

TIREOSTATICI E RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA

La terapia farmacologica con tireostatici, come metimazolo/carbimazolo (MMI/CBZ) e propiltiouracile (PTU), rappresenta da molti anni la prima linea di trattamento per l'ipertiroidismo, in grado di ridurre comorbidità e mortalità (1). Il MMI è il farmaco tireostatico più usato nel mondo, sia per il miglior profilo di sicurezza e di efficacia sia per la più facile reperibilità. Tuttavia, in seguito alla segnalazione di sei casi, nel gennaio 2019 EMA e di seguito AIFA hanno aggiunto la pancreatite acuta come potenziale effetto collaterale grave da MMI/CBZ (mancano dati su PTU) (2). In tutti i sei casi segnalati, il danno pancreatico si era verificato entro i primi tre mesi di terapia, si era risolto rapidamente dopo la sospensione del farmaco e in quattro casi il *rechallenge* terapeutico, anche a dosi ridotte, aveva causato un nuovo episodio di pancreatite acuta a più rapida insorgenza, facendo supporre un possibile meccanismo immunologico e di ipersensibilità (3). Pertanto, è stata data indicazione a sospendere immediatamente la terapia con MMI/CBZ in caso di pancreatite acuta e a non riassumerla successivamente.

Un recente studio danese (4) ha tentato di quantificare l'effettivo rischio di pancreatite acuta nei pazienti in trattamento con anti-tiroidei, utilizzando uno **studio case cross-over**, ovvero una variante dello studio caso-controllo, finalizzato a identificare l'associazione tra esposizione intermittente (l'uso di farmaci tireostatici) e rischio acuto di malattia. Nello specifico, nel disegno dello studio non esiste una popolazione di controllo ma vengono presi in esame solo i "casi", paragonando l'esposizione prima dell'evento con quella avvenuta in periodi antecedenti di "controllo". Il gruppo danese ha analizzato i dati presenti nel registro nazionale dal 1995 al 2018, identificando tra i **39.996 pazienti recatisi in ospedale con diagnosi di pancreatite acuta**, quelli che avevano assunto almeno una volta un farmaco tireostatico (692 MMI/CBZ e 108 PTU). Dopo aver escluso i soggetti con storia di epatopatia alcolica o coledoclitiasi, per minimizzare i fattori di confondimento, tra i pazienti rimasti (400 MMI/CBZ e 59 PTU) sono stati selezionati quelli che avevano ricevuto una prescrizione nei tre mesi antecedenti l'esordio della pancreatite acuta (MMI/CBZ in 222 pazienti e PTU in 19 pazienti). Dall'analisi statistica si è evidenziato un **aumento del 56% del rischio di pancreatite acuta nei soli pazienti in trattamento con MMI**; tale rischio non sembra correlato alla dose utilizzata né alla dose cumulativa del farmaco, a sostegno della tesi di una reazione avversa idiosincrasica. I risultati si confermavano anche dopo correzione per altri fattori di confondimento, quali l'utilizzo di altri farmaci potenzialmente tossici (es azatioprina, statine, anti-diabetici orali) o condizioni a rischio (es DM2, obesità, ipertrigliceridemia).

Nonostante i punti di forza del disegno dello studio e della fonte dei dati, lo studio presenta diversi **limiti**: pur escludendo i pazienti con storia di alcolismo e calcolosi delle vie biliari, permangono altre rare condizioni cliniche potenzialmente associate a pancreatite acuta, che potrebbero aver inficiato in parte i risultati; inoltre, anche in considerazione della difficoltà di correlare la pancreatite all'uso del farmaco usando un registro nazionale per la raccolta dei dati, non si hanno a disposizione sufficienti informazioni per definire l'esatta causa della pancreatite dei pazienti in esame.

Sono, quindi, necessari ulteriori studi per approfondire e validare ulteriormente le **conclusioni**, sebbene lo studio danese supporti l'indicazione dell'AIFA riguardo il potenziale effetto avverso del MMI. Sulla base di questi dati preliminari e con le dovute cautele, il PTU potrebbe essere utilizzato come alternativa al MMI in questa categoria di pazienti a rischio, anche se presenta diversi limiti rispetto al MMI (minore emivita, maggiore probabilità di fallimento in caso di successiva terapia radiometabolica, epato-tossicità anche fatale) e viene preferito solo in situazioni specifiche.

Bibliografia

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* [2016, 26: 1343-421](#).
2. Pirali B. Avvertenze AIFA su metimazolo e carbimazolo. *Breaking News* [2/2019](#).
3. Agito K, Manni A. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with subclinical hyperthyroidism. *J Investig Med High Impact Case Rep* [2015, 3: 2324709615592229](#).
4. Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, et al. Methimazole and risk of acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2020, 8: 187-9](#).

