

### METIMAZOLO E PANCREATITE ACUTA

**Coordinatori**  
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Recentemente è stato pubblicato su Farmacovigilanza (organo della SIF - Società Italiana di Farmacologia) il caso di una paziente che dopo circa 12 giorni dall'inizio dell'assunzione di metimazolo per il trattamento del m. di Graves, aveva sviluppato febbre, dolore addominale e diarrea (1). Nel sospetto di diverticolite veniva sottoposta a TC dell'addome, che, invece, documentava un quadro di pancreatite (supportato anche dalla valutazione laboratoristica di amilasemia e lipasemia). In letteratura erano già stati riportati casi di pancreatite associata al trattamento con metimazolo (2-5). Veniva pertanto interrotta l'assunzione del farmaco con risoluzione di febbre e dolori addominali nell'arco di pochi giorni, mentre ci vollero più giorni prima della normalizzazione degli enzimi pancreatici.

Tra gli eventi che normalmente temiamo durante il trattamento del Graves con metimazolo, la nostra attenzione è generalmente concentrata sul rischio di eruzione cutanea, alterazione dei parametri di funzionalità epatica ed agranulocitosi (eventi che spesso si manifestano nelle prime settimane/mesi di trattamento).

Dal 2019 l'EMA (6,7) ha disposto che venissero aggiornati il paragrafo 4.3 (controindicazioni) e 4.4 (avvertenze speciali e precauzioni d'impiego): il tapazole non può essere somministrato in "pazienti con anamnesi di pancreatite acuta a seguito di somministrazione di metimazolo o del suo pro-farmaco carbimazolo"; "... Successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di pancreatite acuta in pazienti trattati con metimazolo o con il suo pro-farmaco carbimazolo. In caso di pancreatite acuta, metimazolo deve essere interrotto immediatamente. ... La riesposizione può comportare la recidiva della pancreatite acuta, con un tempo d'insorgenza ridotto." (8,9).

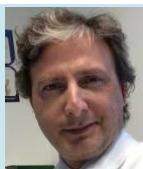
Attualmente (giorno 17/7/2022), interrogando il *database* EudraVigilance (10), la banca dati europea in cui dal 2001 convergono le informazioni raccolte da tutte le agenzie nazionali per la farmaco-vigilanza, sono segnalati 17 casi di pancreatite.

Dopo la decisione di aggiornare il RCP del tapazole, due studi retrospettivi sui ricoveri per pancreatite acuta, condotti uno in Italia su una coorte di 23 087 (11) e uno in Danimarca su una coorte di 119 697 pazienti (12), hanno confermato il ruolo del metimazolo quale potenziale induttore di pancreatite acuta. Nello studio danese i pazienti in trattamento con metimazolo presentavano un *Odd Ratio* per pancreatite di 1.56. Nello studio italiano il rischio era incrementato nei primi 3 trimestri di trattamento e correlava con l'età (sebbene rimanesse, in termini di rischio assoluto, < 1%). Nello studio danese veniva esplorato anche l'eventuale ruolo del propiltiouracile nella genesi della pancreatite acuta, senza rilevare alcuna correlazione.

Il meccanismo patogenetico attraverso il quale il metimazolo induce la pancreatite acuta non è attualmente compreso. Dati preliminari nella popolazione giapponese hanno permesso di ipotizzare un ruolo di eventuali alplotipi HLA predisponenti (13), oppure altri meccanismi immuno-mediati.

#### Bibliografia

1. Russo A. Pancreatite associata a metimazolo. Farmacovigilanza [13/7/2022](#).
2. Taguchi M, Yokota M, Koyano H, et al. Acute pancreatitis and parotitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf) [1999, 51: 667-70](#).
3. Yang M, Qu H, Deng HC. Acute pancreatitis induced by methimazole in a patient with Graves' disease. Thyroid [2012, 22: 94-6](#).
4. Abraham A, Raghavan P, Patel R, et al. Acute pancreatitis induced by methimazole therapy. Case Rep Gastroenterol [2012, 6: 223-31](#).
5. 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](#).
6. EMA. PRAC recommendations on signals. [EMA/PRAC/826440/201 \(pag 7\)](#).



#### Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) ([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))  
 Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco,  
 Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora

7. AIFA. Medicinali a base di carbimazolo o tiamazolo (sinonimo: metimazolo): (1) rischio di pancreatite acuta e (2) avvertenza rafforzata sulla contraccezione. [16/1/2019](#).
8. AIFA. [RCP Tapazole](#).
9. Pirali B. Avvertenze AIFA su metimazolo e carbimazolo. Breaking News [2/2019](#).
- 10.EMA. Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci. [Accesso online](#) alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati.
- 11.Pecere A, Caputo M, Sarro A, et al. Methimazole treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based cohort study. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: e4527-30](#).
- 12.Brix TH, Lund LC, Henriksen DP, et al. Methimazole and risk of acute pancreatitis. Lancet Diabetes Endocrinol [2020, 8: 187-9](#).
- 13.Yoshimura Y, Tatsushima K, Goshima Y, et al. A case of methimazole-induced acute pancreatitis with an HLA allele causing antithyroid drug-induced agranulocytosis. J Endocr Soc [2022, 6: bvac038](#).