
I PAZIENTI TRATTATI CON METIMAZOLO HANNO UN AUMENTATO RISCHIO DI PANCREATITE ACUTA? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI

Alessandro Pecere, Marina Caputo, Andrea Sarro, Andrealuna Ucciero, Angelica Zibetti, Gianluca Aimaretti, Paolo Marzullo, Francesco Barone-Adesi - Dipartimento di Medicina traslazionale, Università del Piemonte orientale, Novara

DOMANDA

L'utilizzo di metimazolo si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di episodi di pancreatite acuta? Quale è, in termini assoluti, il rischio di sviluppare episodi di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di metimazolo?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il metimazolo rappresenta il principale farmaco antitiroideo impiegato in Italia nel trattamento dell'ipertiroidismo [1]. L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel novembre 2018, attraverso il proprio Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), ha emanato una raccomandazione in cui informava circa il rischio di pancreatite acuta associato con la somministrazione di farmaci a base di metimazolo. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in accordo con le altre Autorità Regolatorie europee ha quindi successivamente reso pubblica una propria Nota Informativa Importante indirizzata a tutti gli operatori sanitari circa i rischi derivanti dalla somministrazione di tale farmaco.

In letteratura sono attualmente disponibili 7 case report [2-8] che hanno identificato una potenziale associazione tra l'utilizzo di metimazolo e lo sviluppo di episodi di pancreatite acuta. Nei casi presi in esame la pancreatite si era manifestata poco tempo dopo (da giorni a settimane) dall'inizio della terapia con il farmaco. Un recente studio epidemiologico danese ha confermato questa associazione, riportando un aumento di rischio di ospedalizzazione per pancreatite in pazienti in terapia con metimazolo [9].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Dato il potenziale impatto di queste segnalazioni sul management farmacologico dell'ipertiroidismo, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, basato sull'utilizzo delle banche dati dei flussi di dati amministrativi della Regione Piemonte. In particolare, si è proceduto ad analizzare i dati anonimizzati dei residenti in Regione con almeno 18 anni di età nel periodo compreso tra gennaio 2013 e dicembre 2018. I

flussi amministrati impiegati sono stati i seguenti: anagrafe dei residenti, farmaceutica convenzionata (per rilevare dispensazioni di metimazolo tramite l'ATC H03BB02), schede di dimissione ospedaliera (per rilevare i casi di pancreatite acuta, identificata dal codice ICD-9-CM 577.0 secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie).

Dato che gli studi precedenti suggerivano che l'insorgenza di episodi di pancreatite acuta avverrebbe poco dopo l'avvio della terapia, le nostre analisi sono state limitate ai nuovi utilizzatori del farmaco; la prima prescrizione di metimazolo ha rappresentato la data di ingresso nella coorte (data indice). La popolazione è stata individuata escludendo i pazienti in terapia con metimazolo nell'anno precedente.

I pazienti, così identificati, sono stati seguiti per un periodo pari ai primi 18 mesi dall'avvio della terapia, al fine di stimare il loro tasso di ospedalizzazione per pancreatite acuta. Gli eventuali cambiamenti nel rischio di insorgenza di pancreatite acuta durante la terapia con metimazolo sono stati valutati stratificando le analisi per trimestre di osservazione. La popolazione generale della Regione Piemonte è stata utilizzata come gruppo di confronto.

Il rapporto dei tassi nei due gruppi, con relativo intervallo di confidenza al 95% [IC95%], è stato stimato tramite regressione di Poisson, aggiustando le stime per età e sesso. In seguito, è stato calcolato il rischio assoluto di pancreatite acuta tra gli utilizzatori di metimazolo durante i primi 18 mesi di trattamento.

Durante il periodo in studio, sono stati identificati 23.087 nuovi utilizzatori di metimazolo. Tra di essi sono stati osservati 61 ricoveri nell'arco dei 18 mesi di osservazione, di cui 13 durante il primo trimestre [10]. Il tasso grezzo di incidenza tra gli utilizzatori del farmaco durante il primo trimestre è stato di 270 casi per 100.000 anni-persona [IC95% 170-428], mentre nella popolazione generale era di 60 casi per 100.000 anni-persona [IC95% 59-61]. Un significativo incremento del rischio di episodi di pancreatite acuta negli utilizzatori di metimazolo era evidente durante i primi tre trimestri dall'inizio della terapia, per poi decrescere e tornare a valori non più statisticamente significativi nel resto del periodo di osservazione (**Figura 1**).

In termini assoluti, il rischio di pancreatite acuta durante i primi 18 mesi dall'inizio della terapia è risultato essere compreso tra lo 0,02% e lo 0,39% nelle diverse fasce di età (**Tabella 1**).

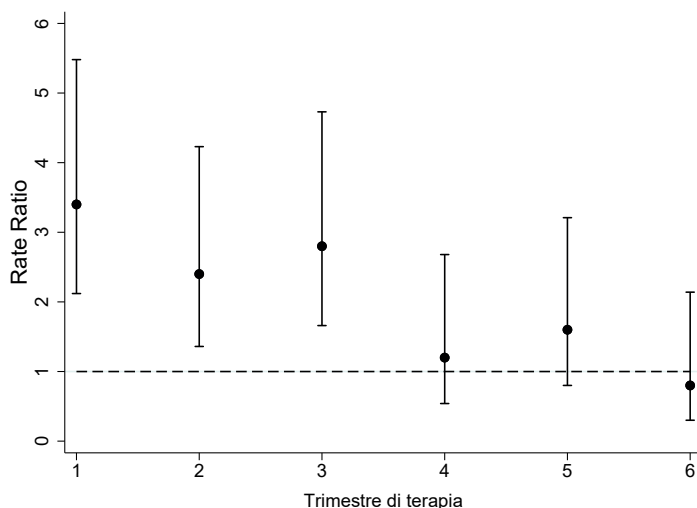
Tabella 1

Rischio assoluto di pancreatite acuta nei 18 mesi dopo l'inizio del trattamento con metimazolo

Età (anni)	Uomini	Donne
18-39	0,02%	0,05%
40-59	0,09%	0,08%
60-79	0,16%	0,17%
> 80	0,37%	0,39%

Figura 1

Rischio di pancreatite acuta in pazienti in terapia con metimazolo confrontato con la popolazione generale - Risultati stratificati per tempo dall'inizio del trattamento



RISPOSTA ALLA DOMANDA

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio di pancreatite acuta tra gli utilizzatori di metimazolo. Tale rischio sembra tuttavia essere limitato ai primi tre trimestri di trattamento, tornando in seguito simile a quello della popolazione generale. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno di pancreatite acuta appare molto bassa; si attesta, di fatto, a percentuali inferiori all'1% in tutte le classi di età. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va comunque tenuta in considerazione dal medico prescrittore all'inizio della terapia, valutando in maniera opportuna rischi e benefici, anche alla luce di precedenti patologie del paziente. Studi epidemiologici di grandi dimensioni saranno utili per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti.

Riferimenti bibliografici

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26: 1343–1421
2. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, Endo Y, Ozawa Y. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1999; 51: 667–670

3. Yang M, Qu H, Deng H-C. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. *Thyroid* 2012; 22: 94–96
4. Abraham A, Raghavan P, Patel R, Rajan D, Singh J, Mustacchia P. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. *Case Rep. Gastroenterol.* 2012; 6: 223–231
5. Jung JH, Hahm JR, Jung J, Kim SK, Kim S, Kim KY, Kim BR, Kim HJ, Jeong YY, Kim SJ. Acute pancreatitis induced by methimazole treatment in a 51-year-old Korean man: a case report. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29: 1170–1173
6. Agito K, Manni A. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with subclinical hyperthyroidism. *J. Investig. Med. High Impact Case Reports.* 2015; 1–4
7. Kikuchi I, Miyata N, Yoshimura Y, Miyamoto K, Tachikawa N. Methimazole-induced acute pancreatitis: a case report. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018; 12: 239–242
8. Su DW, Zou DJ. One case of methimazole induced pancreatitis. *Chin J Clin Pract.* 2008; 24: 2915
9. Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, Folkestad L, Bonnema SJ, Hallas J, Hegedüs L. Methimazole and risk of acute pancreatitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(3): 187-189
10. Pecere A, Caputo M, Sarro A, Ucciero A, Zibetti A, Aimaretti G, Marzullo P, Barone-Adesi F. Methimazole Treatment and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):dgaa544.