

Deep In



ENDOCRINOLOGIA



Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism

Confronto tra la formulazione liquida e in compresse di levotiroxina nel trattamento iniziale dell'ipotiroidismo congenito

Gli autori

A. Cassio, S. Monti, A. Rizzello, I. Bettocchi, F. Baronio, G. D'Addabbo, M. O. Bal, A. Balsamo

Publicato in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1264-9, 1269.e1-2.

Background



La terapia ormonale sostitutiva nei neonati con ipotiroidismo congenito (CH) è di solito attuata tramite la somministrazione di levotiroxina (L-T₄) in compresse.

Lo scopo di questa terapia, in accordo con le linee guida dell'American Academy of Pediatrics, è la normalizzazione degli ormoni tiroidei entro 2 settimane dall'inizio del trattamento.

La dose giornaliera iniziale di L-T₄ è compresa, a seconda della gravità del CH, tra 10 e 15 µg/kg.

Le formulazioni liquide attualmente disponibili in Europa contengono come eccipiente l'etanolo, ma non ci sono dati disponibili nei neonati sui possibili effetti correlati all'utilizzo di questa sostanza.



Obiettivo dello studio

Valutare gli effetti della somministrazione di levotiroxina (valori tiroidei e sviluppo psicomotorio) nella formulazione in gocce e in compresse in 42 neonati con ipotiroidismo congenito.

Disegno dello studio



- ▶ Studio pilota, prospettico, longitudinale.
- ▶ *Arruolamento*: **62 neonati** con diagnosi di CH effettuata tramite screening neonatale erano eleggibili per lo studio. Di questi, **20** sono stati **esclusi** (4 bambini nati prematuri, 6 con una storia di malattia tiroidea materna, 2 con malformazioni congenite multiple, 4 per rifiuto al consenso e 4 al follow-up dopo il primo esame). **In totale, 42 bambini (25 femmine e 17 maschi) sono stati arruolati nello studio.**
- ▶ *Periodo di arruolamento*: giugno 2008-maggio 2011.
- ▶ *Outcome*: valori tiroidei e sviluppo psicomotorio.
- ▶ *Follow-up*: i pazienti sono stati esaminati prima dell'inizio della terapia, dopo 15 e 30 giorni di trattamento e poi a 3 e a 6 mesi di età.

Criteria di esclusione

- Età gestazionale <37 settimane.
- Peso basso/molto basso alla nascita.
- Difetti cardiaci congeniti.
- Gravi problemi medici.
- Malattie tiroidee materne.
- Farmaci/disturbi che interferiscono con l'assorbimento di L-T4.

Materiali e metodi 1/3



- I **42 neonati** sono stati suddivisi in 2 gruppi, a seconda del grado di severità della patologia:
- **18** pazienti con CH di grado severo;
 - **24** pazienti con CH di grado lieve/moderato.

La distinzione è stata fatta mediante la valutazione radiografica dei nuclei di ossificazione dell'epifisi distale del femore al momento della diagnosi:

- **CH severo:** nucleo osseo assente o diametro < 3 mm;
- **CH lieve/moderato:** diametro del nucleo osseo ≥ 3 mm.

Classificazione eziologica e parametri tiroidei all'inizio del trattamento

	Genere, maschi/femmine	N. di pazienti	TSH, mU/L	fT3, pmol/L	fT4, pmol/L
CH severo	16/2	18	618,55	2,61	3,15
Atireosi	5/1	6	642,40	1,92	2,64
Ectopia	9/1	10	581,45	2,76	4,31
Tiroide <i>in situ</i>	2/0	2 (gozzo)	357,2	3,00	3,02
CH lieve/moderato	9/15	24	45,41	7,07	14,55
Atireosi	-	-	-	-	-
Ectopia	2/2	4	79,01	6,07	15,13
Tiroide <i>in situ</i>	6/14	20	40,18	7,07	14,16

Materiali e metodi 2/3



Trattamento

Il dosaggio iniziale di L-T₄ è stato scelto in base alla severità della malattia:

- CH severo: 12-13,5 µg/kg/die;
- CH lieve/moderato: 10-11,5 µg/kg/die.

Prima di iniziare il trattamento i pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata a ricevere la L-T₄ in formulazione liquida in gocce (gruppo 1) oppure in compresse (gruppo 2) allo stesso dosaggio iniziale:

- CH severo: 12,8±0,5 µg/kg/die (che corrisponde a 30,9 mg/kg di etanolo nella formulazione liquida);
- CH lieve/moderato: 10,5±0,6 µg/kg/die (che corrisponde a 24,9 mg/kg di etanolo nella formulazione liquida).

CH severo (18 bambini): 9 nel gruppo 1 (L-T₄ in gocce) e 9 nel gruppo 2 (L-T₄ in compresse).

CH lieve/moderato (24 bambini): 11 nel gruppo 1 (L-T₄ in gocce) e 13 nel gruppo 2 (L-T₄ in compresse).

Materiali e metodi 3/3



A 6 mesi di età, per valutare il quoziente di sviluppo mentale (DQ, Developmental quotient), è stata utilizzata la **scala di Griffiths** (GMDS, Griffiths mental development scales).

La GMDS fornisce punteggi che rappresentano cinque aree specifiche dello sviluppo: locomotorio, personale-sociale, udito e parlato, coordinazione occhio-mano, performance.

- Un **DQ ≥ 100** è considerato il punteggio medio dello **sviluppo normale** per i neonati.
- Un **DQ tra 68 e 84** corrisponde a un **lieve ritardo** nello sviluppo.
- Un **DQ ≤ 68** corrisponde a un **grave ritardo** nello sviluppo.

L'esaminatore era lo stesso per tutti i pazienti e non era a conoscenza della tipologia di trattamento.

Risultati 1/7



CH severo

- ▶ **Stato generale.** La crescita (altezza, peso e circonferenza cranica) era nell'intervallo normale in entrambi i gruppi (gocce *vs* compresse). Non è stato rilevato alcun segno clinico o elettrocardiografico di malattie cardiache. Dopo 15 giorni di trattamento, i sintomi di insonnia e irrequietezza sono stati riportati in 1 paziente nel gruppo 1 (gocce) e in 3 pazienti nel gruppo 2 (compresse).
- ▶ **TSH.** Dopo 15 giorni di trattamento, i livelli sierici di TSH erano <5 mU/L in 8 su 9 pazienti nel gruppo 1 e in 5 su 9 pazienti nel gruppo 2. Nessun valore del TSH era al di sotto del limite inferiore del range di normalità. Durante il successivo follow-up, ci sono stati significativamente più pazienti con concentrazioni di TSH $<0,5$ mU/L nel gruppo 1 (12 su 27) che nel gruppo 2 (4 su 27).
- ▶ **fT3.** Dopo 15 giorni di trattamento i pazienti del gruppo 1 hanno mostrato valori mediani di fT3 significativamente più elevati. I livelli sierici di fT3 erano al di sopra del limite superiore del range di normalità in 6 soggetti su 9 nel gruppo 1 e in 2 soggetti su 9 nel gruppo 2 (7 pazienti su 8 avevano un residuo di tessuto tiroideo). Nonostante le progressive riduzioni nel dosaggio di L-T4 questi livelli sono rimasti elevati fino a 3 mesi in 3 pazienti nel gruppo 1 e in 1 paziente nel gruppo 2.
- ▶ **fT4.** Dopo 15 giorni di trattamento i livelli sierici di fT4 erano più alti rispetto al limite superiore del range di normalità in tutti i pazienti di entrambi i gruppi. I livelli sierici di fT4 sono progressivamente diminuiti in entrambi i gruppi, ma sono rimasti più elevati in 4 pazienti del gruppo 1 e in 2 pazienti del gruppo 2 fino all'ultimo controllo.
- ▶ **Dosaggio.** Durante il follow-up, è stato necessario almeno un aggiustamento del dosaggio (in base ai segni biochimici e/o clinici di ipertiroidismo o ipotiroidismo) in 9 su 9 pazienti nel gruppo 1 e in 8 su 9 pazienti nel gruppo 2 (riduzione del dosaggio nel 90% dei pazienti del gruppo 1 e nel 65% dei pazienti del gruppo 2).

Risultati 2/7



Valori tiroidei e dosi terapeutiche nei neonati con CH severo

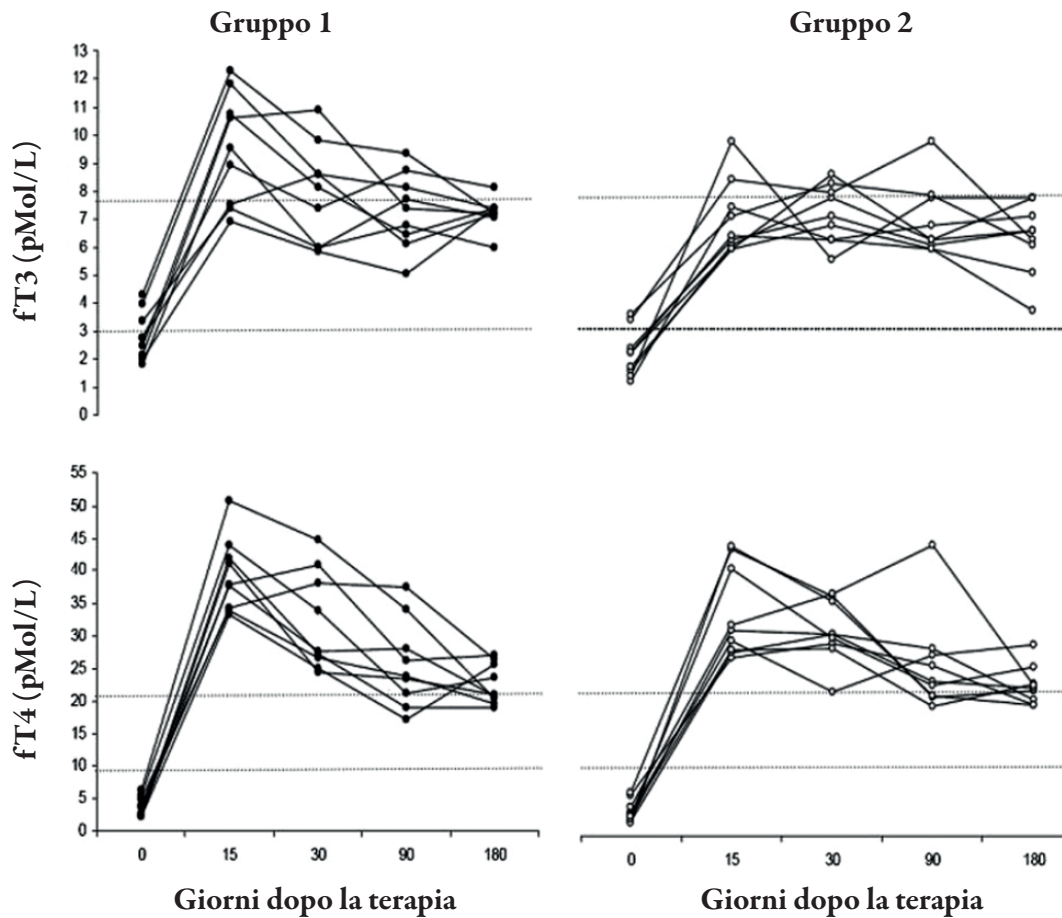
	N. di pazienti	Età, giorni	TSH, $\mu\text{U/mL}$	fT3, pmol/L	fT4, pmol/L	Dosaggio, $\mu\text{g/kg/die}$
Prima della terapia						
Gruppo 1	9	14(10-18)	623,2 (442,4-931,5)	2,8 (1,8-4,3)	3,6 (2,2-6,3)	12,6 (12,0-13,5)
Gruppo 2	9	12 (9-22)	597,7 (228,4-1.000)	2,6 (1,7-3,8)	2,9 (1,8-6,3)	12,9 (12,2-13,6)
Dopo 15 giorni di terapia						
Gruppo 1	9	29 (24-31)	1,5 (0,6-5,9)	9,5 (6,9-12,3)*	38,0 (33,3-50,7)	10,1 (9,2-12,5)
Gruppo 2	9	29 (23-36)	2,0 (0,4-11,5)	6,4 (6,0-9,5)	29,9 (25,7-42,0)	10,6 (5,2-11,8)
Dopo 30 giorni di terapia						
Gruppo 1	9	60 (38-64)	0,2 (0,04-3,0)	8,1 (5,8-10,9)	27,5 (24,3-44,7)	8,3 (5,8-9,4)
Gruppo 2	9	58 (50-66)	0,6 (0,04-7,6)	7,1 (5,7-8,4)	29,2 (20,8-35,1)	7,8 (6,7-9,9)
Dopo 3 mesi di terapia						
Gruppo 1	9	126 (93-141)	0,2 (0,02-7,6)	7,4 (5,07-9,4)	23,7 (17,1-37,5)	4,7 (3,6-9,2)
Gruppo 2	9	130 (113-172)	0,5 (0,02-6,8)	6,4 (6,0-9,5)	22,4 (18,8-42,1)	5,6 (3,8-7,4)
Dopo 6 mesi di terapia						
Gruppo 1	9	228 (159-262)	0,3 (0,02-5,7)	7,2 (6,0-8,1)	21,0 (18,9-26,9)	3,5 (2,0-6,8)
Gruppo 2	9	235 (193-288)	3,0 (0,02-7,5)	6,6 (4,0-7,7)	21,5 (18,9-27,6)	4,1 (2,6-6,3)

* $p = .0001$ vs il gruppo 2.

Risultati 3/7



Valori tiroidei e dosi terapeutiche nei neonati con CH severo



Risultati 4/7



CH lieve/moderato

- ▶ **Stato generale.** La crescita (altezza, peso e circonferenza cranica) era nel range di normalità in entrambi i gruppi (gocce *vs* compresse). Non è stato rilevato alcun segno clinico o elettrocardiografico di malattie cardiache. Dopo 15 giorni di trattamento, i sintomi di insonnia e irrequietezza sono stati riportati in 3 pazienti nel gruppo 1 (gocce) e in 2 pazienti nel gruppo 2 (compresse).
- ▶ **TSH.** Dopo 15 giorni di trattamento i livelli sierici di TSH erano <5 mU/L in 10 su 11 pazienti nel gruppo 1 e in 13 su 13 pazienti nel gruppo 2. In 5 pazienti di entrambi i gruppi sono stati trovati valori di TSH più bassi del limite inferiore del range di normalità. Durante il successivo follow-up, la percentuale di pazienti con concentrazioni di TSH inferiori a 0,5 mU/L non era significativamente diversa nei due gruppi.
- ▶ **fT3.** Dopo 15 giorni di terapia i livelli sierici di fT3 erano più alti del limite superiore dell'intervallo di normalità in 5 su 11 pazienti del gruppo 1 e in 2 su 13 pazienti del gruppo 2, in assenza però di significatività statistica. Le concentrazioni di fT3 si sono poi normalizzate in tutti i pazienti di entrambi i gruppi dopo 1 o 3 mesi.
- ▶ **fT4.** Dopo 15 giorni di terapia con L-T4 i livelli sierici di fT4 erano al di sopra del limite superiore dell'intervallo di normalità in 9 su 11 pazienti nel gruppo 1 e in 12 su 13 pazienti nel gruppo 2. I livelli sierici di fT4 sono poi progressivamente diminuiti in entrambi i gruppi e sono rientrati nel range di normalità in tutti i pazienti dopo 6 mesi nel gruppo 1 e dopo 3 mesi nel gruppo 2.
- ▶ **Dosaggio.** Durante il follow-up è stato necessario almeno un aggiustamento del dosaggio (in base ai segni biochimici e/o clinici di ipertiroidismo o ipotiroidismo) in 11 pazienti su 11 del gruppo 1 e in 11 su 13 pazienti del gruppo 2 (riduzione del dosaggio nel 63% dei pazienti di entrambi i gruppi).

Risultati 5/7



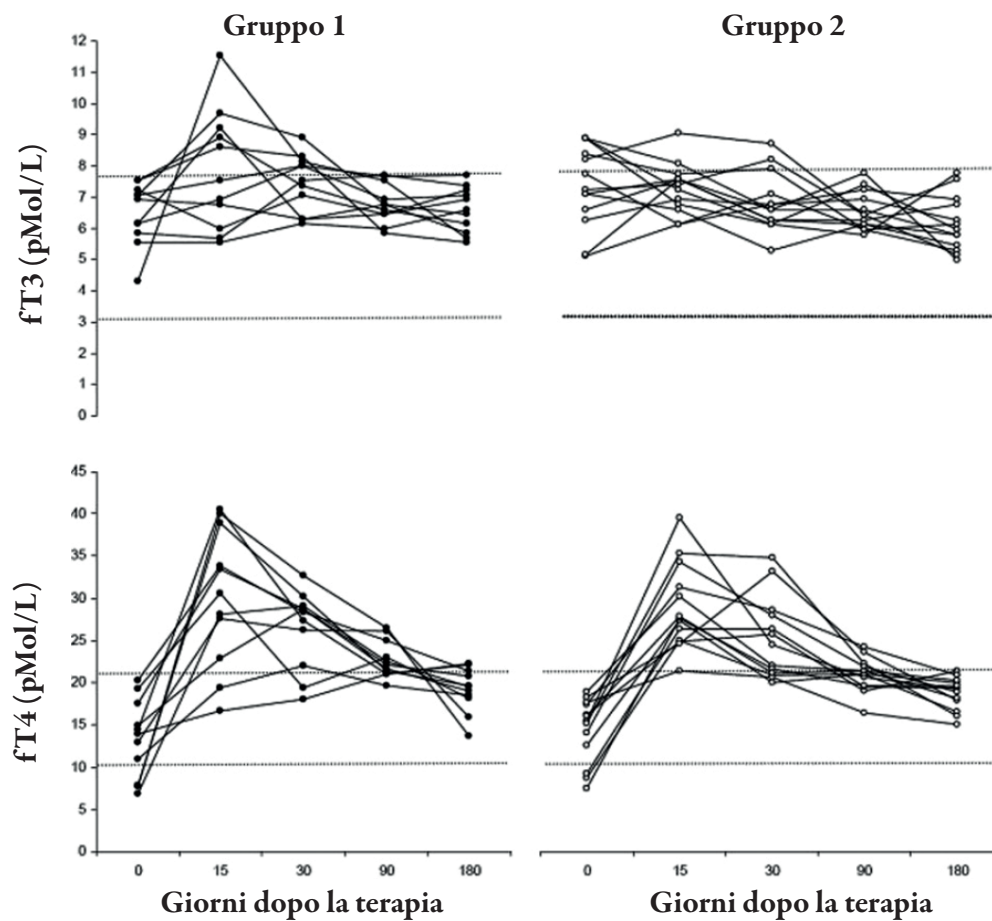
Valori tiroidei e dosi terapeutiche nei neonati con CH lieve/moderato

	N. di pazienti	Età, giorni	TSH, $\mu\text{U/mL}$	fT3, pmol/L	fT4, pmol/L	Dosaggio, $\mu\text{g/kg/die}$
Prima della terapia						
Gruppo 1	11	14 (8-17)	44,3 (21,9-370,4)	6,9 (4,3-7,5)	13,9 (6,8-20,2)	10,3 (10,0-11,9)
Gruppo 2	13	15 (8-23)	46,5 (15,3-152)	7,2 (4,9-8,9)	14,9 (7,2-18,3)	10,7 (10,0-11,7)
Dopo 15 giorni di terapia						
Gruppo 1	11	28 (23-30)	0,47 (0,07-6,8)	7,5 (5,5-11,5)	30,6 (16,6-40,5)	8,4 (6,8-9,4)
Gruppo 2	13	32 (23-37)	0,41 (0,09-4,6)	7,4 (6,0-8,9)	26,8 (20,7-38,4)	8,7 (6,7-10,4)
Dopo 30 giorni di terapia						
Gruppo 1	11	58 (36-66)	0,1 (0,03-11,9)	7,5 (6,1-8,9)	28,3 (18,0-32,7)	6,0 (4,8-8,6)
Gruppo 2	13	60 (45-79)	0,5 (0,02-10,8)	6,6 (5,4-8,6)	23,8 (19,4-33,7)	6,2 (4,7-9,3)
Dopo 3 mesi di terapia						
Gruppo 1	11	121 (99-160)	0,7 (0,02-3,4)	6,8 (5,8-7,9)	22,1 (19,7-26,5)	4,3 (2,7-7,7)
Gruppo 2	13	133 (108-144)	0,7 (0,02-7,4)	6,4 (5,8-8,6)	20,3 (15,9-23,5)	4,4 (2,9-6,7)
Dopo 6 mesi di terapia						
Gruppo 1	11	225 (200-330)	0,6 (0,02-13,2)	6,6 (5,53-7,8)	19,6 (13,6-23,6)	3,0 (2,0-6,3)
Gruppo 2	13	243 (194-323)	1,9 (0,26-15,7)	6,0 (5,07-8,4)	18,7 (14,5-20,7)	3,3 (2,4-6,2)

Risultati 6/7



Valori tiroidei e dosi terapeutiche nei neonati con CH lieve/moderato



Risultati 7/7



Sviluppo psicomotorio

Nel follow-up a 6 mesi gli unici valori DQ <84 sono stati osservati in 2 bambini con CH severo e scarso livello socio-educazionale (1 bambino nel gruppo 1 e 1 bambino nel gruppo 2).

DQ globale e sottoscale a 6 mesi nei pazienti con CH severo e lieve/moderato dei gruppi 1 e 2

	DQ	Locomotorio	Personale- sociale	Udito e linguaggio	Coordinazione occhio-mano	Performance
CH severo (N = 13)	96					
Gruppo 1 (n = 7)	96 (77-119)	93 (72-110)	89 (75-127)	100 (88-132)	104 (79-127)	91 (62-106)
Gruppo 2 (n = 6)	98 (83-111)	96 (73-112)	92 (80-117)	98 (73-114)	107 (79-123)	98 (77-112)
CH lieve/moderato (N = 19)	103					
Gruppo 1 (n = 9)	103 (87-110)	93 (78-115)	108 (87-117)	109 (87-124)	109 (87-117)	91 (84-101)
Gruppo 2 (n = 10)	102 (94-113)	102 (87-117)	109 (89-115)	106 (84-120)	109 (84-122)	97 (68-117)

Discussione 1/2



Con entrambe le formulazioni le dosi iniziali raccomandate in base alla gravità del CH hanno normalizzato i livelli di TSH e ripristinato la funzione tiroidea in tutti i pazienti già al primo controllo. Tuttavia, nonostante gli aggiustamenti, i livelli mediani di fT_4 sono rimasti al di sopra del limite superiore del range di normalità per diversi mesi. Inoltre, in molti pazienti, le concentrazioni sieriche di fT_3 , l'ormone attivo con i principali effetti metabolici, erano al di sopra dei livelli fisiologici, con livelli di TSH persistentemente soppressi. Questo quadro era più evidente nei pazienti con CH severo che presentavano un tessuto tiroideo residuo, con produzione endogena variabile di tiroxina, e che erano trattati con dosi più elevate di L-T₄ in formulazione liquida.

I dati sembrano indicare una bioequivalenza incompleta tra la formulazione in gocce e le compresse, specie nei neonati con CH severo. La formulazione liquida è risultata più semplice da gestire per i genitori, ma non possono essere esclusi errori nella somministrazione (ad esempio, numero di gocce somministrate, volume del liquido miscelato). D'altro canto, non è possibile escludere che la più frequente soppressione di TSH osservata nel gruppo 1 sia in realtà dovuta al fatto che **la forma liquida sia più efficace della compressa, che deve essere frammentata e schiacciata**, subendo così un processo che potrebbe causare **perdita di parte della compressa e, di conseguenza, del dosaggio**.

Etanolo come eccipiente: non ci sono studi clinici in letteratura sul possibile danno o effetto sui neonati. Gli unici studi disponibili sono quelli effettuati durante la gravidanza e l'allattamento, che stimano indirettamente l'esposizione fetale/neonatale a questa sostanza, e che hanno dimostrato che il consumo di una dose giornaliera fino a 75 mg non è associato a effetti dannosi a breve o a lungo termine sul bambino. È importante notare che **l'etanolo viene normalmente eliminato dalla circolazione in tempi rapidi** (circa 3 ore). In questo studio la crescita e i dati psicometrici sembrano rientrare nel range di normalità in tutti i soggetti trattati con la formulazione liquida contenente etanolo, anche in alcuni pazienti con CH severo che hanno assunto dosi giornaliere >75 mg, almeno durante i primi giorni di trattamento. Nei pazienti arruolati nello studio non sono stati misurati i marcatori surrogati della funzionalità epatica per supportare ulteriormente la sicurezza del contenuto di etanolo della formulazione liquida; è necessario, in ogni caso, un attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali legati al consumo di etanolo nei pazienti in terapia cronica.

Discussione 2/2



I risultati del quoziente di sviluppo mentale (DQ) valutati a 6 mesi sono da considerarsi come preliminari. La randomizzazione in un campione così piccolo di soggetti potrebbe avere impedito, infatti, il reclutamento di gruppi bilanciati rispetto alle condizioni sociali, economiche ed educazionali. Nonostante questi limiti, **i dati sembrano mostrare risultati simili tra i soggetti trattati con le diverse formulazioni.**

È anche importante notare che il DQ nei pazienti con CH severo sembra essere inferiore a quello dei pazienti con forme lievi/moderate, sebbene il trattamento sia stato condotto precocemente e con alti dosaggi in tutti i pazienti. Questo risultato può essere in parte spiegato da un bias nella selezione, dovuto a 2 soggetti con un basso livello sociale ed educativo dei genitori. Inoltre, non può essere esclusa la presenza di inevitabili fattori di gravità prenatale.

Questo studio era stato disegnato come esplorativo pilota, con lo scopo di valutare possibili differenze nei risultati a breve termine su un campione omogeneo, anche se piccolo, di pazienti arruolati in un unico centro, ma non può essere tratta alcuna conclusione definitiva. I risultati possono essere tuttavia utilizzati per pianificare e realizzare correttamente studi randomizzati multicentrici con dimensioni del campione più adeguate.



Congenital hypothyroidism treatment in infants: a comparative study between liquid and tablet formulations of levothyroxine

Trattamento dell'ipotiroidismo congenito nei neonati: uno studio comparativo tra la formulazione liquida e quella in compresse di levotiroxina

Gli autori

E. Peroni, M. C. Vigone, S. Mora, L. A. Bassi, C. Pozzi, A. Passoni, G. Weber

Pubblicato in *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):50-4.

Background



Di recente, una formulazione liquida di levotiroxina (L-T₄), più semplice da somministrare ai neonati rispetto alle compresse, si è resa disponibile in Italia (Tirosint gocce orali, soluzione, IBSA Farmaceutici Italia Srl).

In letteratura sono presenti diversi studi che hanno analizzato la formulazione liquida di L-T₄ sui pazienti adulti, ma vi è un solo studio (Cassio *et al.* J Pediatr. 2013), condotto su neonati con ipotiroidismo congenito (CH), che ha confrontato le due formulazioni (liquida *vs* compresse).

Inoltre, non ci sono dati sulla posologia più adatta ai pazienti pediatrici e sui potenziali eventi avversi che possono verificarsi a lungo termine, con particolare riferimento all'etanolo, uno degli eccipienti della formulazione liquida.



Obiettivo dello studio

Comparare gli effetti della somministrazione di levotiroxina nella formulazione in gocce e in compresse in 78 neonati con ipotiroidismo congenito.

Disegno dello studio



- ▶ Studio retrospettivo.
- ▶ *Popolazione*: **78 neonati** di età media di 15 giorni (range 4-35) all'inizio della terapia, con ipotiroidismo congenito trattato con L-T₄ in formulazione liquida (gocce) o in compresse. Lo screening per l'ipotiroidismo congenito (tramite misurazione dei livelli sierici di TSH) è stato eseguito in tutti i neonati a 3-5 giorni di vita. La diagnosi è stata poi confermata tramite dosaggio degli ormoni tiroidei e classificazione eziologica realizzata mediante ecografia o scintigrafia tiroidea.
- ▶ *Follow-up*: a 12 mesi.
- ▶ *Outcome*: normalizzazione della funzione tiroidea durante i primi giorni di vita, livelli sierici di TSH e tiroxina libera (fT₄) durante il primo anno di trattamento e grado di sviluppo psicomotorio a 12 mesi.

Criteri di inclusione

Pazienti che avevano completato il follow-up a 12 mesi e che erano stati trattati esclusivamente con L-T₄ in gocce o in compresse.

Criteri di esclusione

- Patologie tiroidee materne.
- Gravi malattie.
- Farmaci/disturbi che interferiscono con l'assorbimento della L-T₄.

Materiali e metodi



I neonati sono stati suddivisi in due gruppi di trattamento:

- **gruppo A:** terapia con la formulazione liquida di L-T₄;
- **gruppo B:** terapia con L-T₄ in compresse.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati suddivisi anche secondo la gravità della malattia:

- **CH lieve:** TSH <40 mU/L e/o fT₄ >0,7 ng/ml;
- **CH severo:** TSH >40 mU/L e/o fT₄ <0,7 ng/ml.

Entrambi i farmaci sono stati somministrati a digiuno, circa 30 minuti prima dell'assunzione di cibo del mattino.

Le compresse sono state sciolte in poca acqua prima della somministrazione.

La dose iniziale di L-T₄ era 10-14,7 µg/kg/die (mediana 11,58) in entrambi i gruppi; la dose è stata gradualmente **ridotta durante il follow-up** in maniera simile nei due gruppi dopo 7-10 giorni e dopo 1-2, 3-5, 6-8, 9-12 mesi di trattamento. TSH e fT₄ sono stati misurati alla diagnosi e dopo 7-10 giorni e dopo 1-2, 3-5, 6-8, 9-12 mesi di trattamento. Sono state anche registrate la dose di L-T₄ e le misure relative alla crescita negli stessi tempi.

Per valutare il **quoziente di sviluppo mentale** (DQ, Developmental quotient) è stata utilizzata la scala di Griffiths (GMDS, Griffiths mental development scales) a circa 12 mesi di età.

La GMDS fornisce punteggi che rappresentano cinque aree specifiche dello sviluppo: locomotorio, personale-sociale, udito e parlato, coordinazione occhio-mano, performance. Un DQ di 100 è considerato il punteggio medio dello sviluppo normale per i neonati.

Dei 78 bambini iniziali, **59** sono stati sottoposti a **valutazione neuropsicologica** e i restanti 19 non hanno partecipato al follow-up psicologico.

Risultati 1/4



I due gruppi non mostravano differenze nell'età gestazionale, peso alla nascita, screening del TSH, gravità del CH, età all'inizio della terapia e dose iniziale mediana di L-T₄.

I pazienti di entrambi i gruppi di trattamento hanno raggiunto la normalizzazione dell'fT₄ (fT₄ > 1 ng/dl) entro 10 giorni dall'inizio della terapia.

È stata osservata una **normalizzazione dei valori di TSH (<8,7 mU/L)** secondo l'intervallo di riferimento di Ranke per l'età **dopo 7-10 giorni di terapia nell'87% dei pazienti trattati con L-T₄ in gocce e nell'82% di quelli che assumevano le compresse.**

DQ globale e sottoscale a 6 mesi nei pazienti con CH severo e lieve/moderato dei gruppi 1 e 2

	Gruppo A (n = 39)	Gruppo B (n = 39)	p value
Età gestazionale, settimane	40 (31-42)	39 (35-41)	0,13
Peso alla nascita, kg	3.400 (1.640-4.460)	3.320 (2.250-4.493)	0,35
TSH, mU/L			
Prelievo 1	15,01	21,155	0,55
Prelievo 2	18,04	17,985	0,92
fT ₄ sierico mediano iniziale, ng/dl (range)	0,79 (0,1-1,68)	0,84 (0,1-1,69)	0,98
fT ₃ sierico mediano iniziale, pg/ml (range)	3,395 (0,86-7,34)	3,505 (0,5-6,1)	0,19
TSH sierico mediano iniziale, mU/L (range)	96,68 (12,8-1,016)	104,44 (16,75-1,000)	0,27
Età mediana all'inizio della terapia, giorni (range)	15 (5-33)	14 (4-35)	0,57
Dosaggio mediano di LT-4, µg/kg/die (range)			
All'inizio della terapia	11,5 (10-14,7)	11,3 (10-14,7)	0,12
Dopo 7-10 giorni	9,95 (5,83-13,8)	9,70 (5,43-14)	0,21
Dopo 1-2 mesi	5,44 (2,32-8,8)	5,90 (3,3-11,6)	0,06
Dopo 3-5 mesi	3,88 (1,69-5,48)	3,74 (2,71-7)	0,53
Dopo 6-8 mesi	3,10 (1,7-5)	3 (2-6,34)	0,72
Dopo 9-12 mesi	2,65 (1,54-4,5)	2,95 (1,5-5,5)	0,16

Risultati 2/4

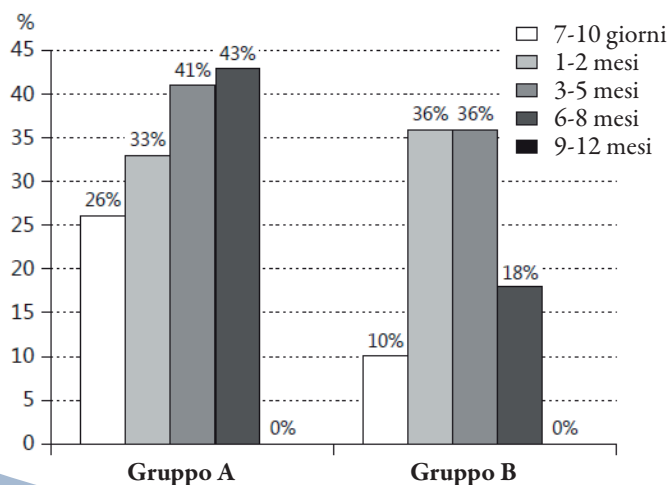


Nei pazienti trattati con la formulazione liquida in gocce i livelli di TSH erano **significativamente più bassi** rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con le compresse a **7-10 giorni** (valore mediano di TSH nel gruppo A *vs* gruppo B: 3,63 mU/L *vs* 5,74 mU/L) e a 6-8 mesi (valore mediano di TSH nel gruppo A *vs* gruppo B: 1,52 mU/L *vs* 3,31 mU/L); tuttavia, i livelli di fT4 non differivano tra i due gruppi durante il follow-up.

Per approfondire ulteriormente questa differenza nei valori di TSH, è stata calcolata la percentuale di valori inferiori all'intervallo di riferimento (<0,4 mU/L secondo l'intervallo di riferimento di Ranke) dopo 1-2, 3-5, 6-8 e 9-12 mesi di trattamento.

I pazienti trattati con la formulazione liquida in gocce hanno mostrato una maggiore percentuale di valori di TSH soppresso rispetto ai pazienti trattati con le compresse, specie a 7-10 giorni e a 6-8 mesi dall'inizio del trattamento.

Pazienti (%) con valori di TSH soppresso (<0,4 mU/L) durante il follow-up



Risultati 3/4

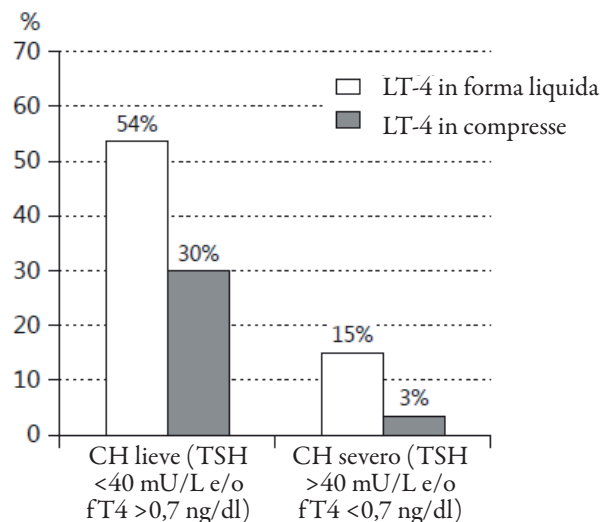


È stato inoltre verificato se questa tendenza fosse correlata alla severità dell'ipotiroidismo congenito, raggruppando i pazienti secondo i valori di TSH e fT₄ alla diagnosi (CH lieve o severo).

La percentuale di **valori più bassi di TSH** (TSH <0,4 mU/L) a 7-10 giorni dall'inizio della **terapia era correlata alla gravità della patologia**:

- **CH lieve**: il 54% dei pazienti pediatrici ha mostrato livelli ridotti di TSH con la formulazione liquida, rispetto al 30% dei pazienti che ricevevano invece le compresse.
- **CH severo**: il 15% dei pazienti in trattamento con la preparazione liquida ha mostrato livelli ridotti di TSH, fenomeno osservato solo nel 3% dei pazienti trattati con le compresse.

Pazienti (%) con valori di TSH soppresso (<0,4 mU/L) a 7-10 giorni dall'inizio della terapia, suddivisi secondo CH lieve o severo



Risultati 4/4



La crescita (altezza e peso) era nel range di normalità in tutti i pazienti ed entrambi i gruppi avevano un DQ globale superiore alla norma standardizzata di 100 punti.

Nel complesso, quindi, non si riscontravano differenze significative tra il gruppo A e il gruppo B in termini di capacità cognitiva generale e non vi erano dimostrazioni di deficit specifici nei punteggi delle sottoscale del test di Griffiths.

Punteggio globale DQ e delle sottoscale nei pazienti dei gruppi A e B

	N.	Età, mesi	DQ	Locomotorio	Personale- sociale	Udito e linguaggio	Coordinazione occhio-mano	Performance
Gruppo A	29	13 (11-31)	119 (87-135)	116 (75-136)	114 (81-136)	121 (82-139)	122 (89-140)	122 (81-139)
Gruppo B	30	13 (11-19)	118 (104-129)	111 (73-129)	114 (90-130)	121 (92-135)	125 (95-142)	119 (89-138)

Discussione



L'introduzione della **formulazione in gocce di L-T4** offre ai pazienti pediatrici, soprattutto neonati, **numerosi vantaggi in termini di compliance**, dal momento che le compresse, per poter essere somministrate, devono essere frantumate e sciolte in acqua.

Questo studio ha dimostrato che entrambe le formulazioni sono in grado di normalizzare la funzione tiroidea entro 7-10 giorni dalla prima somministrazione, a dosi comprese tra 10 e 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$.

I dati hanno anche mostrato un fenomeno interessante riguardo la soppressione dei livelli di TSH durante il trattamento: i valori di TSH erano significativamente più bassi nei pazienti in trattamento con la formulazione liquida rispetto alle compresse, sebbene la dose di L-T4 fosse sovrapponibile in entrambe le forme di ipotiroidismo, suggerendo che **la formulazione liquida potrebbe migliorare l'efficacia e la rapidità di normalizzazione dello status tiroideo**, forse grazie a un **migliore profilo di assorbimento** o a una **diversa farmacocinetica** (come anche sottolineato dai risultati dello studio di Cassio *et al.* J Pediatr. 2013).

Un assorbimento più rapido della formulazione liquida rappresenterebbe sicuramente un vantaggio, non solo durante i primi 15 giorni di trattamento quando è importante una rapida normalizzazione del TSH, ma anche intorno ai 6 mesi di trattamento, cioè al momento dello svezzamento del bambino, quando l'assunzione di nuovi tipi di alimenti potrebbe interferire con l'assorbimento dei farmaci e influenzare l'efficacia del trattamento. Ovviamente, per poter giungere a queste conclusioni saranno necessari ulteriori studi.

Un elemento da considerare è la presenza di etanolo come eccipiente nella formulazione liquida e i suoi potenziali effetti durante la somministrazione a lungo termine. L'American Academy of Pediatrics afferma che la soglia di rischio per l'assunzione di alcol è 150 mg/kg di peso corporeo, ma per raggiungere questo valore somministrando la formulazione liquida di L-T4 sarebbe necessario un dosaggio quattro volte maggiore rispetto alla dose terapeutica massima. A supporto di questo non è emersa nello studio nessuna differenza significativa tra i due gruppi di trattamento in termini di sviluppo psicomotorio nel tempo di osservazione.

