

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Kongressbericht: ATHENA-Studie:
Vorläufige Ergebnisse und deren
mögliche Auswirkungen auf die
antiarrhythmische Pharmakotherapie
bei Vorhofflimmern.**

Pürerfellner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(7-8), 253-254

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

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

ATHENA-Studie: Vorläufige Ergebnisse und deren mögliche Auswirkungen auf die antiarrhythmische Pharmakotherapie bei Vorhofflimmern

Präsentiert im Rahmen des jährlichen Kongresses der „Heart Rhythm Society“, 15. Mai 2008, San Francisco (Hohnloser et al.)

H. Pürerfellner

Bei der **ATHENA-Studie** (A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization of death from any cause in patients with Atrial fibrillation/atrial flutter (AF/AFL)) handelt es sich um eine placebo-kontrollierte, doppelblinde und parallelarmig geführte Studie, welche die Wirksamkeit von Dronedaron 2 × 400 mg/die (Fa. Sanofi-Aventis) in Hinblick auf die Vermeidung einer kardiovaskulären Hospitalisierung oder eines Todes jeglicher Ursache bei Patienten mit Vorhofflimmern/Vorhofflattern (AF/AFL) untersucht.

AF ist mit einer signifikanten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden. Die pharmakologische antiarrhythmische Therapie verbleibt auch heute als Grundpfeiler, vor allem bei älteren Patienten. Allerdings ist diese Therapie generell durch eine nur moderate Wirksamkeit bei teilweise ungünstigem Nebenwirkungsprofil und/oder eingeschränkter Sicherheit limitiert. Dronedaron ist ein neues, mehrere Ionenkanäle blockierendes Agens („Multikanalblocker“), welches Wirkungen auf Rhythmus- und Frequenzkontrolle aufweist.

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese untersucht, ob Dronedaron den Zeitpunkt für die erste kardiovaskuläre Hospitalisierung oder den Tod jeglicher Ursache bei AF-Patienten verlängert, die ein moderates bis höheres Risiko aufweisen. Die Studie wurde prospektiv und multizentrisch geführt, wobei die Patienten randomisiert entweder einer Therapie mit Dronedaron oder mit Placebo zugeführt wurden. Die Nachbeobachtung betrug als Minimum ein (1) Jahr (durchschnittlicher Follow-up 21 ± 5 Monate). Eingeschlossen wurden Patienten, die entweder ≥ 75 Jahre mit oder ohne weitere Risikofaktoren waren oder Patienten ≥ 70 Jahre mit zusätzlich ≥ 1 Risikofaktor (Hypertonie, Diabetes, vorangegangener Schlaganfall/TIA, LA ≥ 50 mm, LVEF ≤ 40 %). Ausschlusskriterien waren u. a. permanentes Vorhofflimmern, kurz zurückliegende exazerbierte Herzinsuffizienz, NYHA IV, signifikante Bradyarrhythmien (< 50/min, AV-Block I > 0,28 sec), Sick-Sinus-Syndrom, Behandlung mit anderen Antiarrhythmika, Hypokaliämie (≤ 3,5 mmol/l) bzw. eine hochgradig eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min).

Der primäre Studienendpunkt war durch die Zeit bis zur ersten kardiovaskulären Hospitalisierung oder bis zum Tod durch jegliche Ursache definiert, sekundäre Studienendpunkte beliefen sich auf die Gesamt- (all cause-) Mortalität bzw. auf den kardiovaskulären Tod (modifizierte Hinkle & Thaler-Klassifikation) und die kardiovaskuläre Hospitalisierung.

In dieser bisher größten und weltweit durchgeführten Medikamenten-Studie mit einem antiarrhythmisch wirksamen Agens nahmen 551 Zentren aus 37 Ländern (inkl. Österreich) teil. Dabei wurden jeweils über 2300 Patienten in die beiden Studienarme (Dronedaron und Placebo) eingeschlossen. Die Rate von Studienabbrechern war mit ca. 30 % über die Studiendauer in beiden Gruppen gleich groß, sodass ca. 70 % der Patienten die Studie beendeten. Demographisch fanden sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bezogen auf die Gesamtpopulation von 4628 Patienten lag das mittlere Alter bei 72 ± 9 Jahren, 47 % waren Frauen, AF/AFL lag bei Studienbeginn bei 25 % der Patienten vor. Eine strukturelle Herzerkrankung lag bei 60 % vor, wobei 86 % eine Hypertonie aufwiesen, 30 % eine KHK und 16 % eine Klappenerkrankung, weiters 6 % eine nicht-ischämische Kardiomyopathie. 21 % wiesen eine Anamnese mit einer Herzinsuffizienz NYHA II/III auf, 6 % wurden als Lone-AF-Patienten klassifiziert und 10 % waren mit einem permanenten Schrittmacher versorgt. Die linksventrikuläre EF lag bei 12 % ≤ 45 % und bei 4 % ≤ 35 %, sodass 88 % der Patienten eine normale bis annähernd normale EF (≥ 45 %) präsentierten. Die übrige medikamentöse Therapie zu Studienbeginn war in beiden Studienarmen ebenso faktisch ident, dabei standen jeweils > 70 % der Probanden unter Betablocker sowie unter ACE/ARB-Therapie und ca. 40 % unter Statinen. Die antithrombotische Therapie bestand bei 60 % aus oraler Antikoagulation und bei über 40 % aus Aspirin. Die Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch waren in beiden Armen unterschiedlich: Ein Rezidiv von AF/AFL oder eine nicht zulässige antiarrhythmisch wirksame Medikation war in der Placebogruppe häufiger als in der Verumgruppe zu finden (7,2 % vs. 4,8 % bzw. 3,8 % vs. 1,7 %). Allerdings wurden bei Dronedaron mehr unerwünschte Studienereignisse – primär gastrointestinal – beobachtet (12,7 % vs. 8,2 %).

Als Hauptergebnis wurde der primäre Studienendpunkt (Zeit bis zur ersten kardiovaskulären Hospitalisierung oder bis zum Tod jeglicher Ursache) bei hoch signifikant mehr Patienten im Placeboarm erreicht ($p < 0,001$; HR 0,76), sodass eine relative Risikoreduktion von 24 % zugunsten von Dronedaron erhoben werden konnte. In der Analyse der ersten (nicht fatalen) kardiovaskulären Hospitalisierung zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten der Studienmedikation für kardiovaskuläre Ursachen, AF, aber auch für das akute Koronarsyndrom, jedoch keine differenten Ergebnisse für Herzinsuffizienz, Synkopen oder bedrohliche ventrikuläre Arrhythmien.

Hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte wurde die kardiovaskuläre Mortalität in der Dronedaron-Gruppe signifikant gesenkt ($p = 0,034$; HR 0,71), dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 29 %. Ebenso wurde die kardiovaskuläre Hospitalisierung signifikant reduziert ($p < 0,001$; HR 0,75). Kein Unterschied ergab sich in der Gesamtmortalität. In der Analyse der Todesfälle zeigt sich sodann, dass die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität primär auf den arrhythmiebedingten Tod zurückzuführen ist, der durch Dronedaron hochsignifikant gesenkt wird ($p = 0,01$; HR 0,55), dies ergibt eine relative Risikoreduktion von 45 %.

Die Subgruppenanalyse für den primären Studienendpunkt illustriert ein homogenes Ergebnis zugunsten von Dronedaron für alle untersuchten Patientenkollektive (inkl. Alter, Geschlecht, AF/AFL bei Studienbeginn, strukturelle Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, LVEF in allen untersuchten Teilbereichen, Studienmedikation mit Betablocker bzw. ACE/ARB).

Zusammenfassend ergeben sich aus der ATHENA-Studie somit folgende Ergebnisse und Schlussfolgerungen:

Dronedaron verlängert signifikant die Zeit für die erste kardiovaskuläre Hospitalisierung oder den Tod jeglicher Ursache für ältere Patienten mit AF/AFL und moderatem bis höherem Risiko. Dabei wird die Gesamtsterblichkeit nicht erhöht. Die kardiovaskuläre Mortalität, im Besonderen der arrhythmische Herztod, ist im Vergleich zu Placebo signifikant verringert. Die Reduktion der kardiovaskulären Hospitalisierung geht hauptsächlich auf geringere Ereignisraten bezüglich Vorhofflimmern und akute Koronarsyndrome zurück. Die Absetzrate (Abbruch der Studienmedikation) war in beiden Armen gleich hoch, sodass sich daraus eine gute Verträglichkeit für die Studienmedikation ergibt. Dronedaron, ein neuer Multikanalblocker mit rhythmus- und frequenzstabilisierenden Eigenschaften, stellt sich damit als effektiv und sicher dar, um kardiovaskuläre Ereignisse (Hospitalisierung und Tod) bei AF-Patienten zu verringern.

Persönliche Wertung

Anhand der vorliegenden Daten ergibt sich für mich folgende persönliche Einschätzung:

- 1) Die ATHENA-Studie beschreibt eine Studienpopulation, die in etwa der in der AFFIRM-Studie entspricht. Somit sind dies Patienten, welche uns häufig im klinischen Alltag begegnen. In dieser – großen – Gruppe erscheint Dronedaron sowohl sicher als auch gut ver-

träglich. Dronedaron ist dabei grundsätzlich sowohl für die Rhythmus- als auch für die Frequenzkontrolle geeignet, da im Falle eines AF-Rezidives die Ventrikelfrequenz signifikant gesenkt wird (vgl. EURIDIS- bzw. ADONIS-Studie, s. u.). Auffallend ist auch, dass es in der Verumgruppe nur zu einem singulären Ereignis einer Torsade-Tachykardie kam, dies bei einer Patientin mit bereits vorbestehender deutlicher QTc-Verlängerung vor Beginn der Therapie mit Dronedaron.

- 2) Die Frage, ob Dronedaron auch bei manifester Herzinsuffizienz vom NYHA-Schweregrad III (bis IV) bzw. bei höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ($< 35 \%$) effektiv und vor allem sicher ist, bleibt nach wie vor ungeklärt und wird in dieser Studie definitiv nicht beantwortet.
- 3) AF ist in der ATHENA-Studie kein präspezifizierter Endpunkt, sondern lediglich die durch AF induzierte Hospitalisierung. Diese zeigt eine hochsignifikante relative Risikoreduktion gegenüber Placebo von 37 %. Somit wird in dieser Studie keine Aussage gemacht, wie effektiv dieses Medikament zur Rezidivprophylaxe von AF gegenüber Placebo ist, allerdings wurde diese Frage bereits durch vorangehende Studien (EURIDIS, ADONIS) beantwortet. Dabei betrug die Risikoreduktion für ein AF-Rezidiv vom Tag 5 an in den ersten 12 Monaten 29 % bzw. 26 % und war damit ebenso signifikant.
- 4) Ungeklärt ist auch die Frage, wie Dronedaron im direkten Vergleich mit Amiodaron in der Prävention von AF abschneidet. Diese Frage wird jedoch in wenigen Monaten durch die derzeit noch laufende DIONYSOS-Studie beantwortet. Somit verbleibt auch der zukünftige Stellenwert für Dronedaron gegenüber Amiodaron derzeit noch ungeklärt.
- 5) Interessant ist die Tatsache, dass akute koronare Ereignisse signifikant (relative Risikoreduktion 30 %) gesenkt werden. Die Erklärungen dafür sind noch eher vage, allerdings scheinen einerseits die Bremsung der Ventrikelfrequenz bei AF (Verlängerung der Diastolendauer) und andererseits der bekannte vasodilatierende Effekt dieser Substanz von Bedeutung.

Korrespondenzadresse:

OA PD Dr. med. Helmut Pürerfellner

KH der Elisabethinen

II. Interne Abteilung/Kardiologie

A-4010 Linz, Fadingerstraße 1

E-Mail: helmut.puererfellner@elisabethinen.or.at

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