

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Klinische Ergebnisse mit Dronedaron (Multaq®) bei nicht-permanentem Vorhofflimmern - Resultate des DEMETER-Registers

Pürerfellner H, Derndorfer M

Anelli-Monti B, Strohmer B

Rotman B, Roithinger FX

Martinek M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 0; 1

(Online-Supplementum), 6

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Klinische Ergebnisse mit Dronedaron (Multaq®) bei nicht-permanentem Vorhofflimmern – Resultate des DEMETER-Registers

(Beobachtungsstudie zu Dronedaron 400 mg BID an Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern)

H. Pürerfellner¹, M. Derndorfer¹, B. Anelli-Monti², B. Strohmayer³, B. Rotman⁴, F. X. Roithinger⁵, M. Martinek¹

Kurzfassung: *Einleitung:* Dronedaron (Multaq®, Sanofi) wird als Mehrkanalblocker bei nicht-permanentem Vorhofflimmern (VHF) eingesetzt und ist in Österreich seit 02/2010 verfügbar. Wir berichten über die klinischen Resultate aus dem prospektiven DEMETER Register (02/2010–12/2011). *Methoden:* Sechs österreichische Kliniken schlossen 94 ambulante oder stationäre Patienten in die Studie ein. Einschlusskriterien waren Erstmanifestation von VHF (2,2 %), paroxysmales VHF (72,3 %), persistierendes VHF (24,4 %) und lang anhaltend persistierendes VHF (1,1 %). Zur Baseline (BL) wurden EKG-Parameter (Rhythmus, Herzfrequenz, PQ, QTC), Nieren- und Leberwerte, NYHA-Stadien, CHADS₂-Scores und echokardiographische Parameter (LVEF, linksatrialer Diameter) erfasst und nach 3 sowie 6 Monaten zusammen mit einer Einschätzung der Lebensqualität (QoL) hinsichtlich VHF re-evaluiert. *Resultate:* 55 % der Patienten konnten die Studie protokollkonform abschließen, 20 % waren nicht auswertbar („Lost-to-Follow-up“) und bei 15 % wurde ein Abbruch dokumentiert. Der Hauptgrund für einen Studienabbruch war rezidivierendes VHF (75 %); proarrhythmogene Effekte oder Todesfälle traten nicht auf. Die Rate an Rehospitalisierungen war gering (8,3 %) und auf VHF-Rezidive beschränkt; über einen Zeitraum von 6 Monaten konnte keine relevante Progression von Sinusrhythmus (SR) in persistierendes VHF beobachtet werden. Die Leberwerte und Nierenwerte blieben im Verlauf stabil, Serumkreatinin stieg pharmakodynamisch erwartungsgemäß signifi-

kant an. Relevante EKG-Veränderungen kamen nicht vor, die NYHA-Stadien nahmen von Visite zu Visite signifikant ab, und bereits ab dem ersten Follow-up (FU1) wurde eine signifikant gebesserte QoL angegeben. *Schlussfolgerungen:* Unter Beobachtung von Klinik, EKG, Serumkreatinin und Leberwerten zeigte sich Dronedaron bei Patienten mit nicht-permanentem VHF ohne rezente kardiale Dekompensation sicher und nebenwirkungsarm in der Anwendung. Zudem kam es zu einer signifikanten Abnahme an klinischer Herzinsuffizienz ($p = 0,001$) und einer signifikant gebesserten QoL der Patienten ($p = 0,013$). Ein hoher Lost-to-Follow-up-Anteil von 45 % der Patienten limitiert allerdings die Aussagekraft des Registers.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Multaq®, Dronedaron, Demeter, Register

Abstract: Clinical Results with Dronedaron (MULTAQ) in non-permanent Atrial Fibrillation – Results of the DEMETER Registry. *Introduction:* Dronedaron (Multaq®, Sanofi) is a multi-channel blocker used for drug therapy in non-permanent atrial fibrillation (AF). In Austria this antiarrhythmic agent is available since 02/2010. We report the clinical results of the prospective DEMETER registry (02/2010–12/2011). *Methods:* Six Austrian hospitals added 94 patients to the study (ambulatory or stationary). Inclusion criteria were first time AF (2.2%), paroxysmal AF (72.3%), persistent AF

(24.4%) and longstanding persistent AF (1.1%). ECG parameters (rhythm, heart rate, PR, QTC), laboratory findings (renal and hepatic parameters), NYHA stages, CHADS₂ scores and echocardiographic data (LVEF and atrial diameters) were recorded at baseline (BL) and reevaluated after 3 and 6 months including quality of life (QoL) concerning AF. *Results:* 55% of all patients were able to complete the study compliant to the protocol, 20% were lost to follow-up and discontinuation was documented in 15% of pts. Recurrent AF was the main reason for termination (75%). Proarrhythmic effects or deaths were not observed. Rehospitalisation rate was low (8.3%) and limited to recurrent AF. Over a period of 6 months there was no relevant progression of sinus rhythm (SR) into persistent AF, liver and renal function remained stable. Relevant changes in ECG parameters could not be observed, NYHA stages decreased from visit to visit and patients expressed a significant better QoL right from the first follow-up (FU1). *Conclusions:* Concerning symptoms, ECG, renal and hepatic parameters, Dronedaron seems to be safe and well tolerated with infrequent side effects, significantly decreasing clinical heart failure ($p = 0.0001$) and improving QoL ($p = 0.013$) in hemodynamically stable patients suffering from non-permanent AF. A high lost to follow-up proportion of 45% limits the explanatory power of the registry. **J Kardiologie 2015; 22 (Pre-Publishing Online)**

Key words: atrial fibrillation, Multaq®, dronedaron, Demeter, registry

■ Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) stellt mit einer Prävalenz von etwa 1 % in der westlichen Gesamtpopulation [1] die häufigste kardiale Arrhythmie dar und zeigt eine deutliche Zunahme mit steigendem Alter (Prävalenz > 60 Jahre: 3,8 %, > 80 Jahre: 9,0 %). In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik ergibt sich nach Entschluss zu einer Rhythmuskontrolle meist

die Notwendigkeit einer medikamentösen Dauertherapie, wofür je nach Begleiterkrankungen des Patienten verschiedene Substanzen zur Verfügung stehen. Aufgrund insgesamt geringer Erfolgsraten zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus und unzureichenden Therapieerfolges im längeren Follow-up (FU) [2] – oder auch wegen unerwünschter Nebenwirkungen – muss hierbei oft auf verschiedene Antiarrhythmika zurückgegriffen oder letztendlich auf eine reine Frequenzkontrolle gewechselt werden. Neben der rein medikamentösen Behandlung steht heute zunehmend die linksatriale Katheterablation (Pulmonalvenenablation) als nicht-pharmakologische Therapieoption in spezialisierten Zentren zur Verfügung.

Dronedaron (Multaq®) wurde am 26.11.2009 in Europa von der EMA (Europäische Arzneimittelbehörde) für erwachsene, klinisch stabile Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte) zugelassen, um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhin-

Eingelangt am 14. Mai 2014; angenommen nach Revision am 4. September 2014; Pre-Publishing Online am 30. März 2015

Aus der ¹II. Internen Abteilung/Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, der ²Internen Abteilung/LKH Graz West, der ³Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin Salzburg, der ⁴Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz und der ⁵Abteilung Kardiologie, Thermenklinikum Mödling

Korrespondenzadresse: Dr. med. Michael Derndorfer, II. Interne Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen, A-4020 Linz, Fadingerstraße 1; E-Mail: michael.derndorfer@elisabethinen.or.at

dern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Dronedaron ist ein Mehrkanalblocker und besitzt die elektrophysiologischen Eigenschaften aller 4 Vaughan-Williams-Gruppen. Das größte je bei Vorhofflimmern durchgeführte Studienprogramm umfasst unter anderem die Zwillingstudie EURIDIS/ADONIS [3], in der Dronedaron sowohl die gute Wirksamkeit im Erhalt des Sinusrhythmus als auch die Kontrolle der Herzfrequenz während eines Rezidivs im VHF bewies, und die Meilensteinstudie ATHENA [4], die eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunktes „kardiovaskuläre Hospitalisierung“ oder „Tod jedweder Ursache“ gezeigt hat.

Vor diesem Hintergrund wurde im Zeitraum zwischen Februar 2010 und Jänner 2012 das „DEMETER“-Register (DronEdaron 400 mg BID an Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern) über eine Initiative von Mitgliedern der AG Rhythmologie der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft gegründet. Primäres Studienziel des nicht-interventionellen multizentrischen prospektiven Registers war die Beschreibung der klinischen Charakteristika von Patienten mit VHF, die Dronedaron in der täglichen Praxis erhielten, zudem die Dokumentation des klinischen Verlaufes und der Sicherheit über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 6 Monaten. Als sekundäres Studienziel diente die Beschreibung der ersten symptomatischen VHF-Episode nach Beginn der Dronedaron-Verschreibung. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme nach Kenntnisnahme der Patienteninformation.

■ Methodik

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Risikopatienten (s. u.), die nach Einschätzung des Arztes mit Dronedaron behandelt werden sollten. Alle Patienten mussten in ihrer Vorgeschichte VHF (erstmalig, paroxysmal, persistierend oder lang anhaltend persistierend) aufweisen. Als Risikopatienten wurden Patienten definiert, die 1.) entweder > 75 Jahre oder 2.) < 75 Jahre waren und zusätzlich zumindest einen Risikofaktor wie folgt aufweisen mussten: arterielle Hypertonie, Diabetes, TIA oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Durchmesser des linken Atriums > 50 mm, linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) < 40 %.

Ausschlusskriterien

Eine Kontraindikation lag in Übereinstimmung zur Fachinformation unter anderem für Patienten mit folgenden Charakteristika vor: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, AV-Blockierung II° bzw. III° oder ein Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Anwendung eines Herzschrittmachers), Bradykardien < 50/min, Herzinsuffizienz NYHA III mit rezenter kardialer Dekompensation und NYHA IV, QTc-Intervall > 500 ms, schwere Leberfunktionsstörung, stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).

Ablauf und Dauer des Registers

Anamnestisch wurden zur Baseline-Visite (BL) die Vorerkrankungen des Patienten inkl. der aktuellen Medikation und antiarrhythmischen Therapie sowie der Grund für die Umstellung auf Dronedaron erhoben. Im Falle einer rezenter oder

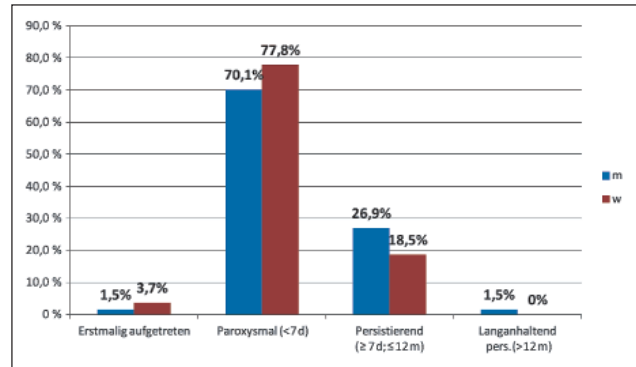


Abbildung 1: VHF zur Baseline (%)

zurückliegenden Amiodaron-Therapie wurde die Dauer zur letzten Einnahme (< 7 Tage, < 2 Monate, > 2 Monate) vermerkt. Zudem wurden zurückliegende elektrische Kardioversionen (eCV), Ablationstherapien, Device-Implantationen und vaskuläre Ereignisse (koronar, zerebral) erfasst und aus der Anamnese der aktuelle CHADS₂-Score und das vorliegende NYHA-Stadium bestimmt. An messbaren Parametern wurden neben Gewicht und Blutdruck der zur BL vorliegende Herzrhythmus im 12-Ableitungs-EKG inkl. elektrokardiographischer Parameter wie Herzfrequenz, PR-Intervall und QTc-Zeit, mittels Echokardiographie LVEF, Größe des linken Atriums (LA) und Septumdicke, an Laborparametern Serumkreatinin sowie GOT, GPT und Gamma-GT bestimmt. Weiters wurden die Patienten gebeten, ihre aktuelle Lebensqualität (QoL) hinsichtlich des VHF einzuschätzen (0 = sehr schlecht; 10 = exzellent).

Nach jeweils 3 und 6 Monaten wurden die Patienten zur ambulanten Visite (FU1, FU2) bestellt. Hierfür wurden die gleichen EKG- und Laborparameter wie zur BL-Visite gemessen sowie der aktuelle Blutdruck, das NYHA-Stadium und die Begleitmedikamente erfasst. Weiters bat man die Patienten, erneut ihre QoL hinsichtlich des VHF einzuschätzen (0 = sehr schlecht; 10 = exzellent) und eventuelle Nebenwirkungen zu äußern. Abschließend wurde nach dem Patientengespräch eine subjektive Abschätzung des Behandlungserfolges durch den Arzt angegeben (ungenügend, mäßig, gut, sehr gut). Im Falle eines Studienabbruchs oder eines (ungeplanten) Absetzens der Studienmedikation wurde der entsprechende Abbruchgrund vermerkt, im Falle von unerwünschten Nebenwirkungen eine entsprechende Meldung über die Online-Plattform getätigt.

Ursprünglich sah der Studienplan den Einschluss von 200 Patienten innerhalb von 12 Monaten (Februar 2010 bis Februar 2011) vor. Dieser Zeitraum wurde in Folge bei einer zu geringen Einschlussrate bis Ende Dezember 2011 ausgedehnt. Das Bekanntwerden erster Daten der PALLAS-Studie [5] und die Herausgabe einer Warnung durch die US-Arzneimittelbehörde FDA bezüglich des Auftretens schwerer Leberschäden unter Dronedaronbehandlung, sowie die Ankündigung des PALLAS-Studienabbruchs im Juli 2011 durch den Hersteller und die EMA aufgrund eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse, erschwerten den Einschluss weiterer Patienten in das Register. Die ausgesandten Warnmeldungen hatten mehrfach ein unangekündigtes oder selbstständiges Absetzen der Studienmedikation mit Verlust des Patienten aus der Studie zur Folge.

Tabelle 1: Patientencharakteristik bei Einschluss

Charakteristik		n	%	Mean	Min	Max
Patienten (n)	m	67	71,0			
	w	27	28,7			
Alter (Jahre)	m	94		65,4	28,0	89,0
BMI	m	94		27,47	19,3	48,9
VHF zur BL	erstmalig	2	2,2			
	paroxysmal	68	72,3			
	persistierend	23	24,4			
	lang anhaltend	1	1,1			
Hypertonie		63	67,0			
Diabetes mellitus		9	9,6			
KHK		22	23,4			
EF $\geq$ 50 %		54	80,6			
Herzinsuffizienz	insgesamt	42	44,7			
davon	NYHA I	9	21,4			
	NYHA II	28	66,7			
	NYHA III	5	11,9			
	NYHA IV	0	0			
Z. n. kard. Dekompensation		3	7,1			
Klappenerkrankung		17	18,1			
Idiopathisches VHF		26	27,7			
LA (mm)		80		43	28,0	60,0
Schlaganfall/TIA		11	11,7			
Elektrokardioversion		58	61,7			
Vorhofflimmer-Ablation		28	29,8			
Vorhofflatter-Ablation		10	10,6			
CHADS ₂	0	19	20,2			
	1	34	36,2			
	2	22	23,4			
	3	8	8,5			
	4	2	2,1			
	5	1	1,1			

Statistik

Sämtliche Daten wurden durch den e-CRF elektronisch erfasst und zentral durch ein unabhängiges Institut (Fa. Hermesoft, Graz-Stattegg) ausgewertet. Alle Variablen sind als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, Zähler (n) oder Prozentwerte angegeben. Um die Entwicklung der NYHA-Stadien zu den einzelnen Follow-ups zu beurteilen, wurden Kreuztabellen verwendet sowie t-Tests für unabhängige Stichproben mit einem Konfidenzintervall von 95 % herangezogen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Patientencharakteristika und Baseline

Insgesamt wurden 96 Patienten in 6 österreichischen Zentren eingeschlossen (KH der Elisabethinen Linz $n = 53$; Landeskrankenhaus Graz-West $n = 16$; St. Johanns-Spital/LK Salzburg $n = 15$; LKH Graz I $n = 7$; Landesklinikum Thermenregion Baden-Mödling $n = 3$; Wilhelminenspital, Wien $n = 2$). Davon waren 94 (98 %) Patienten (67 männlich, 27 weiblich) mit einem mittleren Alter von 65 ± 11 Jahren zur Baseline auswertbar. Als Einschlussgrund wurde bei 2 Patienten (2,2 %) erstmalig aufgetretenes VHF, 68 $\times$ paroxysmales VHF (72,3 %), 23 $\times$ persistierendes VHF (24,4 %) und 1 $\times$ (1,1 %) lang anhaltend persistierendes VHF vermerkt (Abb. 1). Jeweils 50 % der

Patienten wurden entweder ambulant oder stationär auf Dronedaron umgestellt.

Als kardiale Begleiterkrankungen lagen dominierend eine arterielle Hypertonie (67 %), eine KHK (23 %) und ein Diabetes mellitus (10 %) vor, 45 % der Patienten (39 % Männer und 59 % Frauen) gaben anamnestisch eine Herzinsuffizienz an.

Zu Studienbeginn (Baseline, BL) konnte bei 75 Patienten (80 %) Sinusrhythmus (SR) und 17 $\times$ VHF (18 %) sowie 2 $\times$ Vorhofflattern (VHFL) dokumentiert werden, echokardiographisch wurde bei 77 Patienten (82 %) eine normale und 17 $\times$ (18 %) eine reduzierte LVEF zwischen 35 und 50 % berechnet, die mittlere Vorhofgröße lag bei 43 ± 7 mm. Bei 61,7 % der Patienten war im Vorfeld bereits eine elektrische Kardioversion und in knapp 30 % der Fälle eine VHF- sowie in 11 % eine Vorhofflatter-Ablation durchgeführt worden.

Insgesamt lag ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit großen Altersunterschieden (zwischen 28 und 89 Jahren) und wenigen kardiovaskulären Hochrisikopatienten vor, da sich 65 % der Teilnehmer in einem NYHA-Stadium 0 oder I (und von den Herzinsuffizienten wiederum $\frac{2}{3}$ in einem NYHA-II-Stadium) befanden und der CHADS₂-Score im Mittel $1,3 \pm 1$ Punkte betrug (Tab. 1).

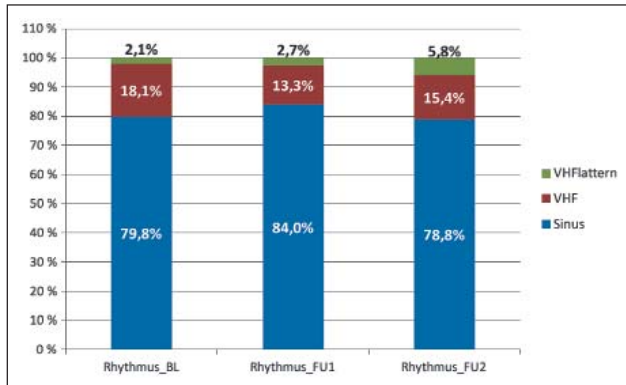


Abbildung 2: Rhythmus zum Zeitpunkt des Follow-up (%)

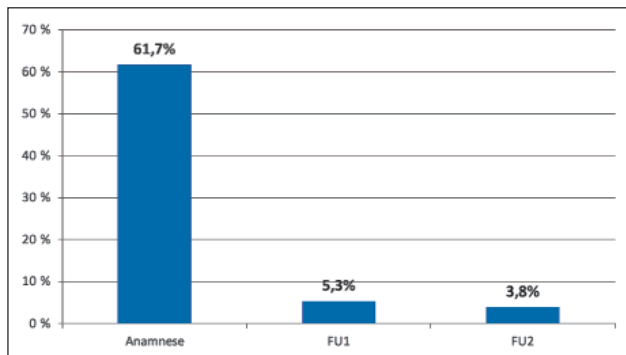


Abbildung 3: Elektrokardioversion im Verlauf (%)

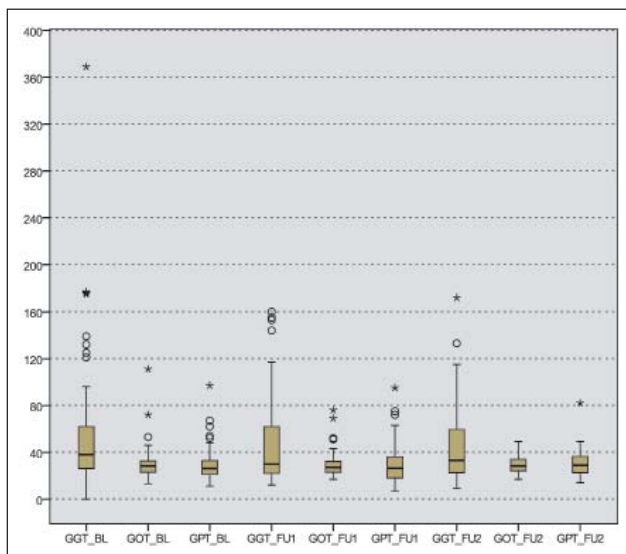


Abbildung 4: Leberwerte: GGT, GOT, GPT im Verlauf (U/l); Boxplots [Median–Quartile]

Follow-up

Von den 94 abgeschlossenen Baseline-Visiten konnten 52 Patienten (= 55 %) die Studie protokollkonform abschließen, jeweils 10 Patienten waren zum FU1 und FU2 nicht auswertbar (Lost-to-Follow-up), bei 14 Patienten wurde ein Abbruch dokumentiert. Grund für das Ausscheiden war zum FU1 bei 11 Patienten (69 %) eine unzureichende Effizienz von Dronedaron, 2× (13 %) eine Intoleranz gegen das Medikament (persistierende Diarrhoe), 1× ein chefärztliches Verordnungsproblem und 2× mangelnde Compliance. Zum FU2 konnte nur bei 1 Patienten ein Absetzen (aufgrund von VHF-Rezidiven)

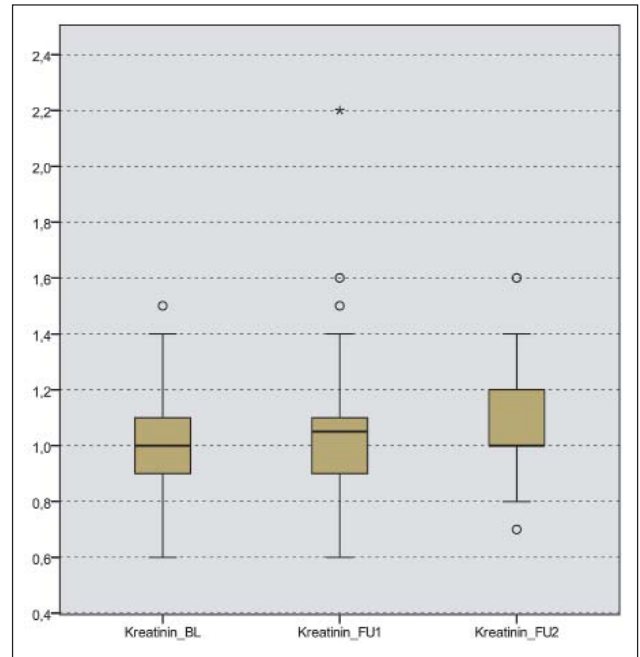


Abbildung 5: Serum-Kreatinin im Verlauf (mg/dl)

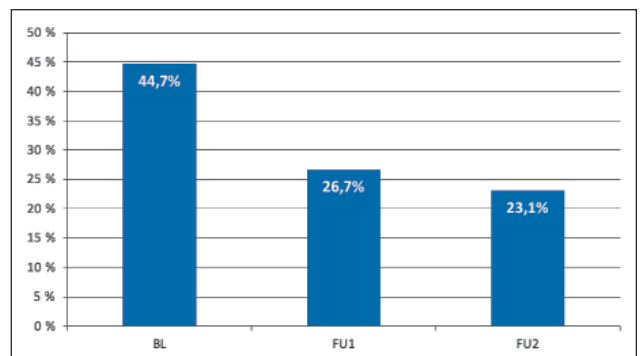


Abbildung 6: Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz (%)

dokumentiert werden. Proarrhythmische Effekte oder Todesfälle wurden nicht beobachtet. Abgesehen von 8 Patienten, bei denen es im Beobachtungszeitraum zu einer Rehospitalisierung wegen eines VHF-Rezidivs gekommen war, waren keine weiteren stationären Aufnahmen aus kardiovaskulärer Ursache notwendig.

Unter Dronedaron kam es im Beobachtungszeitraum bei den verbleibenden Patienten zu keiner relevanten Zunahme persistierender VHF-Arrhythmien. Dies dokumentieren sowohl die zum FU1 und FU2 registrierten Ruhe-EKGs (Abb. 2), als auch die jeweils niedrigen Raten an erforderlichen Kardioversionen (62 % der Patienten in der Anamnese; 5,3 % zum FU1; 3,8 % zum FU2; Abb. 3).

In der Analyse der Laborparameter konnte gezeigt werden, dass die Leberwerte unter Dronedaron über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten stabil blieben (Abb. 4).

Wie aus pharmakodynamischen Überlegungen vermutet [6, 7] (Dronedaron bewirkt eine partielle Inhibierung des renalen Kationentransporters zur Kreatininsekretion um 18 % bei Nierengesunden mit daraus begründeter Reduktion der renalen

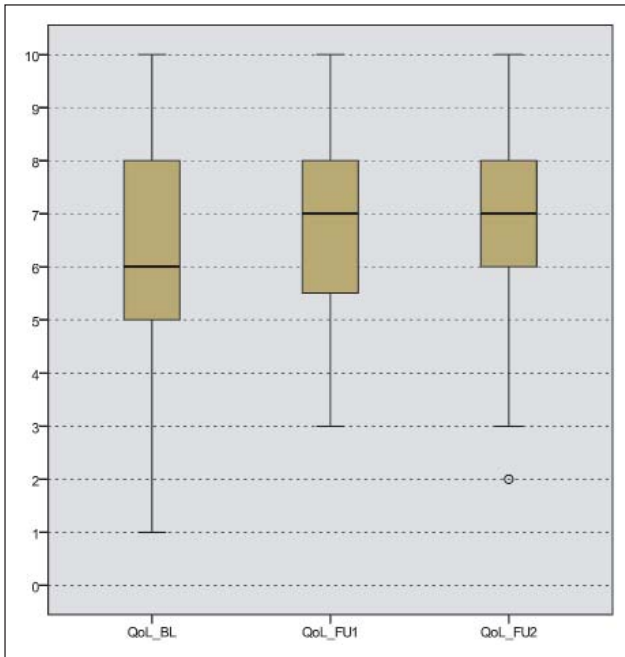


Abbildung 7: Lebensqualität (QoL) quantitativ (n = 1–10), Boxplots [Median–Quartile]

Kreatinin-Clearance, ohne dabei die glomeruläre Filtrationsrate oder Sinistrin-Clearance zu beeinflussen), stieg Serumkreatinin bereits zum FU1 um 10 % an (Kreatinin 1,0 mg/dl zur BL; 1,1 mg/dl zum FU1 und FU2) und blieb bis zum FU2 stabil (Abb. 5). Relevante Veränderungen von Blutdruck- oder EKG-Parametern, insbesondere eine Verlängerung der QTc-Zeit, konnten nicht beobachtet werden. Die Herzfrequenz zu den jeweiligen Visiten war im 12-Ableitungs-EKG mit durchschnittlich 67 Schlägen/Minute unverändert.

Herzinsuffizienz und Lebensqualität

Die Herzinsuffizienzfälle unter Dronedaron (44,7 % Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zur BL; 26,7 % zum FU1; 23,1 % zum FU2; $p = 0,001$) nahmen von Visite zu Visite signifikant stärker ab als zu (Abb. 6). Statistisch konnte dafür mittels Kreuztabellenanalyse eine tatsächliche Verbesserung des Zustandes der Patienten und nicht das Ausscheiden „schlechter“ Probanden aus der Studie bestätigt werden. Dementsprechend wurde von den Patienten bereits zum FU1 eine signifikant bessere subjektive Lebensqualität geäußert ($6,1 \pm 1,9$ zur BL vs. $6,9 \pm 1,7$ zum FU1; $p = 0,013$) und diese Entscheidung bis zum FU2 beibehalten (Abb. 7).

Diskussion

Die Ergebnisse der prospektiv und multizentrisch angelegten DEMETER-Registerstudie lassen sich anhand der abgeschlossenen Visiten sich wie folgt zusammenfassen:

1. Dronedaron scheint im Rahmen seiner seit 2009 zugelassenen Indikation zum Rhythmuserhalt bei nicht-permanentem Vorhofflimmern ohne manifeste Herzinsuffizienz sicher zu sein und gut toleriert zu werden. Die günstigen Ergebnisse der ATHENA-Studie führten letztlich zu einer Verankerung von Dronedaron in den aktuellen VHF-Guidelines der europäischen kardiologischen Gesellschaft (2010 und Update 2012) [8, 9] bei paroxysmalem oder persistierendem VHF (nach erfolgreicher Kardioversion in

Sinusrhythmus). Unsere Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit einer Herzinsuffizienzanamnese und ohne manifeste Dekompensation zu Beginn der Dronedaron-Therapie keine klinische Verschlechterung auftritt, sondern im Gegensatz dazu der Anteil an herzinsuffizienten Patienten in den nächsten 6 Monaten statistisch signifikant abnimmt. Zusätzlich kam es im Beobachtungszeitraum zu keinen Hospitalisierungen, die durch eine Herzinsuffizienz ausgelöst worden wären, letztere waren allein durch VHF-Rezidive begründet. In diesem Zusammenhang sollte allerdings der hohe Anteil von Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko im DEMETER-Register (65 % der Teilnehmer in einem NYHA-0- oder -I-Stadium, CHADS₂-Score im Mittel 1,3 Punkte) betont werden.

Ebenso wenig wurden Krankenhausaufnahmen durch Synkopen, ventrikuläre Arrhythmien oder durch einen nicht-tödlichen Herzstillstand verursacht. Klinisch relevante Veränderungen der Leber- oder Nierenfunktion wurden in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet. Hier muss jedoch auf die niedrige Anzahl abgeschlossener Follow-ups (55 %) hingewiesen werden, die eine definitive Beurteilung möglicher proarrhythmischer Effekte und potenzieller Lebernebenwirkungen von Dronedaron im Rahmen dieses Registers nur eingeschränkt zulässt. Der Grund für das Absetzen lag vornehmlich in einer Ineffektivität (s. u.) des Medikamentes, eine Intoleranz lag demgegenüber nur sehr selten vor (2/19 Patienten im FU1 und 0/2 Patienten im FU2). Eine 2011 veröffentlichte Meta-Analyse/„Mixed Treatment Comparison“ oraler Antiarrhythmika [10] konnte passend dazu für Dronedaron gegenüber Placebo eine niedrige Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen, kaum proarrhythmische Effekte sowie Neutralität hinsichtlich Mortalität aufzeigen. Diese Beobachtungen könnten in Summe mit ausschlaggebend für die signifikant erhöhte Lebensqualität der Patienten sein, die Dronedaron über 6 Monate einnahmen, da dieser Effekt nicht durch Abänderung der neurohumoralen Therapie oder eine signifikante Änderung der Herzfrequenz ausreichend erklärt werden kann. Durchaus dürfte hier wohl auch das zunehmende Ausscheiden „schlechter“/symptomatischer Patienten aus der Studie die durchschnittliche Lebensqualität falsch-positiv mit beeinflusst haben.

2. Dronedaron ist nur mäßig effektiv in der Unterdrückung von VHF-Rezidiven. Wie oben angegeben, lag ein Hauptgrund für das Absetzen in der mangelnden Wirksamkeit (11/19 Patienten im FU1 und 1/2 Patienten im FU2). Eine genauere Auswertung der Wirksamkeit in Bezug auf die Vorhofflimmerlast lag außerhalb der Methodik des vorliegenden Registers, in dem aufwendigere Untersuchungen (inkl. serieller Langzeit-EKGs über größere Zeiträume oder implantierbare Looprecorder) bewusst ausgespart wurden.
3. Der kurze Zeitraum von 6 Monaten und ein Lost-to-Follow-up-Anteil von 45 % erlauben keine definitive Interpretation hinsichtlich einer adäquaten Rhythmuskontrolle des VHF durch Multaq®. Dennoch fällt der annähernd idente Anteil von Patienten im Sinusrhythmus (bzw. nicht-permanentem VHF) zur BL (80 %) und nach 6 Monaten (79 %), sowie der niedrige Anteil erforderlicher Elektro-

kardioversionen (anamnestisch 62 %, im FU1 nur 5 % und im FU2 nur 4 %) auf. Unsere Daten deuten damit auch in Richtung einer 2011 publizierten Post-hoc-Analyse aus der ATHENA-Studie [11], die unter anderem eine statistisch signifikant geringere Rate elektrischer Kardioversionen im Dronedaron-Arm im Vergleich zu Placebo und auch eine signifikant geringere Progression (Reduktion um 40 %) zu permanentem VHF unter Dronedaron im Vergleich zu Placebo aufzeigte.

4. Schlussendlich muss jedoch erwähnt werden, dass es nach dem Abbruch der PALLAS-Studie (07/2011) aufgrund der negativen Resultate in einem Kollektiv mit permanentem Vorhofflimmern und höhergradiger Herzinsuffizienz zu einer Abänderung der Indikationsstellung und damit der Fachinformation gekommen war: Dronedaron darf seither nicht mehr bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

■ Limitationen

Als größte Limitation der Studie muss die geringe Anzahl abgeschlossener Follow-up-Untersuchungen (55 %) erwähnt werden, die zum Teil durch Bekanntwerden erster Daten der PALLAS-Studie [5] und die Herausgabe einer Warnung durch die US-Arzneimittelbehörde FDA bezüglich des Auftretens schwerer Leberschäden unter Dronedaron, sowie die Ankündigung des PALLAS-Studienabbruchs im Juli 2011 aufgrund eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse (vermehrtes Auftreten von Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Tod kardiovaskulärer Ursache) bei Patienten mit permanentem VHF und hohem kardiovaskulären Risikoprofil begründet werden konnte. Durch ausgesandte Warmmeldungen wurde die Studienmedikation mehrfach ohne Rücksprache abgesetzt und ein weiteres Follow-up verweigert. Bei den verlorengegangenen 45 % der Patienten konnten letztlich keine Informationen hinsichtlich VHF-Verlauf, Proarrhythmien oder Laborwerten, insbesondere der Leberfunktionsparameter, erhoben werden, sodass sich

alle Aussagen des DEMETER-Registers hinsichtlich Sicherheit und Toleranz von Dronedaron auf lediglich 55 % der ursprünglich evaluierten Teilnehmer beziehen.

■ Sponsoring

Die Studie wurde als sog. „Investigator sponsored Trial“ vom Principal Investigator finanziert und von der Fa. Sanofi-Aventis GmbH über eine Aufwandsentschädigung für Planung, Durchführung und Auswertung der Daten unterstützt.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: A current perspective. *Heart Rhythm* 2007; 4 (3 Suppl): S1–S6.
2. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: The APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340–7.
3. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, et al. for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.
4. Hohnloser SH, Crijns HJGM, Eickels M, Gaudin C, Page RL, for the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
5. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Hohnloser SH, for the PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268–76.
6. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, et al. Effect of dronedaron on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 785–91.
7. Duncker D. Stable cystatin C serum levels confirm normal renal function in patients with dronedaron-associated increase in serum creatinine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013; 18: 109–12.
8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
10. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedaron, amiodaron, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 329–45.
11. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJGM, van Eickels M, Gaudin C, et al. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedaron in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011; 107: 1019–22.

■ Fragen zum Text

- 1.) Wie lässt sich der häufig beobachtete Serum-Kreatinin-Anstieg um 10–20 % unter Dronedaron erklären?
 - a) Durch eine direkt toxische Wirkung des aktiven Metaboliten von Dronedaron auf das Glomerulum mit daraus resultierender Nierenfunktionseinschränkung und Rückgang der glomerulären Filtrationsrate (GFR).
 - b) Durch eine partielle Inhibierung des renalen Kationentransporters zur Kreatininsekretion unter Dronedaron-Einnahme, mit daraus begründeter Reduktion der renalen Kreatinin-Clearance, ohne dabei die GFR zu beeinflussen.
- 2.) Welche der folgenden Behauptungen zu den Ergebnissen des oben beschriebenen DEMETER-Registers ist richtig?
 - a) Unter Dronedaron traten gehäuft Bradykardien und bradykardieassoziierte Torsade-de-pointes-Tachykardien auf.
 - b) Die Rate erforderlicher elektrischer Kardioversionen zu den jeweiligen Kontrollen (FU1 und FU2) war unter Dronedaron mit über 20 % sehr hoch.
 - c) Relevante Veränderung von Leberwerten, Blutdruck- oder EKG-Parametern, insbesondere eine Verlängerung der QTc-Zeit, konnten nicht beobachtet werden.
- 3.) Beurteilen Sie folgende Aussage: Dronedaron darf NICHT bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung oder bestehender/zurückliegender Herzinsuffizienz sowie permanentem VHF verwendet werden.
 - a) richtig
 - b) falsch

Lösung

Richtige Antworten: 1b; 2c; 3a

[!\[\]\(2b9000c261447981d88674ebdb52dc1e_img.jpg\) Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung