

La gestione della terapia dell'ipotiroidismo in Medicina Generale

Gerardo Medea¹, Carlo Cappelli²

¹ Giunta Esecutiva Nazionale SIMG; Responsabile Area Metabolica SIMG; ² Professore di Endocrinologia, Università degli studi di Brescia; Responsabile del Centro per le Malattie della tiroide degli Spedali Civili di Brescia

Introduzione

L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale (soprattutto nel sesso femminile), con una prevalenza che va dal 3,5-6% per la forma clinica fino al 15% per l'ipotiroidismo sub-clinico¹⁻³.

Uno studio epidemiologico retrospettivo dell'Istituto di Ricerca *Health Search* sui dati della Medicina Generale italiana ha evidenziato complessivamente una prevalenza dell'ipotiroidismo clinico (congenito, chirurgico e primario) del 3,71%, sovrapponibile ad altri studi epidemiologici⁴.

Un medico di medicina generale (MMG) con 1000 assistiti può perciò avere in carico 40-50 pazienti con ipotiroidismo variamente causato.

Il MMG ha un ruolo prioritario nella diagnosi, nel follow-up e nella gestione della terapia farmacologica dell'ipotiroidismo.

La levo-tiroxina (LT4) è la terapia di elezione per il trattamento dell'ipotiroidismo^{5,6}.

I dati 2019 del rapporto OSMED indicano che la LT4 è il settimo principio attivo più prescritto (per DDD/1000 abitanti/die) a livello territoriale in Italia⁷.

La terapia dell'ipotiroidismo con LT4 non è particolarmente complessa, ma ciò non esenta il terapeuta dall'obbligo di monitora-

re sistematicamente gli effetti del farmaco e di fare speciale attenzione alla corretta modalità di assunzione, per favorirne la massima efficacia.

Una volta impostata la terapia, il paziente deve essere periodicamente monitorato per tutta la vita, al fine di modificare il dosaggio della LT4 se necessario e in base alla situazione clinica (ad es. gravidanza, invecchiamento, modificazioni importanti del peso corporeo, cardiopatie, ecc.).

È molto importante, infatti, vigilare sulla compliance del paziente e sul mantenimento del target terapeutico.

Di recente (da maggio 2021), è stata commercializzata una nuova formulazione della LT4 in compresse, con una modifica della composizione degli eccipienti per tutti i dosaggi, per cui è necessario tenere presenti alcune raccomandazioni nel momento del passaggio dalla vecchia alla nuova formulazione.

Trattamento dell'ipotiroidismo con levotiroxina

Nell'ipotiroidismo clinicamente conclamato è necessario iniziare la terapia sostitutiva con LT4.

La terapia sostitutiva combinata con LT4 e LT3 non è raccomandata, a causa della bassa qualità delle evidenze disponibili. Tale opzione (che ha alcune precise controindicazioni ed è di esclusiva gestione specialistica) può essere considerata nei pazienti con dei normali valori di TSH e FT4, che continuano a lamentare sintomi di ipotiroidismo. In questi casi deve essere preventivamente esclusa la presenza di problemi non tiroidei di diversa natura. Sconsigliato pure l'uso di estratti tiroidei⁸.

L'obiettivo della terapia sostitutiva non è solo l'eutiroidismo biochimico, ma anche il benessere del paziente e la stabilità della terapia sostitutiva⁸.

In assenza di una funzione tiroidea residua, la dose sostitutiva di LT4 è pari a circa 1,6 µg/kg di peso corporeo al giorno; questa dose corrisponde a un dosaggio di circa 100 µg/die per una donna di 60 kg e di 125 µg/die per un maschio di 75 kg. Nel singolo paziente la posologia giornaliera deve tenere conto di: funzione tiroidea residua, età, sesso, eziologia dell'ipotiroidismo, presenza di comorbidità, co-somministrazione di altri farmaci interferenti^{6,8}.

La dose giornaliera di LT4 dipende più dalla massa corporea magra che dal peso corpo-

Conflitto di interessi

Gerardo Medea dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Roche Diagnostics.

How to cite this article: Medea G, Cappelli C. La gestione della terapia dell'ipotiroidismo in Medicina Generale. Rivista SIMG 2021;28(2):58-63.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

reo totale, il che spiega perché gli anziani spesso richiedano dosi inferiori di LT4^{6,9}. In assenza di fattori di rischio, la terapia dell'ipotiroidismo con LT4 può essere iniziata con la dose sostitutiva completa. Nei pazienti anziani e in quelli con fattori di rischio/patologie cardiovascolari, comorbidità o ipotiroidismo severo e protratto, la dose iniziale deve essere non superiore a 25-50 µg/die e incrementata progressivamente sulla base del quadro clinico, dei livelli di TSH e della risoluzione dei sintomi.

I pazienti con una malattia coronarica nota devono sempre iniziare con una dose bassa di LT4 (12,5-25 µg/die), con aumenti graduali in base ai sintomi e ai livelli sierici di TSH⁶.

Il controllo dei livelli di TSH sierico e del FT4 deve essere effettuato dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento. Nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei pazienti fragili il controllo, unito a una attenta valutazione clinica, deve essere più precoce⁸.

In generale, devono essere effettuati aggiustamenti della dose di LT4 di 12,5-25 µg/die (ogni 4-6 settimane), in aumento o in diminuzione, a seconda che il TSH sierico sia rispettivamente alto o basso⁶.

Il limite di normalità di TSH in corso di gravidanza è stato portato da 2,5 a 4,0 mIU/L. Se la paziente è negativa per AbTPO, non deve essere trattata se TSH < 4,0 mIU/L, ma nel corso della gravidanza dovrà essere monitorata la funzione tiroidea. Se la paziente, pur avendo TSH < 4,0 mIU/L, è positiva per AbTPO, può essere considerata per il trattamento sostitutivo, visto il maggior rischio di un ulteriore progressivo aumento di TSH¹⁰. Nei pazienti anziani e in quelli a rischio cardiovascolare sono appropriati i livelli di TSH ai limiti alti della norma, per evitare il rischio di sovratattamento⁸ (accettabili valori tra 6 e 8 mIU/L nei più fragili).

Importante è non abbassare troppo il valore del TSH nei pazienti con un'anamnesi di tachiaritmie, per non aumentare il rischio di insorgenza delle stesse.

Nei pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo differenziato bisogna garantire un'adeguata soppressione del TSH (< 0,1 mIU/L), al fine di ridurre il rischio di proliferazione TSH-dipendente di focolai

neoplastici. In pazienti considerati in remissione, in una qualsiasi fase del follow-up, non è necessaria una completa TSH soppressione e il regime terapeutico può essere semi-soppressivo del TSH (0,1-0,5 µU/L) o semplicemente sostituito fino a valori medi¹¹.

Una volta che è stato raggiunto il target e che la terapia sostitutiva è stata stabilizzata, il controllo, in genere con il solo TSH reflex (con l'eccezione dell'ipotiroidismo centrale, la gravidanza e i rari casi di resistenza periferica agli ormoni tiroidei e d'interferenza analitica alla sua misurazione, in cui è necessario anche il FT4), può essere programmato inizialmente ogni 4-6 mesi e poi annualmente. La frequenza dei controlli può essere più frequente e personalizzata in alcune popolazioni speciali (vedi sopra)⁶. Si ricorda che la mattina in cui viene effettuato il prelievo di sangue, finalizzato alla verifica dell'efficacia terapeutica, la LT4 deve essere assunta dopo il prelievo, in quanto il picco farmacologico si verifica dopo 3-4 ore dall'assunzione e ciò potrebbe determinare un modesto (10-20%) aumento dei livelli di FT4.

In genere, il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico determina il miglioramento significativo della sintomatologia; va però sottolineato che alcuni pazienti, nonostante il TSH sia stato adeguatamente corretto, continuano a lamentare una serie di sintomi, quali la tendenza ad aumentare di peso, la sensazione di ridotta performance fisica, e non sono soddisfatti della propria qualità di vita. In questi casi è opportuno ricorrere alla consulenza specialistica endocrinologica.

Non sono attesi effetti collaterali nel corso di una terapia a base di LT4, se la terapia è ben condotta. Quando il limite di tollerabilità individuale alla LT4 viene superato – magari a causa di un sovradosaggio – è possibile che compaiano i sintomi tipici dell'ipertiroidismo, specialmente se la dose viene incrementata troppo velocemente all'inizio della terapia: tachicardia, palpitazioni, aritmie, cefalea, debolezza muscolare, crampi muscolari, vampate di calore, alterazioni del ciclo mestruale, tremore, irrequietezza, insonnia, iperidrosi, perdita di peso, diarrea.

Particolare attenzione deve essere posta nei pazienti anziani, per il rischio di complicanze cardiologiche, prevalentemente di tipo aritmico (fibrillazione atriale).

Vi possono essere infine delle complicanze a lungo termine, quali l'osteoporosi e il conseguente aumento del rischio di frattura; per tale motivo nelle donne in menopausa non è consigliato mantenere i valori di TSH, in corso di terapia sostitutiva, al di sotto di 1 mIU/L¹².

La terapia sostitutiva nell'ipotiroidismo subclinico (TSH > 4,5 mIU/L con valori di FT4 normali, che può essere "lieve" se il TSH è tra 4,5-9,9 mIU/L, corrispondente al 90% dei casi, o "grave" se il TSH è ≥ 10 mIU/L) deve essere decisa caso per caso anche con il supporto di una consulenza specialistica endocrinologica.

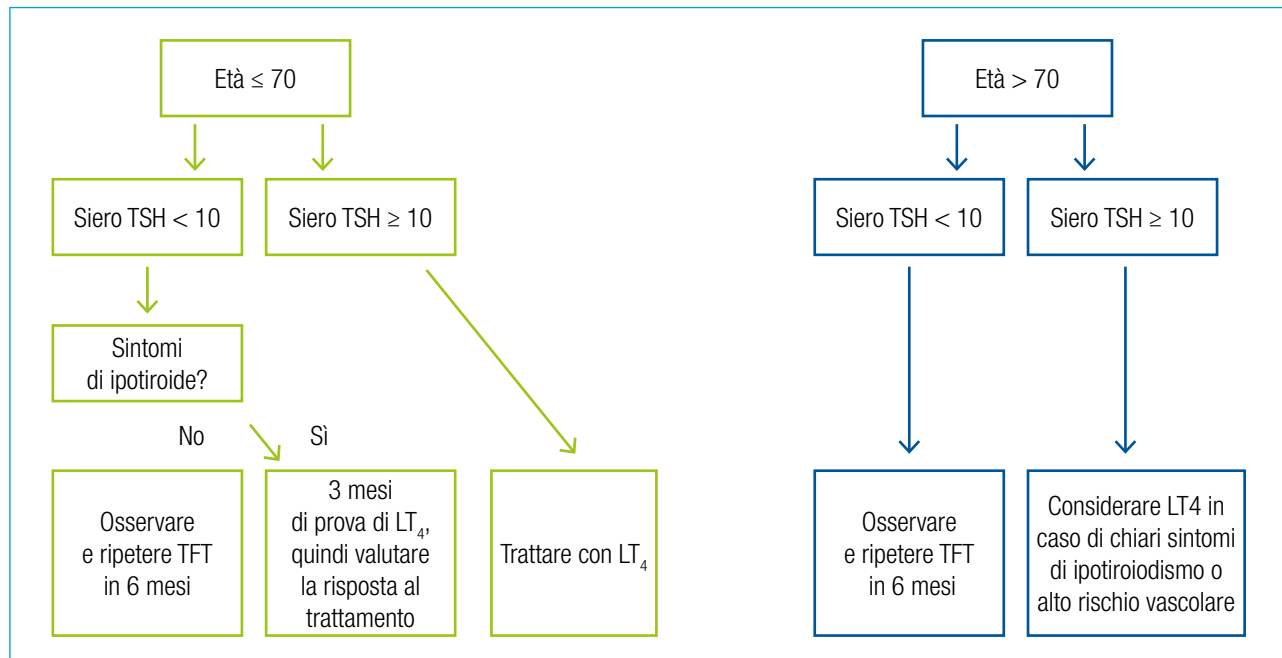
Nei pazienti che hanno anticorpi anti-perossidasi tiroidea, c'è un rischio maggiore di progressione da un ipotiroidismo subclinico a un ipotiroidismo palese. L'ipotiroidismo subclinico può essere associato a un aumentato rischio di insufficienza cardiaca e cardiopatia ischemica. Inoltre, i pazienti < 65 anni con ipotiroidismo subclinico hanno un maggior rischio di presentare un deterioramento cognitivo o di avere sintomi aspecifici, come affaticamento e umore alterato¹³.

Secondo le Linee guida dell'*European Thyroid Association* per la gestione dell'ipotiroidismo subclinico, nella popolazione adulta con età (Fig. 1):

- < 65-70 anni:
 - se il TSH è ≥10 mIU/L, la terapia sostitutiva è sempre indicata, anche in assenza di sintomi;
 - se invece il TSH è compreso tra 4,5 e 9,9 mIU/L:
 - considerare il trattamento sostitutivo solo se sono presenti sintomi di ipotiroidismo, gozzo diffuso o nodulare, dislipidemia, malattie cardiovascolari (ad es. scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica);
 - in assenza delle sopracitate condizioni impostare il semplice monitoraggio della funzione tiroidea ogni sei mesi.
- > 65-70 anni:

FIGURA 1.

Algoritmo per la gestione dell'ipotiroidismo subclinico¹³.



- se il TSH è ≥ 10 mIU/L, considerare il trattamento sostitutivo solo in presenza di chiari e inequivocabili sintomi di ipotiroidismo o di alto rischio cv, prestando particolare attenzione ai possibili effetti iatrogeni del farmaco;
- se il TSH è compreso tra 4,5 e 9,9 mIU/L, è sempre raccomandato il semplice monitoraggio della funzione tiroidea ogni sei mesi¹⁴.

Formulazioni disponibili di LT4

LT4 è disponibile in diverse formulazioni: compresse, liquido e capsule *soft-gel*^{6,15,16}. Le compresse orali, dopo una prima fase (dissoluzione) pH dipendente, in cui il principio attivo viene portato in soluzione divenendo disponibile, vengono assorbite dal lume enterico nel circolo sistemico (fase di permeazione).

Per la formulazione in forma liquida non esiste la fase di dissoluzione, essendo presente solamente la fase di permeazione, poiché il principio attivo è già in soluzione.

L'assorbimento della forma liquida è più rapido di quello della formulazione solida,

con un tempo più breve per raggiungere la massima concentrazione plasmatica (Tmax, 1,94 contro 2,42 ore)^{17,18}.

Strategie di gestione della terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo con LT4

Per favorire un ottimale assorbimento del farmaco le compresse di LT4 devono essere assunte il mattino a digiuno, almeno 60 minuti prima della colazione; qualora per il paziente ciò risultasse difficile, è possibile assumere il farmaco dopo almeno 3 ore dall'ultimo pasto e attendere almeno un'ora prima di effettuare il successivo. Anche un'attesa di 30 minuti prima della colazione è una scelta ragionevole, evitando però quegli alimenti/bevande che, come dimostrato, interferiscono con l'assorbimento della LT4⁶.

Alcune condizioni cliniche, farmaci e alimenti possono interferire con l'assorbimento della LT4 (Tab. I) e/o incrementarne il fabbisogno (Tab. II).

La celiachia¹⁹ e l'intolleranza al lattosio²⁰ riducono l'assorbimento della LT4.

Allo stesso modo, alcuni farmaci assunti

dal paziente in terapia con LT4 possono interferire con il suo assorbimento attraverso diversi meccanismi (neutralizzazione acida, legame intestinale, intrappolamento, circolo entero-epatico, competizione per il sito di legame per il trasportatore intestinale)¹⁶.

Consideriamo per esempio il problema del pH gastrico.

Nell'uomo lo stato di digiuno garantisce una secrezione di acido cloridrico che assicura un pH "normale" del succo gastrico, solitamente compreso tra 1,5 e 2,4, aumentando fino a 5 dopo un pasto e tornando così alla normalità entro 3-4 ore²¹.

Le compresse di LT4, per essere assorbite, devono prima subire un processo di dissoluzione, che è favorito dal normale pH acido dello stomaco; questa è la principale ragione per cui devono essere assunte a digiuno almeno 60 minuti prima della colazione.

Gli IPP e gli antagonisti dei recettori H2 (la cimetidina in particolare), aumentando il pH gastrico, riducono l'assorbimento della LT4 in compresse.

Infatti, nella pratica clinica, un aumentato fabbisogno LT4 è stato osservato cronicamente

TABELLA I.

Condizioni cliniche, fattori dietetici e farmaci che possono alterare l'assorbimento della levotiroxina (da Raccomandazioni AACE-AME 2016 sulla gestione dell'ipotiroidismo (versione italiana). <http://www.hcc-milano.com/AME/Raccomandazioni%20AME-AACE.pdf>).

Condizioni cliniche	Fattori dietetici	Farmaci
Malattia celiaca	Somministrazione non a digiuno	Sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo)
Malassorbimento da chirurgia bariatrica	Caffè espresso	Sali di calcio
Acloridria	Soia	Resine a scambio cationico (Kayexelato)
Gastrite atrofica	Succo di pompelmo	Ciprofloxacina
Gastrite da <i>Helicobacter pylori</i>	Dieta ricca di fibre	Solfato ferroso
		Antagonisti del recettore H2
		Bifosfonati orali
		Orlistat
		Leganti del fosfato (sevelamer, idrossido di alluminio)
		Inibitori della pompa protonica
		Raloxifene
		Sucralfato

TABELLA II.

Fattori che possono incrementare il fabbisogno di levotiroxina (da Raccomandazioni AACE-AME 2016 sulla gestione dell'ipotiroidismo (versione italiana). <http://www.hcc-milano.com/AME/Raccomandazioni%20AME-AACE.pdf>).

Condizioni cliniche	Farmaci
Sindrome nefrosica	Carbamazepina
Gravidanza	Terapia estrogenica
Aumento di peso	Inibitori della tirosin-chinasi
	Fenitoina
	Fenobarbital
	Rifampicina
	Sertralina
	Interferone alfa
	Interleuchina-2
	Amiodarone

mente nei pazienti trattati con IPP o portatori di *H. pylori* o di atrofia gastrica^{22,23}.

I farmaci a base di calcio, ferro, idrossido di alluminio/magnesio, alginato di sodio e di idrossido di alluminio interferiscono con

l'assorbimento della LT4 con lo stesso meccanismo¹⁶.

Le formulazioni liquide di LT4, anche se devono anch'esse essere assunte a digiuno, grazie alla loro diversa farmacocine-

tica, non dovendo passare attraverso la fase della dissoluzione come le compresse e avendo un assorbimento più rapido, permettono di superare alcuni di questi problemi, permettendo per esempio di attendere tempi minori (15-30 minuti) prima di ingerire un pasto.

Uno studio osservazionale retrospettivo ha dimostrato una riduzione del numero dei controlli del TSH dopo il passaggio dalle compresse alla formulazione liquida, in particolare nei pazienti che usavano farmaci che potenzialmente interferivano con l'assorbimento della LT4²⁴.

È stato segnalato, in alcuni studi osservazionali, che il trattamento con LT4 in forma liquida ha determinato un migliore controllo del TSH nei pazienti anziani²⁵ e in quelli senza evidenze di malassorbimento^{26,27} e una più bassa necessità di aumentare il dosaggio di LT4 nelle donne in gravidanza²⁸.

Il caffè interferisce con il normale assorbimento della LT4²⁹.

La LT4 in forma liquida sembra ridurre il problema rispetto alle compresse³⁰.

Nuove formulazioni delle compresse di levotiroxina

Una nuova formulazione di LT4 compresse sarà disponibile a partire da maggio 2021. Cambierà anche la grafica della confezione e l'aspetto delle compresse, passando da un'incisione a forma di croce su di un lato a una linea di frattura su entrambi i lati. La nuova formulazione rende il principio attivo più stabile rispetto alla precedente formulazione: il lattosio, infatti, è stato sostituito con il mannitolo come eccipiente.

Considerato lo stretto range terapeutico della LT4, si raccomanda particolare cautela nel passaggio alla nuova formulazione, specialmente in quelle categorie di pazienti più vulnerabili, per le quali anche piccole variazioni del dosaggio di LT4 possono avere conseguenze cliniche significative, quali pazienti con carcinoma tiroideo, malattie cardiovascolari, donne in gravidanza, bambini e anziani, tenendo anche conto del fatto che ciascun paziente ha una propria finestra terapeutica individuale³¹.

Per tali motivi il paziente, nel momento del passaggio dalla vecchia alla nuova formulazione, deve essere monitorato con controlli clinici e dosaggio dei livelli di TSH e FT4, al fine di modificare prontamente il dosaggio del farmaco sulla base di esigenze individuali.

Pertanto si raccomanda, nei pazienti già in terapia che passano alla nuova formulazione di LT4, un controllo con dosaggio di TSH con eventualmente FT4 o di FT4 (in caso di ipotiroidismo centrale) dopo 6 settimane dalla modifica terapeutica, per evitare potenziali effetti iatrogeni indesiderati, e se necessario di aggiustare il dosaggio dell'LT4 in base alla risposta clinica del paziente e al test di laboratorio.

Bisogna infine avvisare i pazienti di terminare le scorte della vecchia formulazione in loro possesso prima di iniziare ad assumere la nuova formulazione, e di non tornare più ad assumere le compresse della vecchia formulazione una volta che hanno iniziato la terapia con le compresse della nuova formulazione. Il periodo di coesistenza sul mercato sarà limitato a non più di 3 mesi, oltre il quale le confezioni della vecchia for-

mulazione saranno definitivamente ritirate dal mercato³².

Bibliografia

- Escribano-Serrano J, Mancera-Romero J, Santos-Sánchez V, et al. Prevalence of Hypothyroidism in Andalusia, Spain, Determined by Thyroid Hormone Consumption. *Rev Esp Salud Publica* 2016;90:e1-e12.
- J Virta LJ, Eskelinen SI. Prevalence of hypothyroidism in Finland – a nationwide prescription study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:73-77.
- López-Macías I, Hidalgo-Requena A, Pérez-Membrive E, et al. Hypothyroidism in adults in a basic health area. *Semergen* 2018;44:174-179. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.06.003>
- Campo S, Cricelli C, Lapi F, et al. La patologia tiroidea nella Medicina Generale italiana. Studio epidemiologico e considerazioni sul management clinico del paziente. *Rivista SIMG* 2013;5:7-11.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.
- www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/OsMed_2019_Eng.pdf
- Guglielmi R, Frasoldati A, Zini M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists Statement-Replacement therapy for primary hypothyroidism: a brief guide for clinical practice. *Endocr Pract* 2016;22:1319-1326. <https://doi.org/10.4158/EP161308.OR>
- Cunningham JJ, Barzel US. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:204-207.
- Alexander EK, Pearce NE, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-4289.
- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA* 2019;322:153-160. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-228.
- Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;55:6-18.
- Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, et al. Gastrointestinal malabsorption of thyroxine. *Endocr Rev* 2019;40:118-136.
- Jerome Stevens Pharmaceuticals, Inc. Unithroid. Prescribing information. 2000. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021210s018lbl.pdf
- King Pharmaceuticals, Inc. Levoxyl. Prescribing information. 2001. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021301s038lbl.pdf
- Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E419-E422. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1851>
- Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1454-E1458. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1217>
- Jambhekar SS, Breen PJ. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discov Today* 2013;18:1173-1184.
- Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-1795.
- Cellini M, Santaguida MG, Virili C, et al. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis. *Front Endocrinol* 2017;8:92.
- Ferrara R, Ientile V, Arcoraci V, et al. Treatment pattern and frequency of serum TSH measurement in users of different levothyroxine formulations: a population-based study during the years 2009-2015. *Endocrine* 2017;58:143-152. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1242-4>
- Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. Thyroid hormonal profile in elderly patients treated with two different levothyroxine formulations: a single institute survey. *Eur Geriatr Med* 2014;5:382-385.

- ²⁶ Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients with hypothyroidism without malabsorption: a prospective study. *Endocrine* 2016;52:597-601. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0836-y>
- ²⁷ Negro R, Valcavi R, Agrimi D, Toulis KA. Levothyroxine liquid solution versus tablet for replacement treatment in hypothyroid patients. *Endocr Pract* 2014;20:901-906. <https://doi.org/10.4158/EP13378.0R>
- ²⁸ Cappelli C, Negro R, Pirola I, et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:290-292.
- ²⁹ Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293-301.
- ³⁰ Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenega S. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. *Endocrine* 2013;43:154-160. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9772-2>
- ³¹ Concordet D, Gandia P, Montastruc J-L, et al. Levothyrox[®] new and old formulations: are they switchable for millions of patients? *Clin Pharmacokinet* 2019;58:827-833.
- ³² www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2021.02.03_NII-EUTIROX_IT.pdf