



Increased efficacy of hypothyroidism control with liquid levothyroxine

Marek Ruchala 

Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Keywords: hypothyroidism; liquid levothyroxine; Tirosint SOL

Inadequate thyroid hormone balance may occur in more than one-third of hypothyroid patients treated with levothyroxine (LT4) [1]. Due to the narrow therapeutic index and multiple factors affecting the drug absorption (e.g. patients' non-compliance, meaning too short interval to food intake), restoring euthyroidism may be challenging [2]. Absorption of liquid LT4 is 30 min quicker than LT4 in tablet form, thus minimizing the risk of drug malabsorption [3]. Moreover, liquid LT4 is more effective than LT4 tablet in TSH level control in patients with hypothyroidism on replacement or suppressive therapy [4, 5]. This article describes three patient cases, in which previous LT4 therapy problems were solved with liquid LT4 form (Tirosint SOL).

Patient 1

A 51-year-old female patient (56 kg, 163 cm, body mass index [BMI] = 21.1) presented to the endocrinology unit with uncontrolled autoimmune hypothyroidism. She had been treated with different LT4 preparations for 12 years (at this time at a dose of 200 µg daily); however, euthyroidism could not be achieved. Before starting the treatment, her laboratory test results were as follows: thyroid peroxidase antibody (aTPO) > 1000 IU/mL (reference range < 34 IU/mL), thyroglobulin antibodies (aTg) = 340 IU/mL (< 115 IU/mL), thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies (TRAb) = 0.38 IU/mL (< 1.75 IU/mL), TSH = 65.3 µU/mL (0.27–4.2 µU/mL), and thyroxine (FT4) = 9.1 pmol/L (10–25 pmol/L). The patient had dry skin with apparent depigmentation due to vitiligo; body temperature (BT) — 36.6°C; blood pressure (BP) — 140/95 mm Hg; heart rate (HR) — 65/min; clear heart sound and sinus rhythm; abdomen soft, nontender, with no pathological guarding, peristalsis increased. Before the visit, TSH was 37.1 µU/mL and FT4 was 10.5 pmol/L. The thyroid gland was

not enlarged, with no palpable focal nodules. Thyroid ultrasonography (USG) showed diminished echogenicity, inhomogeneous lobes with numerous hypoechogenic spaces and hyperechogenic stripes; decreased blood flow in Doppler imaging; no focal changes. The patient reported occasional non-compliance with taking the LT4 tablet 30 min before the first meal due to her lifestyle. Moreover, she reported having frequent gastrointestinal symptoms, probably due to unspecified food intolerance. Concomitant therapy included proton-pump inhibitors (PPI), usually taken after monosaccharide intake.

Further diagnosis for food intolerance revealed coeliac disease, with slightly elevated titre of antibodies against deaminated gliadin (DMG) and antibodies against tissue transglutaminase (tTG), HLA-DQ2 and HLA-DQ8 gene mutations, and villous atrophy visible in small intestine biopsy. However, despite the gluten-free diet, no improvement in thyroid hormone levels nor in the patient's clinical status was noted. Therefore, for better drug absorption, LT4 tablet formulation was switched to liquid LT4 at the same dose (200 µg daily). The dose was gradually decreased, and after 3 months of treatment and gluten-free diet, euthyroidism with TSH 2.14 µU/mL was achieved at liquid LT4 112 µg dose.

Patient 2

A twenty-four-year-old, 7-weeks pregnant woman (61 kg, 165 cm, BMI = 22.4) presented to the endocrinology unit due to poor control of hypothyroidism. She had been successfully treated for 3 years for post-operative hypothyroidism with LT4 tablets; before the pregnancy her TSH was 1.9 µU/mL. She was currently treated with LT4 100 µg tablets; the dose was not pregnancy-adjusted. Her TSH was 13.8 µU/mL (reference range in pregnancy: 0.27–2.5 µU/mL) and FT4 was 10.3 pmol/L (reference range in pregnancy: 10–25 pmol/L). She complained of



Marek Ruchala, Department of Endocrinology, Metabolism, and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland, tel: (+48) 61 869 1330, fax: (+48) 61 869 16 82; e-mail: mruchala@ump.edu.pl

Table 1. Comparison of tablet and liquid levothyroxine (LT4) therapy outcomes

	Therapy with tablet LT4		Therapy with liquid LT4	
	LT4 daily dose [μg]	TSH [$\mu\text{U/mL}$]	LT4 daily dose [μg]	TSH [$\mu\text{U/mL}$]
Patient 1	200	37.1	112	2.14
Patient 2 (pregnant)	100	13.8	137	1.2–2.3
Patient 3	100	18.9	125	1.7

persistent nausea and vomiting, resulting in morning drug intake restriction. Moreover, she reported feeling cold, weakness, and fatigue, which she attributed to early pregnancy symptoms. Physical examination showed cold, dry skin; BT — 36.6°C; BP — 125/70 mm Hg; HR 78/min; clear heart sound and sinus rhythm; soft, tender stomach; and thyroid undetectable by palpation. In thyroid USG, no stump recurrence was noted.

It was decided to introduce liquid LT4 at 150 μg dose, taken once daily in the evening. After 4 weeks of treatment, TSH was 0.17 $\mu\text{U/mL}$ and FT4 was 22.9 pmol/L. The LT4 dose was subsequently reduced to 137 μg . In the following examinations, TSH ranged from 1.2 to 2.3 $\mu\text{U/mL}$ and FT4 ranged from 20.2 to 25.1 pmol/L and remained within normal values during the course of pregnancy.

Patient 3

A 28-year-old woman (64 kg, 169 cm, BMI = 22.4) presented to the endocrinology unit with symptoms suggestive of hyperthyroidism: hyperhidrosis, palpitations, tremor of the hands, muscle weakness, and hair loss. Further diagnostics confirmed Grave's disease: aTPO = 110 IU/mL, aTg = 130 IU/mL, TRAb = 22.5 IU/mL, TSH < 0.01 $\mu\text{U/mL}$, and FT4 = 45.6 pmol/L. Thyroid USG revealed inhomogeneous, diminished echogenicity in both lobes, with hyperechogenic focal point and increased blood flow. Thiamazole 40 mg daily was ordered, and after euthyrosis was achieved the patient underwent thyroidectomy. Histopathological examination revealed an enlarged thyroid gland with hyperplastic node. The patient was discharged with LT4 substitution at a dose of 100 μg . At the control visit one month after the surgery, TSH was 18.9 $\mu\text{U/mL}$ and FT4 was 12.2 pmol/L, and BMI increased to 24.16. USG revealed no remnants of thyroid tissue. Taking into consideration the patient's laboratory test results, BMI, and her reproductive plans, the decision was made to switch the therapy to liquid LT4 formulation with increased LT4 dose (137 μg). After 8 weeks, her TSH was 0.18 $\mu\text{U/mL}$. The dose was subsequently decreased to 125 μg , and after another 8 weeks the TSH was normal-

ized at 1.7 $\mu\text{U/mL}$. The patient was informed about the necessity of LT4 dose increase when pregnant.

In the patients described herein, with different underlying hypothyroidism causes, i.e. autoimmune and post-operative hypothyroidism, hormonal balance was not achieved with tablet LT4 therapy. Possible causes of therapy insufficiency, such as patient non-compliance, concomitant PPI therapy, and coeliac disease (Patient 1), or pregnancy increasing the LT4 demand (Patient 2), have been identified. In these patients and in Patient 3 without LT4 therapy complications, euthyroidism could be restored after a switch to liquid LT4 (Tab. 1). Thus, the efficacy of liquid LT4 treatment was confirmed with previous findings [4, 5]. Considering that liquid LT4 absorption is less dependent on external factors due to favourable pharmacokinetics, it may be especially beneficial in hypothyroid patients on replacement or suppressive treatment, facing compliance problems. A novel liquid LT4 formulation seems to be promising in hypothyroidism therapy, which is in most cases a life-long intervention, and therefore should be both effective and convenient for patients.

Acknowledgements

The author would like to thank Proper Medical Writing and IBSA Poland for support in preparation of this manuscript.

References

- Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, et al. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. QJM. 2011; 104(5): 395–401, doi: [10.1093/qjmed/hcq222](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq222), indexed in Pubmed: [21109503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109503/).
- Ruchała M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. Endokrynol Pol. 2012; 63(4): 318–323, indexed in Pubmed: [22933169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933169/).
- Yue CS, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. Arzneimittelforschung. 2012; 62(12): 631–636, doi: [10.1055/s-0032-1329951](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329951), indexed in Pubmed: [23154888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154888/).
- Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. Endocrine. 2016; 52(3): 597–601, doi: [10.1007/s12020-015-0836-y](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0836-y), indexed in Pubmed: [26721663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721663/).
- Gietka-Czernel M, Hubalewska-Dydejczyk A, Kos-Kudła B, et al. Expert opinion on liquid L-thyroxine usage in hypothyroid patients and new liquid thyroxine formulation - Tirosint SOL [Opinia ekspertów dotycząca stosowania płynnej postaci lewotyrosyny oraz nowego preparatu Tirosint SOL u chorych na niedoczynność tarczycy]. Endokrynol Pol. 2020; 71(5): 441–465, doi: [10.5603/EPa.2020.0065](https://doi.org/10.5603/EPa.2020.0065), indexed in Pubmed: [33202031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33202031/).



Większa skuteczność lewotyroksyny w postaci płynnej w wyrównywaniu niedoczynności tarczycy

Marek Ruchała 

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Marek Ruchała. *Increased efficacy of hypothyroidism control with liquid levothyroxine*. Endokrynol Pol 2021; 72 (3).

Należy cytować wersję pierwotną. Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej.

Słowa kluczowe: niedoczynność tarczycy; płynna lewotyroksyna; Tirosint SOL

U ponad jednej trzeciej pacjentów z niedoczynnością tarczycy leczonych lewotyroksyną (LT4) nie udaje się uzyskać odpowiedniej równowagi hormonów tarczycy [1]. Przywrócenie eutyreozy może być trudne ze względu na wąski indeks terapeutyczny i wiele czynników wpływających na wchłanianie leku (np. nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, czyli zbyt krótki odstęp między przyjęciem leku a spożyciem posiłku). Wchłanianie LT4 w postaci roztworu jest o 30 minut szybsze niż w przypadku LT4 w postaci tabletek, co minimalizuje ryzyko złego wchłaniania leku [3]. Ponadto płynna LT4 jest skuteczniejsza niż tabletki w kontroli stężenia TSH u pacjentów z niedoczynnością tarczycy zarówno w terapii substytucyjnej, jak i supresyjnej [4, 5]. W artykule opisano trzy przypadki pacjentek, u których dotychczasowe problemy związane z terapią LT4 rozwiązano, stosując płynną postać LT4 (Tirosint SOL).

Pacjentka 1

Kobieta w wieku 51 lat [56 kg, 163 cm, wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI) = 21,1] zgłosiła się na oddział endokrynologii z niewyrównaną autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy. Pacjentkę przez 12 lat leczono różnymi preparatami LT4 (w ostatnim czasie w dawce 200 µg dziennie), jednak nie udało się osiągnąć u niej eutyreozy. Przed rozpoczęciem leczenia wyniki badań laboratoryjnych były następujące: miano przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (aTPO, *thyroid peroxidase antibody*) > 1000 j.m./ml (zakres referencyjny: < 34 j.m./ml), miano przeciwciał przeciw ty-

reoglobulinie (aTg, *thyroglobulin antibodies*) = 340 j.m./ml (< 115 j.m./ml), miano autoprzeciwciał przeciw receptorowi hormonu tyreotropowego (TSH) (TRAb, *thyroid-stimulating-hormone receptor autoantibodies*) = 0,38 j.m./ml (< 1,75 j.m./ml), stężenie TSH = 65,3 µj./ml (0,27–4,2 µj./ml), stężenie tyroksyny (FT4) = 9,1 pmol/l (10–25 pmol/l). Pacjentka miała suchą skórę z widocznymi obszarami dyspigmentacji z powodu bielactwa; temperatura ciała wynosiła 36,6°C; ciśnienie krwi — 140/95 mm Hg; częstotliwość rytmu serca — 65/min; tony serca czyste, rytm zatokowy; brzuch miękki, niebolesny, bez obrony patologicznej, zwiększona perystaltyka. Przed wizytą stężenie TSH wynosiło 37,1 µj./ml, a stężenie FT4 — 10,5 pmol/l. Tarczyca nie była powiększona, nie stwierdzono wyczuwalnych guzków. W badaniu ultrasonograficznym (USG) tarczycy wykazano zmniejszoną echogeniczność, płaty o miąższu niejednorodnym, z licznymi przestrzeniami hipoechogenicznymi i hiperechogenicznymi pasmami; zmniejszony przepływ krwi w obrazowaniu dopplerowskim; brak zmian ogniskowych. Pacjentka podała, że sporadycznie zdarzało jej się nie przestrzegać 30-minutowego odstępu między przyjęciem tabletki LT4 przed pierwszym posiłkiem ze względu na tryb życia. Ponadto często występowały u niej objawy żołądkowo-jelitowe, prawdopodobnie z powodu nieokreślonej nietolerancji pokarmowej. Jednoczesne leczenie obejmowało inhibitory pompy protonowej (PPI, *proton pump inhibitors*), zwykle przyjmowane po spożyciu monosacharydów.

W dalszej diagnostyce nietolerancji pokarmowej wykazano celiakię z nieznacznie podwyższonym mianem przeciwciał przeciw deaminowanej gliadynie



Marek Ruchała, Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, Poland, tel: (+48) 61 869 1330, fax: (+48) 61 869 16 82; e-mail: mruchala@ump.edu.pl

Tabela 1. Porównanie wyników leczenia lewotyroksyną (LT4) w postaci tabletek i w formie płynnej

	LT4 w postaci tabletek		LT4 w postaci roztworu doustnego	
	Dawka dobową LT4 [μg]	TSH [μj./ml]	Dawka dobową LT4 [μg]	TSH [μj./ml]
Pacjentka 1	200	37,1	112	2,14
Pacjentka 2 (w ciąży)	100	13,8	137	1,2–2,3
Pacjentka 3	100	18,9	125	1,7

(DMG, *deaminated gliadin*) i przeciw transglutaminazie tkankowej (tTG, *tissue transglutaminase*), mutację w genach *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8* oraz atrofię kosmków widoczną w biopsji jelita cienkiego. Mimo stosowania diety bezglutenowej nie odnotowano jednak poprawy stężenia hormonów tarczycy ani stanu klinicznego pacjentki. Z tego powodu, w celu lepszego wchłaniania leku, zamieniono stosowany dotychczas preparat LT4 w postaci tabletek na płynną formę LT4 w tej samej dawce (200 μg na dobę). Dawkę stopniowo zmniejszono, po 3 miesiącach leczenia i stosowania diety bezglutenowej uzyskując eutyreozę ze stężeniem TSH równym 2,14 μj./ml przy dawce płynnej LT4 wynoszącej 112 μg.

Pacjentka 2

Kobieta w wieku 24 lat w 7. tygodniu ciąży (61 kg, 165 cm, BMI = 22,4) zgłosiła się na oddział endokrynologii z powodu niedostatecznego wyrównania niedoczynności tarczycy. Od 3 lat pacjentkę skutecznie leczono z powodu pooperacyjnej niedoczynności tarczycy z zastosowaniem preparatów LT4 w tabletkach. Przed ciążą stężenie TSH wynosiło u niej 1,9 μj./ml. Obecnie przyjmowała LT4 w dawce 100 μg w postaci tabletek. Dawka nie została zmodyfikowana ze względu na ciążę. Stężenie TSH wynosiło 13,8 μj./ml (zakres referencyjny w ciąży: 0,27–2,5 μj./ml), a stężenie FT4 — 10,3 pmol/l (zakres referencyjny w ciąży: 10–25 pmol/l). Pacjentka skarżyła się na uporczywe nudności i wymioty, co spowodowało problemy z przyjmowaniem leków w godzinach porannych. Ponadto chora skarżyła się na uczucie zimna, osłabienie i zmęczenie, które przypisywała objawom wczesnej ciąży. W badaniu fizykalnym stwierdzono: zimną, suchą skórę; temperatura ciała wynosiła 36,6°C; ciśnienie tętnicze — 125/70 mm Hg; częstotliwość rytmu serca 78/min; tony serca czyste, rytm zatokowy; brzuch miękki, tkliwy; tarczycę była niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym. W USG tarczycy nie stwierdzono nawrotu w kikutach tarczycy.

Postanowiono zamiast dotychczas stosowanego preparatu wprowadzić płynną LT4 w dawce 150 μg, przyjmowaną raz dziennie wieczorem. Po 4 tygodniach leczenia stężenie TSH wynosiło 0,17 μj./ml, a stężenie

FT4 — 22,9 pmol/l. Dawkę LT4 następnie zmniejszono do 137 μg. W kolejnych badaniach stężenie TSH wahało się od 1,2 do 2,3 μj./ml, a stężenie FT4 — od 20,2 do 25,1 pmol/l. Stężenie hormonów tarczycy utrzymywało się w prawidłowym zakresie do końca ciąży.

Pacjentka 3

Kobieta w wieku 28 lat (64 kg, 169 cm, BMI = 22,4) zgłosiła się na oddział endokrynologii z objawami sugerującymi nadczynność tarczycy: nadmierna potliwość, kołatanie serca, drżenie rąk, osłabienie mięśni i wypadanie włosów. Dalsza diagnostyka potwierdziła chorobę Gravesa-Basedowa: miano aTPO = 110 j.m./ml, miano aTg = 130 j.m./ml, miano TRAb = 22,5 j.m./ml, stężenie TSH < 0,01 μj./ml, stężenie FT4 = 45,6 pmol/l. W badaniu USG tarczycy wykazano niejednorodną, obniżoną echogeniczność w obu płatach, z ogniskiem hiperechogenicznym i zwiększonym przepływem krwi. Zlecono tiamazol w dawce 40 mg/dobę, a po uzyskaniu eutyreozy pacjentkę poddano tyreoidektomii. W badaniu histopatologicznym wykazano powiększenie tarczycy z przerostem węzła chłonnego. Pacjentkę wypisano z zaleceniem leczenia substytucyjnego LT4 w dawce 100 μg. Stężenie TSH ocenione podczas wizyty kontrolnej miesiąc po zabiegu wyniosło 18,9 μj./ml, stężenie FT4 — 12,2 pmol/l, a wskaźnik BMI wzrósł do 24,16. W badaniu USG nie ujawniono pozostałości tkanki tarczycy. Biorąc pod uwagę wyniki badań laboratoryjnych pacjentki, BMI oraz to, że planowała ciążę, podjęto decyzję o zmianie terapii na płynny preparat LT4 ze zwiększoną dawką LT4 (137 μg). Po 8 tygodniach stężenie TSH wynosiło 0,18 μj./ml. Następnie dawkę zmniejszono do 125 μg, a po kolejnych 8 tygodniach uzyskano normalizację stężenia TSH do wartości 1,7 μj./ml. Pacjentkę poinformowano o konieczności zwiększenia dawki LT4 w ciąży.

U przedstawionych w pracy pacjentek z różnymi przyczynami niedoczynności tarczycy, czyli niedoczynnością autoimmunologiczną i pooperacyjną, nie uzyskano równowagi hormonalnej w trakcie leczenia LT4 w formie tabletek. Zidentyfikowano możliwe przyczyny nieskuteczności terapii, które obejmowa-

ły: nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorą, współistniejąca terapia lekami z grupy PPI i celiakię (Pacjentka 1), a także ciążę zwiększającą zapotrzebowanie na LT4 (Pacjentka 2). U tych pacjentek oraz u Pacjentki 3 (bez powikłań terapii LT4) eutyreoza mogła zostać przywrócona po zastosowaniu płynnej LT4 (tab. 1). Skuteczność leczenia LT4 w postaci roztworu potwierdzają wyniki wcześniejszych badań [4, 5]. Biorąc pod uwagę, że wchłanianie płynnej LT4 jest w mniejszym stopniu zależne od czynników zewnętrznych ze względu na korzystną farmakokinetykę, taka terapia może być szczególnie korzystna u chorych z niedoczynnością tarczycy leczonych substytucyjnie

lub supresyjnie, którzy w niedostatecznym stopniu przestrzegają zaleceń terapeutycznych.

Nowy preparat LT4 w formie roztworu doustnego jest obiecującą opcją w leczeniu chorych z niedoczynnością tarczycy, zwłaszcza że terapię tę w większości przypadków trzeba stosować przez całe życie. Leczenie takie powinno być zatem zarówno skuteczne, jak i wygodne dla pacjentów.

Podziękowania

Autor składa podziękowania firmom Proper Medical Writing oraz IBSA Poland sp. z o. o. za wsparcie w przygotowaniu niniejszego manuskryptu.