

Deep In



**ENDOCRINOLOGIA**



# Therapeutic efficacy and patient compliance of levothyroxine liquid and softgel formulations taken with meals: a systematic review

.....

Efficacia terapeutica e compliance del paziente alle formulazioni liquida e in capsule molli di levotiroxina assunte con i pasti: una revisione sistematica

.....

## *Gli autori*

Vittorio Oteri, Salvatore Volpe, Mariarita Lopes, Giulia Sceusa, Andrea Tumminia, Antonino Belfiore, Francesco Frasca, Damiano Gullo

.....

Publicato in *Endocrine*. 2025 Jan;87(1):48-58.

# Introduzione 1/3



L'ipotiroidismo è un disturbo endocrino comune che comporta una **carenza di ormone tiroideo** e che richiede, nella maggior parte dei pazienti, una **terapia sostitutiva per tutta la vita**.

La **levotiroxina (L-T<sub>4</sub>)** rappresenta il **farmaco di scelta per il trattamento dei sintomi e dei segni dell'ipotiroidismo e per il mantenimento delle concentrazioni sieriche di tireotropina (TSH)** entro l'intervallo di riferimento di normalità.

Tuttavia, diversi studi trasversali condotti su **ipotiroidici in trattamento con L-T<sub>4</sub>** hanno rivelato che **una parte significativa di pazienti è sottotrattata o sovratrattata**.

Diversi fattori possono **influenzare il calcolo del dosaggio, l'assorbimento e l'efficacia della terapia con L-T<sub>4</sub>**. Tra questi vanno segnalati:

- ▶ condizioni fisiologiche, para-fisiologiche, farmacologiche e patologiche;
- ▶ fattori correlati ai pazienti, come il peso corporeo, l'età, il sesso, la gravidanza, la compliance, l'eziologia dell'ipotiroidismo, il target del TSH e i polimorfismi della desiodasi;
- ▶ eccipienti e tipo di formulazione di L-T<sub>4</sub> (comprese, capsule molli e soluzione liquida).

# Introduzione 2/3



Dopo l'assunzione orale della formulazione in compresse, il 62-82% circa della dose di L-T<sub>4</sub> viene assorbito a livello intestinale; l'assorbimento avviene entro le prime 3 ore dall'assunzione e si realizza principalmente nell'ileo e nel digiuno.

Per evitare alterazioni dell'assorbimento intestinale, le compresse di L-T<sub>4</sub> devono essere assunte a stomaco vuoto, preferibilmente 60 minuti prima della colazione.

Tuttavia, viene generalmente indicato di assumere la terapia 30 minuti prima della colazione per migliorare la compliance dei pazienti. Ciononostante, una grande percentuale di pazienti rivela scarsa aderenza alla terapia con L-T<sub>4</sub>, principalmente perché l'indicazione di posticipare la colazione di almeno 30 minuti risulta scomoda e interferisce con lo stile di vita.

La formulazione liquida di L-T<sub>4</sub>, grazie al diverso profilo farmacocinetico, potrebbe superare questo problema poiché, non subendo alcuna fase di dissoluzione, viene assorbita più rapidamente dalla mucosa dell'intestino tenue.

La formulazione in capsule molli di L-T<sub>4</sub> è stata sviluppata con lo scopo di favorire l'assorbimento della terapia tiroxinica anche in presenza di condizioni interferenti, migliorando l'aderenza alla terapia e la qualità di vita dei pazienti.

Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. *A novel formulation of L-thyroxine (L-T<sub>4</sub>) reduces the problem of L-T<sub>4</sub> malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations.* Endocrine. 2013 Feb;43(1):154-60.

# Introduzione 3/3



È comprovato che **ridurre o eliminare la distanza di tempo tra l'assunzione di L-T<sub>4</sub> e la colazione può aumentare la compliance del paziente e, di conseguenza, migliorare l'efficacia del trattamento e la qualità della vita.**

Diverse indagini hanno rilevato che **l'assunzione di L-T<sub>4</sub> liquida o in capsule molli a colazione o con bevande non influenza il profilo ormonale tiroideo.**

Inoltre, alcuni studi clinici randomizzati hanno verificato che **l'assunzione della stessa dose di L-T<sub>4</sub> liquida a colazione determina effetti sul profilo ormonale tiroideo simili all'assunzione a digiuno** (Cappelli *et al.*, 2016; Pirola *et al.*, 2018).

Tuttavia, **non è disponibile alcuna revisione sistematica che riassume tali informazioni.**

Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Pirola I *et al.* J Endocrinol Invest. 2018 Nov;41(11):1301-6.

# Obiettivo dello studio



---

**Lo scopo della presente revisione sistematica è riportare, analizzare criticamente e riassumere le evidenze scientifiche più recenti sull'efficacia terapeutica e sulla compliance dei pazienti ipotiroidei trattati con L-T<sub>4</sub> in formulazione liquida o in capsule molli, assunte durante i pasti.**

# Metodi 1/3



La revisione sistematica della letteratura è stata eseguita tramite la **ricerca nei database PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 13 marzo 2024.**

Sono state **applicate le linee guida PRISMA** e il **rischio di bias** degli studi inclusi è stato **valutato utilizzando gli strumenti RoB 2 e ROBINS.**

La qualità metodologica è stata valutata **seguendo i criteri GRADE.**

La revisione ha stabilito i seguenti endpoint:

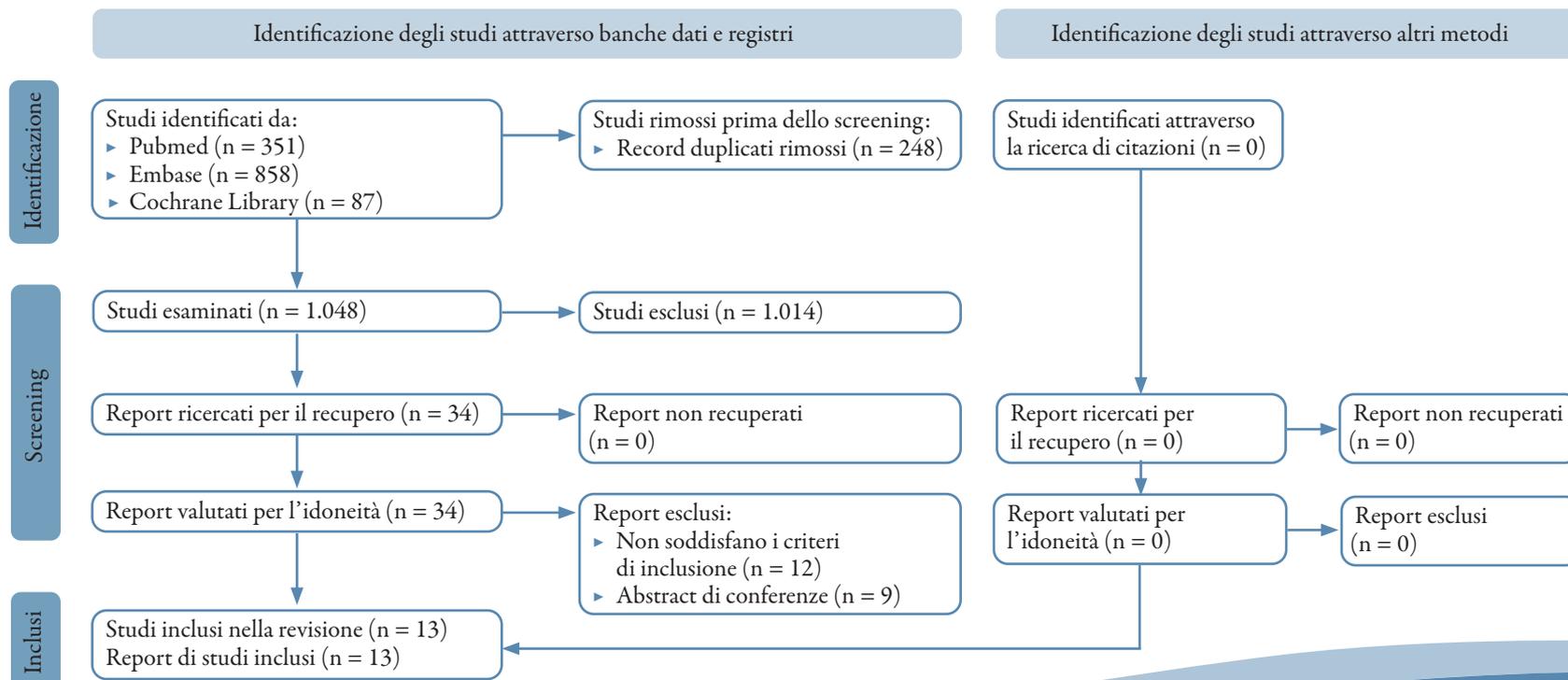
- ▶ **endpoint primario principale:** valutare l'efficacia terapeutica di L-T<sub>4</sub> in formulazione liquida o in capsule molli assunte con i pasti, in base ai livelli sierici di TSH, FT<sub>4</sub> e FT<sub>3</sub> e ai parametri farmacocinetici di L-T<sub>4</sub>;
- ▶ **endpoint secondario:** valutare la compliance e la qualità della vita dei pazienti in base a dati qualitativi e quantitativi da loro raccolti, tramite interviste o questionari.

# Metodi 2/3



Nella revisione sono stati inclusi **13 studi che hanno valutato l'efficacia terapeutica e la compliance in pazienti trattati con L-T4 in formulazione liquida o in capsule molli assunte con i pasti**, coinvolgendo un **totale di 1.697 partecipanti (73% F)**, con un'età media di **49 anni (Figura 1)**.

**Figura 1.** Diagramma di flusso PRISMA per la selezione degli studi



# Metodi 3/3



**11 studi sono stati condotti in Italia (85%), 1 è stato condotto in Italia e Svizzera e 1 in Canada. 5 erano studi randomizzati, 6 erano studi prospettici non randomizzati, 1 era uno studio prospettico real-life e 1 era uno studio trasversale.**

Inoltre, riguardo al **tipo di formulazione di L-T4 in esame**, dei 13 studi considerati dalla revisione:

- ▶ **10** hanno analizzato esclusivamente **la formulazione liquida**;
- ▶ **2** hanno esaminato solo **la formulazione in capsule molli**;
- ▶ **1** ha preso in considerazione **sia la formulazione liquida che quella in capsule molli**.

Infine, **7 studi** hanno condotto **un'analisi comparativa con la formulazione in compresse**.

# Risultati 1/11



## *Efficacia terapeutica della formulazione liquida di L-T4 assunta a colazione*

6 studi hanno valutato l'efficacia della formulazione liquida di L-T4 assunta a colazione, prendendo in considerazione sia il tempo trascorso tra l'assunzione di L-T4 e il pasto, sia il tipo di pasto.

Valutando l'efficacia del trattamento in base ai valori sierici di TSH dei pazienti, è emerso che il momento dell'assunzione di L-T4 liquida non ha influenzato significativamente l'efficacia terapeutica del trattamento.

- ▶ In particolare, **uno studio** (Morelli *et al.*, 2016) **non ha rilevato differenze significative nell'efficacia terapeutica di L-T4 liquida assunta a colazione rispetto a 10 minuti prima della colazione**; in un'analisi post-hoc, il confronto sul timing di assunzione di L-T4 liquida a colazione o 10 minuti prima rispetto all'assunzione della formulazione liquida 30 minuti prima della colazione ha determinato **differenze minime nei livelli sierici di TSH, suggerendo un'equivalenza clinica tra le modalità di assunzione.**
- ▶ **Altri 2 studi** (Cappelli *et al.*, 2016; Cappelli *et al.*, 2014) **non hanno mostrato differenze significative nei livelli sierici di FT4 e FT3 quando la L-T4 liquida veniva assunta a colazione o a digiuno.**

Morelli S *et al.* Endocrine. 2016 Jun;52(3):571-8; Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Cappelli C *et al.* Eur J Endocrinol. 2014 Jan;170(1):95-9.

# Risultati 2/11



4 studi hanno analizzato l'efficacia terapeutica della L-T<sub>4</sub> liquida assunta a colazione in relazione a diversi tipi di alimenti e bevande consumati durante il pasto, non riscontrando differenze significative nell'assorbimento della formulazione liquida quando assunta in concomitanza con alimenti, bevande, farmaci o integratori.

- ▶ Cappelli *et al.* (2016) e Pirola *et al.* (2018) hanno dimostrato che diverse tipologie di colazione, sia liquida che contenente alimenti solidi, non influenzano i livelli sierici di TSH e degli ormoni tiroidei. Inoltre, l'assunzione concomitante con farmaci, come inibitori di pompa protonica, integratori di calcio e di ferro, non ha determinato variazioni significative del fabbisogno di L-T<sub>4</sub> né alterazioni dei valori plasmatici di TSH.
- ▶ Cappelli *et al.* (2014) hanno rilevato un lieve innalzamento dei livelli di TSH nei pazienti che assumevano L-T<sub>4</sub> liquida durante la colazione con il caffè rispetto a coloro che assumevano la stessa formulazione con acqua a distanza di 30 minuti dal consumo di caffè ( $2,9 \pm 0,9$  vs  $2,3 \pm 1,1$  mIU/L;  $p = 0,056$ ).
- ▶ Giusti *et al.* (2014) hanno osservato una significativa correlazione positiva tra l'assunzione di proteine e i livelli sierici di FT<sub>3</sub> durante il trattamento con L-T<sub>4</sub> liquida a colazione, ma non è stata evidenziata alcuna correlazione tra l'assunzione di calorie, l'assunzione normale (< 4 g) di fibre alimentari o la distribuzione dei nutrienti a colazione e i livelli di ormoni tiroidei e TSH; inoltre, è emersa una significativa correlazione inversa tra TSH e assunzione di fibre alimentari a colazione (< 4 g) nei pazienti trattati con formulazioni liquide di L-T<sub>4</sub>, in analogia a quelli trattati con le compresse.

Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Pirola I *et al.* J Endocrinol Invest. 2018 Nov;41(11):1301-6; Cappelli C *et al.* Eur J Endocrinol. 2014 Jan;170(1):95-9; Giusti M *et al.* Drug Res. 2014;65,332-6.

# Risultati 3/11



3 studi hanno **comparato formulazioni liquide e compresse di L-T<sub>4</sub>**, senza osservare **differenze significative in termini di efficacia terapeutica a diversi tempi di assunzione.**

- ▶ Giusti *et al.* (2014) **non** hanno rilevato **differenze statisticamente significative nei valori di TSH e degli ormoni tiroidei quando i pazienti sono passati dal trattamento con L-T<sub>4</sub> in compresse a quello con la formulazione liquida, mantenendo le stesse abitudini alimentari a colazione; dei pazienti reclutati, il 68% aveva assunto L-T<sub>4</sub> liquida oltre 30 minuti prima della colazione, il 19% tra 15 e 30 minuti prima di colazione e il 13% meno di 15 minuti prima di colazione.**
- ▶ Guglielmi *et al.* (2018) hanno dimostrato che **il passaggio dalle compresse di L-T<sub>4</sub> assunte 30 minuti prima della colazione alla formulazione liquida di L-T<sub>4</sub> a colazione non ha comportato cambiamenti significativi nei valori del TSH e degli ormoni tiroidei.**
- ▶ Pirola *et al.* (2014) hanno analizzato le differenze tra **la formulazione di L-T<sub>4</sub> in compresse e quella liquida in pazienti con necessità di sondino per l'alimentazione enterale.** La formulazione liquida è stata somministrata direttamente nel sondino nasointerale senza la necessità di stomaco vuoto, mentre le compresse sono state frantumate prima della somministrazione, interrompendo l'alimentazione enterale per 30 minuti prima e dopo il trattamento con L-T<sub>4</sub>. In entrambi i gruppi di pazienti **non sono state osservate differenze significative nei livelli di TSH, FT<sub>3</sub> e FT<sub>4</sub> prima e dopo il trattamento con L-T<sub>4</sub>.**

Giusti M *et al.* Drug Res. 2014;65,332-6; Guglielmi R *et al.* Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets 2018;18,235-40; Pirola I *et al.* J. Endocrinol. Invest. 2014;7,583-7.

# Risultati 4/11



## *Efficacia terapeutica della formulazione in capsule molli di L-T4 assunta a colazione*

3 studi hanno comparato l'efficacia della formulazione in capsule molli di L-T4 assunta a colazione, rispetto alla formulazione in compresse e a quella liquida, dimostrando che i livelli di TSH non vengono influenzati dall'assunzione delle capsule molli a colazione.

- ▶ Lo studio di Trimboli *et al.* (2020) ha confrontato il **trattamento con compresse di L-T4 e capsule molli in pazienti tiroidectomizzati per gozzo benigno o con tiroidite di Hashimoto**; entrambe le formulazioni erano considerate assunte correttamente se veniva rispettato un intervallo di tempo di almeno 30 minuti prima della colazione, o non correttamente se tale requisito non veniva soddisfatto. Tra i pazienti che avevano assunto la terapia in modo non corretto, i livelli medi di TSH risultavano aumentati significativamente nei soggetti in trattamento con la formulazione in compresse [2,30 (0,75-3,78) *vs* 1,65 (0,86-2,70)  $p = 0,0029$ ], mentre **non è stata osservata alcuna differenza nei livelli di TSH in quelli trattati con L-T4 in capsule molli o in formulazione liquida**. Con un'assunzione adeguata, i valori del TSH si mantenevano stabili nel gruppo L-T4 in compresse, anche se risultavano significativamente ridotti nel gruppo L-T4 in capsule molli o in formulazione liquida. Inoltre, i pazienti che avevano ricevuto L-T4 in capsule molli presentavano livelli sierici di TSH significativamente più bassi dopo 6 mesi rispetto a quelli che avevano ricevuto la formulazione in compresse.

Trimboli P *et al.* Int J Endocrinol. 2020 Jan 20;2020:4524759.

# Risultati 5/11



- ▶ In analogia, lo studio di Vita *et al.* (2013) ha analizzato **il profilo dei valori sierici di TSH in pazienti che assumevano formulazioni in compresse o in capsule molli di L-T<sub>4</sub> in relazione al consumo di caffè**, considerando l'assunzione almeno 60 minuti prima del caffè come "corretta" e l'assunzione con il caffè o a meno di 5 minuti dal caffè come "impropria". È emersa una differenza significativa nei livelli sierici di TSH tra l'assunzione corretta e quella impropria nei pazienti trattati con L-T<sub>4</sub> in compresse; **dopo il passaggio alle capsule molli non è stata riscontrata alcuna differenza nei livelli di TSH tra l'assunzione impropria e quella corretta.**
- ▶ Cappelli *et al.* (2016), infine, non hanno rilevato differenze significative nei livelli di TSH dopo il passaggio della terapia con L-T<sub>4</sub> dalla formulazione liquida a quella in capsule molli, segnalando, tuttavia, una **lieve riduzione dei livelli di FT<sub>3</sub> e di FT<sub>4</sub>.**

Vita R *et al.* Endocrine. 2013 Feb;43(1):154-60; Cappelli C *et al.* Int J Endocrinol. 2016;2016:9043450.

# Risultati 6/11



## *Farmacocinetica della L-T4 in formulazione liquida/capsule molli assunta a colazione*

3 studi hanno dimostrato che **le formulazioni liquida o in capsule molli di L-T4 assunte con il pasto presentano proprietà farmacocinetiche paragonabili alla formulazione in compresse assunte a stomaco vuoto.**

- ▶ Marina *et al.* (2016) hanno studiato **l'aumento di FT4 sierico dopo un carico di 200 mcg di L-T4**, in un gruppo di pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo. **Non sono emerse differenze significative nel tasso di incremento del valore di FT4 raggiunto tra la 3<sup>a</sup> e la 4<sup>a</sup> ora dopo l'assunzione di L-T4 nei tre gruppi considerati, rispettivamente:** il primo assegnato alle compresse di L-T4 a digiuno, il secondo alla L-T4 in formulazione liquida a digiuno e il terzo alla formulazione liquida a colazione.
- ▶ In uno studio (Ducharme *et al.*, 2022) su 33 volontari sani (età 18-50 anni), è stato valutato **l'effetto sull'assorbimento tiroxinico dell'assunzione di 600 mcg di L-T4 liquida, 15 o 30 minuti prima di un pasto ipercalorico ad alto contenuto di grassi.** L'analisi dei profili di concentrazione sierica di T4 nel tempo ha evidenziato una **sovrapposibilità tra i due gruppi, con valori di area sotto la curva (AUC) bioequivalenti.**

Marina M *et al.* Acta Biomed. 2016 Jan 16;87(3):247-52; Ducharme M *et al.* Thyroid. 2022 Aug;32(8):897-904.

# Risultati 7/11



- ▶ Infine, Vita *et al.* (2013) hanno esaminato **l'assorbimento di una dose da carico di 600 mcg di L-T4 in capsule molli assunta da due pazienti in terapia soppressiva con acqua o con caffè**, valutando i livelli ematici di T4 con prelievi seriali fino a 4 ore dopo la somministrazione. I risultati hanno mostrato che **l'effetto del caffè su questo tipo di formulazione è trascurabile**, in particolare sul valore del picco di **massima concentrazione plasmatica**.

Vita R *et al.* Endocrine. 2013 Feb;43(1):154-60.

# Risultati 8/11



## *Compliance e qualità della vita dei pazienti*

5 studi hanno analizzato **la compliance terapeutica e la qualità della vita dei pazienti** e valutato **le preferenze sul momento di assunzione e sulla formulazione di L-T4**.

- ▶ Confrontando l'assunzione di L-T4 almeno 30 minuti prima e durante la colazione, **tutti i pazienti hanno dichiarato all'unanimità di preferire l'assunzione della terapia a colazione** (Cappelli *et al.*, 2016).
- ▶ In un altro studio (Morisky *et al.*, 2008), l'aderenza alla terapia con L-T4 (in formulazione liquida o in compresse) tra i pazienti è stata misurata con la Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) a otto item; il punteggio MMAS-8 suddivide l'**aderenza al farmaco in bassa** (< 6), **media** (6 o 7) e **alta** (> 8). La popolazione era composta dall'1,9% di aderenti bassi (1,2% con compresse e 2,5% con formulazione liquida), dal 10,9% di aderenti medi (rispettivamente 10,6% e 11,3%) e dall'87,2% di aderenti alti (rispettivamente 88,2% e 86,2%). I risultati hanno anche mostrato che **i pazienti che assumevano compresse di L-T4 dimenticavano di assumere il trattamento più frequentemente rispetto a quelli che assumevano la preparazione liquida**, percepivano maggiore difficoltà ad attenersi alla terapia e nel ricordare di assumere tutti i farmaci.

Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Morisky DE *et al.* J Clin Hypertens (Greenwich). 2008 May;10(5):348-54.

# Risultati 9/11



- ▶ Nello studio di Cappelli *et al.* pubblicato nel 2018, il punteggio MMAS-8 è stato anche integrato con 3 item per valutare le preferenze tra compresse o formulazioni liquide; il 51,6% dei pazienti ha preferito le compresse per la terapia farmacologica a vita, anche se l'assunzione della compressa 30 minuti prima della colazione rappresentava un disagio per il 71,2% dei pazienti; **il 77,8% dei pazienti riteneva come migliore opzione la L-T<sub>4</sub> liquida assunta a colazione.**
- ▶ Nello studio di Giusti *et al.* (2014), **l'aderenza alla terapia è stata valutata dopo il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida in pazienti operati per carcinoma tiroideo differenziato (DTC).** È stato osservato che solo l'8% dei pazienti ha sospeso la L-T<sub>4</sub> liquida a causa di dolore gastrico e palpitazioni. La formulazione in compresse è risultata significativamente preferita rispetto a quella liquida; tuttavia, **la percentuale di pazienti che ha riferito disturbi soggettivi è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con L-T<sub>4</sub> in formulazione liquida rispetto al gruppo trattato con le compresse.** Alla visita finale, solo il 27% dei pazienti ha richiesto di tornare alla formulazione in compresse in virtù della sua palatabilità (16% di tutti i pazienti), del gusto (9%) e degli effetti collaterali soggettivi (2%). **La percentuale di pazienti DTC che ha scelto di proseguire la terapia con L-T<sub>4</sub> liquida è stata statisticamente significativa (73%).**

Cappelli C *et al.* Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Nov 23;9:699; Giusti M *et al.* Drug Res (Stuttg). 2015 Jun;65(6):332-6.

# Risultati 10/11



- ▶ Infine, uno studio di McMillan *et al.* (2004), nel quale è stato impiegato il questionario ThyTSQ per valutare la qualità della vita, ha evidenziato un **miglioramento nella maggioranza dei pazienti che ha spostato il momento di assunzione della terapia con L-T4 da prima della colazione a durante la colazione, senza alterazioni della funzione tiroidea**. Nello specifico, **il 66,6% dei pazienti ha riportato un miglioramento della qualità della vita**, il 22,5% non ha mostrato variazioni significative e solo il 10,7% ha riferito un peggioramento.

McMillan CV *et al.* Thyroid. 2004 Nov;14(11):916-25.

# Risultati 11/11



I principali risultati della revisione sono rappresentati in **Tabella 1**.

**Tabella 1.** Sintesi dei risultati

Outcome	Risultati principali	Qualità dell'evidenza in base a GRADE
Efficacia terapeutica della L-T4 in formulazione liquida assunta a colazione	La tempistica dell'assunzione di L-T4 liquida a partire dalla prima colazione non ha influenzato l'efficacia terapeutica del trattamento*. Non sono state riscontrate differenze significative nell'assorbimento della L-T4 liquida se assunta insieme a diversi alimenti, bevande, farmaci o integratori.	<b>Moderata</b>
Efficacia terapeutica della L-T4 in capsule molli assunta a colazione	I livelli di TSH non sono stati influenzati dall'assunzione di L-T4 in capsule molli a colazione <sup>+</sup> . L'efficacia di L-T4 nelle formulazioni liquida/in capsule molli è risultata simile se assunta con un pasto, ma superiore a quella della formulazione in compresse.	<b>Moderata</b>
Farmacocinetica della L-T4 liquida/in capsule molli assunta a colazione	Le formulazioni di L-T4 liquida e in capsule molli assunte con un pasto presentano proprietà farmacocinetiche paragonabili alle formulazioni in compresse assunte a stomaco vuoto <sup>§</sup> .	<b>Moderata</b>
Compliance e qualità della vita dei pazienti	La terapia con L-T4 in formulazione liquida e in capsule molli assunta a colazione potrebbe migliorare la compliance e la qualità della vita dei pazienti <sup>#</sup> .	<b>Moderata</b>

\* Morelli S *et al.* Endocrine. 2016 Jun;52(3):571-8; Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Pirola I *et al.* J Endocrinol Invest. 2018 Nov;41(11):1301-6; Cappelli C *et al.* Eur J Endocrinol. 2014 Jan;170(1):95-9; Pirola I *et al.* J. Endocrinol. Invest. 2014;7,583-7; Giusti M *et al.* Drug Res. 2014;65,332-6; Trimboli P *et al.* Int J Endocrinol. 2020 Jan 20;2020:4524759.

<sup>+</sup> Vita R *et al.* Endocrine. 2013 Feb;43(1):154-60; Cappelli *et al.* Int J Endocrinol. 2016;2016:9043450; Trimboli P *et al.* Int J Endocrinol. 2020 Jan 20;2020:4524759.

<sup>§</sup> Vita R *et al.* Endocrine. 2013 Feb;43(1):154-60; Marina M *et al.* Acta Biomed. 2016 Jan 16;87(3):247-52; Ducharme M *et al.* Thyroid. 2022 Aug;32(8):897-904.

<sup>#</sup> Cappelli C *et al.* Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Nov 23;9:699; Morelli S *et al.* Endocrine. 2016 Jun;52(3):571-8; Cappelli C *et al.* Thyroid. 2016 Feb;26(2):197-202; Giusti M *et al.* Drug Res (Stuttg). 2015 Jun;65(6):332-6; Guglielmi R *et al.* Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(3):235-40.

# Discussione e conclusioni 1/4



Dalla revisione sistematica emerge che **il trattamento con L-T<sub>4</sub> in formulazione liquida o in capsule molli assunta poco prima della colazione o durante il pasto potrebbe offrire una strategia terapeutica ragionevole ai pazienti ipotiroidei**. Relativamente all'efficacia, infatti, tale approccio è risultato sovrapponibile alla terapia tiroxinica in compresse assunte 30 minuti prima della colazione, in accordo ai livelli sierici degli ormoni tiroidei.

Generalmente la terapia con L-T<sub>4</sub> viene prescritta prima della colazione, un momento della giornata fondamentale per molti pazienti, e **l'intervallo di tempo tradizionalmente richiesto tra l'assunzione dell'ormone tiroideo e la colazione costituisce un limite nella terapia sostitutiva**. Tuttavia, **le nuove formulazioni liquide o in capsule molli potrebbero aiutare a superare questa limitazione**. Pertanto, **il passaggio a tali formulazioni** può essere raccomandato anche ai pazienti che, nonostante abbiano raggiunto il valore target di TSH, presentano difficoltà ad aderire al regime terapeutico.

**I vantaggi dell'uso delle formulazioni liquida/capsule molli rispetto alle compresse sono evidenti anche in termini di tipologia di alimenti o farmaci assunti a colazione**. Nei pazienti che assumono le formulazioni alternative di L-T<sub>4</sub>, infatti, **i livelli di TSH non risultano influenzati dal consumo di latte di soia, fibre alimentari, integratori di ferro o calcio e inibitori di pompa protonica (PPI)**, agevolando il trattamento dei pazienti politrattati.

# Discussione e conclusioni 2/4



Altro **fattore importante da considerare per valutare l'assorbimento del farmaco è la farmacocinetica**. Anche quando assunta con un pasto tradizionale o una colazione ricca in grassi e calorie, **la L-T<sub>4</sub> in formulazione liquida ha rivelato un profilo farmacocinetico simile a quello della L-T<sub>4</sub> in compresse assunte a stomaco vuoto**. Inoltre, **non è stato registrato alcun effetto sull'assorbimento della terapia con l'assunzione concomitante di bevande come il caffè**.

Non è raro osservare casi di pazienti che non riescono a raggiungere un target di TSH soddisfacente nonostante un dosaggio prescritto massimale ( $> 2$  mcg/kg/die); in tali circostanze, una delle possibili cause, da non trascurare, è **un'errata assunzione della terapia o una scarsa compliance del paziente**.

I risultati della presente revisione mostrano chiaramente che **la tempistica dell'assunzione di L-T<sub>4</sub> ha un impatto significativo sull'aderenza dei pazienti al trattamento**. Infatti, la maggior parte dei pazienti intervistati ha dichiarato di trovare vantaggiosa la possibilità di assumere L-T<sub>4</sub> durante la colazione anziché 30 minuti prima.

Tali risultati sottolineano la **necessità di indagare le abitudini terapeutiche dei pazienti al fine di fornire trattamenti alternativi che rispondano alle loro esigenze**.

# Discussione e conclusioni 3/4



A tale proposito, è interessante notare come, sebbene la formulazione tradizionale in compresse risulti il trattamento d'elezione nella maggioranza dei pazienti, una percentuale maggiore di essi si lamenta del trattamento in compresse rispetto ai pazienti che assumono L-T4 in formulazione liquida o in capsule molli. Probabilmente, **la decisione di utilizzare la terapia in compresse è conseguenza di abitudini consolidate piuttosto che espressione di una reale preferenza.**

Gli studi dimostrano che **il trattamento con L-T4 in compresse rappresenta tuttora l'opzione più comune tra i pazienti, nonostante i limiti associati.** La ragione per cui alcuni pazienti preferiscono assumere L-T4 in compresse piuttosto che in formulazione liquida sembra essere legata principalmente al gusto. Tale evidenza suggerisce che **il miglioramento della palatabilità delle formulazioni liquide di L-T4 potrebbe aumentare l'aderenza al trattamento.**

**Un altro fattore che scoraggia i pazienti a cambiare trattamento,** sebbene le nuove formulazioni consentano una maggiore flessibilità e rappresentino apparentemente una soluzione più comoda e pratica, **è il costo più elevato delle preparazioni alternative.**

Tuttavia, oltre alla soddisfazione del paziente nei confronti delle formulazioni alternative liquida e in capsule molli, **è utile valutare il punto di vista degli specialisti** sulle varie formulazioni di L-T4 disponibili sul mercato.

# Discussione e conclusioni 4/4



In conclusione, sulla base di tale revisione sistematica è possibile affermare che **la formulazione liquida e quella in capsule molli di L-T<sup>4</sup> possono essere assunte a colazione o in prossimità dei pasti, senza compromissione dell'efficacia terapeutica.** Tali modalità di assunzione potrebbero migliorare anche la compliance e la qualità della vita dei pazienti.

Infatti, le formulazioni di L-T<sup>4</sup> liquida o in capsule molli hanno **il vantaggio di offrire ulteriore flessibilità in situazioni in cui l'assorbimento di L-T<sup>4</sup> in compresse può essere compromesso.** Tali formulazioni sono particolarmente utili nei pazienti che, per qualsiasi motivo, assumono L-T<sup>4</sup> durante un pasto, in quanto garantiscono l'efficacia terapeutica e una migliore aderenza al trattamento.

Tuttavia, **sono necessari ulteriori studi per indagare meglio l'influenza dei vari pasti, e non solo della colazione, sull'efficacia terapeutica di L-T<sup>4</sup> in formulazione liquida e in capsule molli, e per valutare diversi schemi di assunzione in altri momenti della giornata, al fine di offrire al paziente la massima libertà di scelta.**

