Tossicità polmonare da amiodarone

Data 01 maggio 2009
Categoria pneumologia

Età avanzata e durata della terapiasono fattori di rischio per latossicità polmonare da amiodarone.

La tossicità polmonare indotta da amiodarone (AIPT), nonostante presenti una bassa incidenza (5-13%), è una reazione avversa grave che può mettere in pericolo di vita (il tasso di mortalità è stimato tra il 10% e il 23%). Il dosaggio giornaliero di amiodarione, la dose cumulativa, la durata della terapia, l'età avanzata e la presenza di preesistenti patologie polmonari possono predisporre il paziente ad un aumentato rischio di AIPT.
In Australia, l'aumento del consumo di amiodarone, nonostante l'indicazione d'uso limitata solo ad aritmie cardiache severe, è correlato ad esiti potenzialmente fatali di AIPT; ciò rende sempre più necessario il monitoraggio specifico dei pazienti ad alto rischio di sviluppare questa tossicità così da permetterne il riconoscimento immediato e ridurre il rischio di morbilità e mortalità ad esso associato.
L'obiettivo di questo studio, condotto sulla base di tali evidenze e utilizzando un ampio database contenente dati australiani e americani, era confermare i suddetti fattori di rischio per AIPT e, poi, rinforzare le evidenze cliniche di questi risultati col determinare se una coorte di pazienti di un ospedale "terziario" con diagnosi di AIPT evidenziasse gli stessi fattori di rischio.
Lo studio è stato suddiviso in due fasi. La prima fase ha previsto l'identificazione dei casi di reazioni avverse associate ad amiodarone, in particolare AIPT, riportate all'Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) fino ad Agosto 2006 ed al United States Center for Drug Evaluation and Research (CDER) dal 2004 al 2006.
I dati sono stati registrati sulla base dei fattori di rischio per AIPT: età del paziente al momento della manifestazione della reazione, durata della terapia, dose giornaliera e reazione avversa riportata; la dose cumulativa è stata calcolata moltiplicando la dose giornaliera per la durata della terapia. L'AIPT è stata definita come una delle seguenti possibili manifestazioni cliniche: sindrome interstiziale polmonare (ILD), fibrosi polmonare, infiltrati polmonari, effusioni pleuriche, fibrosi alveolitica, polmonite, bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa e polmonite organizzativa criptogenica.
I pazienti che hanno manifestato uno dei sopraindicati quadri clinici sono stati classificati come "pazienti AIPT" (o "AIPT gruppo") mentre quelli con esperienza di altri tipi di tossicità da amiodarone erano "pazienti non-AIPT" (o "non-AIPT gruppo).

Nella seconda fase dello studio è stata condotta una revisione retrospettiva dei dati clinici dei pazienti dimessi tra Gennaio 2000 e Dicembre 2005 dal Fremantle Hospital and Health Service, in Western Australia (FHHS) con diagnosi di malattia interstiziale polmonare per isolare i casi di AIPT.
Combinando i dati provenienti da entrambe le Agenzie, su un totale di 2216 case report di reazioni avverse ad amiodarone, sono stati selezionati 237 casi di AIPT. Dopo analisi logistica univariata, i casi riportati all'ADRAC hanno mostrato differenze statisticamente significative tra il gruppo AIPT e quello non-AIPT rispetto a tutte le variabili, mentre l'analisi dei dati dal CDER ha confermato tali differenze solo rispetto all'età del paziente e alla durata della terapia. Pertanto, è stato evidenziato che i pazienti ultrasessantenni e quelli in terapia con il farmaco per 6-12 mesi (OR 18,28, IC 95% 6,42-52,04) sono soggetti ad un più alto rischio di AIPT. I dati australiani, inoltre, hanno suggerito un incremento del rischio anche nei pazienti trattati con dosi cumulative di 101-150 g, ma senza conferma dai dati americani. In seguito a revisione retrospettiva, 7 casi di AIPT identificati tra i pazienti del FHHS hanno mostrato un alto rischio di AIPT rispetto all'età e alla durata della terapia, confermando quanto rilevato dall'analisi condotta in fase I.

Dallo studio è emerso che l'amiodarone possiede un ampio profilo di reazioni avverse, anche se con differenze nella tipologia tra i dati australiani e quelli americani. Infatti, i disturbi tiroidei risultano essere la maggiore complicazione riportata dall'ADRAC, le aritmie quella riportata dal CDER. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nel dosaggio leggermente più alto raccomandato negli Stati Uniti.
L'AIPT resta una potenziale causa significativa di morbilità e mortalità. Infatti, la tossicità polmonare è risultata la terza e la quarta più comune reazione avversa da amiodarone, rispettivamente per l'ADRAC e il CDER.

Nonostante diversi fattori incrementino il rischio di AIPT, è interessante notare che sia le analisi dei singoli dataset sia quella combinata hanno confermato l'età avanzata e la durata della terapia come significativi fattori di rischio.

Questi risultati hanno chiarito le controversie sollevate dai precedenti studi in merito all'età dei pazienti e hanno confermato le evidenze scientifiche riportate in precedenza (Dusman et a.l Circulation 1990; 82: 51-9) sulla durata del trattamento come fattore di rischio.

In conclusione, una volta identificati questi pazienti come "ad alto rischio di tossicità polmonare", è possibile eseguire un monitoraggio più intensivo per limitare i rischi correlati a AIPT. Tuttavia, considerando i limiti intrinseci alla tipologia degli studi retrospettivi e all'utilizzo di case report, sono necessari studi prospettici a lungo termine con un appropriato gruppo

controllo per definire con chiarezza i fattori di rischio per AIPT e la giusta frequenza e intensità del monitoraggio dei pazienti “a rischio”.

Conflitto di interesse: supporto finanziario dell‘AusAid.

Dottoressa Carmen Ferrajolo

Riferimento bibliografico

Ernawati D K et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol 66: 82-87.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]