

IPOTIROIDISMO E TERAPIA SOSTITUTIVA: IL PUNTO DI VISTA DEL GASTROENTEROLOGO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Premessa

La L-tiroxina (LT4) rappresenta uno dei farmaci più prescritti nel mondo. In Italia il 3% della popolazione assume terapia ormonale tiroidea sostitutiva; nel recente Rapporto *Health Search* presentato al Congresso Nazionale 2012 della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), il 7% di un campione di 11.000 assistiti era in terapia con LT4.

Solo il 60-80% del farmaco ingerito viene assorbito e questa percentuale è influenzata dalle modalità di somministrazione. I pazienti, spesso giovani adulti, dovranno assumere il farmaco per il resto della vita. Questo fa sì che il 37% di loro si senta "diverso", il 31% "preoccupato" per la dipendenza a vita e il 66% dichiara di non rispettare le indicazioni sui tempi di assunzione. I medici di medicina generale (MMG) ritengono che circa la metà dei pazienti non segua le indicazioni prescritte.

La non prevedibile quota di farmaco assorbito, in relazione alle variazioni fisiologiche legate a età, BMI o gravidanza, può determinare:

- casi di ipertiroidismo subclinico con conseguenze negative sull'apparato cardiocircolatorio;
- condizioni di ipotiroidismo subclinico, con sintomi aspecifici di tipo comportamentale o sequele più gravi nel caso delle gestanti, per deficit di tipo intellettuale nei nati.

Il regolare e sistematico dosaggio del TSH consente di modificare il dosaggio prescritto nei casi in cui il suo valore sia al di fuori del *range* di norma, anche se talvolta il dosaggio periferico del TSH può non rispecchiare la concentrazione di ormoni tiroidei nei tessuti bersaglio. Dai dati disponibili in letteratura, il **fabbisogno medio di LT4 per mantenere normale il TSH nei pazienti ipotiroidei è 1.6 µg/Kg/die.**

Assorbimento della LT4

LT4 ha una lunga emivita, per cui basta una sola somministrazione giornaliera, ma il dosaggio è influenzato da molteplici fattori. Insolubile in acqua, nella forma nativa attraversa le membrane cellulari per diffusione passiva e per meccanismo attivo nelle cellule bersaglio. Nelle formulazioni farmaceutiche è necessario renderla idrosolubile mediante salificazione, trasformazione che richiede l'ambiente acido gastrico per riportarla alla forma nativa. **Tutte le condizioni che modificano il pH gastrico possono alterarne l'assorbimento** (tabella 1).

Tabella 1 Condizioni che modificano il pH gastrico (e possono influenzare l'assorbimento di LT4)	
Fisiologiche	Pasto
Patologiche	Gastrite atrofica Infezione da <i>Helicobacter</i>
Iatrogene	Anti-acidi Inibitori di pompa protonica (PPI) H2-antagonisti

L'assorbimento della LT4 è la conseguenza del passaggio del farmaco dalla sede di somministrazione al circolo sistemico, mediante 2 processi.

1. **Dissoluzione**, cioè passaggio dalla forma solida alla disciolta. Il processo di dissoluzione può rappresentare un fattore limitante l'assorbimento. I fattori che alterano questo passaggio (superficie della compressa esposta, solubilità del prodotto e pH gastrico) possono determinare alterazioni nell'assorbimento. Al contrario, la formulazione liquida non presenta la necessità di questo passaggio.

2. **Permeazione**, cioè il passaggio del farmaco disciolto attraverso la mucosa intestinale. La quota di LT4 assunta viene assorbita per il 21% nel duodeno, per il 45% nel digiuno e per il restante 34% nell'ileo.

Malassorbimento della LT4

Tra i fattori che alterano il fabbisogno giornaliero della LT4 vanno considerate le **interazioni farmacologiche**, come l'utilizzo contemporaneo di 2 o più farmaci, che altera l'effetto terapeutico o peggio può provocare gravi effetti indesiderati. Le interazioni farmacologiche rappresentano una causa rilevante di morbilità e mortalità ospedaliera, soprattutto nelle età avanzate. Uno studio austriaco su 584 pazienti geriatrici ammessi in ospedale evidenziava l'assunzione giornaliera di 7.5 ± 3.8 farmaci in ogni paziente: di questi il 38% veniva considerato inutile e il 30% inadatto per l'età, mentre nel 10% rappresentava la causa di ricovero per effetti avversi.

I farmaci che interferiscono con la LT4 possono agire mediante diversi meccanismi (tabella 2).

Tabella 2 Meccanismi di interferenza con l'assorbimento di LT4	
Riduzione dell'acidità gastrica	PPI Sucralfato Idrossido di magnesio Calcio carbonato L'ipocloridria riduce l'assorbimento delle formulazioni in compresse
Riduzione dell'assorbimento	Solfato ferroso Colestiramina Resine a scambio ionico Chelanti dei fosfati
Aumento del catabolismo	Carbamazepina Fenitoina Fenobarbitale
Aumento del legame con le proteine plasmatiche	Estrogeni Raloxifene

PPI e LT4

Il rapporto Health Search della SIMG evidenzia che circa il 50% dei pazienti in terapia con LT4 assume anche PPI (si stima quindi che il fenomeno interessi circa 500.000 pazienti in Italia e 2 milioni negli USA). I medici della SIMG indicano che **nel 58% dei pazienti che assumono contemporaneamente i 2 farmaci è necessario modificare il dosaggio di LT4** o controllare ripetutamente il TSH.

I pochi studi disponibili in letteratura sull'interazione fra PPI e LT4 non riescono a determinare un comportamento *evidence-based*.

Sachmechi et al hanno confrontato 2 gruppi di pazienti ipotiroidei in terapia con LT4: uno di controllo (n = 55) e uno (n = 37) in cui veniva iniziato terapia con lansoprazolo. Il TSH veniva dosato prima e dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento aggiuntivo. Nel gruppo con PPI il TSH è aumentato (da 2.34 ± 1.3 a 3.0 ± 2.2 mU/L), mentre nel gruppo di controllo il TSH non è cambiato (da 1.95 ± 1.2 a 1.84 ± 1.2 mU/L). In 7 pazienti del gruppo trattato anche con PPI il TSH ha superato il valore di 5 mU/L e questo ha richiesto l'aumento del dosaggio di LT4.

Nello studio di Centanni et al, in 10 pazienti in terapia soppressiva con LT4 (TSH < 0.1 mU/L), il dosaggio di LT4 doveva essere aumentato (da 1.58 a 2.16 µg/kg/die) per mantenere invariato il valore di TSH durante trattamento con omeprazolo.

Ananthakrishnan S et al hanno assegnato 10 volontari sani a 3 diversi regimi di terapia di associazione con LT4: famotidina, esomeprazolo, ezetimibe. Hanno valutato l'assorbimento della LT4 con prelievo ogni 2 ore (fino a 8 ore) in condizioni di base e dopo 6 settimane di trattamento con i 3 diversi farmaci: non veniva evidenziata nessuna differenza nell'assorbimento di LT4.

Un recente lavoro (7) ha dimostrato che l'assorbimento della LT4 nella formulazione liquida può essere diverso da quello in compresse. In 15 pazienti ipotiroidei la formulazione in compresse è stata sostituita da quella liquida, mantenendo lo stesso dosaggio: con la formulazione liquida il valore di TSH era significativamente ridotto, sia nei pazienti in terapia sostitutiva che in quella soppressiva.

Conclusioni

Anche se l'assunzione contemporanea di LT4 e PPI interessa migliaia di pazienti e deve essere valutata con attenzione nel singolo paziente, i dati della letteratura sono scarsi e i lavori disponibili hanno valutato solo pochi pazienti con un potere statistico limitato.

Le formulazioni di LT4 liquida, evitando la fase di dissoluzione gastrica, **potrebbero ridurre problemi legati all'assorbimento del farmaco**. Sono comunque necessari studi su grandi numeri che confermino il dato dei primi studi.

Per evitare le interferenze dovute alla contemporanea assunzione di LT4 e dei PPI, si potrebbe proporre l'assunzione serale di LT4, ma anche questa soluzione dovrebbe essere confermata da studi clinici adeguati. In ogni caso, il trattamento sostitutivo con LT4 *ad vitam* necessita di un rapporto medico-paziente che, accanto al monitoraggio dei valori del TSH, ponga al centro la consapevolezza e la responsabilizzazione del paziente di fronte alle conseguenze di una terapia praticata svogliatamente o senza le adeguate conoscenze; significa una costante ricerca e supporto psicologico, per mantenere un'adeguata attenzione nei confronti di una patologia subdola e spesso silente.

Bibliografia

1. Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequence. *Dtsch Arztebl Int* 2012, 109: 546–56.
2. Walter-Sack I, et al. Assessment of levothyroxine sodium bioavailability. Recommendations for an improved methodology based on the pooled analysis of eight identically designed trials with 396 drug exposures. *Clin Pharmacokinet* 2004, 43: 1037-53.
3. Medea G. Dai dati Health Search alla ricerca clinica: proposta di uno studio di intervento in MG sull'ipotiroidismo e farmaci interferenti l'assorbimento della levotiroxina. Congresso Nazionale SIMG 2012.
4. Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006, 354: 1787-95.
5. Sachmechi I, 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: 345-9.
6. Ananthakrishnan S, et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. *Thyroid* 2008, 18: 493-8.
7. Vita R, et al. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013, 43: 154-60.
8. Benvenga S, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008, 18: 293-301.