www.ibsa.it

DeepIn

ENDOCRINOLOGIA

Numero 4, 2016

Farmaci nella forma migliore

Comparative study between the effects of replacement therapy with liquid and tablet formulations of levothyroxine on mood states, self-perceived psychological well-being and thyroid hormone profile in recently thyroidectomized patients

Studio comparativo tra gli effetti della terapia sostitutiva con levotiroxina in formulazione liquida e in compresse in pazienti tiroidectomizzati relativamente all'umore, al benessere psicofisico e al profilo ormonale

Gli autori

Celestino Pio Lombardi, Raffaella Bocale, Angelina Barini, Antonella Barini, Annamaria D'Amore, Mauro Boscherini, Rocco Bellantone

Pubblicato in *Endocrine* 2016 Jul 7

Per esclusivo uso interno

Background

La **tiroidectomia totale** è il **trattamento di eccellenza** per il carcinoma tiroideo. Questa opzione terapeutica è di **crescente utilizzo** anche nelle **patologie benigne** della tiroide, in particolare nelle forme nodulari e nelle tireopatie diffuse, poiché ha il vantaggio di **ridurre/evitare il rischio di recidive** o interventi chirurgici successivi ed è, inoltre, a **basso rischio di complicazioni**.

La gestione dell'**ipotiroidismo postchirurgico** prevede la somministrazione di una **terapia sostitutiva con levotiroxina (LT4)** entro 7 giorni dall'intervento di tiroidectomia e il successivo aggiustamento della dose fino al raggiungimento del valore target di TSH, fT3 e fT4.

Alcuni **pazienti** però, nonostante la terapia, **non riescono a raggiungere** in tempi brevi un **adeguato profilo ormonale** e mostrano una **significativa compromissione** dello stato di **benessere psicofisico**, continuando a lamentare un variabile grado dell'umore.

Per esclusivo uso interno

Background

La **LT4** è la terapia **gold standard** per l'ipotiroidismo. È presente sul mercato in **varie formulazioni**: compresse, capsule molli, soluzione orale.

Recenti evidenze hanno dimostrato che, tra queste formulazioni, quella **liquida** mostra, rispetto alla tradizionale formulazione solida, un **profilo farmacocinetico** particolarmente **vantaggioso**, consentendo un migliore assorbimento del principio attivo.

La peculiarità farmacocinetica della formulazione liquida permette un **più rapido raggiungimento della condizione di eutiroidismo** nei pazienti tiroidectomizzati, favorendo di conseguenza il ritorno allo stato di salute pre-intervento in tempi ridotti.

Per esclusivo uso interno

Obiettivo dello studio

Confrontare gli effetti di due diverse formulazioni di LT4, solida e liquida, sullo stato di benessere psicofisico e sulla qualità della vita dei pazienti tiroidectomizzati in trattamento sostitutivo. Come ulteriori parametri di confronto sono stati valutati anche gli effetti sui parametri ormonali e metabolici.

Per esclusivo uso interno

Disegno dello studio

- Studio prospettico, randomizzato, monocentrico, in aperto, con valutazione in cieco degli endpoint
- 155 pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia benigna
- età: 18-65 anni
- follow-up: 2 mesi

Criteri di esclusione

- Tiroidectomia per neoplasia maligna della tiroide
- Condizioni cliniche che richiedono un maggiore dosaggio di LT4 (gravidanza, allattamento, malassorbimento, gastrite atrofica)
- Farmaci interferenti con la LT4
- Disordini psichiatrici
- Comorbidità (diabete, etilismo cronico, insufficienza renale cronica, epatopatie croniche, patologie cardiache ecc.)

Per esclusivo uso interno

Trattamento

Dei 166 pazienti arruolati all'inizio dello studio, 11 si sono ritirati per motivi personali.

I restanti **155 pazienti** sono stati randomizzati a ricevere LT4 in compresse o in formulazione liquida entro 7 giorni dalla data della tiroidectomia:

- 77 in terapia con LT4 in **soluzione orale**
- **78** con LT4 in **compresse**

Dosaggio: circa 1,6 mcg/kg/die di LT4

Modalità di assunzione: la mattina a digiuno, 60 minuti prima della colazione

Per esclusivo uso interno

Risultati

Caratteristiche di base dei partecipanti dei due gruppi di trattamento

	LT4 formulazione liquida ($n = 77$)	LT4 compresse ($n = 78$)	p value
Genere (m/f)	12/65	12/66	0,973
Età (anni)	51,1 ± 13,0	51,1 ± 12,6	0,804
Peso (kg)	71,1 ± 15,1	72,8 ± 15,0	0,396
BMI (kg/m^2)	26,4 ± 4,9	26,4 ± 5,1	0,936
Pressione sistolica (mmHg)	125,7 ± 10,0	125,5 ± 9,1	0,890
Pressione diastolica (mmHg)	77,0 ± 6,2	77,9 ± 6,9	0,274
Colesterolo totale (mmol/L)	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,9	0,775
Colesterolo LDL (mmol/L)	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,9	0,967
Colesterolo HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,221
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,6	0,461
Glicemia (mmol/L)	4,8 ± 1,0	4,8 ± 0,9	0,090
Insulina (mU/L)	11,8 ± 8,5	11,6 ± 7,2	0,590
HOMA-IR (insulino-resistenza)	2,6 ± 2,4	2,5 ± 1,8	0,556
TSH (µU/mL)	8,6 ± 5,8	7,8 ± 4,2	0,669
FT3 (pg/mL)	2,0 ± 0,6	2,2 ± 0,8	0,253
FT4 (pg/mL)	9,0 ± 3,2	9,4 ± 3,6	0,350
POMS score totale	43,6 ± 23,4	42,9 ± 25,0	0,819
PAS-POMS	16,5 ± 6,5	17,1 ± 8,5	0,828
NAS-POMS	27,0 ± 23,4	25,8 ± 27,3	0,356
GHQ-12	23,5 ± 4,5	23,0 ± 5,2	0,193
Scala dei sintomi	2,9 ± 1,2	2,6 ± 1,3	0,411

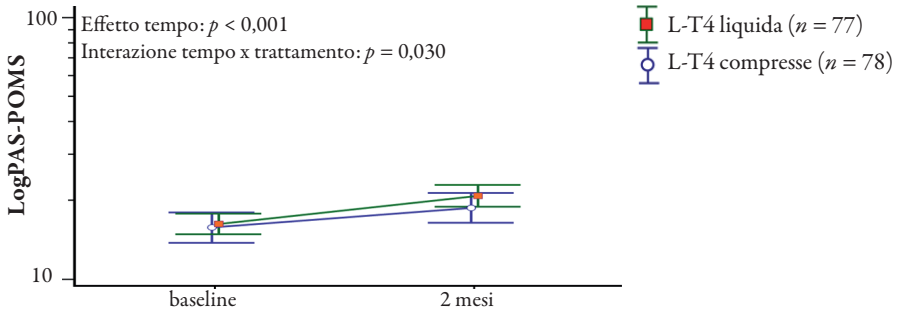
I **pazienti** nei 2 gruppi di trattamento (LT4 liquida e LT4 in compresse) **non differiscono** in maniera significativa, indice di un'**adeguata** procedura di **randomizzazione**.

Per esclusivo uso interno

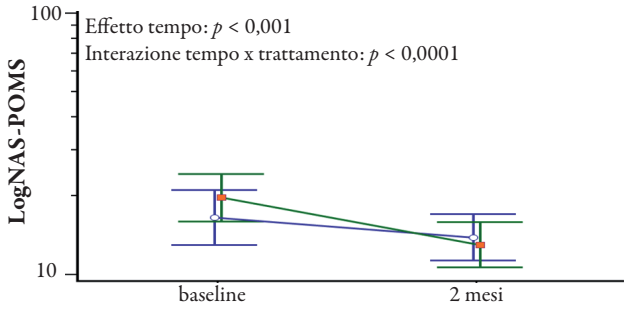
Risultati

▸ Questionario sullo stato dell'umore: POMS (Profile of Mood States)*

Comprende **58 aggettivi** che definiscono **6 fattori**: fattore **T** (tensione-ansia); fattore **D** (depressione-avvilimento); fattore **A** (aggressività-rabbia); fattore **V** (vigore-attività); Fattore **S** (stanchezza-indolenza); fattore **C** (confusione-sconcerto). Il paziente attribuisce un **punteggio** per ognuno da 0 (per nulla) a 4 (moltissimo) in base a come si è sentito nell'ultima settimana. Il **risultato** può essere analizzato come score totale o considerando **separatamente** gli stati emotivi negativi (**NAS, Negative Affective Scale**: 48 domande, punteggio da 0 a 192) e gli stati emotivi positivi (**PAS, Positive Affective Scale**: 10 domande, punteggio da 0 a 40).



Miglioramento degli stati emotivi positivi (PAS)



Riduzione degli stati emotivi negativi (NAS)

Dopo 2 mesi di terapia sostitutiva con LT4 vi è un significativo **miglioramento dell'umore**, particolarmente **evidente** nei pazienti in terapia con la **LT4 in formulazione orale**.

* Cfr. POMS_Online source 1.

Per esclusivo uso interno

POMS_Online Source 1

Profile of Mood States (POMS)

1. Tense	0	1	2	3	4
2. Angry	0	1	2	3	4
3. Distressed	0	1	2	3	4
4. Unhappy	0	1	2	3	4
5. Full of life	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
6. Confused	0	1	2	3	4
7. Unsatisfied	0	1	2	3	4
8. Shaky	0	1	2	3	4
9. Listless	0	1	2	3	4
10. Peeved	0	1	2	3	4
11. Blue	0	1	2	3	4
12. Active	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
13. Irritable	0	1	2	3	4
14. Sulky	0	1	2	3	4
15. Sad	0	1	2	3	4
16. Energetic	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
17. Panicky	0	1	2	3	4
18. Hopeless	0	1	2	3	4
19. Relaxed	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
20. Unworthy	0	1	2	3	4
21. Grumpy	0	1	2	3	4
22. Uneasy	0	1	2	3	4
23. Jittery	0	1	2	3	4
24. Distracted	0	1	2	3	4
25. Tired	0	1	2	3	4
26. Annoyed	0	1	2	3	4
27. Dispirited	0	1	2	3	4
28. Rosentful	0	1	2	3	4
29. Nervous	0	1	2	3	4
30. Isolated	0	1	2	3	4
31. Humiliated	0	1	2	3	4
32. Upset	0	1	2	3	4
33. Good natured	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
34. Bitter	0	1	2	3	4
35. Exhausted	0	1	2	3	4
36. Anxious	0	1	2	3	4
37. Ready to fight	0	1	2	3	4
38. Gloomy	0	1	2	3	4
39. Discouraged	0	1	2	3	4
40. Sluggish	0	1	2	3	4
41. Rebellious	0	1	2	3	4
42. Helpless	0	1	2	3	4
43. Bored	0	1	2	3	4
44. Uncertain	0	1	2	3	4
45. Alert	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
46. Disappointed	0	1	2	3	4
47. Furious	0	1	2	3	4
48. Efficient	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
49. Helpful	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
50. Bad mood	0	1	2	3	4
51. Useless	0	1	2	3	4
52. Absent-minded	0	1	2	3	4
53. Carefree	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
54. Terrified	0	1	2	3	4
55. Guilty	0	1	2	3	4
56. Vigorous	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
57. Undecided	0	1	2	3	4
58. Bewildered	0	1	2	3	4

0: not at all; 1: little; 2: moderately; 3: quite a lot; 4: extremely.

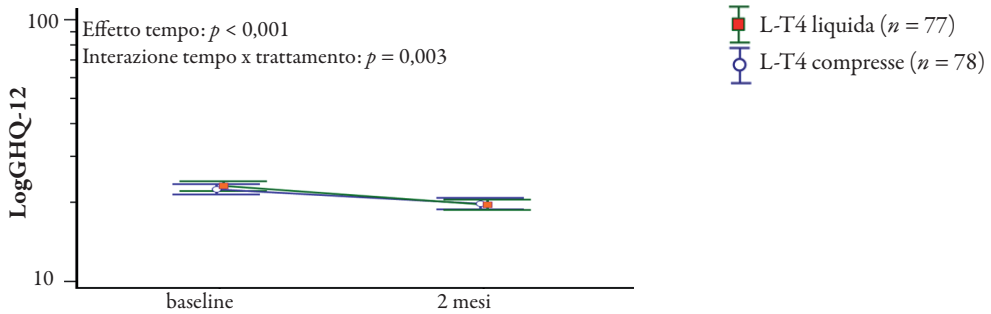
Bold font indicates the items componing PAS (Positive Affective Scale).

Per esclusivo uso interno

Risultati

▸ Questionario sul benessere generale: GHQ-12 (General Health Questionnaire)*

Comprende **12 domande** e consente di indagare la presenza di **4 elementi di distress**: depressione, ansia, deterioramento sociale e ipocondria (indicata con sintomi somatici). Al paziente viene chiesto come si è sentito nelle ultime settimane in relazione al proprio stato di salute. Le risposte prevedono 4 possibilità, che corrispondono a diversi livelli di gravità. Più **basso** è il **punteggio** ottenuto, **migliore** è lo stato di **salute**.



Dopo 2 mesi di terapia sostitutiva vi è un miglioramento dello stato di benessere documentato dalla diminuzione del punteggio totale del questionario

Dopo 2 mesi di terapia sostitutiva con LT4 vi è un significativo miglioramento dello stato di benessere psicofisico, con un **maggiore impatto** nei pazienti in terapia con la **formulazione liquida**.

* Cfr. GHQ-12_Online source 2.

Per esclusivo uso interno

GHQ-12_Online Source 2

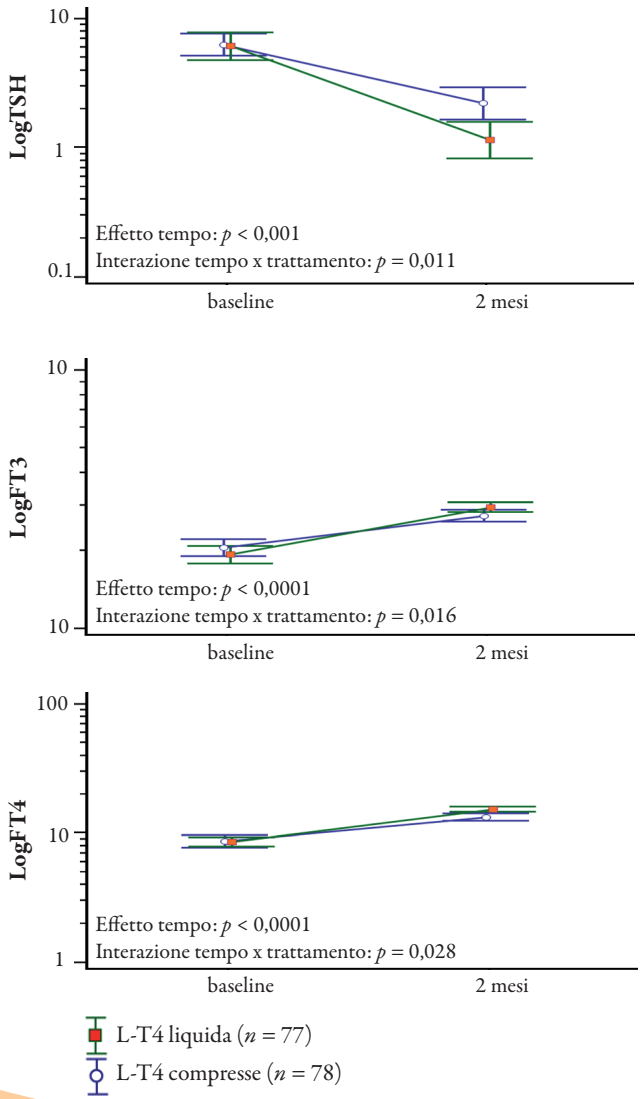
The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12)

How have you been feeling, in general, over the past four weeks?

Have you recently?	1	2	3	4
1. Been able to concentrate on what you're doing?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual
2. Lost much sleep over worry?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much more than usual
3. Felt you were playing a useful part in things?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual
4. Felt capable of making decision about things?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual
5. Felth constantly under strain?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much more than usual
6. Felt you couldn't overcome your difficulties?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much more than usual
7. Been able to enjoy your normal day-to-day activities?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual
8. Been able to face up your problems?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual
9. Been feeling unhappy and depressed?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much less than usual
10. Been losing confidence in yourself?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much more than usual
11. Been thinking of yourself as a worth-less persons?	Not at all	No more than usual	Rather more than usual	Much more than usual
12. Been feeling reasonably happy, all things considered?	Better than usual	Same as usual	Less than usual	Much less than usual

Per esclusivo uso interno

Risultati



Dopo 2 mesi di terapia sostitutiva i pazienti mostrano un **miglioramento del profilo ormonale**.

I **valori target** (riduzione dei livelli di TSH e aumento dei livelli di fT3 e fT4) sono raggiunti **più rapidamente nel gruppo trattato con LT4 in soluzione**

Per esclusivo uso interno

Risultati

	LT4 formulazione liquida ($n = 77$)	LT4 compresse ($n = 78$)
Peso (kg)	Effetto tempo: $p = 0,113$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,149$	
Al baseline	71,1 ± 15,1	72,8 ± 15,0
A 2 mesi	71,1 ± 15,5	73,1 ± 14,6
BMI (kg/m2)	Effetto tempo: $p = 0,253$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,327$	
Al baseline	26,4 ± 4,9	26,4 ± 5,1
A 2 mesi	26,4 ± 5,0	26,4 ± 4,9
Pressione sistolica (mmHg)	Effetto tempo: $p = 0,029$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,560$	
Al baseline	125,7 ± 10,0	125,5 ± 9,1
A 2 mesi	126,2 ± 8,6	126,5 ± 8,6
Pressione diastolica (mmHg)	Effetto tempo: $p = 0,023$; interazione tempo x trattamento: p = 0,664	
Al baseline	77,0 ± 6,2	77,9 ± 6,9
A 2 mesi	77,8 ± 5,6	78,4 ± 6,5
Colesterolo totale (mmol/L)	Effetto tempo: $p = 0,001$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,416$	
Al baseline	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,9
A 2 mesi	4,9 ± 0,8	4,9 ± 1,0
Colesterolo LDL (mmol/L)	Effetto tempo: $p = 0,019$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,611$	
Al baseline	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,9
A 2 mesi	3,0 ± 0,8	3,0 ± 0,9
Colesterolo HDL (mmol/L)	Effetto tempo: $p = 0,0002$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,466$	
Al baseline	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3
A 2 mesi	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3
Trigliceridi (mmol/L)	Effetto tempo: $p = 0,0001$; interazione tempo x trattamento: $p = 0,660$	
Al baseline	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,6
A 2 mesi	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6

In seguito alla terapia sostitutiva con LT4 non sono emersi cambiamenti nei parametri antropometrici (peso corporeo, BMI).

È stata osservata, invece, una **variazione significativa** dei **valori pressori** e del **profilo lipidico**, a prescindere dalla formulazione (solida o liquida) di LT4.

Per esclusivo uso interno

Risultati

	LT4 formulazione liquida ($n = 77$)	LT4 compresse ($n = 78$)
Glicemia (mmol/L)	Effetto tempo: $p = 0{,}001$; interazione tempo x trattamento: $p = 0{,}410$	
Al baseline	4,8 ± 1,0	4,8 ± 0,9
A 2 mesi	5,0 ± 0,7	5,1 ± 0,7
Insulina (mU/L)	Effetto tempo: $p = 0{,}0001$; interazione tempo x trattamento: $p = 0{,}010$	
Al baseline	11,8 ± 8,5	11,6 ± 7,2
A 2 mesi	8,8 ± 5,0	11,1 ± 7,0
HOMA-IR	Effetto tempo: $p = 0{,}036$; interazione tempo x trattamento: $p = 0{,}011$	
Al baseline	2,6 ± 2,4	2,5 ± 1,8
A 2 mesi	2,0 ± 1,2	2,6 ± 1,8

È emersa, inoltre, una variazione significativa dei livelli di glucosio e una **riduzione significativa della concentrazione di insulina** e del **valore HOMA-IR**, che conferma l'influenza della terapia sostitutiva con LT4 nel metabolismo glucidico.

Questa **riduzione** è particolarmente **evidente** nei pazienti in terapia con la **LT4 liquida.**

Per esclusivo uso interno

Conclusioni

Nei pazienti tiroidectomizzati in **terapia ormonale sostitutiva**, è stato osservato, dopo 2 mesi di trattamento con levotiroxina, un **significativo miglioramento del tono dell'umore e dello stato di benessere psicofisico**.

Lo studio dimostra per la prima volta che il **miglioramento** è **più evidente** nei pazienti in trattamento con **LT4 in formulazione liquida**.

Anche il **miglioramento del profilo ormonale durante la terapia è risultato più evidente** nei pazienti che assumono **la LT4 in soluzione liquida**, così come è stato evidenziato, in questi pazienti, un **miglioramento dei livelli di insulina** e una **riduzione dell'indice di insulino-resistenza**.

Questi effetti sono dovuti, probabilmente, al **profilo farmacocinetico della LT4 in formulazione liquida, più favorevole rispetto alle compresse**.

I risultati di questo studio, ottenuti in un contesto *real world*, sono potenzialmente estendibili alla popolazione generale.

Per esclusivo uso interno

© Copyright 2016 by Percorsi Editoriali di Carocci editore