

Levotiroxina: dagli estratti purificati di tiroide animale, alle nuove formulazioni liquida e soft-gel

Carolina Di Somma

Dipartimento di Endocrinologia, AOU Federico II di Napoli

La levotiroxina è la terapia standard per i pazienti con una riduzione dei livelli degli ormoni tiroidei (ipotiroidismo), una fra le malattie endocrine più comuni che colpisce circa il 5% delle persone in tutto il mondo¹. Anche se la terapia con levotiroxina – dalla sua introduzione nel 1949 – ha sostanzialmente migliorato la vita di milioni di pazienti ipotiroidici, rimane aperto il problema della complessità del trattamento per il mantenimento dell'eutiroidismo biochimico e clinico dei pazienti¹.

Breve storia della levotiroxina^{1,2}

La tiroxina fu isolata il *giorno di Natale del 1914 da Kendall*. La sua struttura chimica fu determinata nel 1926 da Harington e sintetizzata nel 1927 da Harington e Barger. La molecola era inizialmente ottenuta da *estratti parzialmente purificati di tiroide bovina o di tiroide essiccata di ovini e suini*¹. *L'acidità della tiroxina naturale*, che comportava un ridotto assorbimento con conseguente bassa biodisponibilità, ha rappresentato un problema irrisolto per oltre 20 anni dopo la sua scoperta. Finalmente, *nel 1949 fu elaborato un prodotto a base di tiroxina sodica* completamente di sintesi, commercializzato dapprima negli Stati Uniti e alcuni anni dopo in Europa, segnando una nuova era nel trattamento dell'ipotiroidi-

smo. La tiroxina sodica (levotiroxina) forniva infatti un composto ormonale tiroideo più stabile ed efficace¹.

Assorbimento della levotiroxina: circa il 62-82% della levotiroxina viene assorbito dopo la somministrazione orale. Questo assorbimento avviene entro le prime 3 ore dall'ingestione ed è localizzato principalmente nel digiuno e nell'ileo. Poiché l'assorbimento di levotiroxina è massimo quando lo stomaco è vuoto, si comprende quindi l'importanza dell'acidità gastrica in questo processo².

Come dosare la levotiroxina¹

Il *dosaggio iniziale di levotiroxina* dipende principalmente da 3 fattori del paziente:

- funzione tiroidea residua;
- peso corporeo o massa magra;
- livello di tirotropina o ormone stimolante la tiroide (TSH).

Ulteriori fattori, come età e sesso del paziente o stato menopausale per le donne, hanno solitamente importanza sebbene di entità minore. Anche altri fattori fisiologici, come gravidanza e funzionalità gastro-intestinale, possono essere rilevanti.

La dose iniziale di levotiroxina può variare notevolmente da un minimo di 12,5-25 mcg a 100-175 mcg, in base alla funzione tiroidea residua, all'età e alla durata della patologia.

Il dosaggio iniziale di levotiroxina va poi solitamente adeguato – indipendentemente dal metodo utilizzato per stimare la dose iniziale – in relazione a molteplici fattori, tra cui:

- caratteristiche individuali del paziente;
- possibili variazioni di assorbimento di levotiroxina;
- effetti di concomitanti terapie o condizioni cliniche.

Data l'emivita della levotiroxina (~1 settimana), la **rivalutazione** dello stato tiroideo in base ai livelli sierici di TSH – ed eventualmente di tiroxina libera (FT4) – è indicata **dopo 6 settimane di terapia**, quando è raggiunto lo *steady state* farmacocinetico. Se il TSH non va a *target*, si aumenta o si riduce la dose di levotiroxina. Quando il valore desiderato di TSH è raggiunto, può essere opportuna una conferma con un test di laboratorio dopo 3-6 mesi e, successivamente, una volta l'anno, a seconda delle condizioni cliniche.

Il dosaggio di mantenimento va poi costantemente monitorato. Poiché la levotiroxina viene solitamente somministrata per tutta la vita, vanno considerate diverse situazioni che possono intervenire negli anni, in grado di indurre la necessità di adattare il dosaggio del farmaco per mantenere l'eutiroidismo. Per esempio:

- cambiamenti fisiologici del paziente nel corso degli anni;
- condizioni cliniche concomitanti;

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite: Di Somma C. Levotiroxina: dagli estratti purificati di tiroide animale, alle nuove formulazioni liquida e soft-gel. Rivista SIMG 2021;28(3):37-40.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.

- interazione con determinati farmaci;
- pazienti che hanno subito cambiamenti di peso o ormonali;
- donne in gravidanza.

Questi aggiustamenti devono essere gestiti con cautela. *Dosaggi eccessivi* dovrebbero essere evitati, in particolare negli anziani e nei pazienti con un rischio cardiovascolare, per evitare gli effetti deleteri della tireotossicosi iatrogena. I *dosaggi inadeguatamente bassi* devono essere riconosciuti ed evitati, in quanto il trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo è associato a una ridotta qualità della vita correlata alla salute (HRQoL).

Situazioni particolari di aggiustamento dei dosaggi di levotiroxina ^{1,3-5}

Gravidanza: un aumento fisiologico del fabbisogno di levotiroxina durante la gravidanza e una conseguente diminuzione nel post-partum. La ragione dell'aumento del fabbisogno è dovuta alle più alte concentrazioni di globulina legante la tiroxina e all'espansione del volume plasmatico. L'aumento della dose di levotiroxina si rende necessario in circa il 50-85% delle donne in gravidanza, in genere all'inizio del primo trimestre, con una stabilizzazione nel corso del secondo e terzo trimestre ¹.

Cambiamenti di peso e cambiamenti ormonali: la maggior parte degli studi mostra che una perdita di peso è associata a un ridotto fabbisogno di levotiroxina, probabilmente a causa delle modifiche della composizione corporea. Per quanto riguarda i cambiamenti ormonali, le donne in premenopausa possono richiedere dosi di levotiroxina più elevate rispetto alle donne in postmenopausa. Al contrario, la terapia con estrogeni è associata alla necessità di dosi più elevate di levotiroxina, per mantenere un buon compenso funzionale tiroideo ¹.

Invecchiamento: diversi studi hanno dimostrato che il fabbisogno di levotiroxina diminuisce negli individui anziani. Uno studio recente suggerisce che questa diminuzione del fabbisogno può essere mediata dai cambiamenti della composizione corporea che accompagnano l'invecchiamento.

Pertanto, sarebbe opportuno regolare la dose di levotiroxina in relazione ai valori *target* di TSH adeguati all'età, più elevati negli individui anziani ¹.

Problemi gastro-intestinali: la levotiroxina viene assorbita principalmente nel digiuno e nell'ileo dopo la solubilizzazione del sale sodico nell'ambiente acido dello stomaco. Pertanto, molte patologie e farmaci possono alterare il fabbisogno della dose della levotiroxina. Tra le *condizioni gastro-intestinali che possono essere associate a un ridotto assorbimento di levotiroxina* e quindi a livelli sierici di TSH più elevati vi sono *gastrite, celiachia e intolleranza al lattosio*. Ad esempio, la celiachia, inducendo malassorbimento, è associata a un elevato fabbisogno di levotiroxina, che viene risolto dal trattamento dietetico. Lo stesso è stato dimostrato per l'intolleranza al lattosio. In particolare, *sembra che in queste condizioni l'assorbimento della levotiroxina sia migliore quando viene utilizzata la levotiroxina liquida* ¹.

Farmaci: molti farmaci possono alterare il fabbisogno di levotiroxina di un paziente attraverso una varietà di meccanismi. Un classico esempio di farmaco che causa un aumento del fabbisogno di levotiroxina è la terapia estrogenica, che è associata a livelli aumentati di globulina legante la tiroxina ^{1,3} (Tabb. I, II).

Cibo: le linee guida dell'*American Thyroid Association (ATA)* indicano chiaramente che la levotiroxina dovrebbe essere assunta a digiuno almeno 30 minuti prima di colazione, o prima di coricarsi almeno tre ore dopo il pasto serale, per ottenere un assorbimento ottimale e consistente ⁴. Questa indicazione è riportata anche in tutte le schede tecniche dei prodotti in commercio. Tuttavia, ci sono studi che suggeriscono di aumentare la latenza ad almeno 1 ora tra l'assunzione della compressa di levotiroxina e la colazione, per un miglior risultato terapeutico ^{2,5}.

Se invece la levotiroxina viene ingerita con cibo, caffè o fibre e prodotti a base di soia, è associata a un minore assorbimento del farmaco stesso ⁴.

Importanza della collaborazione del paziente ¹

Il trattamento ottimale dell'ipotiroidismo richiede una *collaborazione tra il paziente e il medico*. L'obiettivo è il mantenimento costante dell'eutiroidismo, senza che il paziente subisca eventi avversi e conseguenze negative per la salute derivanti dall'assunzione di quantità eccessive o insufficienti di levotiroxina:

- il medico ha il compito di effettuare un'approfondita valutazione clinica e di

TABELLA I.

Alcuni farmaci comunemente utilizzati che influenzano il fabbisogno di levotiroxina ¹.

Farmaco	Alterazione della richiesta di levotiroxina
Estrogeni	↑
Androgeni	↓
Glucocorticoidi	↓
Fenobarbital	↑
Sertralina	↑
Amiodarone	↑ ↓
Litio	↑ ↓
Calcio carbonato	↑
Inibitori di pompa protonica	↑

TABELLA II.

Meccanismi di alcuni farmaci che influenzano la funzione tiroidea³.

Farmaci che riducono la secrezione di TSH	Dopamina Glucocorticoidi Octreotide
Farmaci che riducono la secrezione di ormoni tiroidei	Litio Ioduro Amiodarone Aminoglutetimide
Farmaci che aumentano la secrezione di ormoni tiroidei	Litio Amiodarone
Farmaci che riducono l'assorbimento di tiroxina (T4)	Colestipolo Colestiramina Idrossido di alluminio Solfato ferroso Sucralfato
Farmaci che aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG)	Estrogeni Tamoxifene Eroina Metadone Mitotano Fluorouracile
Farmaci che riducono i livelli di TBG	Steroidi anabolizzanti (ad es. danazolo) Acido nicotinicco a lento rilascio Glucocorticoidi
Farmaci che causano uno spiazzamento dai siti di legame proteico, alterando il trasporto di T4 e triiodotironina (T3) nel siero	Furosemide Fenclofenac Acido mefenamico Salicilati
Farmaci che alterano il metabolismo epatico di T4, T3	Fenobarbital Rifampicina Fenitoina Carbamazepina
Farmaci che causano una ridotta attività della T4 5'-deiodinasi	Propiltiouracile Amiodarone Farmaci antagonisti beta-adrenergici glucocorticoidi

laboratorio del paziente, definendo un appropriato dosaggio della terapia con levotiroxina;

- il paziente ha a sua volta il compito di aderire alla terapia e riportare al medico qualsiasi cambiamento nella sua situazione clinica.

Vantaggi della formulazione liquida e in capsule soft-gel⁴⁻⁶

Come già accennato, le attuali linee guida raccomandano di assumere le compresse

di levotiroxina a digiuno, ma l'incapacità di aderire a tale indicazione da parte del paziente causa spesso una scarsa compliance alla terapia⁶.

Lo studio **TICO** (crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo) suggerisce che una formulazione liquida di levotiroxina può essere ingerita direttamente a colazione, migliorando così potenzialmente la compliance terapeutica. Questa osservazione è di notevole rilevanza clinica, poiché è più probabile che la non aderenza ai requisiti della terapia con levotiroxina

causi variabilità nell'assorbimento della stessa e quindi nelle concentrazioni sieriche di TSH⁶.

Lo studio è stato condotto su 77 pazienti (64 femmine, età media $45,4 \pm 3,7$ anni) ipotiroidici non trattati in precedenza, assegnati in modo casuale a ricevere una soluzione orale di levotiroxina almeno 30 minuti prima della colazione o direttamente al momento della colazione. Ogni paziente ha completato 2 periodi di trattamento di 6 settimane, con tempi diversi di somministrazione di levotiroxina: placebo prima della colazione e levotiroxina attiva a colazione, o viceversa. Alla fine di ogni periodo, sono state misurate la tirotropina (TSH), la tiroxina libera (fT4) e la triiodotironina libera (fT3). Al termine dello studio non sono state osservate differenze statisticamente significative nei livelli sierici di TSH, fT4 o fT3 se levotiroxina era stata assunta a colazione o 30 minuti prima a digiuno⁶.

Un'estensione dello studio **TICO**, che ha ampliato la popolazione studiata a 761 pazienti (età media $46,2 \pm 10,8$ anni), ha confermato che alla fine del periodo di studio non si osservano delle differenze significative nel livello sierico di TSH se la levotiroxina viene ingerita a colazione o 30 minuti prima a digiuno⁴.

Una caratteristica importante di questo studio è il suo approccio alla vita reale. Infatti, lo studio non ha escluso alcun paziente con trattamento farmacologico concomitante (inclusi inibitori della pompa protonica, sucralfato, integratori di calcio o ferro) o pazienti che assumevano fibre e prodotti a base di latte di soia a colazione. Gli unici soggetti esclusi sono stati quelli che hanno introdotto metformina durante lo studio, in considerazione dell'effetto di riduzione del TSH indotto dalla metformina⁴.

Inoltre, una indagine retrospettiva italiana ha mostrato che l'uso di levotiroxina liquida orale non è associato a un aumento dei dosaggi giornalieri prescritti, rispetto alla formulazione in compresse, durante l'esposizione a potenziali interazioni farmaco-farmaco⁴.

Analoghi risultati di ridotta interferenza col cibo vengono ottenuti con la preparazione in capsule soft-gel, contenenti levotiroxina disciolta in glicerina. In particolare, questa

formulazione, a differenza di quella tradizionale in compresse di levotiroxina, ha mostrato di non subire alterazioni nell'assorbimento con la contemporanea assunzione di caffè e farmaci inibitori di pompa protonica. Le capsule *soft-gel* sembrano essere in grado di bypassare il meccanismo sequestrante di levotiroxina all'interno del lume intestinale e mostrano un migliore profilo di dissoluzione dipendente dal pH rispetto alle compresse. Ciò può essere di beneficio per quei pazienti con ridotta secrezione di acido gastrico. Questo accade ai pazienti con atrofia gastrica e/o con infezione da *Helicobacter pylori* (il 30% dei pazienti nei paesi occidentali ha un'infezione da *H. pylori* e gli inibitori di pompa protonica sono tra i farmaci più prescritti). Per questi pazienti sia le capsule *soft-gel* sia la formulazione di levotiroxina liquida possono rappresentare una favorevole opzione terapeutica^{4,5}.

Questi dati, così come la preferenza unanime espressa dai pazienti per l'assunzione del farmaco direttamente a colazione, possono rappresentare un vantaggio significativo per le nuove formulazioni liquida e *soft-gel* di levotiroxina (rispetto alle tradizionali compresse LT4), massimizzando la compliance terapeutica dei pazienti⁴.

Nuova formulazione di levotiroxina liquida con siringa per uso orale: recen-

temente, come ulteriore sviluppo della tecnologia farmaceutica per l'attenzione all'aderenza del paziente al trattamento e per una maggiore facilità di assunzione, è stata realizzata una nuova formulazione di levotiroxina sodica liquida con siringa da 5 ml per somministrazione orale, con una graduazione da 0,1 ml (2 mcg).

Ai vantaggi della formulazione liquida (un assorbimento più rapido rispetto alle compresse, che consente una minore interferenza con il cibo e quindi con la colazione del mattino)⁶, la nuova formulazione con siringa dosatrice offre i seguenti vantaggi:

- assenza di alcool: maggiore sicurezza per bambini, donne in gravidanza e anziani;
- assenza di lattosio fra gli eccipienti;
- siringa dosatrice: facilita la selezione dell'esatto dosaggio e la sua assunzione.

La possibilità di selezionare dosaggi molto precisi (2 mcg in 2 mcg) mediante la siringa dosatrice può offrire un'utile arma terapeutica sia nelle fasi iniziali di titolazione del dosaggio per i pazienti naïve, sia quando i dosaggi fissi di altre formulazioni costringono il paziente a degli schemi posologici che rendono difficile la compliance. Inoltre, potrebbe rivelarsi un valido aiuto quando è richiesta una fine calibrazione della dose, in particolari condizioni metaboliche o patologiche o in caso di interazioni con farmaci

che ne modificano l'assorbimento. A tale proposito, va ricordato che la levotiroxina ha di per sé un basso indice terapeutico: piccolissime variazioni di dosaggio possono pertanto condurre a eventi clinici rilevanti⁷.

Bibliografia

- ¹ Duntas LH, Jonklaas J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime. *Adv Ther* 2019;36:30-46.
- ² Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:781-792.
- ³ Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med* 1995;333:1688-1694.
- ⁴ Pirola I, Gandossi E, Brancato D, et al. TSH evaluation in hypothyroid patients assuming liquid levothyroxine at breakfast or 30 min before breakfast. *J Endocrinol Invest* 2018;41:1301-1306.
- ⁵ Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine* 2013;43:8-9.
- ⁶ Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A double-blind placebo-controlled trial of liquid thyroxine ingested at breakfast: results of the TICO study. *Thyroid* 2016;26:197-202.
- ⁷ Wartofsky L. Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalence. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:727-732.