- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Mon, 07 Jul 2025, 00:53:41

# Nota di commento alla segnalazione di possibile epatotossicità indotta da dronedarone

a cura di Maria Grazia Bongiorni[1] e Antonio Raviele[2]

*[1]Direttore U.O. di Malattie Cardiovascolari II, AOUP, Pisa e Presidente Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione*
*[2]Direttore Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale dell'Angelo, Mestre (VE) e Past-President Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione*

Il dronedarone è un nuovo farmaco antiaritmico derivato dall'amiodarone, da cui differisce fondamentalmente per l'assenza di iodio, che è stato recentemente introdotto in commercio per la profilassi delle recidive aritmiche in pazienti con fibrillazione atriale parossistica/persistente. Il farmaco ha superato un lungo iter di valutazione preclinica durato anni durante il quale è stato testato in numerosi trial randomizzati e controllati che complessivamente hanno riguardato oltre 7200 pazienti (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ATHENA, ANDROMEDA, ERATO DIONYSOS). I risultati di questi trial hanno dimostrato in maniera inequivocabile che il dronedarone è più efficace del placebo nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale e che questo effetto si traduce in una riduzione significativa del tasso di ospedalizzazione, della mortalità cardiovascolare e dell'incidenza di ictus cerebrale. Inoltre, il profilo di sicurezza del farmaco è risultato elevato, simile a quello del placebo e decisamente migliore di quello del progenitore amiodarone. In particolare, l'incidenza di eventi avversi o tossici gravi tali da indurre la sospensione del farmaco si è verificata in una percentuale significativamente più bassa nei pazienti trattati con dronedarone rispetto a quelli trattati con amiodarone (5.2 vs 11% nello studio DIONYSOS).

Questi dati hanno portato all'approvazione del prodotto da parte degli enti regolatori preposti (FDA negli Stati Uniti, EMA in Europa, AIFA in Italia) e alla sua commercializzazione in diversi paesi. Inoltre, sulla base dei risultati ottenuti negli studi registrativi, il dronedarone è stato considerato un farmaco di prima scelta nelle nuove linee guida americane, europee ed italiane (ACC/AHA, ESC, AIAC)[1-3] sul trattamento della fibrillazione atriale in tutte le situazioni cliniche, eccezion fatta per i pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III o IV) e/o recente instabilizzazione emodinamica.

In questi giorni i medici italiani si sono visti recapitare una "Dear Doctor Letter", inviata in accordo con l'AIFA e su sollecitazione dell'EMA, nella quale si dà comunicazione di alcuni casi di epatotossicità osservati dopo l'introduzione del dronedarone in commercio, compresi 2 casi di insufficienza epatica acuta insorti 4.5 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento e che hanno richiesto trapianto del fegato. Per tale motivo, anche se non è stata provata alcuna relazione certa di causa-effetto tra somministrazione del farmaco e sviluppo di epatotossicità, a scopo precauzionale si è deciso di aggiungere alcune raccomandazioni specifiche nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" del Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Vogliamo, con questo documento, sottolineare e condividere le raccomandazioni che vengono suggerite: 1) una valutazione basale degli indici di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con dronedarone e poi ogni mese per i primi 6 mesi, al nono, al dodicesimo mese e successivamente su base periodica; 2) interruzione del trattamento in caso di riscontro, in due determinazioni a distanza di pochi giorni, di incremento del valore di alanina aminotransferasi (ALT) più di 3 volte il limite superiore del valore normale; 3) consulto medico immediato in caso di comparsa di segni o sintomi di lesione epatica, quali dolore addominale, anoressia, nausea, vomito, febbre, stanchezza, malessere, prurito, ittero ed urine scure.

Ovviamente una tale segnalazione di evento avverso durante la fase di sorveglianza post-marketing di un farmaco recentemente approvato ed immesso in commercio può creare sconcerto e perplessità nella classe medica e tra i pazienti e può portare emotivamente ed ingiustificatamente a sottoutilizzare un prodotto potenzialmente utile. Personalmente, come esperti del settore, crediamo che un tale errore debba essere evitato. È giusto prendere atto di una segnalazione di possibile danno epatocellulare da impiego di dronedarone e monitorare strettamente la funzionalità epatica in soggetti trattati in modo da stabilire la reale incidenza del fenomeno ed i possibili fattori causali, ma al

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Mon, 07 Jul 2025, 00:53:41

tempo stesso occorre rassicurare gli operatori sanitari ed i pazienti sul rischio contenuto che tale evento si sviluppi.

Nei trial di valutazione pre-registrativi, in cui sono stati studiati 7200 pazienti seguiti per un periodo medio di 12 mesi, un aumento di ALT >3 volte il limite superiore del valore normale si è verificato nel 2.5% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 2.0% dei pazienti trattati con placebo (differenza non significativa). Inoltre, eventi avversi epatici che hanno richiesto sospensione della terapia sono stati riportati nello 0.3% e 0.2% dei casi rispettivamente (differenza non significativa). Questi dati testimoniano un'incidenza bassa di epatotossicità da dronedarone. A conferma di ciò c'è la constatazione che, dal momento del suo lancio ad oggi, approssimativamente 200 000 pazienti hanno assunto dronedarone in tutto il mondo e che il numero di segnalazioni di danno epatico severo è tutto sommato limitato. D'altro canto è noto che numerosi altri farmaci cardiovascolari, tra cui lo stesso amiodarone, le statine, gli ACE-inibitori, il clopidogrel e l'amlodipina, possono creare danno epatico e nonostante questo continuano ad essere impiegati ampiamente, anche se con le dovute precauzioni, nella pratica clinica.

Pensiamo, pertanto, che in questa fase sia indispensabile dare un'adeguata informazione e mettere in atto tutte le misure per raccogliere maggiori dati su una possibile epatotossicità da dronedarone. Al contempo, però, riteniamo ingiustificato un allarmismo eccessivo e consideriamo corretto mettere in guardia gli operatori sanitari e i pazienti dal pericolo di "abbandono" o scarso impiego di un farmaco quale il dronedarone che, in virtù di un favorevole rapporto rischio/beneficio, è stato indicato come farmaco di prima scelta in tutte le più recenti linee guida delle Società Scientifiche sul trattamento della fibrillazione atriale (ACC/AHA, ESC, AIAC)[1-3].

## BIBLIOGRAFIA


1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2011;57:e101-e198.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
3. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. G Ital Cardiol 2011;12(1 Suppl 1):7-69.