



Società Italiana di Endocrinologia

www.societaitalianadiendocrinologia.it

Società Italiana di Endocrinologia

Commissione Farmaci

Coordinatore: Franco Grimaldi

Giancarlo Balercia, Giorgio Borretta, Silvia Grottoli, Davide Lauro, Roberto Maggi, Salvatore Sciacchitano

News - 2/2009

“WARNING SULLA EPATOTOSSICITA’ DEL PROPILTIOURACILE”

A seguito della News n. 1/2009 inviata dalla Commissione Farmaci che informava i soci SIE sull’epatotossicità del Propiltiouracile (PTU) nei bambini affetti da Morbo di Basedow, nota pubblicata sia sul *New England Journal of Medicine* del 9 aprile 2009 con un articolo di Rivkees e Mattison che dall’Endocrine Society del 13 aprile 2009, si riferisce quanto segue:

Il 18 aprile 2009 la *Food and Drug Administration (FDA)* e l’*American Thyroid Association (ATA)* hanno organizzato un “public workshop” con lo scopo di dibattere sull’epatotossicità da PTU, sia nei soggetti in età adulta, che in quelli in età pediatrica. Con la comunicazione del 13 giugno 2009, la FDA ha reso noti i dati conseguiti dal sistema di monitoraggio sulle reazioni avverse ai farmaci, dalla quale emerge che la somministrazione del PTU espone il paziente adulto ad un rischio di epatossicità grave maggiore di quello derivante dall’uso del metamercaptoimidazolo (MMI). L’FDA ha individuato un totale di 32 reazioni avverse maggiori da PTU, rispetto alle 5 riportate con MMI.

	Reazioni avverse maggiori	Età Adulta	Decessi	Trapianto di fegato
PTU	32	22	12	5
MMI	5	5	3	--

From: DG Alert FDA: *Propylthiouracil Increases Risk of Serious Liver Injury, Death*

A tale riguardo era già stato riportato come la necrosi epatica acuta da farmaci rappresentasse, negli USA, il 15% delle indicazioni ad un trapianto di fegato in una popolazione di età media di circa 33 anni (*Russo MW et al. Liver Transplantation 10(8):1018-1023, 2004*).

Il PTU, in questo gruppo di pazienti, era il terzo farmaco, in ordine di frequenza (9,5%), a causare insufficienza epatica acuta ed a motivare l’intervento di trapianto epatico.



Società Italiana di Endocrinologia

www.societaitalianadiendocrinologia.it

Drugs only APAP	Age, Years (Range)	Female (%)	Adults (%)	Odds Ratio [95% CI]
Acetaminophen (APAP) (n= 124)	32 (3-63)	96 (77)	109 (88)	--

Drugs other than APAP (n=137)	Age, Years (Range)	Female (%)	Adults (%)	Odds Ratio [95% CI]
Isoniazid (n=24 – 17.5%)	39 (6-69)	16 (67)	--	4.2 [1.4 – 12.7]
Propylthiouracil (n= 13 – 9.5%)	28 (4-69)	9 (69)	9 (69)	3.7 [1.0 – 13.6]
Phenytoin (n= 10 - 7.3%)	28 (20-46)	8 (80)	--	15.1 [3.3 – ∞]

Modified from: *Russo MW et al. Liver Transplantation 10(8):1018-1023, 2004*

Sulla base di tali osservazioni, la FDA suggerisce di valutare attentamente l'indicazione al trattamento con PTU, oltre che nei bambini, anche nei pazienti adulti affetti da Morbo di Basedow, eseguendo un monitoraggio di quelli trattati, in modo particolare durante i primi 6 mesi di terapia attribuendo molta attenzione a tutti i sintomi di un eventuale danno epatico, in modo particolare a: astenia, affaticabilità, debolezza, dolori addominali, inappetenza, prurito, subittero sclerale e cutaneo.

Nel Meeting congiunto tra FDA e ATA è stato stabilito che l'FDA proseguirà a monitorare gli effetti avversi del PTU mentre l'ATA provvederà a modificare le linee guida sul trattamento del Morbo di Graves, inserendo il dato concernente il rischio di danno epatico grave, in seguito a somministrazione del PTU anche nei soggetti adulti.

Questa incognita deve essere attentamente esaminata nell'eventualità in cui il PTU rappresenti un farmaco di prima scelta, come ad esempio nelle donne in gravidanza, dove il PTU viene generalmente preferito al MMI, o nei casi in cui il paziente abbia manifestato intolleranza od allergia ad un precedente trattamento con MMI.

(by S.S.)