

Polineuropatia da dronedarone

A cura di Rosamaria Macrì, Alessandra Russo

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino" di Messina

** borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

Il dronedarone è un farmaco antiaritmico derivato del benzofurano indicato per il trattamento in seconda linea della fibrillazione atriale, dopo conversione con esito soddisfacente del ritmo sinusale. Il dronedarone, è strutturalmente simile all'amiodarone, un farmaco comunemente associato al rischio di neuropatia.

Le Agenzie Regolatorie, a Settembre 2011, hanno apportato delle restrizioni alle indicazioni d'uso, a causa di un aumentato rischio di sviluppare insufficienza epatica e tossicità polmonare, così come eventi cardiovascolari gravi.

Uno studio clinico di fase III è stato sospeso a causa di un aumento delle complicazioni cardiovascolari con dronedarone (significativo aumento degli eventi cardiovascolari maggiori, definiti come stroke, infarto del miocardio, embolia polmonare e morte cardiovascolare) rispetto al gruppo esposto a placebo.

Il dronedarone dovrebbe essere prescritto solo dopo aver considerato i trattamenti alternativi disponibili.

L'esatto meccanismo d'azione del dronedarone, analogo non iodato dell'amiodarone, non è conosciuto. Come l'amiodarone, il dronedarone agisce da bloccante dei canali del calcio, del sodio e del potassio ed è un antagonista α/β adrenergico. Diversamente dall'amiodarone, il dronedarone esercita un effetto inibitorio minimo, se non nullo, sui recettori α/β tiroidei. È stato riportato che la neuropatia periferica si verifica fino al 10% dei pazienti che assumono amiodarone.

Sono stati riportati casi di neuropatia assonale, demielinizante e di tipo misto senza avere apparente correlazione al dosaggio giornaliero o totale o alla durata totale del trattamento. Istologicamente, sono state documentate inclusioni lisosomiali nei tessuti nervosi periferici. Il dronedarone differisce dall'amiodarone in quanto la frazione di iodio è stata rimossa ed è stato aggiunto un gruppo metilsulfonamide, che ne riduce la lipofilia al fine di diminuire il potenziale neurotossico.

La neuropatia periferica è caratterizzata da una perdita sensoriale, debolezza muscolare e atrofia, così come da una diminuzione dei riflessi tendinei profondi. Ciò può colpire un singolo nervo (mononeuropatia) o più nervi allo stesso tempo (polineuropatia).

Segnalazioni presenti in Vigibase

Nel *WHO Global ICRS Database* (Vigibase TM) sono presenti 8 segnalazioni di casi clinici; fra queste, in un caso si tratta di un duplicato, pertanto ne sono stati valutati solo sette. Un caso è avvenuto in un paziente svedese, mentre gli altri sei sono relativi a pazienti tedeschi. I casi riguardano sei uomini e una donna, tutti di età compresa fra i 71 e i 92 anni (età mediana 80 anni; l'età non è stata riportata in due casi).

In diversi report, non è riportata la data del trattamento e la data di insorgenza dell'evento avverso. Solo in tre casi sono state calcolate le date di insorgenza rispettivamente dopo 5 settimane di trattamento (caso 1), sette mesi (caso 2) e 2 anni e mezzo (caso 7). In quattro casi sui sette riportati, il dechallenge è stato positivo. Nei casi 1 e 4 non sono state riportate queste informazioni e nel caso 7 il farmaco non è stato sospeso e il paziente non risultava ancora guarito. Nessun rechallenge è stato riportato.

In due dei sette casi, non erano presenti terapie concomitanti associabili all'insorgenza di neuropatia o parestesia. Cinque pazienti avevano, fra i farmaci concomitanti, almeno un farmaco associato a parestesia e due di questi pazienti erano in trattamento con statine, che molto raramente causano

neuropatia. In ogni caso, il segnalatore non ha riportato le date di terapia relative ai farmaci concomitanti, che non sono stati presi in considerazione come farmaci sospetti.

Un paziente era affetto da neuropatia diabetica che è peggiorata in seguito all'utilizzo di dronedarone ed è ritornata allo stato iniziale dopo la sospensione del dronedarone (caso 6). Il caso 7 riportava che il paziente era stato trattato due anni prima con oxaliplatino, 5-fluorouracile e acido folinico e aveva manifestato parestesia dopo ciascuna somministrazione. Gli approfonditi esami neurologici eseguiti non sono stati conclusivi ed è possibile che le reazioni avverse da farmaci (ADR) riportate nel 2012 fossero ancora correlate alla precedente chemioterapia effettuata.

Letteratura

Attualmente, sono stati pubblicati solo pochi casi clinici di neuropatia associata a trattamento con dronedarone. Nel 2012, il tedesco "*arzneitelegamm*" ha pubblicato un caso clinico di polineuropatia e disturbi visivi in un uomo di 50 anni, dopo assunzione di dronedarone, per poco meno di un anno. Il paziente non era ancora guarito ad un anno dalla sospensione del farmaco.

Nel 2011, alla Conferenza Internazionale della "*American Thoracic Society*", Di Trapani e Freeman hanno presentato un caso di neurotossicità indotta da dronedarone con coinvolgimento del sistema nervoso centrale, in una donna di 75 anni che ha sviluppato encefalopatia, tremori, crisi miocloniche e incoordinazione, in seguito all'utilizzo di dronedarone. I sintomi sono migliorati dopo la sospensione di dronedarone.

Un altro caso pubblicato nel 2013 su "*International Journal of Cardiology*" riguarda un uomo di 74 anni che ha sviluppato neuropatia ottica in seguito all'utilizzo di dronedarone. Dopo la sospensione del farmaco, il dolore si è attenuato, mentre il disturbo visivo è ancora persistente.

Conclusioni

Le segnalazioni spontanee di VigiBase, nonostante la presenza di fattori di confondimento quali il precedente trattamento neurotossico in un caso e la concomitante terapia con statine in due casi, indicano una relazione causale fra l'assunzione di dronedarone e la polineuropatia. I quattro dechallenge riportati hanno portato alla guarigione completa e, nell'unico caso in cui il farmaco non è stato sospeso, il paziente non è guarito dalla polineuropatia. Le date di inizio trattamento e di insorgenza della polineuropatia sono riportate in modo incompleto. Il dronedarone, tuttavia, è l'unico farmaco sospetto, quale causa dell'ADR.

La formula chimica del dronedarone è strettamente correlata all'amiodarone, farmaco per il quale sono ben documentati casi di neuropatia.

Se l'aggiunta di un gruppo metilsulfonamide può avere ridotto significativamente il potenziale neurotossico del farmaco, come sembrano indicare i risultati dello studio DIONYSOS, non si può presumere con sicurezza, che questo cambiamento strutturale abbia completamente eliminato il potenziale neurotossico e pertanto sembra possibile un effetto di classe.

Tabella. Caratteristiche dei casi segnalati in VigiBase relativi alla polineuropatia da dronedarone

Casi	Età/sexo	Farmaci concomitanti	ADR segnalata	Dechallenge	Outcome
1	76/M	Furosemide, warfarin, metoprololo	Polineuropatia	Non noto	Non noto
2	82/M	Furosemide, perindopril, fenprocumon	Polineuropatia, neuropatia periferica, atrofia muscolare, gotta, infezione batterica, diminuita risposta immunitaria	Positivo	In via di guarigione
3	-/M	Pravastatina,	Polineuropatia,	Positivo	Guarigione

		lercanidipina, metoprololo, fenprocumon	ipoestesia, disturbi visivi		con postumi
4	92/M	Nessuno riportato	Polineuropatia, problemi di deambulazione	Non noto	In via di guarigione
5	-/F	Dabigatran, metoprololo, bisoprololo	Polineuropatia, parestesia, formicolii, diminuita clearance della creatinina	Positivo	Guarigione
6	80/M	Fenprocumon	Polineuropatia, problemi di deambulazione, fibrillazione atriale	Positivo	In via di guarigione
7	71/M	Torasemide, simvastatina, ramipril, clopidogrel, pantoprazolo, certoparina, fenprocumon, fluvastatina, isosorbide dinitrato, idrocloreotiazide, ezetimibe, metoprololo	Polineuropatia, paralisi, ipoestesia, problemi di deambulazione e di coordinazione, astenia	Non eseguito	Non guarito

Fonti bibliografiche

- WHO Pharmaceuticals Newsletter 4,2014
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21573en/s21573en.pdf>
- Connolly SJ, et al. Dronedaronone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 2268-76.
- Hyun Mo Kang, et al. Amiodarone-induced hepatitis and polyneuropathy. Korean J of Intern Med 2007; 22: 225-9.
- Jacobs JM, Costa-Jussa FR. The pathology of amiodarone neurotoxicity. II. Peripheral neuropathy in man. Brain 1985; 108 (Pt3): 753-69.
- Zimetbaum PJ. Dronedaronone for atrial fibrillation – an odyssey. N Engl J Med 2009; 360: 1811-3.
- Polyneuropathy and visual disturbances on dronedaronone (MULTAQ). Arznei-telegramm 2012; 43:47.
- ATS Journals. Dronedaronone-induced neurotoxicity. URL: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccmconference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A3880. Accessed: 6 August 2013.
- Selvaraj V, Johnsson KG. Dronedaronone-induced optic neuropathy. Int J Cardiol 2013; 167: e8-e9.