



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Sede Consorzata: Università di Bologna

Dipartimento di Scienze del Farmaco

DOTTORATO DI RICERCA IN FARMACOLOGIA, TOSSICOLOGIA E TERAPIA
XXVII CICLO

**UTILIZZO DI DRONEDARONE, AMIODARONE E RISCHIO DI INSUFFICIENZA
RENALE ACUTA: UNO STUDIO DI COORTE SULLA POPOLAZIONE DI
LOMBARDIA ED EMILIA ROMAGNA**

Coordinatore : Ch.mo Prof. Pietro Giusti

Supervisore :Ch.mo Prof. Alberto Vaccheri

Dottorando : Dott.ssa Chiara Biagi

Indice

- **Introduzione.....5**
 - Farmacovigilanza.....5*
 - Dronedarone.....11*
 - Obiettivo.....16*

- **Materiali e metodi.....17**

- **Risultati.....21**

- **Discussione.....30**

- **Conclusioni.....40**

- **Bibliografia.....43**

Introduzione

Farmacovigilanza

La farmacovigilanza è l'insieme delle attività mirate al monitoraggio dei benefici e soprattutto dei rischi associati all'utilizzo dei farmaci attualmente in commercio. Alla base della farmacovigilanza c'è il sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse da farmaci (*Adverse Drug Reaction*, ADR). Questo sistema ci permette sia di valutare il rapporto rischio/beneficio dei farmaci presenti in commercio, sia di individuare eventuali reazioni avverse che si presentano nella fase *post-marketing*, cioè dopo l'immissione in commercio di un nuovo farmaco. [1] Tale sistema però può essere soggetto al fenomeno della sottosegnalazione, legata al fatto che presunte ADR non vengano segnalate, sia dai pazienti che dagli operatori sanitari. Il fenomeno, che rende più difficile l'individuazione di reazioni avverse gravi e rare, riduce anche la potenza del sistema.

Un farmaco ha come scopo principale quello di curare la malattia per il quale è stato prescritto, ma come tutte le sostanze dotate di attività terapeutica può anche indurre degli effetti avversi e indesiderati. Oltre alla sua efficacia è quindi opportuno che il farmaco in questione arrechi al paziente il minor danno possibile, quindi valutarne la sua sicurezza. Questi due parametri rientrano nel rapporto rischio/beneficio, che viene indagato in primo luogo durante la sperimentazione clinica pre-registrativa e successivamente dopo la sua commercializzazione. Prima della registrazione di un nuovo farmaco, esso deve essere sottoposto a verifiche e controlli, affinché il rapporto rischio/beneficio venga considerato favorevole: la sperimentazione inizia con le prove pre-cliniche sugli animali (studi *in vitro* e *in vivo*) che consentiranno poi di dare inizio alla sperimentazione clinica sull'uomo.

La sperimentazione clinica è suddivisa in tre fasi e ha l'obiettivo di dimostrare l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del nuovo farmaco. Questi studi vengono condotti solitamente su un numero limitato di pazienti sani e non (da 20-80 nella prima fase fino a 3000 nella terza fase) che partecipano volontariamente a queste fasi di ricerca. Gli studi ci permettono di stabilire, oltre a efficacia e tollerabilità del farmaco in esame, anche possibili interazioni tra il farmaco in studio e altri assunti in concomitanza, l'effetto del farmaco su altre condizioni patologiche che accompagnano la malattia di base, gli schemi di dosaggio che verranno poi usati una volta ottenuta l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), controindicazioni e precauzioni d'uso. [2] Queste sperimentazioni vengono condotte in aperto (quando sia il medico che il paziente sono a conoscenza del trattamento), in singolo cieco (quando solo uno dei due ne è a conoscenza), e in doppio cieco (quando sia il paziente che il medico non sono a conoscenza del farmaco somministrato) in modo da minimizzare possibili fattori di errore. Il processo di sviluppo di un farmaco però non è in grado di riprodurre le condizioni reali di utilizzo: questo è dovuto al ristretto numero di casi presi in esame, alla tipologia di individui selezionati, ai tempi brevi di trattamento e al maggior controllo dei pazienti nell'assunzione del farmaco. Reazioni avverse gravi e rare, che abbiano ad esempio un'incidenza inferiore a un caso su 1000, difficilmente verranno individuate. [3] Per realizzare degli studi che ci permettano di individuare questo tipo di ADR, sarebbe necessario prolungare i tempi della fase pre-registrativa e considerare un campione di soggetti molto più numeroso. Questo, ovviamente, non solo aumenterebbe il costo della ricerca, ma porterebbe anche un ritardo nella commercializzazione del farmaco, allungando i tempi di attesa per pazienti che ne potrebbero beneficiare. Gli studi clinici pre-registrativi vengono regolati da una serie di linee guida emanate dall'EMA per ciascuna categoria di farmaci, che si basano sullo studio della sicurezza, della qualità e dell'efficacia dei medicinali ad uso umano. [4]

In base alle considerazioni suesposte, quando un nuovo farmaco viene registrato e immesso in commercio, le conoscenze sul suo rapporto beneficio/rischio sono limitate. È quindi evidente che ci sia la necessità di monitorarlo anche durante la pratica medica quotidiana. La farmacovigilanza, identificata come la fase IV nel processo di sviluppo di un farmaco, si occupa proprio di questo. Essa infatti non ha solo il compito di individuare le reazioni avverse gravi, rare e inaspettate, ma anche quello di continuare a raccogliere informazioni sulla sua efficacia. Gli obiettivi generali della farmacovigilanza si rivolgono quindi a ridefinire l'efficacia e la tollerabilità del farmaco in esame, rivalutandone periodicamente il rapporto rischio/beneficio (man mano che si rendano disponibili nuove evidenze) e a valutare l'impatto che il nuovo farmaco ha sulla patologia per la quale è stato prescritto.

Per determinare la correlazione tra l'effetto osservato e il farmaco somministrato, la metodologia analitica si avvale di due tipi di studi: quello sperimentale e quello non sperimentale. Gli studi clinici sperimentali vengono solitamente definiti Studi Clinici controllati e randomizzati (RCT), mentre quelli non sperimentali vengono definiti osservazionali e non prevedono la randomizzazione dei pazienti, ma l'assegnazione della terapia tramite il giudizio del medico. È proprio il metodo osservazionale che ci permette di individuare un'eventuale reazione avversa causata dall'assunzione di un particolare farmaco. In questi studi, grazie alla raccolta di eventi classificati come reazioni avverse tramite la segnalazione spontanea, è possibile individuare nuove informazioni sulla sicurezza di un farmaco una volta che è stato introdotto in commercio. Vengono infatti identificate tutte quelle reazioni avverse rare o inattese a bassa incidenza, che spesso non si manifestano durante gli studi fatti in precedenza. Da qui partiranno poi studi analitici necessari per stabilire l'incidenza del fenomeno, l'esistenza o meno di un nesso di causalità e a identificare la popolazione a rischio. Gli studi sperimentali, al contrario, vengono

poco usati nell'ambito della farmacovigilanza, in quanto è inaccettabile, dal punto di vista etico, trattare un paziente con un farmaco al quale sembra essere associata una reazione avversa, per determinare in che modo questa reazione si manifesterà. I metodi non sperimentali in più fanno uso di due tipi di studi: quelli di coorte e quelli caso-controllo. Negli studi di coorte, i gruppi sono identificati come soggetti esposti ad un certo farmaco e soggetti esposti ad un farmaco di controllo o a nessun farmaco (placebo) e l'incidenza di reazioni avverse è valutata durante il trattamento (studio di tipo prospettico). In quelli caso-controllo invece viene esaminato un gruppo di individui che hanno manifestato una determinata ADR e confrontato con un gruppo che non l'ha manifestata: si valutano quindi i diversi fattori di rischio ai quali i due gruppi sono stati esposti. La ricerca dell'esposizione al farmaco viene fatta dopo la comparsa della reazione avversa (studio di tipo retrospettivo). Nonostante i diversi fattori di confondimento che possono alterare i risultati di uno studio non sperimentale, questi ultimi rimangono un'opzione molto valida per individuare nuove reazioni avverse ottenute in una condizione di utilizzo reale. [4-8]

È proprio grazie a uno studio di tipo osservazionale che è stato possibile valutare l'associazione tra insufficienza renale acuta e l'assunzione di dronedarone.

Dronedarone

Il dronedarone è un farmaco antiaritmico di classe III (secondo la classificazione di Vaughan-Williams), che viene usato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversioni in pazienti clinicamente stabili con fibrillazione atriale parossistica o persistente. [9] È un derivato benzofuranico dell'amiodarone, dal quale è stato eliminato il gruppo iodato e aggiunto un gruppo metil solfonico. Queste modifiche hanno portato a una riduzione della lipofilia del farmaco per diminuire l'accumulo a livello del tessuto adiposo e la comparsa di effetti collaterali. Il dronedarone, come gli altri antiaritmici di classe III, è un bloccante multicanale che agisce inibendo i canali del potassio e prolunga la durata del potenziale d'azione, ripristinando così il ritmo cardiaco. [10] Inoltre blocca anche i canali del sodio, i canali del calcio di tipo L e ha un effetto antiadrenergico.

È stato approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) a seguito dei risultati positivi ottenuti dallo studio ATHENA, nel marzo 2009, per il trattamento di alcune forme di fibrillazione atriale, in quanto, ripristinando il ritmo sinusale, si era osservata una riduzione dell'ospedalizzazione e della mortalità cardiovascolare. [11] Nella fase di studio clinico pre-registrativo si era evidenziata una maggiore sicurezza del dronedarone rispetto al suo precursore, l'amiodarone (noto per la tossicità polmonare, tiroidea, epatica, oculare e cutanea), ma una minore efficacia. [12]

Questi risultati sono stati ottenuti sulla base di 5 studi clinici in pazienti con fibrillazione e flutter atriale, di cui 4 studi controllati vs placebo e uno comparativo vs amiodarone. È poi stato fatto un ulteriore studio per verificarne l'efficacia e la sicurezza in pazienti

affetti da scompenso cardiaco. [13,14,15] Segue una sintesi delle evidenze cliniche pre-registrative del dronedarone:

- Studio ANDROMEDA (2008): studio randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, condotto in 627 pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio al fine di testare l'ipotesi di una riduzione di eventi quali ospedalizzazione e mortalità nel braccio in terapia con dronedarone. Lo studio però è stato interrotto precocemente per un eccesso di mortalità dovuta a cause cardiovascolari nei trattati con dronedarone (8,1%) rispetto al placebo (3,8%). Al contrario di quello che era stato ipotizzato, l'assunzione del dronedarone causava un aumento della mortalità o un peggioramento in pazienti con insufficienza cardiaca.
- Studio ATHENA (2009): studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, in pazienti con almeno un episodio di fibrillazione atriale parossistica o persistente che presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, ipertensione, età, evento cerebrovascolare pregresso. I pazienti che nelle 4 settimane precedenti erano stati trattati con amiodarone sono stati esclusi. L'esito primario, che ha valutato il rischio di ospedalizzazione per cause cardiovascolari o di mortalità per tutte le cause, si è verificato nel 31,9% dei trattati con dronedarone e nel 39,4% dei trattati con placebo. La mortalità per tutte le cause non è risultata significativamente diversa nei due gruppi (rispettivamente il 5% e 6%), mentre quella per cause cardiovascolari è risultata inferiore nei trattati con dronedarone (2,7% rispetto al 3,9% del placebo). Nel gruppo dei trattati è stato osservato un aumento della creatinina, un allungamento dell'intervallo QT e altri effetti collaterali come nausea, diarrea e rash cutanei. L'insorgenza di diversi effetti collaterali, nel 30% circa dei pazienti, ha portato a una interruzione del trattamento in questi soggetti nel corso

dello studio. L'uso del dronedarone è stato quindi associato a una riduzione delle morti per cause cardiovascolari e una riduzione dell'ospedalizzazione per fibrillazione atriale o sindromi coronariche rispetto al placebo.

- Studio DIONYSOS (2010): studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di confronto tra dronedarone e amiodarone, che ha arruolato 504 pazienti con fibrillazione atriale persistente di durata maggiore di 72 ore e la terapia aveva una durata di 6 mesi. L'esito primario (prima recidiva di fibrillazione atriale o sospensione prematura del trattamento per intolleranza o mancata efficacia in 12 mesi) si è verificato nel 75% dei pazienti nel braccio del dronedarone e del 59% in quello dell'amiodarone. La recidiva di fibrillazione atriale è stata del 63% per il dronedarone e del 42% per l'amiodarone, la sospensione per intolleranza è stata più frequente nei trattati con amiodarone e l'incidenza di eventi avversi è stata simile per entrambi i farmaci. Da questi dati è stato possibile concludere che il dronedarone è meno efficace dell'amiodarone in termini di ricorrenza di eventi di fibrillazione atriale, mentre risulta avere un miglior profilo di sicurezza, poiché gli eventi avversi si sono presentati maggiormente nel gruppo di trattati con amiodarone. In più questo studio ha permesso di valutare anche la tollerabilità considerando l'insorgenza di eventi a livello polmonare, oculare, neurologico e cutaneo: non ci sono state differenze significative tra i due gruppi di trattamento (13,7% nei trattati con dronedarone e 14,5% nei trattati con amiodarone).

Negli studi svolti prima dell'immissione in commercio non erano emersi particolari rischi di tossicità (polmonare, epatica, oculare, neurologica), e questo era risultato un dato positivo rispetto al profilo di sicurezza dell'amiodarone. A un anno dall'entrata in commercio sono stati però individuati alcuni casi di danno epatico, inclusi alcuni

casi di insufficienza epatica potenzialmente fatale, che hanno portato i soggetti coinvolti al trapianto di fegato, e alcuni casi di tossicità polmonare. [16] Nel luglio 2011, lo studio PALLAS [17] (condotto in pazienti con fibrillazione atriale permanente) era stato prematuramente interrotto a causa di un maggior numero di ADR cardiovascolari (infarto, insufficienza cardiaca e di morte per cause cardiovascolari) nei trattati con il dronedarone rispetto al placebo. Va rilevato che i soggetti trattati erano più anziani di quelli dei precedenti studi, assumevano anticoagulanti orali, digossina o altri farmaci e presentavano altre patologie, come insufficienza cardiaca congestizia. Nonostante questo, l'EMA ha deciso di riesaminare e rivalutare il rapporto rischio/beneficio e porre altre raccomandazioni di sicurezza e restrizioni d'uso. Il parere sul rapporto beneficio/rischio del farmaco rimaneva positivo, tuttavia il suo utilizzo veniva ristretto a una popolazione limitata di pazienti, ovvero in caso di fibrillazione atriale parossistica e persistente, cioè in pazienti nei quali si può ripristinare il ritmo cardiaco. Inoltre, l'EMA ha provveduto a inserire la controindicazione d'uso in pazienti con fibrillazione atriale permanente, insufficienza cardiaca, disfunzioni ventricolari, danno renale ed epatico.

Una successiva analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) italiana, ci ha permesso di individuare un segnale di disproporzionalità (ovvero un'associazione tra un farmaco e una ADR precedentemente non nota o poco documentata) riguardante casi di insufficienza renale acuta da dronedarone. [18] Infatti, al 31 dicembre 2011, nella RNF erano presenti 55 schede di segnalazione riguardanti il dronedarone, di cui 9 riguardavano ADR a livello renale: 4 casi erano di insufficienza renale acuta, 2 casi di insufficienza renale e 3 casi di incremento dei livelli di creatinina nel plasma. I pazienti (6 femmine e 3 maschi) avevano età compresa tra 61 e 84 anni e la reazione avversa era comparsa mediamente entro 13 giorni (da 6

giorni a 2 mesi) dall'inizio della terapia. Tutte le segnalazioni sono state fatte da medici specialisti e ospedalieri tra ottobre 2010 e dicembre 2011. Tranne che per un caso, tutte le segnalazioni avevano richiesto l'ospedalizzazione o il suo prolungamento, in 7 casi su 9 il dronedarone era l'unico farmaco sospetto e in 8 segnalazioni era riportato un miglioramento alla sospensione della terapia. Da evidenziare che i pazienti coinvolti erano anziani, con comorbidità, e sottoposti a trattamenti farmacologici multipli, condizioni quindi che di per sé potrebbero aver favorito l'insorgenza dell'insufficienza renale. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del medicinale a base di dronedarone viene riportato, sia in soggetti sani che in pazienti, un aumento dei livelli di creatinina sierica dopo somministrazione del farmaco. Questo aumento va in contro a plateau dopo circa 7 giorni dall'inizio della terapia, poiché è dovuto a una inibizione parziale del trasporto tubulare di creatinina, ma non necessariamente a un declino delle funzioni renali. [19, 20]

Tutte queste informazioni, sebbene provenienti dalla segnalazione spontanea, portano a considerare non completamente definito il profilo di sicurezza del dronedarone. Da questi risultati inoltre è emerso un importante segnale di allarme su un'eventuale tossicità renale del farmaco meritevole di ulteriori approfondimenti.

Obiettivo

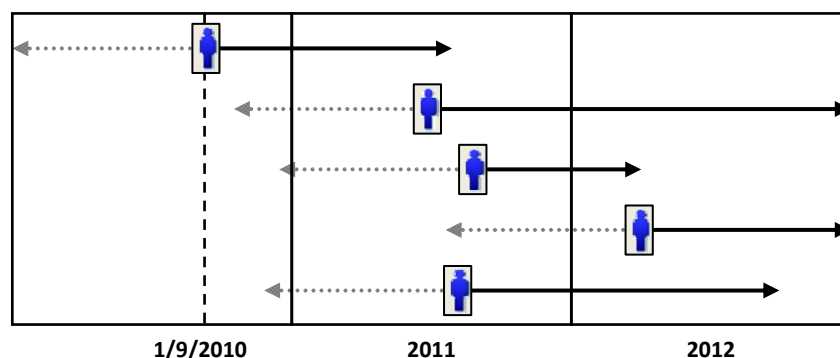
L'obiettivo della presente tesi ha riguardato la valutazione comparativa del rischio di ospedalizzazione per insufficienza renale in pazienti trattati con dronedarone, rispetto a pazienti in terapia con amiodarone, al fine di confermare o confutare il segnale di allarme emerso precedentemente dalla segnalazione spontanea. L'indagine farmacoepidemiologica di tipo osservazionale è stata condotta mediante il data-linkage dei dati di prescrizione farmaceutica con i dati di ricovero ospedaliero nel periodo 2011-2012 in Lombardia ed Emilia-Romagna.



Materiali e metodi



I dati ottenuti dalla RNF al 31 dicembre 2011 avevano mostrato alcuni casi di Insufficienza Renale Acuta (IRA) associata all'assunzione di dronedarone. Per confermare o meno tale segnale di sicurezza, si è progettato ed eseguito uno studio farmacoepidemiologico osservazionale comparativo, mediante l'utilizzo di database (DB) amministrativi sanitari, in particolare il DB dei ricoveri ospedalieri (Schede di dimissioni ospedaliere, SDO) nel periodo 2010-2012 e quello delle prescrizioni mediche territoriali (AFT) in regime di Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I database amministrativi si riferiscono alla popolazione cumulativa che ammonta circa a 15 milioni di abitanti residente in Lombardia ed Emilia-Romagna.

È stato condotto uno studio di coorte prospettico, e si è provveduto a confrontare l'incidenza di ricoveri per insufficienza renale acuta, o non specificata, in pazienti nuovi trattati con dronedarone (farmaco antiaritmico di seconda scelta) vs. pazienti nuovi trattati con amiodarone. I trattati prevalenti con entrambi i farmaci sono stati reclutati a partire dal 1 settembre 2010 (data di inizio reclutamento) fino al 31 dicembre 2012 (data di fine reclutamento). Sono stati quindi selezionati i trattati incidenti ("new user": prima prescrizione di amiodarone o dronedarone), escludendo quelli con una prescrizione di amiodarone o dronedarone negli 8 mesi precedenti (wash out) alla prima somministrazione (prescrizione indice). [Figura 1]

Figura 1



-  Trattato incidente con dronedarone
-  Trattato incidente con amiodarone

-  Periodo di *wash-out*: 8 mesi precedenti alla data indice per ogni paziente, tale periodo viene utilizzato per i) definire i trattati incidenti ii) valutare la presenza delle covariate necessarie a costruire il *propensity score*.
-  Periodo di *follow-up*: va dalla prescrizione indice fino al primo dei seguenti eventi: insufficienza renale acuta (ICD9-CM 584.X)/insufficienza renale, non specificata (ICD9-CM 586), morte per altra causa/emigrazione, fine del *follow-up* (31/12/2012).

I pazienti trattati con dronedarone, che in precedenza avevano ricevuto una prescrizione di amiodarone, sono stati esclusi dall'analisi principale (perché possibili portatori di fattori di confondimento, in quanto nuovi trattati con un farmaco, ma precedentemente trattati con un altro), ma sono stati descritti a parte. Inoltre sono stati esclusi tutti i pazienti per i quali mancavano informazioni sul sesso, sulla data di nascita, oppure quelli con sopravvivenza negativa (incompatibilità tra data di decesso e altre date (ricoveri, prescrizioni), dovuta a una scarsa qualità dei dati). È stato quindi condotto un *follow-up* dalla prescrizione indice fino al primo dei seguenti eventi: ricovero per IRA (fatale o non fatale), decessi per altre cause, emigrazione e fine del

follow-up (31/12/2012). Per rendere confrontabili tra loro i due gruppi di trattati in quanto a rischio di base, è stato stimato un *propensity score* (indice di propensione al trattamento) sulla base delle prescrizioni e dei ricoveri negli 8 mesi precedenti la prescrizione indice. Analizzando la letteratura, sono stati individuati tutti quei fattori che potevano generare un rischio di base per l'insorgenza di insufficienza renale, tra cui età, sesso, presenza di altre patologie (diabete, tumori), assunzione di altri farmaci (FANS, beta bloccanti, ACE inibitori/sartani, ASA, statine), ricoveri pregressi per altre patologie o cause (renali/urinarie, BPCO, coronopatie, scompenso cardiaco, cardiocirurgia), numero di prescrizioni (0-10, 11-20, 21-33, ≥ 34) e numero di ricoveri precedenti (0, 1, ≥ 2). Queste variabili sono poi state selezionate e utilizzate per costruire il *propensity score*. In questo modo è stato possibile appaiare a ogni trattato con dronedarone X trattati con amiodarone, sulla base di punteggi simili ottenuti attraverso il *propensity score*. Inizialmente l'appaiamento era di 1:1, visto il numero ridotto di dati provenienti dall'Emilia-Romagna rispetto a quelli della Lombardia, si è deciso poi di passare a un appaiamento 1:2 solo per l'Emilia-Romagna. Sebbene l'aumento dei controlli (trattati con amiodarone) per ogni caso (trattati con dronedarone) comporti un aumento della precisione dell'analisi (con conseguente restringimento dell'intervallo di confidenza) va tenuto presente che ciò potrebbe introdurre un bias in quanto i controlli successivi al primo potrebbero essere meno simili. Si è scelto perciò, in accordo con i suggerimenti di alcuni autori [21], di mantenere un appaiamento di 1:2, pur sapendo che questo avrebbe prodotto degli intervalli di confidenza che risultavano più larghi rispetto ad appaiamenti con più di 2 controlli.

I farmaci sono stati codificati secondo il sistema la classificazione internazionale Anatomica Terapeutica Chimica (ATC), amiodarone (C01BD01) e dronedarone (C01BD07). Le cause di ricovero sono state definite mediante l'uso dei codici diagnostici ICD (*International*

Classification of Diseases): ICD9-CM 584.X per l'insufficienza renale acuta e ICD9-CM 586 per l'insufficienza renale non specificata.

Nel corso dell'osservazione, ad alcuni pazienti per entrambi i gruppi è stato modificato il trattamento e sono quindi passati da un farmaco all'altro ("switcher"). Per affrontare questo problema sono stati presi in considerazione due tipi di approcci: l'analisi *intention-to-treat* (ITT) e l'analisi *as treated* (AT). L'analisi ITT prevede che ogni paziente venga classificato secondo il trattamento iniziale, anche se durante il follow-up è stato modificato. Mentre l'analisi AT prevede che ogni paziente venga seguito fino al primo *switch* che costituirà una censura, contribuendo comunque fino a quel momento al trattamento iniziale e senza che venga eliminato completamente dall'analisi. Nel nostro caso, l'analisi è stata condotta secondo la modalità ITT. È stato possibile procedere con questo tipo di analisi poiché è stato osservato che, anche selezionando solo i non "switcher", l'incidenza degli eventi nei due gruppi non cambiava.

Una volta selezionata la coorte dei pazienti trattati, è stata eseguita un'analisi della sopravvivenza, per dati appaiati [22], stimando gli *hazard ratio*, con intervallo di confidenza al 95% (HR, IC 95%), di avere un ricovero per insufficienza renale nei trattati con dronedarone, in confronto ai pazienti trattati con amiodarone. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma SAS, Versione 9.2.

Risultati

Tra il 1 settembre 2010 e il 31 dicembre 2012 in Lombardia, ed Emilia-Romagna, sono stati reclutati i pazienti trattati con dronedarone e amiodarone. Tutti coloro che avevano avuto un trattamento pregresso con l'uno o con l'altro farmaco (i trattati prevalenti) sono stati esclusi dalla coorte. I trattati incidenti, cioè coloro che non avevano avuto nei mesi precedenti altre prescrizioni di amiodarone o dronedarone, erano 76.238, di cui 31.713 in Emilia-Romagna e 44.525 in Lombardia. Di questa coorte di pazienti selezionati, 1886 erano i trattati incidenti con dronedarone (542 in Emilia-Romagna e 1344 in Lombardia) e 74.351 erano i trattati incidenti con amiodarone (31.171 in Emilia-Romagna e 43.180 in Lombardia). Da questa coorte sono stati quindi eliminati tutti i pazienti per i quali non erano disponibili sesso o data di nascita, o con incompatibilità tra data di decesso e altre date (ricoveri, prescrizioni). Tenendo conto di questi criteri di esclusione, la coorte finale era costituita da 59.881 pazienti: 58.130 trattati con amiodarone (16.589 in Emilia-Romagna e 41.541 in Lombardia) e 1751 trattati con dronedarone (455 in Emilia-Romagna e 1296 in Lombardia). L'evento di interesse della presente analisi (ricovero per insufficienza renale acuta o non specificata) è stato osservato in 1861 pazienti, di cui 1831 eventi nei trattati con amiodarone (controlli) e 30 eventi nei trattati con dronedarone (casi). In Emilia-Romagna gli eventi sono stati 9 (2,0%) tra i trattati con dronedarone e 608 (3,7%) tra quelli trattati con amiodarone, mentre in Lombardia sono stati 21 (1,6%) nei trattati con dronedarone e 1223 (2,9%) nei pazienti esposti ad amiodarone. [Tabella 1, sezioni 1a,1b,1c]

Tabella 1 sezione a

Dati complessivi

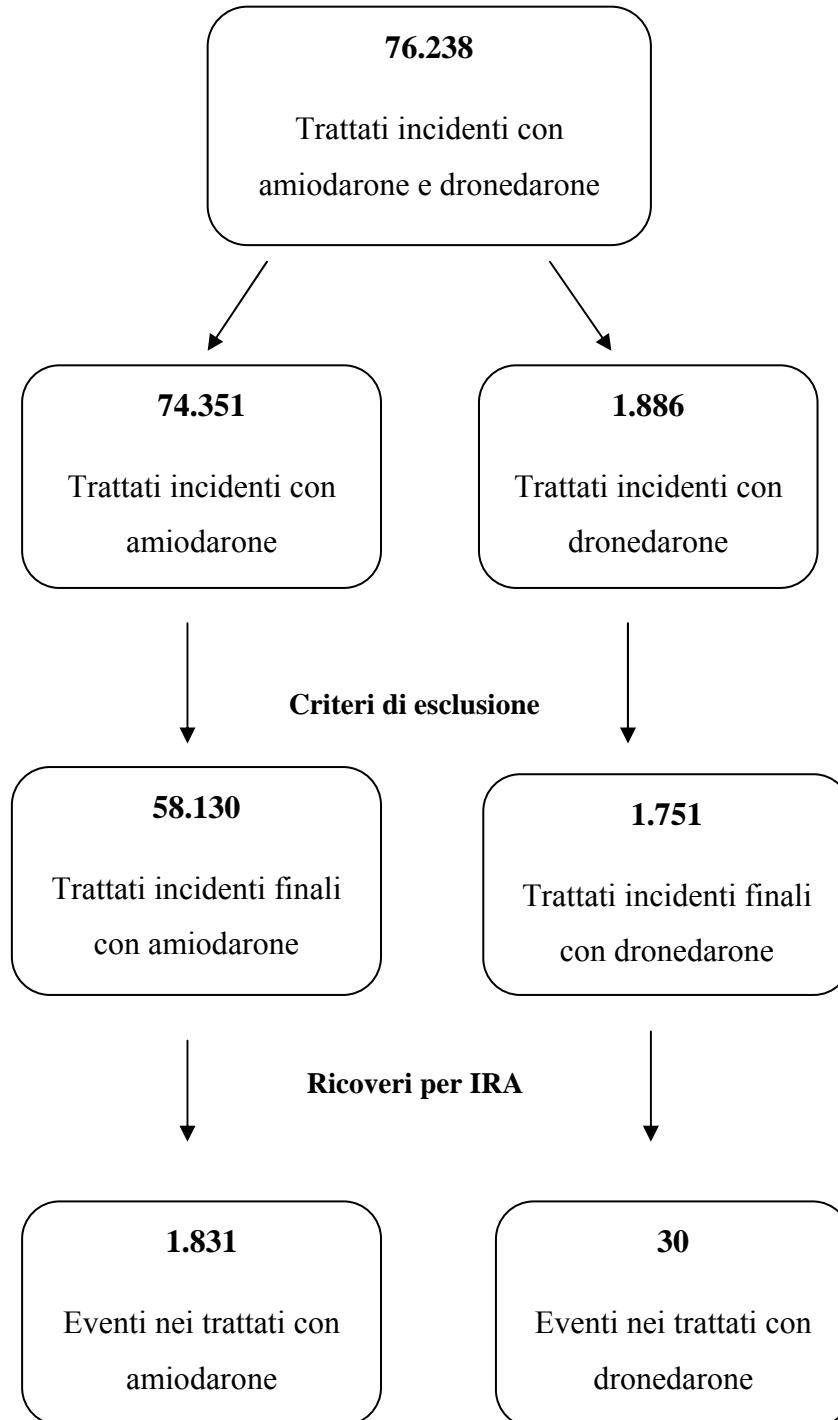


Tabella 1 sezione b

Dati dell'Emilia-Romagna

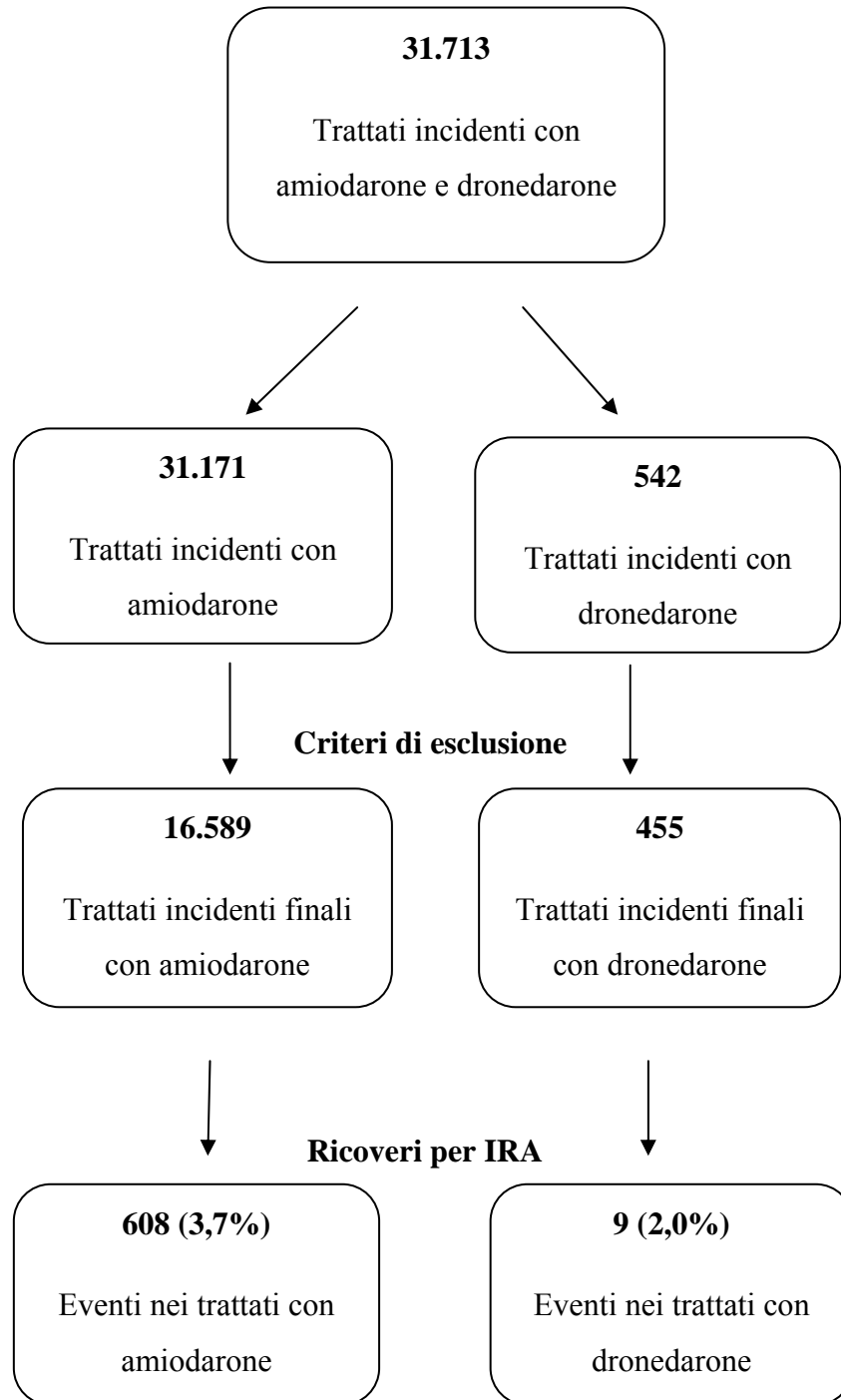
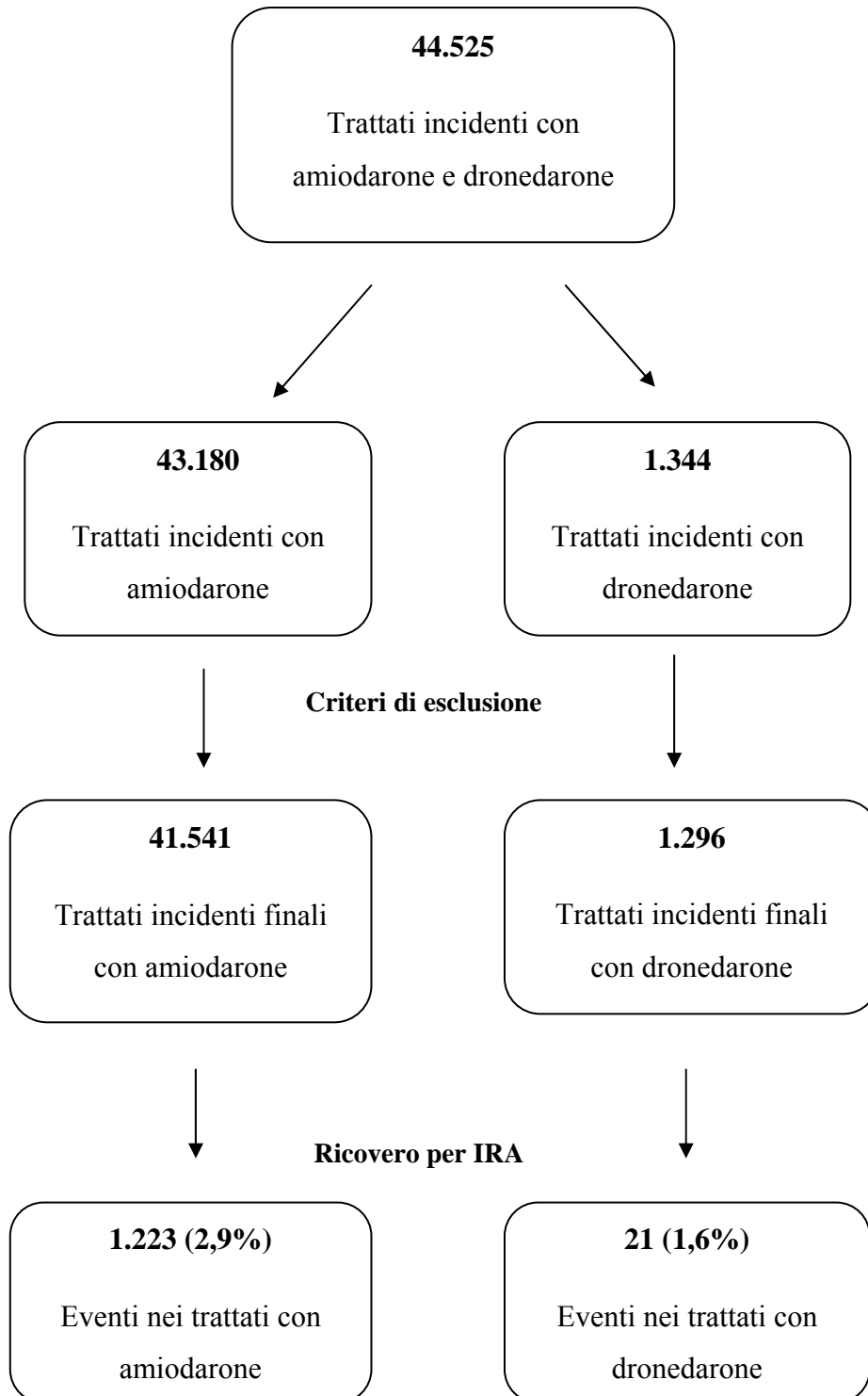


Tabella 1 sezione c

Altri dati



Il rischio di ricovero per insufficienza renale acuta può essere correlato sia all'assunzione di uno dei due farmaci, sia ad altri fattori di rischio. Tali fattori di rischio, individuati grazie alla letteratura, sono stati inseriti nel *propensity score* (PS) e hanno permesso di classificare la popolazione in esame con un punteggio pari alla probabilità di essere trattati col farmaco dronedarone. L'appaiamento dei gruppi di trattati con amiodarone e dronedarone per punteggi simili di PS ha quindi permesso di ottenere una distribuzione delle variabili confondenti più simile tra i due gruppi e di ridimensionare l'effetto del dronedarone attraverso *hazard ratio* stimati nei due gruppi di pazienti, dopo l'appaiamento. Infatti, dall'osservazione della distribuzione dei trattati è stato possibile evidenziare alcune importanti caratteristiche che differenziano i pazienti appartenenti ai due gruppi di trattamento. Sfruttando quindi le variabili e i punteggi ottenuti mediante il PS, è stato possibile, attraverso le tecniche di appaiamento (*matching*), selezionare un gruppo di controllo (ovvero i pazienti trattati con amiodarone) più simile al gruppo dei trattati con dronedarone. La maggiore numerosità campionaria dei dati della Lombardia ha consentito un appaiamento nel rapporto 1:1, 1296 pazienti trattati con dronedarone vs. 1296 pazienti trattati con amiodarone, mentre in Emilia-Romagna, visto il minor numero di dati, sono stati appaiati ai 455 pazienti trattati con dronedarone, 910 pazienti trattati con amiodarone (rapporto 1:2).

Tabella 2a: Distribuzione dei trattati prima e dopo il *matching* in Lombardia.

	Prima del <i>matching</i>		Dopo il <i>matching</i>	
	Dronedarone (n = 1296)	Amiodarone (n = 41541)	Dronedarone (n = 1296)	Amiodarone (n = 1296)
Età	71,4 (10,2)	74,2 (10,7)	71,4 (10,2)	71,2 (12,2)
Maschi	628 (48,5%)	23715 (57,1%)	628 (48,5%)	612 (47,2%)
Diabete	213 (16,4%)	8229 (19,8%)	213 (16,4%)	211 (16,3%)
Tumore	70 (5,4%)	3892 (9,4%)	70 (5,4%)	86 (6,6%)
Prescrizioni pregresse				
ASA	514 (39,7%)	20812 (50,1%)	514 (39,7%)	513 (39,6%)
FANS	238 (18,4%)	8821 (21,2%)	238 (18,4%)	247 (19,1%)
Beta bloccanti	825 (63,7%)	24744 (59,6%)	825 (63,7%)	793 (61,2%)
Ace inibitori/sartani	928 (71,6%)	29953 (72,1%)	928 (71,6%)	892 (68,8%)
Statine	506 (39,0%)	16569 (39,9%)	506 (39,0%)	489 (37,7%)
Ricoveri pregressi				
Patologie renali/urinarie	70 (5,4%)	4593 (11,1%)	70 (5,4%)	70 (5,4%)
BPCO	467 (36,0%)	20865 (50,2%)	467 (36,0%)	457 (35,3%)
Scompenso cardiaco	127 (9,8%)	7549 (18,2%)	127 (9,8%)	124 (9,6%)
Coronaropatia	159 (12,3%)	8587 (20,7%)	159 (12,3%)	154 (11,9%)
Cardiochirurgia	226 (17,4%)	9731 (23,4%)	226 (17,4%)	214 (16,5%)
Num. di ricoveri precedenti				
0	563 (43,4%)	13889 (33,4%)	563 (43,4%)	552 (42,6%)
1	442 (34,1%)	13854 (33,4%)	442 (34,1%)	473 (36,5%)
≥2	291 (22,5%)	13798 (33,2%)	291 (22,5%)	271 (20,9%)
Num. di prescrizioni precedenti				
0 -10	184 (14,2%)	10849 (26,1%)	184 (14,2%)	202 (15,6%)
11 -20	291 (22,5%)	10153 (24,4%)	291 (22,5%)	279 (21,5%)
21 -33	420 (32,4%)	10083 (24,3%)	420 (32,4%)	411 (31,7%)
≥34	401 (30,9%)	10456 (25,2%)	401 (30,9%)	404 (31,2%)

Nella Tabella 2a si può osservare la distribuzione dei pazienti trattati con dronedarone e amiodarone in Lombardia, prima e dopo il *matching*. In alcuni casi le differenze pre-appaiamento tra le due categorie di pazienti sono sostanziali. Ad esempio, il dato anagrafico medio è di 71,4 anni nel gruppo del dronedarone e 74,2 nel gruppo dell'amiodarone; tale differenza viene annullata, e quindi i due valori diventano confrontabili, dopo l'appaiamento. Anche la distribuzione in base al genere è differente: prima del *matching* i maschi sono il 48,5% nei trattati con dronedarone (628 persone) e il 57,1% nei trattati con amiodarone (23.715 persone). Dopo il *matching* nei trattati con

amiodarone quelli di sesso maschile sono 612 (47,2%). Oltre all'età e al sesso, un'altra variabile che può influenzare l'evento finale è correlata alla presenza di altre patologie e quindi lo stato di salute del paziente. Per quanto riguarda le patologie, il 16,4% dei pazienti trattati con dronedarone presenta anche il diabete, in confronto al 19,8% dei trattati con amiodarone e casi di tumore sono presenti nel 5,4% dei pazienti nel gruppo del dronedarone e nel 9,4% nel gruppo dell'amiodarone. I dati riferiti al gruppo dell'amiodarone sono poi cambiati dopo il *matching*, passando al 16,3% per il diabete e al 6,6% per il tumore. Altri dati rilevanti sono quelli associati ai ricoveri per patologie 1) renali/urinarie 5,4% nei trattati con dronedarone e 11,1% in quelli con amiodarone prima del *matching*, che scende a 5,4% dopo il *matching* (per un numero di pazienti pari a 70 in entrambi in gruppi), 2) polmonari (BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva) 36% nel gruppo del dronedarone e 50,2% nel gruppo dell'amiodarone, valore che è passato al 35,3% dopo l'appaiamento, 3) cardiache (scompenso cardiaco) 9,8% nei trattati con dronedarone e 18,2% e 9,6%, rispettivamente prima e dopo il *matching*, per i trattati con amiodarone. Per quanto riguarda invece le prescrizioni pregresse di farmaci, abbiamo osservato che l'acido acetilsalicilico (ASA) era prescritto al 39,7% dei trattati con dronedarone e al 50,1% in quelli di controllo prima del *matching* e al 39,6% dopo il *matching*. I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) erano prescritti al 18,4% dei casi e al 21,2% prima (e al 19,1% dopo) dei controlli, mentre per i beta bloccanti, gli ACE inibitori/sartani e le statine le percentuali erano pressoché equivalenti tra i due gruppi già prima dell'appaiamento. Infine, per quanto riguarda il numero di ricoveri pregressi maggiore di 2, le percentuali nel gruppo dell'amiodarone passano dal 33% circa al 20,9%, più confrontabile con il 22,5% del gruppo del dronedarone.

Tabella 2b: Distribuzione dei trattati prima e dopo il *matching* in Emilia-Romagna.

	Prima del <i>matching</i>		Dopo il <i>matching</i>	
	Dronedarone (n = 455)	Amiodarone (n =16589)	Dronedarone (n = 455)	Amiodarone (n =910)
Età	70,1 (11,1)	74,8 (12,6)	70,0 (11,1)	70,5 (13,2)
Maschi	249 (54,7%)	9292 (56,0%)	249 (54,7%)	518 (56,9%)
Diabete	51 (11,2%)	2938 (17,7%)	51 (11,2%)	87 (9,6%)
Tumore	21 (4,6%)	1649 (9,9%)	21 (4,6%)	39 (4,3%)
Prescrizioni pregresse				
ASA	193 (42,4%)	9119 (55,0%)	193 (42,4%)	408 (44,8%)
FANS	82 (18,0%)	3789 (22,8%)	82 (18,0%)	185 (20,3%)
Beta bloccanti	315 (69,2%)	10225 (61,6%)	315 (69,2%)	635 (69,8%)
Ace inibitori/sartani	296 (65,1%)	11686 (70,4%)	296 (65,1%)	579 (63,6%)
Statine	172 (37,8%)	6454 (38,9%)	172 (37,8%)	348 (38,2%)
Ricoveri pregressi				
Patologie renali/urinarie	16 (3,5%)	2081 (12,5%)	16 (3,5%)	33 (3,6%)
BPCO	185 (40,7%)	9583 (57,8%)	185 (40,7%)	330 (36,3%)
Scompenso cardiaco	30 (6,6%)	2852 (17,2%)	30 (6,6%)	62 (6,8%)
Coronaropatia	49 (10,8%)	3698 (22,3%)	49 (10,8%)	91 (10,0%)
Cardiochirurgia	40 (8,8%)	3586 (21,6%)	40 (8,8%)	66 (7,3%)
Num. di ricoveri precedenti				
0	248 (54,5%)	5965 (36,0%)	248 (54,5%)	534 (58,7%)
1	142 (31,2%)	5972 (36,0%)	142 (31,2%)	260 (28,6%)
≥2	65 (14,3%)	4652 (28,0%)	65 (14,3%)	116 (12,7%)
Num. di prescrizioni precedenti				
0 -10	62 (13,6%)	4141 (25,0%)	62 (13,6%)	135 (14,8%)
11 -20	107 (23,5%)	4042 (24,4%)	107 (23,5%)	188 (20,7%)
21 -33	149 (32,7%)	4190 (25,3%)	149 (32,7%)	310 (34,1%)
≥34	137 (30,1%)	4216 (25,4%)	137 (30,1%)	277 (30,4%)

Nella Tabella 2b invece sono indicate le variabili e la distribuzione della popolazione trattata con amiodarone e dronedarone in Emilia-Romagna, sia prima che dopo l'appaiamento. Anche in questo caso i pazienti trattati con dronedarone sono in media più giovani (età 70,1) rispetto a quelli trattati con amiodarone (età 74,8 prima dell'appaiamento e 70,5 dopo). Nel gruppo dei trattati con amiodarone i dati relativi alle patologie sono: 1) renali/urinarie 12,5% prima del *matching* e 3,6% dopo, confrontato con il 3,5% nei casi; 2) coronopatie 22,3% prima e 10% dopo il *matching*, mentre nel gruppo del dronedarone 10,8%; 3) scompenso cardiaco 17,2% prima e 6,8%

dopo l'appaiamento, valore più vicino al 6,6% nei trattati con dronedarone. Altri valori importanti sono quelli che si riferiscono alla percentuale di pazienti con diabete (11,2% nei trattati con dronedarone e 17,7% prima e 9,6% dopo nei trattati con amiodarone) e quelli con tumore (9,9% prima dell'appaiamento e 4,3% dopo nel gruppo dell'amiodarone, confrontato con il 4,6% del gruppo del dronedarone). Per quanto riguarda le prescrizioni di farmaci pregresse, le maggiori differenze si possono osservare nella prescrizione di acido acetilsalicilico (ASA) nel 42,4% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 55% dei trattati con amiodarone, percentuale che scende a 44,8% dopo il *matching*; oppure nel caso dei beta bloccanti, che come nei dati lombardi ma al contrario di tutti gli altri farmaci, sono maggiormente prescritti nei casi (69,2% contro il 61,6% dei controlli). Sempre valutando le prescrizioni pregresse, ma tenendo conto del numero, la percentuale di persone con un numero di prescrizioni da 0 a 10 è 13,6% nei trattati con dronedarone e 25% in quelli con amiodarone; da 11 a 20 le percentuali sono molto simili sia prima che dopo l'appaiamento e da 21 a oltre 34 si aggirano intorno al 30% per i trattati con dronedarone e al 25% per quelli con amiodarone. Molto numerosi sono invece i pazienti con un numero di ricoveri pari a 0: 248 nel gruppo dei trattati con dronedarone (54,5%), 5965 (36%) prima e 534 (58,7%) dopo il *matching* nei trattati con amiodarone.

All'interno della coorte così ottenuta è stato stimato il rischio (*hazard ratio*, HR) di avere un ricovero per insufficienza renale acuta nei trattati con dronedarone rispetto ai trattati con amiodarone con un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). L'HR nei pazienti provenienti dall'Emilia-Romagna è stato pari a 1,38 (IC 95% 0,46-4,17), mentre negli altri pazienti è risultato pari a 0,68 (IC 95% 0,34-1,39). Il risultato complessivo, mettendo insieme i dati dell'Emilia-Romagna e della Lombardia, ha dato un valore di HR pari a 0,79 (IC 95% 0,47-1,33).

Discussione

I risultati di questo studio osservazionale sono stati ottenuti prendendo in considerazione due gruppi di pazienti trattati con amiodarone o dronedarone selezionati dopo un'attenta valutazione delle loro caratteristiche. I pazienti appartenenti ai due gruppi di partenza, infatti, avevano caratteristiche a volte molto diverse tra loro e questo li rendeva poco confrontabili: si sarebbero così potuti ottenere risultati distorti. Attraverso il *propensity score*, sono state individuate le variabili associate al trattamento e all'evento finale (ospedalizzazione per insufficienza renale acuta o non specificata), al fine di costruire due gruppi di trattati con le stesse caratteristiche e quindi confrontabili tra loro.

L'aspetto positivo dello studio osservazionale è che ci permette di valutare una possibile correlazione tra un effetto avverso raro o poco noto e il farmaco in esame. Nonostante questo, esso è però soggetto a diverse limitazioni, che possono influenzare l'esito finale dello studio. Questi limiti sono:

- la stessa natura dello studio: essendo di tipo osservazionale, i dati provengono da database amministrativi sanitari e non sono stati ottenuti mediante una sperimentazione;
- Si può presentare un maggiore rischio di bias di selezione (la selezione non viene fatta mediante randomizzazione e ci possono essere grosse differenze tra i due gruppi di trattamento) o di confondimento (errori nell'interpretazione dei risultati): proprio per controllare questo tipo di confondimento è stata utilizzata la tecnica di appaiamento mediante PS. Tuttavia è non è possibile escludere la presenza di confondimento residuo;

- i dati relativi ai farmaci provengono dalle prescrizioni farmaceutiche, non si è quindi sicuri che il farmaco prescritto sia stato realmente somministrato;
- non vi sono informazioni, ad esempio, su eventuali trattamenti con prodotti erboristici che avrebbero potuto generare delle interazioni farmacologiche;
- il disegno e la presentazione potrebbero essere carenti di alcune informazioni e questo ridurrebbe l'affidabilità dei risultati. In particolare si presuppone che il farmaco venga assunto con regolarità dal momento della prescrizione indice fino alla fine del follow-up. Un'analisi più approfondita potrebbe essere quella in cui, durante il follow-up, si valuti anche la persistenza alla terapia iniziale. [23]

In primo luogo, dall'analisi dei dati, si può osservare che vi è una netta differenza tra il numero di persone che troviamo nei due gruppi di trattamento: i pazienti trattati con dronedarone sono in numero inferiore rispetto a quelli trattati con amiodarone. Questo è legato innanzitutto alla recente commercializzazione del dronedarone (2010), ma anche al fatto che il nuovo farmaco è classificato di seconda scelta nel trattamento delle aritmie (fibrillazione atriale parossistica o persistente). Il dronedarone infatti può essere prescritto nel caso in cui l'uso di altri farmaci antiaritmici di prima linea non abbia consentito il raggiungimento dei target clinici previsti in pazienti con scompenso cardiaco o una insufficienza cardiaca lieve che non comprometta il normale svolgimento delle attività quotidiane. Allo stesso tempo, i nostri dati hanno evidenziato che i pazienti trattati con dronedarone sono più giovani, ma anche meno malati rispetto a quelli trattati con amiodarone: questo si può osservare dai dati relativi alle patologie concomitanti, ai ricoveri in ospedale e all'assunzione di altri farmaci. In media infatti, le percentuali relative a questi dati sono quasi sempre più alte tra i trattati con amiodarone. Un fattore molto importante che

influenza la funzionalità renale è proprio l'età, in quanto negli anziani vi è un graduale e fisiologico declino sia del tasso di filtrazione glomerulare, che del flusso sanguigno renale, fattore che associato anche all'assunzione di farmaci può aumentare la comparsa di effetti collaterali. [24]

Dall'analisi della coorte dei trattati appaiati (sulle basi di punteggi simili ottenuti dal *propensity score*) è emerso che negli utilizzatori di dronedarone vs. amiodarone non si osserva un aumento del rischio di ospedalizzazione da insufficienza renale acuta o non specificata, al contrario di quello che invece si poteva ipotizzare dall'osservazione delle schede di segnalazione. In Lombardia, l'HR ottenuto (pari a 0,68) può addirittura far ipotizzare un minor rischio di IRA da dronedarone, tuttavia il mancato raggiungimento della significatività statistica non consente di giungere a questa conclusione. In Emilia-Romagna invece i valori ottenuti sono un po' diversi: l'HR è di 1,38 e quindi emergerebbe una tendenza che individua il dronedarone come fattore di rischio per l'insorgenza di IRA. Tuttavia anche in questo caso si nota che l'IC 95% (0,46-4,17) è ampio, per cui il valore ottenuto non è statisticamente significativo. Va precisato che per l'Emilia-Romagna l'intervallo di confidenza è molto più ampio rispetto a quello dei dati della Lombardia, e questo dipende dalla minore numerosità campionaria della coorte (in Emilia-Romagna i pazienti trattati con amiodarone e dronedarone sono in totale 17.044, contro i 42.837 pazienti della Lombardia), che rende meno accurata la stima. Dai valori di HR cumulativi si può concludere che non vi sono differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con dronedarone rispetto a quelli trattati con amiodarone, in termini di rischio di ospedalizzazione per IRA. I risultati provenienti dalla nostra indagine non consentono di utilizzare il rischio di ospedalizzazione da IRA come ulteriore criterio di selezione del trattamento antiaritmico più appropriato.

La disponibilità dei dati di sopravvivenza per la quasi totalità del campione in esame ha consentito anche la realizzazione di curve di sopravvivenza (sia a livello della singola regione (Emilia-Romagna), sia per i dati della Lombardia che complessivamente). [Figura 2, sezioni 2a, 2b, 2c] Le curve così ottenute sono sovrapposte, ed il test della differenza tra curve è ben lontano dalla significatività statistica: la probabilità di sopravvivenza nei due gruppi di trattamento è pressoché uguale e soprattutto rimane più o meno costante nel tempo.

Figura 2 sezione a

Stime di sopravvivenza complessive

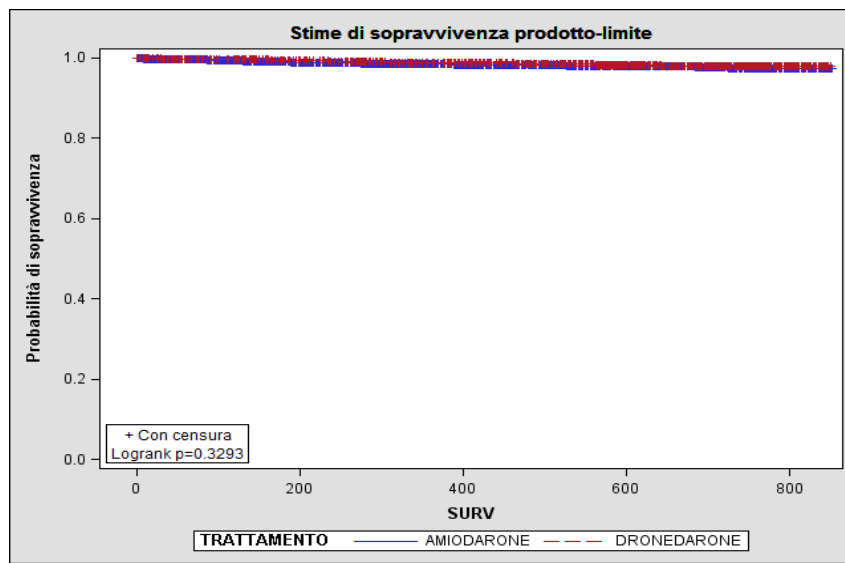


Figura 2 sezione b

Stime di sopravvivenza per l'Emilia-Romagna

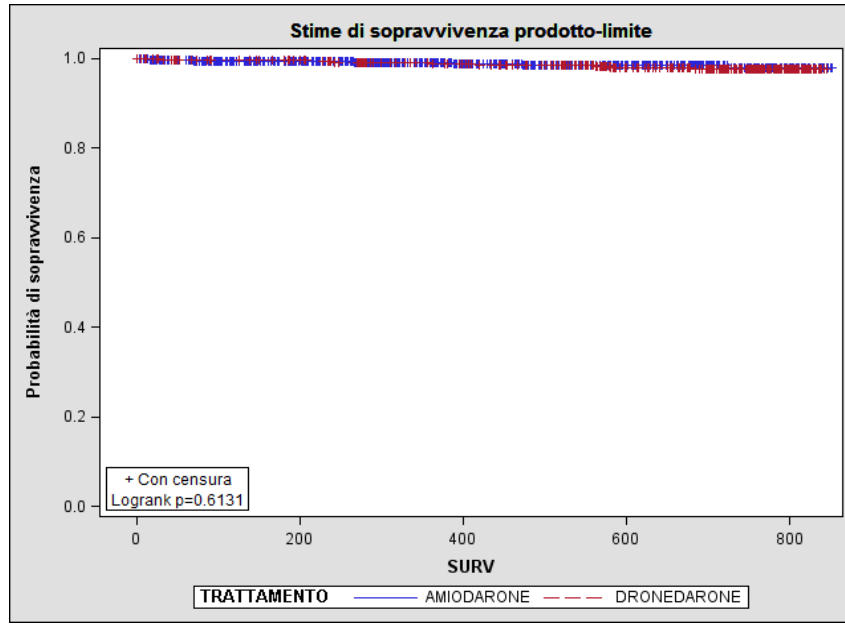
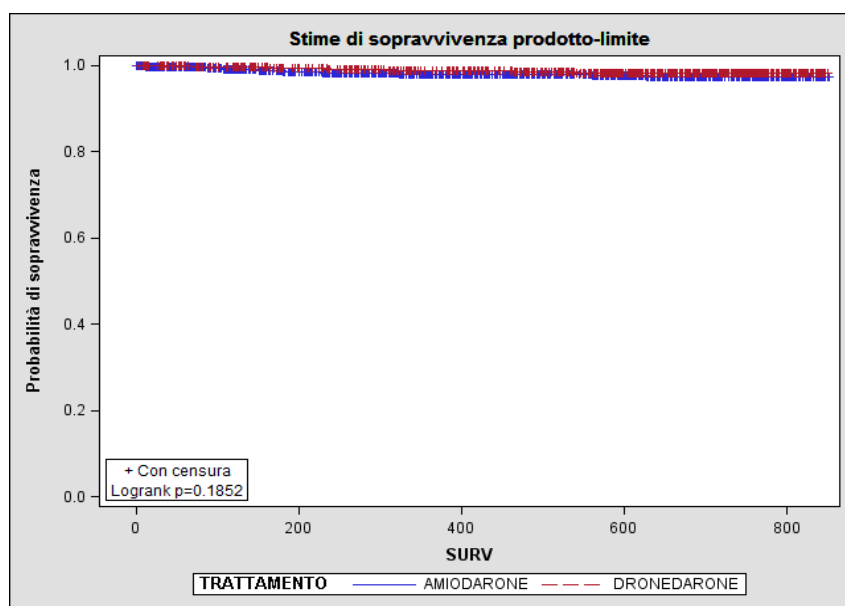


Figura 2 sezione c

Stime di sopravvivenza per la Lombardia



Va inoltre osservato che non vi sono differenze sostanziali tra l'insorgenza dell'evento nell'uno e nell'altro gruppo di trattamento. Questo si può vedere dal numero degli eventi e dalle percentuali di ricovero per IRA nei diversi gruppi: l'1,6% e l'2,0% tra i trattati con dronedarone e il 2,9% e il 3,7% tra i trattati con amiodarone rispettivamente in Lombardia e in Emilia-Romagna. Non vi è quindi conferma delle precedenti evidenze a sostegno della nefrotossicità del dronedarone rispetto all'amiodarone, sebbene rimangano intatte le raccomandazioni d'uso del dronedarone riguardanti un suo effetto negativo sui livelli aumentati di creatinina, che va incontro a plateau dopo 7 giorni dall'inizio della terapia.

Questo aumento della creatinina, presente nella scheda tecnica tra gli effetti collaterali, sembra però essere associato a una inibizione parziale e specifica del trasportatore cationico (OTC) nel tubulo prossimale, e non necessariamente a un declino delle funzioni renali. Già negli studi pre-clinici svolti sull'animale non erano mai state riscontrate modifiche istologiche sul rene e anche durante la sperimentazione clinica di fase I-III, è stato osservato solo un aumento del 10-15% della creatinina nel siero. [25] Anche nello studio ANDROMEDA (studio vs placebo in doppio cieco), era stata osservata una riduzione del tasso di filtrazione renale, che compariva subito dopo l'inizio del trattamento e che tornava ai valori base una volta terminato senza portare a un deterioramento della funzione renale. [26] Un altro esempio è lo studio ATHENA, durante il quale sono stati osservati, nei trattati con il farmaco, numerosi effetti collaterali, tra cui anche un aumento della creatinina non associata però ad alcuna disfunzione renale. Anche dai risultati emersi da questi studi, svolti durante la fase clinica, non era stata osservata alcuna alterazione della funzionalità renale, se non un'inibizione parziale della secrezione tubulare di creatinina, che raggiunge un plateau dopo 7 giorni, per poi tornare ai valori normali una volta interrotto il trattamento. [27] I nostri risultati quindi sembrano confermare queste

evidenze; tuttavia va precisato che, fatta eccezione per lo studio sui 12 soggetti sani, gli studi clinici ANDROMEDA e ATHENA non erano stati disegnati per verificare la sicurezza renale del dronedarone, di conseguenza le interpretazioni al riguardo vanno considerate indirette e non conclusive.

Alle segnalazioni di ADR renali associate all'assunzione di dronedarone individuate nel sistema di farmacovigilanza italiana, vanno aggiunte un numero sempre maggiore di segnalazioni provenienti da altri stati. I dati del MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* UK) descrivono: 2 casi insufficienza renale, 2 di insufficienza renale acuta, 6 di danno renale, 1 di anuria, 1 di oliguria, 9 di aumento della creatinina, 3 di diminuzione del tasso di filtrazione renale, 2 di aumento della *clearance* della creatinina e 1 di aumento dell'urea. [28] I dati dell'Eudravigilance invece contengono, al novembre 2013, 64 casi di insufficienza renale acuta e 64 di insufficienza renale. Tra i casi di insufficienza renale, il maggior numero si riscontra in pazienti con un'età compresa tra 65 e 85 anni (33 casi), solo 7 in pazienti tra 18 e 64 anni, 3 in pazienti con un'età maggiore di 85 anni e in 21 casi l'età non era specificata. L'esito della reazione è stato: in 3 casi fatale, in 10 casi non si è risolto o il paziente non è stato ricoverato e in 30 casi c'è stata l'ospedalizzazione del paziente o la risoluzione della reazione. Anche per quanto riguarda l'insufficienza renale acuta, il numero più alto di eventi si ritrova nei pazienti con età compresa tra 65 e 85 anni (39 casi), nelle altre fasce d'età invece il numero è inferiore: 9 casi tra 18 e 64 anni, 6 casi oltre 85 anni e in 10 casi l'età non era specificata. La reazione avversa ha dato esito fatale in 3 pazienti, per 10 non vi è stata alcuna risoluzione e in 37 casi invece i pazienti sono stati ricoverati o la reazione si è risolta. Un'altra informazione molto importante riguarda il sesso: sia per l'insufficienza renale acuta che per l'insufficienza renale sembrano i maschi ad essere maggiormente colpiti, anche se i numeri sono spesso molto vicini tra loro (ad esempio 21 maschi e 18 femmine

tra 65 e 85 anni per l'IRA). (www.ema.europa.eu) Mentre la *Food and Drug Administration* (FDA), al novembre 2013, ha ricevuto 424 segnalazioni di danno renale associato a dronedarone (2,44%) e ha quindi raccomandato un attento controllo delle funzioni renali nei pazienti sottoposti a trattamento con questo farmaco. I casi di insufficienza renale sono a oggi 144 (0,83%) e quelli di insufficienza renale acuta 174 (1%). Nel primo caso troviamo 91 eventi nei pazienti con un'età oltre i 60 anni, 12 con età compresa tra 50 e 59 anni, 2 tra 20 e 29 anni e 1 tra 40 e 49 anni. Il 50% di questi pazienti sono maschi e il 44% sono femmine; 71 pazienti hanno richiesto l'ospedalizzazione, 10 sono morti e per 1 è la reazione avversa si è trasformata in disabilità. Nel caso invece dell'insufficienza renale acuta, sono stati individuati 141 casi oltre i 60 anni, 7 in un'età compresa tra 50 e 59 anni, 3 tra 40 e 49 anni e 1 tra 30 e 39 anni. Il 52% di questi pazienti sono maschi e il 45% sono femmine. Anche in questo caso sono molte le persone ad essere state ricoverate dopo l'insorgenza dell'ADR (116), 21 sono morte e per 8 è diventata una disabilità. (<http://www.drugcite.com>) Da tutti questi dati si può concludere che i pazienti che manifestano insufficienza renale acuta e non, a seguito dell'assunzione del farmaco a base di dronedarone, sono solitamente molto anziani e di sesso maschile.

Da una ricerca in Medline, è stato individuato un altro caso di danno renale associato al dronedarone. Il paziente presentava una fibrillazione atriale parossistica e veniva trattato con sotalolo e digossina. Per ridurre la comparsa di episodi di fibrillazione atriale gli è stato somministrato il dronedarone e dopo 5 giorni dall'inizio della terapia ha manifestato un caso di grave insufficienza renale acuta. Bisogna però tenere conto che il soggetto presentava anche altre patologie, tra cui ipertensione, ipercolesterolemia, diabete mellito di tipo II e ipertrofia prostatica benigna; tutte patologie per le quali assumeva numerosi altri farmaci. Una volta comparsa l'insufficienza renale acuta, è stata sospesa l'assunzione di dronedarone ed è stata

iniziata l'emodialisi. Inizialmente si era ipotizzato che questo effetto a livello renale fosse una reazione avversa associata all'assunzione del dronedarone. Non essendo però stato identificato alcun meccanismo responsabile, si è pensato potesse essere una reazione secondaria dovuta alla combinazione di diversi fattori, tra cui disidratazione (conseguente alla diarrea, effetto collaterale presente nel paziente e correlato a numerosi farmaci, tra cui anche il dronedarone), l'ipotensione e la bradicardia (a cui segue una minor perfusione dei tessuti tra cui il rene e quindi una minor escrezione dei farmaci). Alla sospensione del farmaco e con l'emodialisi, i sintomi sono migliorati e sebbene non sia stato provato definitivamente, il meccanismo più probabile che ha portato all'insorgenza di IRA, è considerato pre-renale e quindi in qualche modo correlato alla politerapia cardiovascolare a cui il paziente era sottoposto. [28] Nonostante la sospensione del farmaco abbia portato alla remissione dei sintomi, non è stato evidenziato nessun meccanismo diretto che correli solo l'assunzione di dronedarone all'insorgenza della reazione avversa renale.

Il numero delle segnalazioni, tenendo conto sia di quelle italiane che di quelle individuate da Eudravigilance, FDA, MHRA, rimane ancora esiguo rispetto ad altre ADR più note e con incidenza maggiore. Le percentuali però si aggirano intorno all'1% e questo dato ci fa capire che la reazione avversa, anche se ancora poco frequente, non è rara. In più, tenendo conto degli esiti (in particolare l'ospedalizzazione o la morte per insufficienza renale), la reazione avversa si può considerare grave. Anche se lo studio osservazionale condotto in Lombardia ed Emilia-Romagna, non ha dato esito positivo e quindi non è stata individuata una associazione diretta tra assunzione di dronedarone e comparsa di insufficienza renale, bisogna comunque tenere conto che le segnalazioni di questa ADR sono in continua crescita.

Conclusioni

Il dronedarone è stato sviluppato a partire dalla struttura chimica dell'amiodarone, per poter portare dei miglioramenti al profilo di sicurezza non del tutto positivo del farmaco precursore. Erano molte le aspettative che si avevano sul nuovo farmaco, queste però non sono state completamente confermate dai numerosi studi clinici svolti prima, ma soprattutto dopo l'immissione in commercio. Dalla sperimentazione clinica pre-registrativa, e già anche dagli studi pre-clinici svolti sull'animale [29], era infatti emersa una efficacia minore, ma giudicata clinicamente non rilevante, del dronedarone nel mantenere il ritmo cardiaco, ma anche una migliore tollerabilità rispetto all'amiodarone. L'uso di questo farmaco è stato associato a una riduzione dell'ospedalizzazione e della morte per cause cardiovascolari e a una prevenzione delle ricorrenze di episodi di fibrillazione atriale. Tuttavia, subito dopo la sua commercializzazione, si sono manifestate diverse reazioni avverse sia a livello cardiaco, respiratorio, gastrointestinale, epatico, tiroideo, cutaneo oltre che un aumento dei livelli di creatinina nel plasma e dell'allungamento dell'intervallo QT. [30] Le linee guida hanno comunque introdotto il dronedarone tra i farmaci antiaritmici, consigliando il suo uso nella terapia per il controllo della frequenza cardiaca e per il trattamento di casi di fibrillazione atriale parossistica e persistente. [31] Il dronedarone infatti viene usato come farmaco di seconda scelta, spesso in alternativa all'amiodarone, quando quest'ultimo non può essere usato a causa della sua tossicità.

Grazie al sistema italiano di segnalazione spontanea delle reazioni avverse, era emerso un segnale di sicurezza riguardante l'associazione tra dronedarone e casi di insufficienza renale e insufficienza renale acuta. I risultati del successivo studio osservazionale oggetto della presente tesi non hanno evidenziato un diverso rischio di ospedalizzazione per insufficienza renale acuta o non specificata nei

pazienti trattati con dronedarone rispetto a quelli trattati con amiodarone. Sebbene l'esito dello studio sia stato negativo, confutando quindi il precedente segnale, non si può escludere ancora del tutto la vera entità del rischio. Infatti, osservando le segnalazioni di reazioni avverse associate al dronedarone, si può vedere come quelle riguardanti i disturbi a livello renale e all'apparato urinario sono ancora poco numerose, sebbene in aumento secondo la banca dati Eudravigilance.

In attesa di ulteriori prove, permane la controindicazione del dronedarone in pazienti con insufficienza cardiaca pregressa o in corso e in caso di fibrillazione atriale permanente, così come in tutti quei pazienti con insufficienza renale grave, correlata a una *clearance* della creatinina minore di 30 ml/min. In base ai dati disponibili, bisogna porre estrema cautela nell'utilizzo del dronedarone in pazienti con età superiore ai 75 anni e con molteplici comorbilità. È comunque raccomandato un monitoraggio accurato, prima e durante il trattamento, della funzionalità renale e soprattutto dei livelli di creatinina. [32]

In conclusione, possiamo affermare che il profilo di sicurezza del dronedarone non è ancora del tutto ben definito. I risultati della presente ricerca escluderebbero al momento l'associazione del farmaco con il rischio di insufficienza renale acuta. In attesa di evidenze più conclusive, è molto importante che medici e pazienti siano consapevoli del mutevole profilo di sicurezza del dronedarone, in modo da poter valutare attentamente eventuali ulteriori fattori di rischio mediante il monitoraggio continuo dei pazienti trattati.

Bibliografia

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1998;279(15):1200-5.
2. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. Lancet. 2002;359(9305):515-9.
3. Casadei G, Silva A. Farmaco-sorveglianza: Masson, Milano; 1989.
4. (EMA) EMA. Clinical efficacy and safety guidelines2012. Available from:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp&mid=WC0b01ac0580027549.
5. Gazzetta Ufficiale N. 142 del 21 Giugno 2006 DECRETO LEGISLATIVO 24 Aprile 2006, n 219 (art 132, Comma 2) 2006.
6. La nuova legislazione di farmacovigilanza (sito AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/la-nuova-legislazione-di-farmacovigilanza>.
7. (EMA) EMA. Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci. 2012.
8. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease. The Lancet. 2000;356(9238):1339-43.
9. European Medicines Agency (EMA). Assesement Report for Multaq. Procedure No. EMEA/H/C/001043.2012.
10. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. Lancet 2010;375:1212-23.
11. Wolbrette D, Gonzalez M, Samii S, Banchs J, Penny-Peterson E, Naccarelli G. Dronedarone for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter: approval and efficacy. Vasc Health Risk Manag. 2010 Aug 9;6:517-23.
12. 114) Scheda di valutazione del farmaco Dronedarone e Piano terapeutico regionale (aggiornamento settembre 2012) portale del servizio sanitario della regione Emilia-Romagna).

13. Renee M Sullivan, Brian Olshansky. Dronedaronone: evidence supporting its therapeutic use in the treatment of atrial fibrillation. *Core Evid.* 2010; 5: 49–59. Published online 2010 October 21.
14. Schweizer PA, Becker R, Katus HA, Thomas D. Dronedaronone: current evidence for its safety and efficacy in the management of atrial fibrillation. *Drug Des Devel Ther.* 2011 Jan 6;5:27-39. doi: 10.2147/DDDT.S10315.
15. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD. Safety and efficacy of dronedaronone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:103-19. doi: 10.4137/CMC.S6677. Epub 2011 Oct 6.
16. Siu CW, Wong MP, Ho CM, Lam CL, Tse HF. Fatal lung toxic effects related to dronedaronone use. *Arch Intern Med* 2012; 172:516-7.
17. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedaronone in High-Risk Permanent AF + editorial. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76 + 2321-22.
18. Biagi C, Venegoni M, Melis M, Buccellato E, Montanaro N, Motola D.

Dronedaronone-associated acute renal failure. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:1351-1355.
19. Nota informativa importante su Multaq (dronedaronone) (04/10/2011) (sito AIFA).
20. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dronedarononeira0.pdf>.

21. Peter C Austin. Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2011 May 20; 30(11): 1292–1301. Published online 2011 February 21. doi: 10.1002/sim.4200.
22. Peter C Austin. Statistical criteria for selecting the optimal number of untreated subjects matched to each treated subject when using many-to-one matching on the propensity score. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1092-1097.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806-8.
24. Trigo P, Fischer GW. Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedarone. *Clin Interv Aging*. 2012;7:1-13. doi: 10.2147/CIA.S16677. Epub 2011 Dec 30.
25. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Dec;64(6):785-91. Epub 2007 Jul 27.
26. Patel PD, Bhuriya R, Patel DD, Arora BL, Singh PP, Arora RR. Dronedarone for atrial fibrillation: a new therapeutic agent. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:635-42. Epub 2009 Aug 6.
27. Renee M Sullivan, Brian Olshansky. Dronedarone: evidence supporting its therapeutic use in the treatment of atrial fibrillation. *Core Evid*. 2010; 5: 49–59. Published online 2010 October 21.
28. Young C, Maruthappu M, Wayne RP, Leaver L. Reversible acute kidney injury requiring haemodialysis five days after starting dronedarone in a stable 71-year-old man at risk of cardiovascular polypharmacy. *JRColl Physicians Edinb*. 2013;43(2):122-5. doi: 10.4997/JRCPE.2013.207.
29. Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Acute dronedarone is inferior to amiodarone in terminating and preventing atrial fibrillation in canine atria. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1273-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.05.019. Epub 2010 May 15.

30. Shah SM, Shah M. Is dronedarone really safer than amiodarone? Indian J Pharmacol. 2012 Nov-Dec;44(6):805-6. doi: 10.4103/0253-7613.103308.
31. A. Mullard. Second chance for dronedarone after recent setback. Lancet 2012;379:601.
32. Scheda tecnica del Dronedarone:
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf.

UTILIZZO DI DRONEDARONE, AMIODARONE E RISCHIO DI INSUFFICIENZA RENALE ACUTA: UNO STUDIO DI COORTE SULLA POPOLAZIONE DI LOMBARDIA ED EMILIA ROMAGNA

INTRODUZIONE

Il dronedarone è un bloccante multicanale approvato dalla Commissione europea nel 2009 per il trattamento di alcune forme di aritmia (fibrillazione atriale, parossistica o persistente).

A sostegno della sua autorizzazione al commercio, si dichiarava che il farmaco fosse un po' meno efficace ma più sicuro dell'amiodarone, ma ben presto il farmaco è stato associato a gravi problemi di sicurezza (raddoppio dei decessi in pazienti con grave insufficienza cardiaca e disfunzione ventricolare sistolica sinistra, casi di insufficienza epatica con necessità di trapianto, di insufficienza cardiaca, ictus, decessi per cause cardiovascolari in pazienti con fibrillazione atriale permanente e a rischio di eventi cardiovascolari maggiori, casi di tossicità polmonare).

Nel 2012, alcuni dati derivanti dalla segnalazione spontanea in Italia avevano fatto emergere una associazione causale tra esposizione a dronedarone e insufficienza renale acuta (IRA).

Al fine di approfondire tale segnale, è stato eseguito uno studio di coorte utilizzando i database delle prescrizioni farmaceutiche e delle schede di dimissioni ospedaliere delle regioni Lombardia ed Emilia Romagna.

METODI

Sono stati selezionati i pazienti con una nuova prescrizione di amiodarone o di dronedarone nel periodo compreso tra il 1 settembre 2010 e il 31 dicembre 2012. Ogni paziente è stato seguito dalla prima prescrizione fino alla comparsa di uno dei seguenti eventi: primo episodio di ricovero per IRA (evento di interesse), morte per altra causa, emigrazione, interruzione o switching della terapia, fine del follow-up (31 dicembre 2012). Il rischio di IRA nei trattati con dronedarone rispetto a quelli con amiodarone è stato valutato tramite l'hazard ratio (HR) con intervallo di confidenza (IC) al 95%, stimato da un modello di regressione di Cox. Le stime sono state corrette utilizzando l'*high dimensional propensity score*, costruito utilizzando i database delle prescrizioni e dei ricoveri.

RISULTATI

Nel periodo di osservazione, sono stati reclutati 59.881 soggetti senza precedenti episodi di insufficienza renale, di cui 1.751 nuovi trattati con dronedarone e 58.130 con amiodarone, con 30 e

1831 eventi, rispettivamente. I trattati con dronedarone sono risultati più giovani (età media 70,1 vs. 74,8), di sesso femminile (50,1 % vs. 44%) e con meno comorbidità.

Il rischio di ricovero per IRA nei trattati con dronedarone rispetto al gruppo trattato con amiodarone è stato pari a 0,79 (IC 95% 0,47-1,33).

CONCLUSIONI

I nostri risultati hanno rivelato un minor rischio di ospedalizzazione per insufficienza renale da dronedarone rispetto all'amiodarone. Tuttavia, dato il crescente numero di segnalazioni di danno renale da dronedarone raccolte nelle banche dati di farmacovigilanza a livello mondiale, è consigliabile che i medici e i pazienti siano consapevoli di questa associazione.

Le informazioni di sicurezza sulla tossicità renale nelle schede tecniche dei medicinali contenenti amiodarone commercializzati in diversi paesi non sono standardizzate, e sarebbe quindi opportuno procedere a una armonizzazione nell'interesse di medici e pazienti.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS TREATED WITH DRONEDARONE OR AMIODARONE: A POPULATION-BASED COHORT STUDY IN LOMBARDY AND EMILIA ROMAGNA

INTRODUCTION

Dronedaronone is a multichannel blocker and it was approved in 2009 by the European Commission in the treatment of arrhythmias (atrial fibrillation, paroxysmal or persistent). Initially, it was assessed as a less efficacious but possibly safer anti-arrhythmic drug than amiodarone, but soon unfavourable safety issues were raised (doubling of cases of death in patients with severe heart failure and left ventricular systolic dysfunction, life-threatening cases of liver failure requiring liver transplantation, increased rate of heart failure, stroke and death from cardiovascular causes in patients with permanent atrial fibrillation and at risk for major cardiovascular events, reports of possible lung toxicity). In 2012, during the periodic assessment of reported adverse drug reactions in the Italian database, a possible association between dronedaronone exposure and acute renal failure (ARF) occurrence was identified. To better investigate the potential association between renal damage and dronedaronone, a retrospective cohort study using regional health service claim databases from Lombardy and Emilia Romagna was performed.

METHODS

From the outpatients drugs prescription database we extracted all patients receiving at least one prescription of amiodarone or dronedaronone between 1st September 2010 and 31th December 2012. Each member of the cohort was followed from the first prescription until the earliest of the following events: first hospitalization for ARF (outcome of interest), discontinuation or switching from the election therapy, death of any cause, emigration and end of the follow-up (31th December 2012). We undertook Cox regression models to estimate the hazard ratios (HRs), with 95% confidence intervals (CIs) for the association between dronedaronone and the risk of ARF, taking amiodarone group as baseline comparison. We estimated HRs adjusted for high-dimensional propensity score, taking the drug and diagnosis codes from large health care claims databases.

RESULTS

During the study period, 59,881 patients without previous episodes of renal failure, started a new treatment with dronedaronone (1,751) or amiodarone (58,130), and generated 30 and 1831 events of

ARF, respectively. The mean age of patients treated with dronedarone was significantly lower than that of amiodarone ones (70.1 vs. 74.8). About 50% of patients in dronedarone group were males compared with 56% of the amiodarone group. Patients on dronedarone group had typically less comorbidities than those starting with amiodarone. The risk of hospitalization for renal failure for dronedarone compared to amiodarone was 0.79 (IC 95% 0.47-1.33).

CONCLUSIONS

Our results revealed a lower risk of hospitalization for renal failure for dronedarone compared to amiodarone. Since the increasing number of reports collected from pharmacovigilance databases worldwide, it is advisable for clinicians and patients to be aware of the risk of kidney damage during dronedarone therapy. The safety information on renal toxicity provided on the labels of amiodarone-containing products marketed in different countries is not standardized, therefore harmonization would be helpful for the healthcare practitioner and patients.