

DRONEDARONE (MULTAQ CPR 400 MG) E TIROIDE

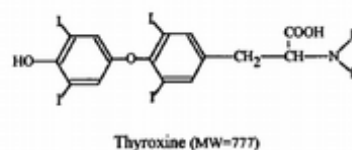
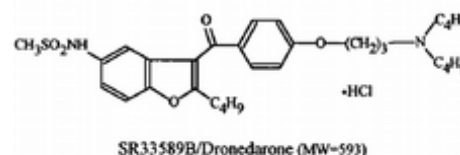
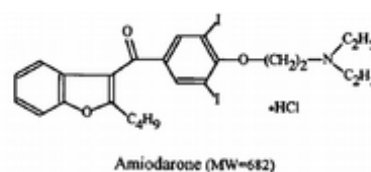
Il **dronedarone** è indicato nei pazienti adulti, clinicamente stabili, con anamnesi di fibrillazione atriale (FA) oppure con FA permanente in corso, per prevenire una recidiva di FA o per diminuire la frequenza ventricolare.

È un analogo dell'amiodarone, in commercio da Settembre 2009, per la terapia della fibrillazione atriale (FA) e nella prevenzione delle recidive, oltre che nella riduzione della frequenza ventricolare.

L'amiodarone rappresenta attualmente il farmaco più efficace per il trattamento della FA, ma provoca numerosi effetti indesiderati.

Il dronedarone è chimicamente simile all'amiodarone, ma non contiene iodio ed è meno liposolubile grazie all'aggiunta di un gruppo sulfonamidico che ne ha diminuito il volume di distribuzione e l'emivita.

L'obiettivo di queste modificazioni strutturali è stato quello di evitare gli eventi avversi dell'amiodarone sulla funzione tiroidea e ridurre la neurotossicità. Come l'amiodarone, il **dronedarone** blocca i canali del potassio (prolungando il potenziale d'azione cardiaco e i periodi refrattari), del sodio e del calcio e possiede anche un'attività alfa-bloccante e beta-bloccante.



STRUTTURE MOLECOLARI DELL'AMIODARONE, DEL DRONEDARONE E DELLA TIROXINA

L'aggiunta del gruppo metansulfonamidico ha ridotto la lipofilia del dronedarone, accorciandone l'emivita plasmatica e riducendone la tendenza ad accumularsi nei tessuti; questa caratteristica ridurrebbe il rischio di tossicità d'organo. La rimozione degli atomi di iodio abolisce di fatto l'interferenza sulla funzione tiroidea.

Somministrato per via orale dopo i pasti, il dronedarone viene ben assorbito, ma presenta una ridotta biodisponibilità (15%) a causa del metabolismo di primo passaggio epatico. L'assunzione a stomaco pieno ne aumenta la biodisponibilità. I livelli plasmatici massimi del farmaco e del suo principale metabolita attivo sono raggiunti entro 3-6 ore; con la doppia somministrazione quotidiana lo steady state si raggiunge entro 4-8 giorni. *Il dronedarone viene metabolizzato a livello epatico, soprattutto dal CYP3A4, ed eliminato prevalentemente con le feci e in minima parte con le urine.* **L'emivita del dronedarone è di circa 25-30 ore.**

Nei pazienti con FA, il trattamento mira a prevenire gli eventi tromboembolici, ridurre i sintomi e impedire l'aggravamento di eventuali cardiopatie sottostanti. Questi obiettivi vengono raggiunti da una parte rallentando la frequenza cardiaca (*e iniziando un anticoagulante orale*), dall'altra ripristinando e mantenendo il ritmo sinusale.

L'antiaritmico di prima scelta per mantenere, il ritmo sinusale, una volta ripristinato, è un beta-bloccante (che ha il vantaggio di rallentare la frequenza cardiaca in caso di ricomparsa della FA).

L'amiodarone è l'antiaritmico più efficace, ma può causare tossicità polmonare (*comprese fibrosi e polmonite*), ipotiroidismo e ipertiroidismo, microdepositi corneali, effetti cutanei (*fototossicità, colorazione grigio ardesia della pelle*), neuropatia periferica, aumento delle transaminasi, ittero (*raramente epatopatie*): per lo sfavorevole rapporto beneficio/rischio viene riservato ai casi refrattari.

Per diminuire la frequenza ventricolare, in prima linea si utilizzano i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti come diltiazem e verapamile. La digossina rappresenta una seconda linea, l'amiodarone l'ultima opzione terapeutica.

La storia del dronedarone, in sintonia con i nomi della mitologia greca attribuiti agli studi che lo hanno coinvolto, è una vera e propria "odissea". L'originaria richiesta di registrazione, alla FDA prima e all'EMA poi, risale al 2005-2006 sulla base di 3 studi controllati con placebo che avevano valutato l'efficacia del farmaco nel prevenire le recidive di FA (**EURIDIS e ADONIS**)³ e nel diminuire la frequenza ventricolare (**ERATO**). Poiché questi studi non erano stati in grado di provare in modo convincente la potenziale utilità clinica del farmaco, la ditta produttrice ha condotto uno studio (**ANDROMEDA**) in pazienti senza aritmia ma con insufficienza cardiaca, interrotto prematuramente per l'eccesso di mortalità nel braccio dronedarone⁵. I seri

dubbi sulla sicurezza del dronedarone hanno spinto entrambe le agenzie a negarne l'autorizzazione al commercio. La ditta ha così condotto un altro studio verso placebo (l'**ATHENA**) in pazienti senza insufficienza cardiaca o con insufficienza meno grave rispetto allo studio precedente. Su richiesta esplicita dell'EMA, la ditta ha infine realizzato uno studio "testa a testa" con l'amiodarone (**DIONYSOS**)⁷.

I due studi **EURIDIS** e **ADONIS**, dall'identico disegno sperimentale, hanno incluso complessivamente 1.237 pazienti che presentavano un episodio pregresso di FA nei 3 mesi precedenti e che erano in ritmo sinusale da almeno 1 ora al momento dell'arruolamento. Sono stati esclusi i pazienti con FA permanente o con insufficienza cardiaca. Il tempo mediano alla 1^a recidiva di FA (*end point primario*) è risultato significativamente più lungo con dronedarone (*116 giorni vs 53 con placebo*)³. Il tasso di recidiva a 12 mesi è stato 64% vs 75%.

Nello studio **ERATO**, 174 nei pazienti con FA sintomatica permanente sono stati trattati con dronedarone o con placebo, in aggiunta alla terapia tradizionale. Dopo 14 giorni, il dronedarone ha ridotto la frequenza ventricolare media a riposo rispetto al placebo di circa 12 battiti/minuto; una riduzione analoga si è mantenuta per i 6 mesi di durata dello studio⁴.

Lo studio **ANDROMEDA** era pianificato per includere 1.000 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco sintomatico (classe NYHA III e IV) ospedalizzati di recente per aggravamento dello scompenso e aveva come obiettivo primario la mortalità totale o l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Lo studio è stato sospeso dopo l'arruolamento di 627 pazienti e un tempo mediano di 2 mesi per l'aumento di mortalità registrato nel gruppo dronedarone (8,1%, 25/310) rispetto al placebo (3,8%, 12/317) emerso in una analisi ad interim⁵.

Nello studio **ATHENA** sono stati arruolati 4.628 pazienti con un episodio di FA parossistica o persistente o di flutter atriale negli ultimi 6 mesi con almeno un altro fattore di rischio: età 70 anni, ipertensione, diabete, storia di ictus, TIA o embolia sistemica, diametro atriale sinistro 50 mm, frazione di eiezione sinistra 40%⁶. I criteri di esclusione prevedevano la FA permanente e lo scompenso cardiaco grave (classe NYHA IV). L'end point primario composito comprendeva la prima ospedalizzazione per causa cardiovascolare o la mortalità totale. Al momento della randomizzazione l'86% era iperteso, il 4% presentava una insufficienza cardiaca classe NYHA III. Dopo un follow up medio di 21 mesi, nei pazienti trattati con dronedarone l'end point composito è stato più basso rispetto a quelli trattati con placebo (32% vs 39%); stante l'analoga nel tasso di mortalità totale (5% vs 6%), la differenza statisticamente significativa era da imputare alla minore ospedalizzazione per eventi CV (29% vs 37%).

Nello studio in doppio cieco **DIONYSOS**, 504 pazienti (*età media 64 anni*) con FA persistente (*da almeno 72 ore*) in trattamento con anticoagulanti e con indicazione alla cardioversione e alla terapia antiaritmica sono stati randomizzati a dronedarone (400 mg 2 volte/die) o ad amiodarone (600 mg/die per 28 giorni, poi 200 mg/die) per almeno 6 mesi⁷. Il principale criterio di valutazione era un end point composito definito come prima recidiva di FA o sospensione prematura del farmaco per intolleranza o inefficacia. Dopo 12 mesi, l'incidenza dell'end point primario di efficacia è risultata significativamente a favore dell'amiodarone (59% vs 75%), soprattutto in virtù della minore ricorrenza di FA (42% vs 63,5%).

EFFETTI COLLATERALI Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'impiego del dronedarone sono stati *diarrea, nausea e vomito, dolori addominali, rash, prurito, astenia, stanchezza*.

Nello studio di confronto con l'amiodarone, la valutazione della sicurezza riguardava la comparsa del primo evento specifico a livello tiroideo, epatico, polmonare, neurologico, cutaneo, oculare, gastrointestinale oppure la sospensione del farmaco in seguito alla comparsa di qualsiasi effetto indesiderato. Nel *gruppo dronedarone* si è osservata una frequenza più bassa dell'end point di sicurezza (39% vs 44%), dovuta principalmente al minor numero di eventi tiroidei (3 casi di ipotiroidismo contro 20) e neurologici (3 casi contro 24). Nei pazienti trattati con dronedarone sono risultati meno frequenti anche i casi di ipertensione e di prolungamento del QT. Il dronedarone si è invece associato ad una maggiore incidenza di effetti indesiderati gastrointestinali, in particolare diarrea (12,9% vs 5,1%). La sospensione prematura del trattamento per intolleranza è stata più bassa con dronedarone (10% vs 13%), mentre l'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile (13,7% vs 14,5%). Non è stato riportato nessun caso di fibrosi polmonare, ma lo studio era troppo breve per fornire informazioni su questo rischio. Non sono emerse differenze nell'aumento della creatinemia e delle concentrazioni di digossina (*nei pazienti in trattamento concomitante*). L'analisi dei dati riguardanti l'INR ha indicato una percentuale più alta di pazienti con aumenti significativi nel gruppo amiodarone. Una revisione di 4 studi clinici verso placebo dei due

antiaritmici e dello studio di confronto diretto ha stimato che ogni 1.000 pazienti trattati con dronedarone anziché con amiodarone si attendono 62 eventi avversi in meno richiedenti la sospensione del farmaco.

CONTROINDICAZIONI Il dronedarone è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV e non è raccomandato in pazienti asintomatici con frazione di eiezione sinistra <35%². Non va impiegato inoltre nei pazienti con blocco atrio-ventricolare di II o III grado o con malattia del nodo del seno (a meno che non venga associato con un pacemaker) e in pazienti con bradicardia (< 50 battiti/minuto).

INTERAZIONI Come l'amiodarone, il dronedarone viene metabolizzato soprattutto dal CYP3A4, pertanto l'uso concomitante di forti inibitori (come il ketoconazolo o la claritromicina) e induttori enzimatici (come la rifampicina, la carbamazepina e la fenitoina) può aumentare o ridurre significativamente i livelli ematici e conseguentemente la tossicità e l'efficacia del farmaco.

POSOLOGIA 400 mg due volte al giorno (durante colazione e cena).

COSTI Il trattamento con dronedarone ha un costo annuo 15 volte superiore a quello del suo comparator diretto amiodarone e molto più alto rispetto a quello degli altri antiaritmici.

Farmaco	Dose	Costo annuo in €
<i>Dronedarone (Multaq)</i>	<i>400 mg 2 volte al giorno</i>	<i>1.218</i>
<i>Amiodarone (generico)</i>	<i>600 mg la 1^a settimana, 400 mg la 2^a settimana, poi 200 mg al giorno</i>	<i>83</i>
<i>Sotalolo (generico)</i>	<i>80-320 mg 2 volte al giorno</i>	<i>68-272</i>
<i>Propafenone (generico)</i>	<i>300 mg 2-3 volte al giorno</i>	<i>174-261</i>
<i>Flecainide (generico)</i>	<i>50-150 mg 2 volte al giorno</i>	<i>109-326</i>

CONCLUSIONI

Il dronedarone è un nuovo antiaritmico strutturalmente simile all'amiodarone.

Nella prevenzione della fibrillazione atriale si è dimostrato nettamente meno efficace dell'amiodarone.

Gli effetti indesiderati non sono stati inferiori per gravità.

Molto temibile è l'epatotossicità potenziale del dronedarone.

L'unico reale vantaggio è rappresentato dai ridotti effetti sul metabolismo tiroideo.

L'amiodarone è più efficace, ha un profilo di sicurezza meglio documentato nei trattamenti di lunga durata e rimane preferibile, fatti salvi casi clinicamente manifesti di ipertiroidismo.

Mancano studi di confronto con i beta-bloccanti e i calcio antagonisti non diidropiridinici, i farmaci di prima scelta nei pazienti con fibrillazione atriale non permanente che richiedono un controllo della frequenza ventricolare. Uno studio di mortalità ha portato all'inserimento nella scheda tecnica della controindicazione nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA III e IV) o con importante disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <35%).

Le **recenti linee guida** raccomandano l'uso del dronedarone sia nel controllo della frequenza che nel controllo del ritmo dei pazienti con fibrillazione atriale non permanente. Le stesse linee guida sottolineano la minore efficacia di dronedarone, flecainide e propafenone rispetto all'amiodarone nel controllo del ritmo ma asseriscono anche che, proprio a causa del profilo tossico di quest'ultimo, l'amiodarone dovrebbe essere usato solo qualora gli altri agenti farmacologici abbiano fallito o siano controindicati.

Il dronedarone è inoltre consigliato in alcune sottopopolazioni, quali pazienti con angina stabile, insufficienza renale cronica, cardiopatia ipertensiva e scompenso cardiaco di classe NYHA I e II.

Controindicazioni attuali all'impiego di dronedarone sono fibrillazione atriale permanente, scompenso cardiaco cronico di classe NYHA III e IV e recente riacutizzazione di scompenso cardiaco.

Il 14 gennaio 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un "black box warning" riguardante casi rari, ma severi, di danno epatico correlati all'utilizzo di dronedarone, inclusi 2 casi di insufficienza

epatica acuta richiedenti il trapianto di fegato. Il trapianto di fegato è stato necessario a 4.5 e 6 mesi dall'inizio della terapia, ed entrambi i pazienti presentavano transaminasi basali nella norma. In Italia la prescrizione di dronedarone risulta subordinata alla compilazione di apposito piano terapeutico, nel quale va segnalata la motivazione per cui viene prescritto il farmaco come alternativa all'amiodarone e il motivo della non somministrazione dello stesso. In pratica, questo fatto rende il dronedarone una seconda scelta dell'amiodarone, utilizzabile solo qualora quest'ultimo non sia tollerato dal soggetto.

BIBLIOGRAFIA:

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Multaq. Procedure No. EMEA/H/C/001043, 16/12/2009, 46 pages.
2. Multaq. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
3. Singh BN et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357:987-99.
4. Davy JM et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156:527E1-527E9.
5. Kober L et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2678-87.
6. Hohnloser SH et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360:668-78.
7. Le Heuzey JY et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DYONISOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597-605.
8. Zimetbaum PJ. Dronedarone for atrial fibrillation. *An Odyssey*". *N Engl J Med* 2009; 360: 1811-3.
9. Piccini JP et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1089-95.
- 10) *G Ital Cardiol* 2012;13(5):326-333 Dr. F.Guerra *Cardiologia Ancona* (Il Pensiero Scientifico Editore)