

## FARMACI CHE INTERAGISCONO CON LA L-TIROXINA

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

### Introduzione

I fattori che possono influenzare l'assorbimento della levo-tiroxina (L-T4) sono diversi.

Un ruolo centrale è rappresentato dall'**acidità gastrica**, necessaria per garantire un efficiente assorbimento. L'assorbimento delle compresse contenenti L-T4 è ostacolato non soltanto da ben note condizioni di malassorbimento intestinale, come la celiachia, ma anche da condizioni in cui si osserva un aumento del pH gastrico (gastrite atrofica, infezione da *Helicobacter*). In questo contesto va inquadrata la raccomandazione di assumere le compresse di L-T4 almeno un'ora prima della colazione.

I livelli circolanti di L-T4 possono essere influenzati, nei pazienti in terapia sostitutiva o soppressiva, dall'interazione con altri farmaci, sia attraverso un'**interferenza con l'assorbimento** (solfato ferroso, calcio carbonato, inibitori di pompa protonica, PPI) che attraverso un'**interferenza sul metabolismo** (estrogeni). Ad esempio:

- il solfato ferroso si lega alla T4, ostacolandone l'assorbimento;
- il calcio carbonato si adsorbe alla T4 nell'ambiente acido gastrico, riducendone la biodisponibilità;
- i PPI e gli anti-H2 aumentano il pH gastrico, riducendo potenzialmente la quota di T4 assorbita;
- gli estrogeni aumentano i livelli circolanti di *thyroxine-binding globulin*, e dunque provocano un aumento degli ormoni tiroidei totali.

Tuttavia, la letteratura disponibile circa l'impatto della concomitante somministrazione di farmaci a soggetti in terapia con T4 riporta risultati non sempre univoci, e la maggior parte degli studi pubblicati include un numero limitato di pazienti e/o volontari sani.

Per chiarire alcuni aspetti riguardanti la potenziale interazione tra farmaci e terapia con L-T4, Irving e collaboratori (1) hanno recentemente effettuato uno **studio osservazionale retrospettivo** su un'ampia coorte di residenti nel Tayside, una regione della Scozia.

### Metodologia dello studio

Sono stati incrociati i dati di tre *database*, cui afferiscono le informazioni sanitarie relative ai sistemi di cure primarie, secondarie e private dei residenti del Tayside, raccogliendo così i dati relativi a 10.999 pazienti di età > 18 anni che, nell'arco temporale compreso tra il 1993 e il 2012, avevano ricevuto almeno tre prescrizioni consecutive di L-T4 in un periodo di sei mesi. Una coorte di 6482 pazienti estratti da questo gruppo, che avevano assunto altre terapie concomitanti dopo l'inizio del trattamento con L-T4, ha costituito il gruppo di studio.

L'*end-point* primario è stato la variazione del TSH sei mesi dopo l'inizio di altre terapie concomitanti; nei 3089 pazienti che avevano assunto dosi costanti di L-T4 per almeno 2 anni, è stata valutata la prevalenza di coloro i quali, sei mesi dopo l'inizio della terapia concomitante, mostravano una variazione del TSH (sia in aumento che in riduzione) > 5  $\mu$ UI/mL, arbitrariamente considerata come clinicamente significativa.

Le classi di farmaci presi in considerazione quali potenzialmente interferenti con il trattamento con L-T4 sono state: solfato ferroso, PPI, glucocorticoidi, calcio carbonato, anti-H2, farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDS), estrogeni, statine.

### Risultati

In quasi tutti i pazienti, il TSH si è dimostrato stabile nell'anno precedente l'introduzione della terapia potenzialmente interferente. Al contrario, **il TSH ha avuto una variazione significativa dopo 6 mesi dall'introduzione di:**

- **solfato ferroso** (723 pazienti): aumento di 0.36  $\mu$ UI/mL ( $p < 0.001$ );
- **PPI** (1491 pazienti): aumento di 0.18  $\mu$ UI/mL ( $p = 0.001$ );
- **calcio carbonato** (744 pazienti): aumento di 0.25  $\mu$ UI/mL ( $p = 0.005$ );
- **estrogeni** (483 pazienti): aumento di 0.15  $\mu$ UI/mL ( $p = 0.013$ );
- **statine** (1944 pazienti): diminuzione di 0.21  $\mu$ UI/mL ( $p < 0.001$ ).



**Davide Brancato** ([davide.brancato@libero.it](mailto:davide.brancato@libero.it))

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, Ospedale di Partinico, ASP Palermo

A cura di:  
**Renato Cozzi**

Nel sottogruppo di soggetti che avevano assunto L-T4 a dosi costanti per almeno due anni, si è osservata una **variazione del TSH di oltre 5  $\mu$ UI/mL** nelle seguenti percentuali di pazienti:

- solfato ferroso: 10.8% (aumento nel 7.5%; riduzione nel 3.3%);
- PPI: 8.8% (aumento nel 5.6%; riduzione nel 3.2%);
- calcio carbonato: 7.7% (aumento nel 4.4%; riduzione nel 3.3%);
- estrogeni: 5.9% (aumento nel 4.3%; riduzione nell'1.6%);
- statine: 6.6% (aumento nel 2.9%; riduzione nel 3.7%).

### Conclusioni

Lo studio conferma che:

- solfato ferroso, PPI, calcio carbonato ed estrogeni possono modificare l'assorbimento e/o il metabolismo della L-T4 assunta, aumentando i valori di TSH; le statine producono l'effetto opposto;
- una percentuale di questi pazienti (5.9-10.8%) mostra una variazione del TSH > 5  $\mu$ UI/mL.

Altro dato rilevante è che le statine sono il farmaco più prescritto a chi assume anche la L-T4 (quasi il 20% dei pazienti) e che la loro somministrazione è seguita da una significativa riduzione del TSH.

### Commenti

I **punti di forza** dello studio sono diversi:

- la relativa stabilità del TSH precedente la somministrazione della terapia potenzialmente interferente, che rende più plausibile l'ipotesi che la variazione del TSH non sia casuale ma determinata dalla somministrazione del farmaco interferente;
- l'elevata numerosità campionaria;
- la rappresentatività del campione studiato, che riflette la complessità della pratica clinica quotidiana dei pazienti "real-life".

Tuttavia, la natura retrospettiva dell'analisi rappresenta il **limite** maggiore dello studio, che non può valutare almeno tre fattori che possono influenzare pesantemente i risultati:

- la *compliance* dei pazienti;
- l'interferenza di cibi o bevande (si pensi al caffè e/o al tempo di assunzione delle compresse di L-T4 rispetto alla colazione);
- le malattie concomitanti e interferenti con l'assorbimento e/o il metabolismo della L-T4, non sempre note agli stessi pazienti (ad esempio: celiachia, autoimmunità gastrica, infezione da *Helicobacter Pylori*...).

Non sono stati presi in considerazione i potenziali effetti derivanti dall'impiego di *brand* diversi (con differenti biodisponibilità), né è specificato se siano state assunte formulazioni liquide, in quanto il tipo di formulazione può rivestire un ruolo importante visto che le recenti osservazioni suggeriscono che la formulazione in compresse sia molto più sensibile ai fattori interferenti con l'assorbimento rispetto alle nuove formulazioni liquide o al *softgel*.

Un altro aspetto rilevante è che **metà dei pazienti in terapia con L-T4 è a rischio di assumere almeno un farmaco potenzialmente interferente**, ciascuno dei quali provoca variazioni di TSH certamente molto significative (> 5.0  $\mu$ UI/mL) in almeno il 5.9-10.8% dei pazienti. Il limite di variazione del TSH, fissato a 5.0  $\mu$ UI/mL, potrebbe notevolmente sottostimare la percentuale di soggetti che presentano una variazione del TSH clinicamente significativa: si pensi, ad esempio, all'impatto di variazioni nell'ordine di  $\pm$  0.5-1.0  $\mu$ UI/mL in soggetti in terapia soppressiva, o ad altre categorie di soggetti quali donne in gravidanza, cardiopatici e anziani, per le quali minime variazioni del TSH possono avere un notevole impatto clinico; gli anziani, peraltro, hanno elevata probabilità di mostrare comorbilità e di assumere una complessa politerapia farmacologica che spesso include proprio PPI e statine.

A ulteriore supporto della potenziale interferenza delle varie classi di farmaci considerate nello studio, va rilevato che anche la somministrazione di glucocorticoidi, anti-H2 e DMARDS è seguita da una variazione del TSH che, pur non essendo statisticamente significativa, è comunque > 5  $\mu$ UI/mL in una rilevante percentuale di casi: 6.8% con i glucocorticoidi, 10.3% con gli anti-H2, 17.6% con i DMARDS.

Sebbene lo studio di Irving abbia una natura osservazionale e dunque possa soprattutto proporre ipotesi piuttosto che verificarle, esso conferma la necessità, nei soggetti in trattamento con L-T4, di:

1. **porre grande attenzione al rapporto temporale con la somministrazione di cibo, solfato ferroso e calcio carbonato**, che andrebbero assunti almeno un'ora dopo la tiroxina, senza trascurare i problemi analoghi derivanti dalla co-somministrazione di PPI;
2. **valutare con maggiore attenzione e assiduità i valori di TSH nei soggetti in trattamento con** solfato ferroso, calcio carbonato, PPI, estrogeni, statine.

Infine, i risultati di questo studio suggeriscono che nei pazienti in cui vengono prescritti farmaci quali solfato ferroso, calcio carbonato o PPI sia da **considerare la prescrizione delle nuove formulazioni** (liquida e in *softgel*), visto che i dati della letteratura indicano che le nuove formulazioni subiscono una minore interferenza sull'assorbimento rispetto alle compresse.

#### **Bibliografia**

1. Irving SA, Vadiveloo T, Leese GP. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). Clin Endocrinol [2015, 82: 136-41](#).
2. Dorizzi R. Effetti dei farmaci sugli esami tiroidei. [Endowiki](#).