

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

La gestione dell'ipotiroidismo in Medicina Generale: nuove opportunità terapeutiche per la compliance e il raggiungimento del target terapeutico

Introduzione: sintesi clinica dell'ipotiroidismo clinico e subclinico

L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale con una prevalenza della forma primitiva del 3,5/1000 nelle donne e dello 0,6/1000 nei maschi. Dai dati Health Search del 2009 l'ipotiroidismo è al 16° posto tra le cause di maggior contatto degli assistiti con il proprio medico curante (1% del totale dei contatti, 0,5% nei maschi e 1,4% nelle femmine). Il trattamento dell'ipotiroidismo è considerato in genere semplice e di solito viene effettuato nell'ambito delle cure primarie. Studi trasversali hanno comunque dimostrato che tra il 40 e il 48% dei pazienti non sono trattati adeguatamente^{1,2}.

L'ipotiroidismo primario è causato nella maggior parte dei casi dalla tiroidite di Hashimoto indipendentemente dal volume della tiroide (aumentato, normale o ridotto). In un recente studio italiano basato su oltre 4.000 pazienti con tiroidite di Hashimoto giunti all'osservazione nel periodo 1975-2005, circa la metà aveva ipotiroidismo mentre meno del 10% aveva una tiroide atrofica³.

La frequenza annuale della tiroidite di Hashimoto è aumentata di ben 14 volte nel 2005 rispetto al 1975, mentre l'età media dei pazienti che si presentano per una visita in Endocrinologia si è ridotta di un decennio (da circa 51 a circa 41 anni di età).

La forma congenita di ipotiroidismo congenito, in Italia, ha una incidenza di circa 1:2000 nati vivi.

Altre cause di ipotiroidismo permanente sono l'ablazione radioterapica o la tiroidectomia. Più raro è l'ipotiroidismo centrale (cioè da cause ipofisarie e/o ipotalamiche).

Ricordiamo, infine, che sono in aumento le forme iatrogene legate a un più largo uso di farmaci quali l'amiodarone, l'interferone e il litio che però sono transitorie in quanto regrediscono con la sospensione del trattamento.

Anche alcune forme di tiroiditi (tiroiditi postpartum; tiroidite dolorosa subacuta) determinano un ipotiroidismo temporaneo che in genere non necessita di trattamento farmacologico. Tuttavia, in circa il 30% delle donne con tiroidite postpartum l'ipotiroidismo diventa permanente. Un aumento transitorio del TSH (*thyroid-stimulating hormone*), infine, può essere evidenziato sia durante la convalescenza da malattie non tiroidee sia nel corso dello screening neonatale dell'ipotiroidismo.

Un semplice algoritmo di^{4,5} di trattamento di questa condizione è sintetizzato nella Figura 1.

In sintesi

Mentre è inequivocabile la necessità di trattare l'ipotiroidismo centrale e l'ipotiroidismo primario franco (cioè quello definito da valori sierici di TSH aumentati e di FT4 ridotti)^{5,6}, non è codificata la necessità di

trattare l'ipotiroidismo cosiddetto subclinico o lieve o iniziale (cioè quello definito da valori di TSH aumentati e di FT4 ancora nei limiti dell'intervallo di normalità). Secondo lo schema presentato in Figura 1, pazienti con TSH > 10 mU/l (con o senza bassi livelli di tiroxina) e i pazienti con TSH tra 5 e 10 mU/l e bassi livelli di tiroxina dovrebbero essere trattati^{6,7} (preferibilmente dopo aver confermato l'aumento del TSH sierico in un secondo dosaggio); a meno che non si tratti di forma transitoria di ipotiroidismo (vedi sopra).

Più controverso è il caso dell'ipotiroidismo subclinico con TSH tra 5 e 10 mU/l e livelli di tiroxina normali: infatti è stato dimostrato in uno studio con un follow-up di 20 anni, che il rischio che tali pazienti vadano incontro a un ipotiroidismo franco è molto basso⁸.

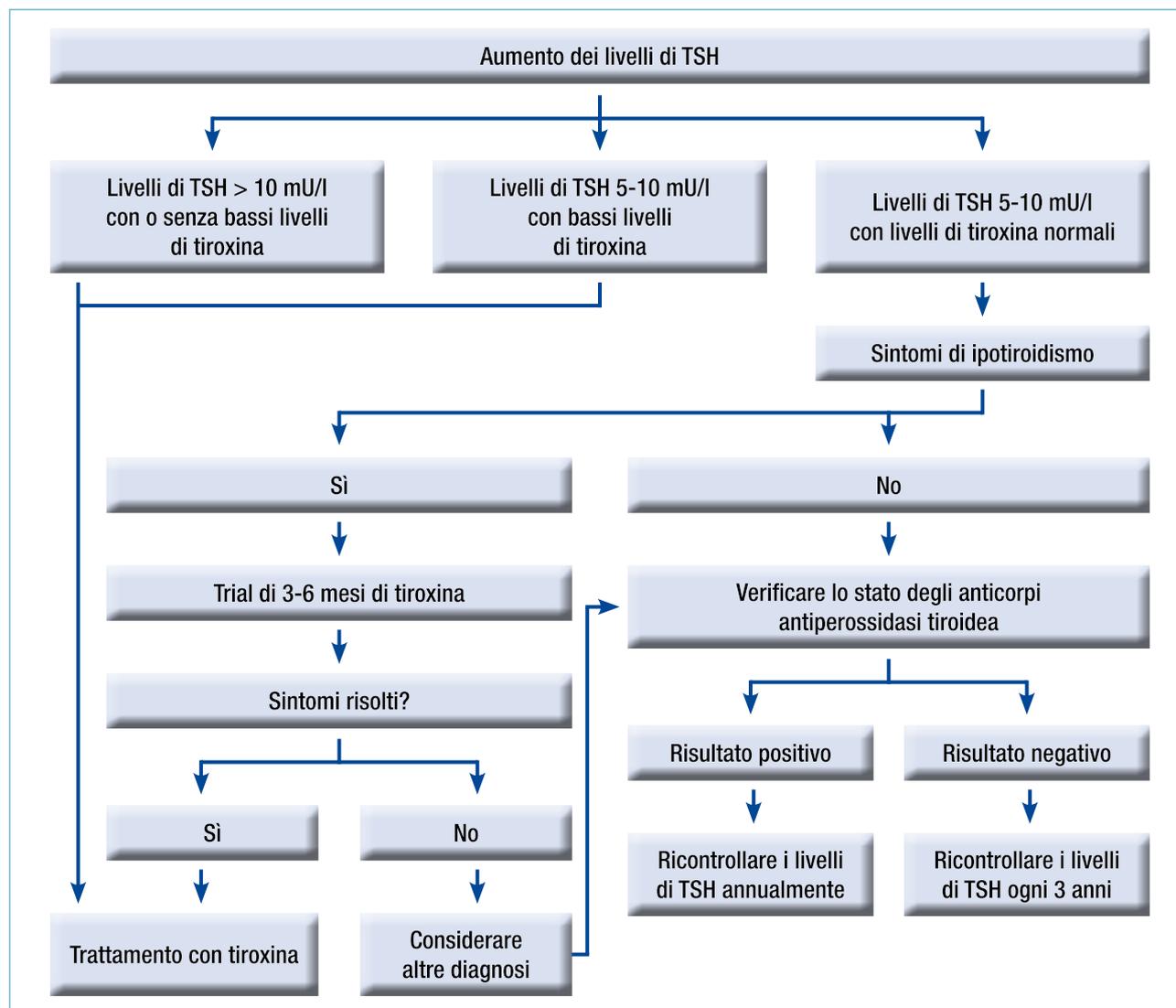
Due recenti metanalisi^{9,10} hanno dimostrato un'associazione tra ipotiroidismo subclinico e la morbo-mortalità cardiovascolare, ma non è stato confermato in un'altra metanalisi un effetto protettivo della somministrazione di tiroxina¹¹;

In pratica si può operare nel seguente modo:

- il TSH andrebbe ripetuto insieme al dosaggio degli anticorpi antitiroperossidasi entro tre mesi dal primo dosaggio;
- se il paziente ha sintomi suggestivi di ipotiroidismo e se l'aumento di TSH persiste può essere ragionevole effettuare un ciclo di cura per 3-6 mesi;

FIGURA 1.

Algoritmo di trattamento dell'ipotiroidismo (da Vaidya et al., 2008, mod.)⁴.



se non si hanno miglioramenti, come succede in quasi la metà dei pazienti, è opportuno continuare la cura;

- c) se il paziente non ha sintomi di ipotiroidismo non è consigliato il trattamento sostitutivo (fanno eccezione le gravide e le donne che hanno intenzione di iniziare una gravidanza) e il follow-up sarà così strutturato:

- controlli annuali se il livello di TSH si mantiene costante in presenza di anticorpi antiperoossidasi (rischio di una progressione verso una forma di ipotiroidismo franco è meno del 5% l'anno)
- controlli triennali, se invece non

sono presenti anticorpi antiperoossidasi.

La terapia dell'ipotiroidismo

La levotiroxina, *isomero levogiro della tiroxina*, è il trattamento di scelta dell'ipotiroidismo.

Usata in tutto il mondo, Italia compresa, secondo il rapporto nazionale OSMED sull'uso dei farmaci¹², la levotiroxina assorbe la quasi totalità della spesa e della prescrizione del sottogruppo "preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali". La dose ottimale di levotiroxina è funzione del target terapeutico, ossia del livello di TSH da

raggiungere nel singolo individuo. Nel complesso, la dose ottimale giornaliera, capace di ripristinare i livelli di TSH in un range normale nella maggioranza dei pazienti adulti con ipotiroidismo, è fissata a 1,5-1,6 µg/kg/die (questa dose corrisponde a un dosaggio di 100 µg/die per una donna di 60 kg e di 125 per un maschio di 75 kg). Il raggiungimento del target terapeutico della tiroxina non dipende tuttavia unicamente dalla dose assunta, ma risente dell'interferenza di numerosi fattori, che richiedono adeguamenti di dosaggio per ottenere l'efficacia attesa.

Il dosaggio del TSH rimane il metodo migliore per controllare l'efficacia della terapia

FIGURA 2.

Farmaci e terapia tiroxinica: livelli di interferenza (da Centanni M, Franchi A, Santaguida MA, et al. La terapia tiroxinica: dall'empirismo al dosaggio individualizzato. *Recenti Prog Med* 2007;98:445-51).

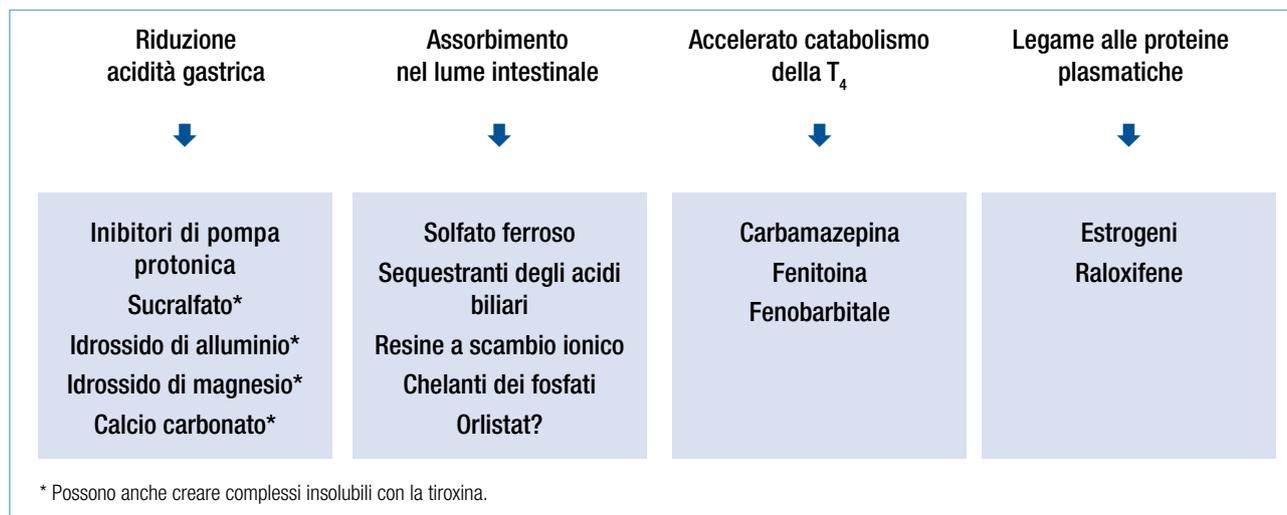
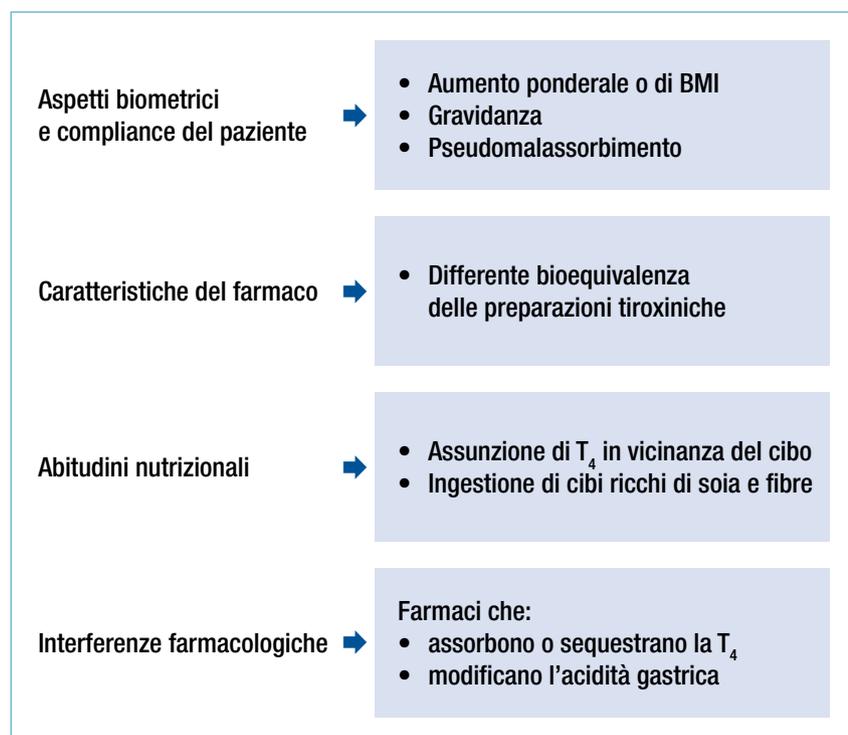


FIGURA 3.

Condizioni non patologiche di aumentata richiesta di levotiroxina (da Centanni M, Franchi A, Santaguida MA, et al. La terapia tiroxinica: dall'empirismo al dosaggio individualizzato. *Recenti Prog Med* 2007;98:445-51).



con tiroxina, tranne che nelle persone con malattia ipofisaria. È per questo motivo che dopo aver iniziato una terapia, il TSH va controllato a distanza di 8-12 settimane e poi annualmente se il paziente assume una dose stabile di tiroxina. Bisogna tenere conto

di alcune condizioni che sono associate a fattori che provocano variazioni delle richieste di tiroxina, come la gravidanza, l'uso di estrogeni, il verificarsi di importanti variazioni di peso¹³, l'invecchiamento (situazione in cui le dosi di tiroxina necessarie tendono a

ridursi sia per una ridotta clearance sia per una massa magra più bassa).

Lo scopo del trattamento è fare in modo che il paziente riacquisti il suo stato di benessere con una dose di tiroxina aggiustata in maniera tale che il livello di TSH sia a metà del range di normalità, in pratica uguale o inferiore a 2,5 mU/L. Nelle persone anziane, sottopopolazione questa in cui mediamente i valori di TSH sono spostati verso destra anche in assenza di ipotiroidismo, è preferibile accontentarsi di valori di TSH tra 2,5 e il valore massimo normale. La persistenza di disturbi da ipotiroidismo giustifica l'incremento della dose di tiroxina, incremento che deve essere graduale.

Un livello soppressivo di TSH (< 0,1 µg) dovrebbe essere sempre evitato, come i bassi livelli di TSH negli anziani (< 60 anni) che aumentano il rischio di osteoporosi¹⁴ e il rischio di fibrillazione atriale¹⁵.

Nelle Figure 2-4 sono riassunti i Fattori (farmaci, condizioni non patologiche e patologie) che interferiscono con l'assorbimento e il metabolismo della levotiroxina e che pertanto richiedono un aggiustamento del suo dosaggio.

Nel caso specifico dei farmaci (Fig. 2) quelli che diminuiscono l'acidità gastrica (ad es. il calcio carbonato) o inibiscono la secrezione acida gastrica (in particolare gli inibitori di pompa) diminuiscono l'assorbimento della levotiroxina presumibilmente perché essi diminuiscono la velocità di dis-

FIGURA 4.

Principali patologie gastriche che alterano la secrezione acida gastrica (da Centanni M, Franchi A, Santaguida MA, et al. La terapia tiroxinica: dall'empirismo al dosaggio individualizzato. *Recenti Prog Med* 2007;98:445-51).

1. Infezione da *Helicobacter pylori*
2. Gastrite cronica *H. pylori*-dipendente
3. Gastrite atrofica autoimmune
4. Pangastrite *H. pylori*-dipendente

soluzione delle compresse. Quindi, il farmaco arriverà al duodeno ancora in buona parte non disciolto. Conseguentemente, la quota di levotiroxina disponibile per l'assorbimento (e quindi assorbita) a livello duodenale sarà inferiore a quanto normalmente osservabile.

Un'altra interferenza molto comune è il cibo (Fig. 3)¹⁶⁻¹⁸.

Infatti, si raccomanda l'assunzione di levotiroxina il mattino, a digiuno lontano dall'ingestione di cibi solidi o liquidi, incluso il caffè¹⁹ poiché l'assorbimento della levotiroxina è, è rapido ed efficace soprattutto nei primi 60-90 minuti dopo l'ingestione.

Possibili meccanismi teoricamente coinvolti in questo fenomeno sono:

- 1) l'assorbimento da parte di albumina o altre proteine;
- 2) l'aumento del volume gastrointestinale, con conseguente diminuzione della concentrazione nell'intestino, cioè nel sito di assorbimento, e quindi diminuzione della velocità di assorbimento;
- 3) l'antagonismo da parte di costituenti del cibo nei confronti di sistemi di trasporto;
- 4) l'ostacolo alla diffusione verso la membrana intestinale.

La dose terapeutica di tiroxina richiesta è minore quando, assunto il farmaco a digiuno, si attende almeno un'ora.

Nuove opportunità terapeutiche dell'ipotiroidismo per migliorare l'efficacia e la compliance

Tenuto conto di tutto ciò è utile considerare i vantaggi che una formulazione liquida (in gocce/flaconcini monodose) di levotiroxina (di recente disponibile per la terapia in

Italia) può determinare rispetto a quella in compresse.

In linea generale nel caso di uno stesso principio attivo, prodotti farmaceutici diversi possono dimostrarsi sensibilmente differenti addirittura in termini di efficacia. Infatti, per formulazioni diverse (solida vs. liquida), così come per formulazioni simili ma che contengono eccipienti diversi o sono realizzate tramite processi di produzione distinti, è possibile osservare che, nonostante le quantità di farmaco contenute siano le stesse, gli effetti prodotti sono sensibilmente diversi. Ciò accade perché le differenze nella formulazione possono influenzare uno dei processi fondamentali della farmacocinetica e cioè l'assorbimento del farmaco. La maggiore fonte di diversità nel profilo di assorbimento dello stesso farmaco da formulazioni diverse risiede nelle modalità (e velocità) di dissoluzione di queste ultime. La ragione per cui la dissoluzione è così importante deriva dal fatto che la presenza di farmaco in soluzione è necessaria all'avvio del processo di permeazione. Inoltre, in linea generale è evidente e dimostrato dagli studi sperimentali che a parità di velocità di permeazione del farmaco una maggiore velocità di dissoluzione si accompagna a un assorbimento più rapido. Ne consegue che tutti i fattori che sono in grado di influenzare la velocità di dissoluzione di un farmaco possono, in ultima analisi, alterarne il profilo farmacocinetico. Perciò da questo punto di vista i farmaci in soluzione sono avvantaggiati poiché il principio attivo si trova, già in soluzione.

Nel caso specifico della levotiroxina in soluzione, studi di farmacocinetica²⁰ hanno dimostrato che l'assorbimento della soluzione è risultato più rapido rispetto a quello delle compresse, come confermato dai valori di T_{max} inferiori registrati per la solu-

zione orale. Con la soluzione orale, infatti, C_{max} era raggiunto in circa 0,5 ore prima che con le compresse.

Ciò significa che la velocità di assorbimento (misurata come T_{max}) con la soluzione è maggiore di circa il 30%. L'assorbimento di una soluzione orale è quindi più rapido, ma la quota di farmaco assorbito e la concentrazione di picco sono le stesse (cosiddetta bioequivalenza).

Nel caso poi dei pazienti con insufficiente secrezione acida gastrica (da farmaci o patologie) la somministrazione di levotiroxina come soluzione orale determina un assorbimento migliore rispetto a quello osservabile per le compresse in quanto viene eliminato l'effetto del pH sulla dissoluzione delle compresse.

Per quanto riguarda, invece, l'interferenza col cibo, con una soluzione orale, a parità di intervallo temporale tra assunzione di levotiroxina e di cibo, è prevedibile che quando il cibo arriva al duodeno, l'assorbimento duodenale della levotiroxina sia totalmente, o almeno in gran parte, completato. La mancata necessità di una fase di dissoluzione a livello gastrointestinale nel caso della soluzione orale, infatti, è in grado di rendere la velocità di assorbimento del farmaco più elevata. È verosimile quindi che l'assunzione della soluzione orale consenta che il tempo tra assunzione del medicinale e pasto possa essere ridotto rispetto a quello indicato per l'assunzione delle compresse. Il minore impatto sulle abitudini di vita, legato alla possibilità di assumere cibo dopo un intervallo minore dall'assunzione del farmaco, è di grande valore a livello terapeutico, facilitando la massima aderenza da parte dei pazienti.

Conclusioni

La terapia dell'ipotiroidismo non è molto complessa e può essere gestita dal medico di medicina generale (MMG) senza (nella maggior parte dei casi) il supporto dello specialista. È tuttavia necessario vigilare sulla compliance al trattamento e sul raggiungimento dei target terapeutico. Da questo punto di vista possono essere, però, molti i fattori interferenti soprattutto il cibo e i farmaci che spesso questi pazienti assumono contemporaneamente.

Il compito del MMG può essere da questo punto di vista molto facilitato dalla recente disponibilità della soluzione orale monodose di levotiroxina.

Essa, infatti, assicura una:

- maggiore velocità di assorbimento;
- minore interferenza con il cibo;
- minore interazione con il paziente;
- minore variabilità nelle concentrazioni plasmatiche con il farmaco.

Tutto ciò può sicuramente favorire una migliore compliance del paziente e soprattutto ridurre i casi in cui è necessario un aggiustamento del dosaggio della tiroxina legato ai molti fattori interferenti con il suo assorbimento.

Bibliografia

- 1 Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med 2000;160:526-34.
- 2 Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. *Thyroxine prescription in the community: serum thyroid stimulating hormone level assays as an indicator of undertreatment or overtreatment*. Br J Gen Pract 1993;43:107-9.
- 3 Benvenga S, Trimarchi F. *Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-yr experience*. Thyroid 2008;18:429-41.
- 4 Vaidya B, Pearce SH. *Management of hypothyroidism in adults*. BMJ 2008;337:a801.
- 5 Marulli CF. *Trattamento dell'ipotiroidismo negli adulti*. Progetto ASCO, Area Metabolica, n. 4, novembre 2008 – http://www.progettoasco.it/default2.asp?active_page_id=570.
- 6 Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation UK. *Guidelines for the use of thyroid function tests*. www.british-thyroid-association.org/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf.
- 7 Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. *Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management*. JAMA 2004;291:228-38.
- 8 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey*. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:55-68.
- 9 Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. *Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality*. Ann Intern Med 2008;148:832-45.
- 10 Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, et al. *The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2998-3007.
- 11 Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. *Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism*. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD003419.
- 12 *Rapporto nazionale OSMED anno 2010. L'uso dei farmaci in Italia – luglio 2011*
- 13 Arafah BM. *Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy*. N Engl J Med 2001;344:1743-9.
- 14 Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. *Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4278-89.
- 15 Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med 1994;331:1249-52.
- 16 Liwanpo L, Hershman JM. *Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:781-92.
- 17 Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, et al. *Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration*. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3905-12.
- 18 Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, et al. *Delayed intestinal absorption of L-thyroxine*. Thyroid 1995;5:249-53.
- 19 Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. *Altered intestinal absorption of levothyroxine caused by coffee*. Thyroid 2008;18:293-301.
- 20 Walter-Sack I, Clanget C, Ding R, 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.