

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Efficacy of Levothyroxine Sodium Soft Gelatin Capsules in Thyroidectomized Patients Taking Proton Pump Inhibitors: An Open-Label Study

.....

Efficacia delle capsule di gelatina molle di levotiroxina sodica in pazienti tiroidectomizzati che assumono inibitori di pompa protonica: uno studio in aperto

.....

## *Gli autori*

Issac Sachmechi, Kathryn Jean Lucas, Larry D. Stonesifer, John Fitzgerald Ansley, Paul Sack, Francesco S. Celi, Claudia Scarsi, Gabriele Lanzi, Leonard Wartofsky, Kenneth D. Burman

.....

.....

Publicato in *Thyroid*, 2023 Dec;33(12):1414-22.

# Introduzione



**La levotiroxina sodica (LT<sub>4</sub>) è il trattamento di scelta per l'ipotiroidismo.** Nei pazienti senza comorbidità significative, la dose sostitutiva raccomandata è di circa 1,6-1,7 mcg/kg/die.

L'assorbimento della LT<sub>4</sub> avviene nell'intestino tenue e **diversi fattori, inclusi i farmaci, possono interferirlo, rendendo quindi necessari aggiustamenti posologici e un più attento monitoraggio della terapia.**

Il grado e la velocità di dissoluzione della LT<sub>4</sub> sono essenziali per un assorbimento efficiente e risultano direttamente correlati all'acidità gastrica. Studi *in vitro* hanno dimostrato che **un aumento del pH medio influenza la dissoluzione delle compresse di LT<sub>4</sub> e, analogamente, un aumento del pH gastrico può influenzare la dissoluzione e il successivo assorbimento di LT<sub>4</sub> [1-2].**

I farmaci che bloccano la secrezione acida gastrica, come **gli inibitori di pompa protonica (PPI), causano ipocloridria e influenzano i parametri farmacocinetici dell'ormone tiroideo.**

**Le capsule molli di LT<sub>4</sub> (Tiche®)\*, in cui il principio attivo è dissolto in glicerolo e circondato da un guscio di gelatina, sembrano essere meno sensibili alle variazioni del pH gastrico.** A conferma, test *in vitro* hanno dimostrato che il profilo di dissoluzione non è influenzato dal pH del mezzo [1].

\* Altri brand internazionali: Tirosint®, TCaps®, Syntroxine®.

[1] Pabla D, Akhlaghi F, Zia H. *A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry.* Eur J Pharm Biopharm. 2009 May;72(1):105-10.

[2] Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. *The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution.* Expert Opin Drug Deliv. 2014 Jul;11(7):1103-11.



# Obiettivo dello studio

---

Il presente studio, condotto su **pazienti tiroidectomizzati in trattamento con PPI**, è stato disegnato per valutare gli **effetti del passaggio dalla formulazione in compresse a quella in capsule molli di LT<sub>4</sub>** mantenendo lo stesso dosaggio.

# Metodi 1/2



**Popolazione in studio:** pazienti adulti con una storia di **ipotiroidismo conseguente a tiroidectomia totale, in terapia stabile da almeno 6 settimane con LT<sup>4</sup> compresse**, a dosaggi  $\geq 88$  e  $\leq 250$  mcg/die e con TSH allo screening  $\geq 0,3$  e  $\leq 4,0$  mIU/L.

**Ai fini dell' idoneità**, i partecipanti dovevano presentare una **storia di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) o sintomi gastrointestinali trattati cronicamente con PPI**.

Come **criteri di esclusione** sono stati considerati i fattori elencati di seguito: storia di malassorbimento, intervento chirurgico di bypass gastrico, sindrome dell' intestino corto, malattia infiammatoria intestinale e altre condizioni del tratto gastrointestinale che potrebbero influenzare l' assorbimento del farmaco; alimentazione parenterale o enterale assistita; presenza di qualsiasi condizione medica che potrebbe compromettere la sicurezza del paziente o l' affidabilità dei dati; gravidanza; allattamento; consumo regolare di alimenti noti per influenzare l' assorbimento della LT<sup>4</sup>.

Era previsto un periodo di **run-in** di 4-6 settimane, durante il quale i pazienti continuavano ad assumere LT<sup>4</sup> in compresse e PPI, secondo prescrizione. Al termine del periodo di run-in (basale), i pazienti iniziavano il trattamento con Tiche<sup>®</sup>, mantenendo **il dosaggio della terapia in compresse**, per un **periodo di trattamento di 12 settimane** e una valutazione intermedia della funzione tiroidea dopo 6 settimane.

# Metodi 2/2



Durante l'intero studio (run-in e trattamento), la formulazione doveva essere assunta in un'unica dose giornaliera, al mattino e a stomaco vuoto, 1 ora prima della colazione, a distanza di almeno 4 ore dagli altri farmaci e di almeno 1 ora da alimenti noti per interferire con l'assorbimento della  $LT^4$ , come soia, derivati e fibre.

**L'assunzione di PPI è stata mantenuta secondo la prescrizione e le abitudini individuali.**

Non era consentito alcun aggiustamento della dose di  $LT^4$ , a meno che i livelli sierici di TSH post-basale non fossero  $>10$  o  $<0,01$  mIU/L o se giudicato necessario per la sicurezza del paziente.

Erano ammesse variazioni dei dosaggi dei PPI a condizione di mantenere la dose  $\geq 20$  mg/die per omeprazolo, esomeprazolo e rabeprazolo,  $\geq 15$  mg/die per lansoprazolo,  $\geq 30$  mg/die per dexlansoprazolo e  $\geq 40$  mg/die per pantoprazolo.

**Endpoint primario dello studio:** livelli sierici di TSH.

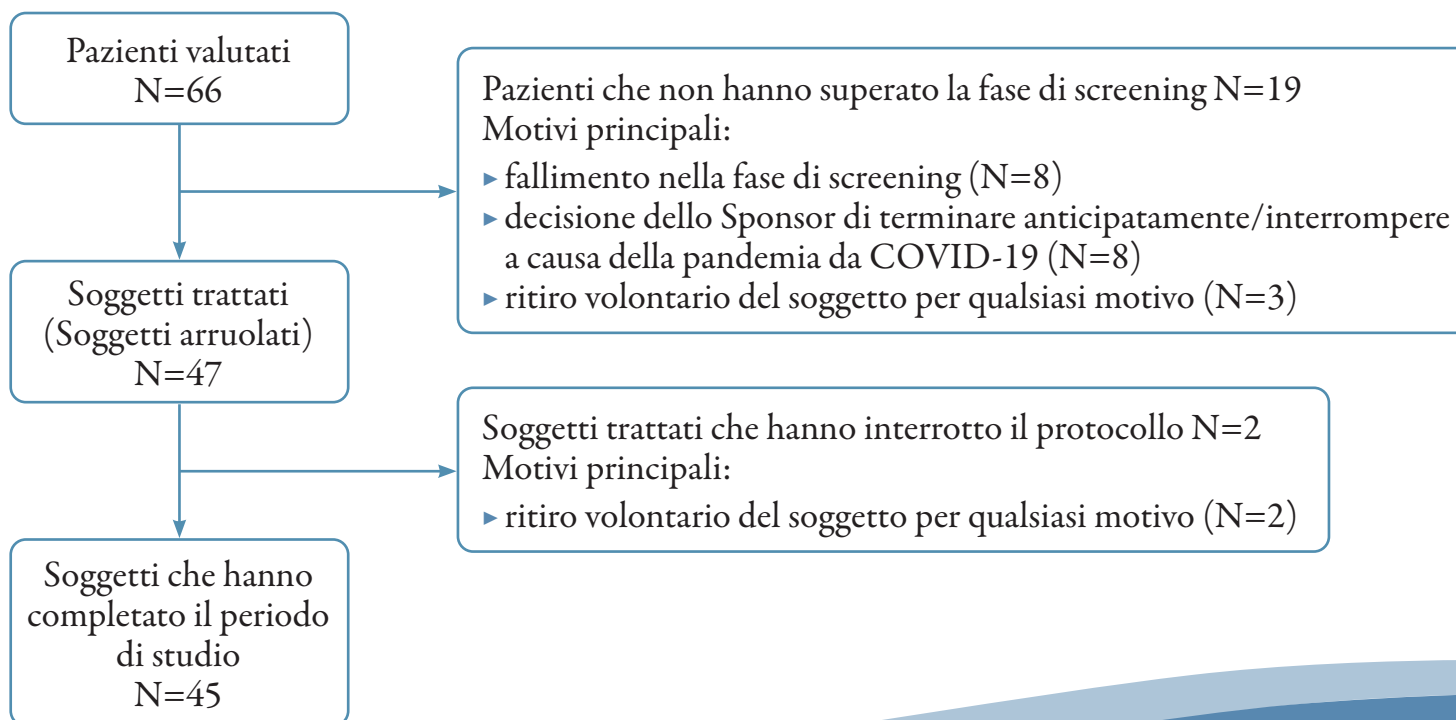
**Endpoint secondari di efficacia:** livelli sierici di tiroxina libera ( $fT^4$ ), tiroxina totale ( $TT^4$ ), triiodotironina libera ( $fT^3$ ), triiodotironina totale ( $TT^3$ ), creatin-fosfochinasi (CPK), globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), ferritina, enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e profilo lipidico.

# Risultati 1/10



Dei **66 pazienti iniziali sottoposti a screening in 7 centri** (3 ospedali universitari, 4 studi privati), **47 sono stati arruolati e trattati** (popolazione ITT, Intent-To-Treat), **45 dei quali hanno completato lo studio** (2 pazienti hanno ritirato il consenso) (**Figura 1**).

**Figura 1.** Diagramma della popolazione arruolata



# Risultati 2/10



Non è stato possibile raggiungere il numero target pianificato di 48 soggetti a causa dell'epidemia da COVID-19. La popolazione PP (per protocollo) comprendeva 33 pazienti.

14 pazienti (29,8% della popolazione ITT) hanno mostrato deviazioni importanti dal protocollo (alcuni pazienti ne hanno avute più di una): scarsa aderenza al trattamento (8); uso di farmaci non consentiti (4); modifica della dose di LT<sup>4</sup> o sospensione del trattamento prima della settimana 6 (3); dosaggio errato del trattamento in studio (2); deviazione dai criteri di inclusione (1).

Dei 66 soggetti in trattamento con LT<sup>4</sup> in compresse e PPI sottoposti a screening:

- ▶ 27 (40,9%) presentavano valori di TSH al di fuori dell'intervallo di riferimento considerato\* e hanno richiesto un aggiustamento della dose di LT<sup>4</sup> e un ulteriore screening;
- ▶ 2 (3,0%) rivelavano ancora un livello di TSH >4,0 mIU/L nonostante fossero stati sottoposti a nuovo screening e a un secondo aggiustamento posologico durante il run-in.

\*  $\geq 0,3$  e  $\leq 4,0$  mIU/L.



# Risultati 3/10



Variabile	N=47
<b>Età, anni</b>	
Media (DS)	55,38 (11,11)
Mediana (intervallo)	57,0 (da 27 a 73)
<b>Sesso, n (%)</b>	
Femmine	36 (76,60)
Maschi	11 (23,40)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	
Media (DS)	32,35 (8,30)
Mediana (intervallo)	31,35 (da 15,40 a 54,00)
<b>Dosaggio quotidiano di LT<sup>4</sup> prescritto (mcg)</b>	
Media (DS)	144,54 (44,37)
Mediana (intervallo)	137,0 (da 88,0 a 250,0)
<b>Dosaggio quotidiano di LT<sup>4</sup> prescritto (mcg/kg)</b>	
Media (DS)	1,65 (0,38)
Mediana (intervallo)	1,60 (da 0,90 a 2,52)
<b>TSH, mIU/L [0,4-4,5]</b>	
Media (DS)	1,64 (3,12)
Mediana (intervallo)	0,67 (da 0,01 a 20,24)
<b>fT<sub>3</sub>, pmol/L [3,5-6,5]</b>	
Media (DS)	4,31 (0,77)
Mediana (intervallo)	4,30 (da 2,30 a 6,90)
<b>fT<sub>4</sub>, pmol/L [10,3-23,2]</b>	
Media (DS)	16,58 (3,44)
Mediana (intervallo)	16,70 (da 7,70 a 28,30)

Tutti i pazienti arruolati presentavano **ipotiroidismo da tiroidectomia totale e disturbi gastrointestinali** (45 GERD e 2 gastriti) che richiedevano un trattamento con PPI (**Tabella 1**).

I PPI più comuni erano omeprazolo (30 pazienti, 63,8%) e pantoprazolo (10 pazienti, 21,3%).

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e profilo tiroideo allo screening (set Intent-To-Treat)

I valori tra parentesi quadre indicano gli intervalli di riferimento. BMI, indice di massa corporea; fT<sub>3</sub>, triiodotironina libera; fT<sub>4</sub>, tiroxina libera; LT<sup>4</sup>, levotiroxina sodica; n, numero di pazienti; DS, deviazione standard; TSH, tireotropina.

# Risultati 4/10



**I livelli medi di TSH misurati alla sesta e alla dodicesima settimana sono diminuiti significativamente rispetto al basale.**

L'entità della riduzione dal basale registrata alla settimana 12 nel set ITT è stata maggiore nell'analisi dei dati osservati rispetto al LOCF\* (variazione media alla settimana 12: -0,68 mIU/L,  $p < 0,0001$  e -0,30 mIU/L,  $p = 0,0003$ , rispettivamente); inoltre, la diminuzione rispetto al basale è risultata maggiore nel set PP (variazione media alla settimana 12: -0,80 mIU/L,  $p < 0,0001$  sia per i dati osservati che per il LOCF) rispetto al set ITT.

**Alla settimana 12** (dati osservati e LOCF, set ITT), i modelli ANCOVA (analisi della covarianza) hanno mostrato **effetti statisticamente significativi del dosaggio prescritto di LT4 al basale** ( $p = 0,0201$  e  $p = 0,0230$ ), mentre non sono stati osservati effetti statisticamente significativi per altre covarianti (età, BMI, sesso).

Nel set PP, nessuna covariante ha prodotto un cambiamento statisticamente significativo alla settimana 12.

Una riduzione clinicamente significativa (che ha causato l'ingresso o il superamento dell'intervallo di riferimento) del valore di TSH dal basale alla settimana 12 è stata registrata in 11 soggetti (25,6%) nel set ITT (**Tabella 2**).

\* LOCF: ultima osservazione eseguita in caso di dati mancanti nel set ITT.

# Risultati 5/10



	N	Media (DS)	Mediana (intervallo)
<b>Set ITT</b>			
Dati osservati			
Basale	47	1,34 (1,51)	0,72 (da 0,03 a 5,73)
Settimana 6	43	1,12 (2,51)	0,42 (da 0,01 a 15,96)
Settimana 12	43	0,75 (1,08)	0,43 (da 0,01 a 6,35)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	43	-0,32 (2,80)	-0,32 (da -5,62 a 15,22) <sup>a</sup>
Settimana 12	43	-0,68 (1,32)	-0,37 (da -5,35 a 1,19) <sup>b</sup>
<b>LOCF</b>			
Basale	47	1,34 (1,51)	0,72 (da 0,03 a 5,73)
Settimana 6	47	1,05 (2,41)	0,37 (da 0,01 a 15,96)
Settimana 12	47	1,05 (2,45)	0,43 (da 0,01 a 15,96)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	47	-0,29 (2,68)	-0,10 (da -5,62 a 15,22) <sup>a</sup>
Settimana 12	47	-0,30 (2,64)	-0,09 (da -5,35 a 15,22) <sup>b</sup>
<b>Set PP</b>			
Dati osservati			
Basale	33	1,55 (1,63)	0,87 (da 0,07 a 5,73)
Settimana 6	32	0,87 (1,06)	0,45 (da 0,01 a 4,59)
Settimana 12	33	0,75 (1,16)	0,43 (da 0,01 a 6,35)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	32	-0,72 (1,54)	-0,34 (da -5,62 a 1,92) <sup>b</sup>
Settimana 12	33	-0,80 (1,43)	-0,46 (da -5,35 a 1,19) <sup>b</sup>

**Tabella 2.** Risultati dell'endpoint primario di efficacia (tireotropina, mIU/L) nei set Intent-To-Treat (dati osservati e ultima osservazione eseguita) e per protocollo (dati osservati)

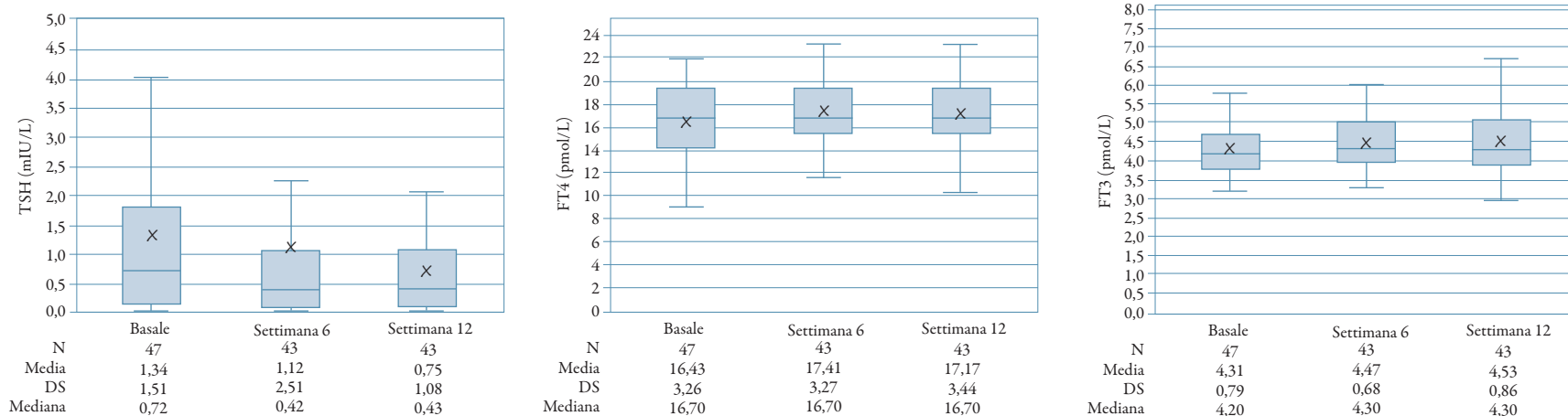
<sup>a</sup>p < 0,01, <sup>b</sup>p < 0,001 rispetto al basale nel modello ANCOVA. ANCOVA, analisi della covarianza; ITT, Intent-To-Treat; LOCF, ultima osservazione eseguita; PP, per protocollo.

# Risultati 6/10



I valori medi di **fT3**, **TT3**, **fT4** e **TT4** sono aumentati dal basale alla settimana 12 e sono risultati statisticamente significativi per **fT3** (variazione media 0,26 pmol/L,  $p=0,0062$ ) e **TT3** (variazione media 0,10 nmol/L,  $p=0,0438$ ), mentre le variazioni medie dal basale alla settimana 12 di **fT4** (0,59 pmol/L) e di **TT4** (2,56 nmol/L) non erano statisticamente significative (**Figura 2** e **Tabella 3**).

**Figura 2.** Box plot di TSH, fT4 e fT3 nel tempo (set ITT, dati osservati)



fT3, triiodotironina libera; fT4, tiroxina libera; ITT, Intent-To-Treat; N, numero di pazienti; DS, deviazione standard; TSH, tireotropina.

# Risultati 7/10



	N	Media (DS)	Mediana (intervallo)
<b>fT3, pmol/L [3,5-6,5]</b>			
Basale	47	4,31 (0,79)	4,20 (da 3,20 a 7,50)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	43	0,17 (0,64)	0,20 (da -1,50 a 2,10) <sup>a</sup>
Settimana 12	43	0,26 (0,57)	0,30 (da -0,80 a 1,80) <sup>b</sup>
<b>TT3, nmol/L [0,9-2,8]</b>			
Basale	47	1,40 (0,30)	1,30 (da 0,80 a 2,20)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	43	0,12 (0,30)	0,10 (da -0,40 a 0,90) <sup>b</sup>
Settimana 12	43	0,10 (0,32)	0,10 (da -0,50 a 0,90) <sup>a</sup>
<b>fT4, pmol/L [10,3-23,2]</b>			
Basale	47	16,43 (3,26)	16,70 (da 9,00 a 21,90)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 6	43	0,81 (2,82)	0,00 (da -3,90 a 7,70) <sup>a</sup>
Settimana 12	43	0,59 (2,74)	1,30 (da -5,10 a 6,40)
<b>TT4, nmol/L [62-134]</b>			
Basale	47	112,51 (30,88)	108,00 (da 40,00 a 188,00)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	43	2,56 (27,24)	3,00 (da -63,00 a 67,00)

**Nel set PP, gli aumenti medi dal basale alla settimana 12 di tutti i parametri tiroidei sono stati più elevati rispetto alla popolazione ITT (0,86 pmol/L per fT4, 4,27 nmol/L per TT4, 0,29 pmol/L per fT3 e 0,12 nmol/L per TT3).**

Tra le covarianti, fT3 risultava associato anche al sesso (p=0,0055), fT4 all'età (p=0,0102) mentre TT4 all'età (p=0,0013) e al sesso (p=0,0043) (**Tabella 3**).

**Tabella 3.** Risultati degli altri parametri tiroidei (set Intent-To-Treat, dati osservati)

I valori tra parentesi quadre indicano gli intervalli di riferimento.  
<sup>a</sup>p <0,05, <sup>b</sup>p <0,01 rispetto al basale nel modello ANCOVA.  
 TT3, triiodotironina totale; TT4, tiroxina totale.

# Risultati 8/10



I risultati degli **altri endpoint di laboratorio** hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa dal basale alla settimana 12 dei livelli medi di CPK (variazione media  $-35,1$  U/L,  $p=0,0254$ ), mentre non sono stati riscontrati cambiamenti rilevanti nei valori di ferritina, SHBG e ACE (**Tabella 4**).

I risultati del **profilo lipidico** hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa del colesterolo LDL (variazione media  $-0,21$  nmol/L,  $p=0,0203$ ) e del colesterolo totale (variazione media  $-0,20$  nmol/L,  $p=0,0468$ ), mentre non sono stati riportati cambiamenti significativi per i trigliceridi, il colesterolo HDL e il colesterolo VLDL.

# Risultati 9/10



**Tabella 4.** Risultati degli endpoint secondari di efficacia (set Intent-To-Treat, dati osservati)

	N	Media (DS)	Mediana (intervallo)
<b>CPK, U/L</b>			
Basale	46	119,07 (115,98)	92,00 (da 17,00 a 799,00)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	41	-35,07 (125,15)	-17,00 (da -749,00 a 122,00) <sup>a</sup>
<b>SHBG, nmol/L</b>			
Basale	47	54,47 (36,79)	40,00 (da 12,00 a 154,00)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	43	0,88 (19,19)	2,00 (da -56,00 a 77,00)
<b>Ferritina, mcg/L</b>			
Basale	47	64,64 (58,53)	40,00 (da 4,00 a 243,00)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	43	-6,44 (30,24)	-1,00 (da -102,00 a 86,00)
<b>ACE, U/L</b>			
Basale	44	32,43 (27,06)	25,50 (da 5,00 a 165,00)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	38	-0,40 (11,62)	0,50 (da -55,00 a 18,00)
<b>Trigliceridi, nmol/L</b>			
Basale	45	1,58 (1,00)	1,30 (da 0,58 a 5,82)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	40	0,08 (0,54)	0,00 (da -1,20 a 2,06)

▶▶▶

	N	Media (DS)	Mediana (intervallo)
<b>Colesterolo LDL, nmol/L</b>			
Basale	43	2,60 (0,84)	2,53 (da 0,79 a 5,43)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	39	-0,21 (0,56)	-0,11 (da -2,33 a 0,39) <sup>a</sup>
<b>Colesterolo HDL, nmol/L</b>			
Basale	45	1,49 (0,38)	1,45 (da 0,55 a 2,45)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	40	-0,03 (0,25)	0,00 (da -0,75 a 0,70)
<b>Colesterolo VLDL, nmol/L</b>			
Basale	43	0,64 (0,27)	0,58 (da 0,27 a 1,22)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	39	0,05 (0,23)	0,01 (da -0,37 a 0,95)
<b>Colesterolo totale, nmol/L</b>			
Basale	45	4,80 (0,85)	4,75 (da 3,15 a 7,70)
Cambiamento <i>vs</i> basale			
Settimana 12	40	-0,20 (0,67)	-0,08 (da -2,95 a 0,85) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p < 0,05 rispetto al basale nel modello ANCOVA.

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CPK, creatinfosfochinasi; SHBG, globulina legante gli ormoni sessuali.

▶▶▶

# Risultati 10/10



Solo 2 pazienti nel gruppo ITT hanno modificato il dosaggio durante il periodo di trattamento e il dosaggio medio di LT4 prescritto è rimasto invariato dal basale alla settimana 12 (dosaggio medio: 142,0 mcg/1,62 mcg/kg e 141,1 mcg/1,60 mcg/kg, rispettivamente).

**La compliance complessiva media (DS) per le capsule molli è stata 95,3% (15,0%) rispetto a quella prevista ed è stata considerata eccellente in 36 pazienti (76,6%), buona in 2 (4,3%) e scarsa in 7 (14,9%).**

11 pazienti (23,4%) hanno riportato eventi avversi con le compresse di LT4 e PPI durante il run-in. 14 pazienti (29,8%) hanno riportato eventi avversi durante il trattamento con capsule molli e PPI, considerati correlati al trattamento in un solo soggetto affetto da gastroenterite. Non sono stati segnalati casi di segni o sintomi di ipotiroidismo o ipertiroidismo.

1 paziente ha manifestato un evento avverso grave non fatale (peggioramento dell'asma) durante il periodo di trattamento, considerato non correlato al trattamento, mentre 2 pazienti hanno mostrato quattro eventi avversi gravi non fatali (bradicardia, bronchite, infezione del tratto urinario e disidratazione) durante il run-in.



# Discussione e conclusioni 1/2



La politerapia è considerata un grave problema sanitario, che colpisce particolarmente gli anziani. I PPI sono tra i farmaci più prescritti e vi è crescente preoccupazione sul loro impiego a lungo termine e sull'adeguatezza della prescrizione, in relazione ai dati emergenti sugli eventi avversi.

Come noto, i PPI interferiscono sull'assorbimento di farmaci, come la LT<sup>4</sup>, ponendo ulteriori preoccupazioni sulla politerapia nei pazienti ipotiroidei. La gestione raccomandata è il monitoraggio del paziente, con controllo dei parametri tiroidei e successivi aggiustamenti posologici della terapia tiroxinica in compresse.

Tale approccio non è sempre praticabile, a causa sia della **durata molto variabile della terapia con PPI, sia del loro utilizzo frequentemente intermittente** (10% degli utilizzatori a lungo termine) e, nella maggioranza dei casi, fuori dal controllo dell'endocrinologo. Inoltre, la diversa composizione delle compresse di LT<sup>4</sup> relativamente agli eccipienti e alla produzione aggiunge un ulteriore livello di complessità nell'interazione tra la terapia con LT<sup>4</sup> e PPI.

Il presente studio è il primo che ha indagato gli effetti dello switch dalla compressa alla capsula molle di LT<sup>4</sup> sui parametri ormonali e biochimici dei pazienti tiroidectomizzati che ricevono un trattamento concomitante con PPI.

# Discussione e conclusioni 2/2



È stata osservata una riduzione significativa del TSH in pazienti con ipotiroidismo in trattamento stabile con LT<sub>4</sub> e PPI quando sono passati dalle compresse di LT<sub>4</sub> a una dose equivalente di LT<sub>4</sub> in capsule molli (Tiche®).

Tali dati suggeriscono che l'assorbimento della LT<sub>4</sub> potrebbe essere meno influenzato dai PPI se assunta sotto forma di capsule molli.

