

# Dronedaron bei Vorhofflimmern

Mit Dronedaron ist ein Amiodaron-Analogon ohne Jod-Anteil zur Therapie bei Vorhofflimmern neu zugelassen. Es führt seltener zu Schilddrüsen- und neurologischen Störwirkungen, ist aber deutlich schwächer wirksam. Eine sichere Indikation ist nicht erkennbar.



Bei nicht-permanentem Vorhofflimmern wird meist eine Frequenzkontrolle mit adäquater Antikoagulation bevorzugt. Ist das Ziel eine Rhythmuskontrolle, gilt Amiodaron als wirksamstes Medikament. Die Anwendung ist aber limitiert durch häufige Störwirkungen, vor allem an Haut, Schilddrüse, peripheren Nerven und Lunge. Mit Dronedaron wurde 2009 im zweiten Anlauf ein Amiodaron-Analogon zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zugelassen, das kein Jod enthält und besser verträglich sein soll. Es hemmt wie Amiodaron Kalium-, Natrium- und Kalzium-Kanäle, blockiert  $\alpha$ - wie  $\beta$ -Rezeptoren und mindert so die Herzfrequenz, verzögert die SA- und AV-Überleitung und verlängert das QT-Intervall. Im Vergleich zu Amiodaron ist es weniger lipophil, wird geringer im Gewebe angereichert und mit einer Halbwertszeit von 25-30 Stunden rascher eliminiert. Es wird ausgiebig in der Leber metabolisiert, zahlreiche Interaktionen sind bekannt (Azole, Makrolide, Betablocker, Kalzium-Blocker, Antidepressiva, Grapefruitsaft, Digoxin, Carbamazepin, Antiarrhythmika u.a.). Zugelassen sind 2-mal 400 mg/d. In Dosisfindungsstudien waren weder 1200 mg/d noch 1600 mg/d Dronedaron effektiver als Placebo, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung war also nicht erkennbar. Rezidive von Vorhofflimmern traten etwa 55 Tage später auf, die Herzfrequenz lag in Ruhe um 12 und unter Belastung um 25 Schläge pro Minute niedriger.

## Erste Zulassungsstudien

Eingereicht wurden zwei identisch konzipierte Placebo-Vergleiche bei 1.237 Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern. Dronedaron reduzierte die Rezidivrate nach Kardioversion oder Konversion innerhalb von zwölf Monaten von

75,2 Prozent auf 64,1 Prozent und die Rate symptomatischer Rezidive von 46,0 Prozent auf 37,7 Prozent. Krankenhausaufnahmen oder Todesfälle wurden von 30,9 Prozent auf 22,8 Prozent vermindert; die Mortalität unterschied sich allerdings nicht. Eine weitere Studie prüfte Dronedaron bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA II-III), die stationär aufgenommen wurden. Vorhofflimmern war keine Bedingung und fand sich anamnestisch nur bei 38 Prozent der Patienten. Die Studie wurde nach Aufnahme von 627 Patienten abgebrochen, da unter Dronedaron signifikant mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo (8,1 Prozent vs. 3,8 Prozent), vor allem infolge fortschreitender Herzinsuffizienz. 2006 versagten FDA und EMEA aufgrund dieser Daten die Zulassung und forderten eine aktiv kontrollierte Studie sowie weitere Daten zum Einfluss von Dronedaron auf Morbidität und Mortalität.

## Nachgereichte Studien

In einem Vergleich mit Amiodaron bei 504 Patienten mit Vorhofflimmern sind zwölf Monate nach Kardioversion Rezidive des Vorhofflimmerns oder Studienabbrüche wegen fehlender Wirkung oder Störwirkungen unter Dronedaron häufiger als unter Amiodaron (75 Prozent vs. 59 Prozent); vor allem Rezidive sind vermehrt (66 Prozent vs. 42 Prozent). Beim Sicherheitsendpunkt aus Störwirkungen an Schilddrüse, Lunge, Leber, Haut, Augen und des Nervensystems finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die zweite Studie prüft den Einfluss auf den kombinierten Endpunkt Tod oder stationäre Aufnahme wegen kardiovaskulärer Ereignisse bei 4.628 Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern und ungünstigen Prognosefaktoren. Herzin-

suffizienz NYHA IV und instabile NYHA III-Stadien sind Ausschlussgrund. Gegenüber Placebo vermindert Dronedaron den Endpunkt in 21 Monaten von 39,4 Prozent auf 31,9 Prozent. Die Mortalität bleibt unbeeinflusst, der Nutzen besteht allein in der Reduktion von Aufnahmen wegen Vorhofflimmerns (21,9 Prozent vs. 14,6 Prozent). Warum das Vorhofflimmern zu Aufnahmen führt, bleibt jedoch unklar. Von der EMEA nachgeforderte Daten legen nahe, dass sie mit Behandlungen wegen des Vorhofflimmerns zusammenhängen. Die Reduktion von Aufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse scheint somit durch die antiarrhythmische Wirkung von Dronedaron erklärt. Die Werbebehauptung, als erstes Antiarrhythmikum „nachweislich die kardiovaskuläre Prognose zu verbessern“, ist unbewiesen – und angesichts der Studienergebnisse gewagt.

## Verträglichkeit

Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Durchfälle und Hautreaktionen, seltene Bradykardien, QT-Verlängerungen und reversible Kreatinin-Anstiege. Bei Herzinsuffizienz NYHA III oder IV kann Dronedaron die Sterblichkeit erhöhen und ist kontraindiziert. Bei einer Ejektionsfraktion unter 35 Prozent wird von der Anwendung abgeraten. Verglichen mit Amiodaron sind Schilddrüsenfunktionsstörungen, neurologische Symptome und Abbrüche der Medikation seltener. Da Langzeitdaten nur unzureichend vorliegen, ist eine abschließende Bewertung aber kaum möglich. ■



Dr. Hans Wille  
Institut für Klinische Pharmakologie,  
Klinikum-Bremen-Mitte