	13 mcg	
				25 mcg	
				50 mcg	
				75 mcg	
				88 mcg	
				100 mcg	
				112 mcg	
				125 mcg	
Tirosint	IBSA		Comprese	50 mcg	
				100 mcg	
			Flaconcini monodose (fl da 1 ml)	25 mcg/ml	
				50 mcg/ml	
				75 mcg/ml	
				100 mcg/ml	
			Flacone multidose (Gtt) (fl da 20 ml)	100 mcg/ml	

ferenza da parte degli alimenti. Alcune linee guida sul trattamento già includono questa preparazione della tiroxina con l'indicazione sopradescritta [11].

Gli studi nell'adulto hanno invece evidenziato la superiorità delle nuove formulazioni, e condizioni patologiche di aumentato fabbisogno ormonale, mostrando un miglior profilo di assorbimento e un raggiungimento più efficace del bersaglio terapeutico rispetto alla compressa in alcune categorie di pazienti. Il disegno di questi studi è piuttosto eterogeneo: le evidenze più robuste sono state ottenute nei pazienti con interferenza alimentare da colazione/caffè, argomento trattato da studi prospettici comprendenti uno studio in doppio cieco con placebo e uno di *crossover* [11]. È stato chiaramente supportato da questi lavori che l'efficacia della terapia con T4 in formulazione liquida è meno influenzata dall'intervallo atteso prima dell'ingestione di cibi o bevande rispetto a quella tradizionale [12]. Inoltre, alcuni studi dedicati a particolari categorie di pazienti hanno evidenziato l'utilità della formulazione liquida: (1) nell'induzione di un regime terapeutico semi-soppressivo in pazienti affetti da carcinoma tiroideo; (2) nel miglioramento dei valori di TSH in pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica o con patologie del tratto gastrointestinale, come la gastrite cronica atrofica e l'intolleranza al lattosio; (3) nel management del paziente trattato con inibitori di pompa protonica o con supplementi di calcio e ferro; e (4) nei soggetti nutriti per via enterale tramite sondino. Studi preliminari sono stati anche effettuati in donne in gravidanza e in pazienti anziani. Questi studi sono spesso gravati da campioni di pazienti esigui dovuti al fatto che ancor oggi l'utilizzo di dosaggi di tiroxina non strettamente individualizzati non consente una diagnosi sempre corretta della presenza di un aumentato fabbisogno ormonale [11, 12].

Meno numerosi sono gli studi che analizzano la formulazione in softgel, di fatto di più recente introduzione sul mercato rispetto alla liquida. Ad oggi, gli studi scientifici in merito alla formulazione softgel hanno valutato soprattutto pazienti affetti da patologie del tratto gastroenterico, in particolare quelle che provocano una riduzione della produzione di acido a livello gastrico (es. infezione da *Helicobacter pylori*, gastrite cronica atrofica) e pazienti sottoposti a tiroidectomia [11]. Sotto forma di *case report*, è stata anche vagliata l'utilità di questo trattamento in pazienti con gastroparesi. Sebbene la maggior parte degli studi coinvolga un numero esiguo di pazienti, la migliore biodisponibilità di queste nuove formulazioni ne rende promettente l'impiego nel "paziente difficile" ipotiroideo. Anche per questa formulazione, al fine di rendere le evidenze più forti, sarebbe auspicabile l'effettuazione di studi multicentrici, randomizzati e controllati, che supportino i risultati fino ad oggi ottenuti. Recentemente alcuni studi stanno valutando l'attività terapeutica delle nuove formulazioni di LT4 in pazienti non affetti da patologie in grado di provocare un aumento del fabbisogno tiroxinico [11].

Conclusioni

La necessità di un trattamento tiroxinico individualizzato ha consentito l'ampliamento dell'armamentario terapeutico dell'endocrinologo con nuove formulazioni di levotiroxina. In alcune importanti categorie di pazienti si è ottenuta una migliore omeostasi farmacologica con queste preparazioni alternative, mentre in altre i risultati attendono ancora conferma da studi prospettici e multicentrici e con una numerosità campionaria più ampia.

Conflitto di interessi MC e CV hanno ricevuto ospitalità da Institut Biochimique SA (IBSA), Lugano, CH per partecipare a Meetings Internazionali. SC non ha conflitti di interesse da dichiarare.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (2018) L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Agenzia Italiana del Farmaco, Roma. www.aifa.gov.it. Accessed 18 December 2018
2. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al (the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement) (2014) Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 24(12):1670–1751
3. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG et al (2019) Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 40(1):118–136
4. Benvenega S (2013) When thyroid hormone replacement is ineffective? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20(5):467–477
5. Ernst FR, Barr P, Elmor R et al (2017) The economic impact of levothyroxine dose adjustments: the CONTROL HE Study. *Clin Drug Investig* 37(1):71–83
6. Benvenega S, Bartolone L, Squadrito S et al (1995) Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 5(4):249–253
7. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al (2010) Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 170(22):1996–2003
8. Hays MT (1991) Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1(3):241–248
9. Ward LS (2010) The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54(5):435–442
10. Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S (2014) The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv* 11(7):1103–1111
11. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M (2016) Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 54(1):3–14
12. Virili C, Giovannella L, Fallahi P et al (2018) Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 9:10