

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Herzmedikamente: Dronedaron bei Vorhofflimmern

Austrian Atrial Fibrillation Group:

Gwechenberger M, Kainz W

Podczeck-Schweighofer A

Pürerfellner H, Rotman B, Stix G

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(5-6), 242-245

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

Herzmedikamente: Dronedaron bei Vorhofflimmern

Austrian Atrial Fibrillation Expert Group: M. Gwechenberger¹, W. Kainz², A. Podczek-Schweighofer³, H. Pürerfellner⁴, B. Rotman⁵, G. Stix⁶

■ Einleitung

Seit 26. November 2009 ist mit Dronedaron ein neues Klasse-III-Antiarrhythmikum in der EU zugelassen. Dronedaron ist indiziert bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte) Vorhofflimmern (VHF), um ein Wiederauftreten von VHF zu verhindern, um die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken, oder um das Risiko einer VHF-bedingten Hospitalisierung zu reduzieren. Der Stellenwert der neuen Behandlungsoption wurde anlässlich eines Arbeitstreffens österreichischer Experten am 23. November 2009 in Wien diskutiert.

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Arrhythmie und die Ursache für ein Drittel aller durch Rhythmusstörungen bedingten Hospitalisierungen. In den vergangenen 20 Jahren stieg die Hospitalisierungsrate aufgrund von VHF um 66 % [1–3]. Gründe dafür sind die steigende Lebenserwartung und die steigende Prävalenz der Herzinsuffizienz einerseits und die häufigere Diagnose des VHF durch ambulantes Monitoring andererseits. VHF ist ein äußerst kostenintensives Gesundheitsproblem [4, 5], wobei auch mehr als die Hälfte der Kosten auf die stationäre Betreuung entfallen (52 %), mit Abstand gefolgt von den Medikamentenkosten (23 %), den Kosten für die Arztvisiten (9 %), weiterführenden Untersuchungen (8 %), den Verlust des Arbeitsplatzes (8 %) und nicht-medizinischen Kosten (2 %). Eine andere Untersuchung ergab sogar einen Anteil der stationären Kosten von 70 % an den Gesamttherapiekosten [6].

■ Epidemiologie und prognostische Konsequenz des Vorhofflimmerns

Die geschätzte Prävalenz des VHF liegt zwischen 0,4 und 1 %, sie steigt mit dem Alter deutlich (8 % bei den über 80-Jährigen) [7, 8]. Schätzungen zufolge sind etwa 80.000 Österreicherinnen und Österreicher von VHF betroffen. Rund 70 % der Patienten mit VHF sind zwischen 65 und 85 Jahre alt. VHF geht mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einher. So sind das Langzeitrisiko für Schlaganfall (2- bis 7-mal höher als bei Patienten ohne VHF) und für Herzinsuffizienz und besonders bei Frauen auch die Gesamtmortalität erhöht [9]. Jeder 6. asymptotische Insult betrifft einen Menschen mit VHF [10]. Bei Patienten mit rheumatoider

Arthritis und VHF ist das Insultrisiko gegenüber dem vergleichbaren Normalkollektiv um das 17-Fache erhöht [11]. Das Schlaganfallrisiko von Patienten mit VHF steigt mit dem Alter und lag in der Framingham-Studie bei den 80- bis 89-Jährigen bei 23,5 % jährlich [11]. Die Mortalität von Patienten mit VHF ist doppelt so hoch wie jene von Patienten mit Sinusrhythmus und korreliert mit der zugrunde liegenden Herzerkrankung [12–14]. Eine besonders schlechte Prognose haben Patienten mit Herzinsuffizienz und VHF [15]. VHF geht mit einer beträchtlichen Einbuße an Lebensqualität einher. Manche, wenn auch nicht alle Studien konnten eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch Wiederherstellung des Sinusrhythmus zeigen [16–20].

■ Management des Vorhofflimmerns

Das Management des VHF umfasst Rhythmuskontrolle und/oder Frequenzkontrolle jeweils in Kombination mit einer antithrombotischen Therapie. Bei bis zu 50 % der Patienten mit einer ersten Episode von VHF kommt es innerhalb von 24 Stunden zu einer spontanen Konversion in den Sinusrhythmus. Bleibt dies aus, dann sollte möglichst frühzeitig eine elektrische oder pharmakologische Kardioversion durchgeführt werden, da die Erfolgsrate bei weiter bestehendem VHF über mehr als 7 Tage sinkt [21] und ein jahrelanges persistierendes VHF zu einem elektrischen und strukturellen Remodelling führt. Bei den meisten Patienten ist nach der Kardioversion eine antiarrhythmische Dauertherapie nötig, um VHF-Rezidive zu verhindern [21, 22]. Dabei muss die Balance zwischen dem Nutzen eines erhaltenen Sinusrhythmus und dem Nebenwirkungsprofil des Antiarrhythmikums gefunden werden [23]. Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Amiodaron ist sehr wirksam, jedoch mit dem Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen, wie Pulmonalfibrose, Schilddrüsendysfunktion, Leberinsuffizienz sowie gastroenterologischen, neurologischen und dermatologischen Störungen verbunden. Bei gleichzeitiger Gabe kommt es zu einem Anstieg des Plasmaspiegels von Digoxin und Warfarin [21–24]. Darüber hinaus hat Amiodaron, wie auch andere Antiarrhythmika, arrhythmogene Effekte. In den aktuellen ACC/AHA/ESC-Guidelines 2006 [25] zum Management des VHF wird dezidiert auf den Bedarf an wirksamen Therapien zum Erhalt des Sinusrhythmus mit weniger Nebenwirkungen hingewiesen. Zudem konnten mit bisherigen Antiarrhythmika weder das Schlaganfallrisiko verringert noch die Prognose der Patienten mit VHF verbessert werden.

■ Dronedaron senkt die Morbidität und Mortalität von Patienten mit VHF

Seit 26. November 2009 ist mit Dronedaron ein neues Klasse-III-Antiarrhythmikum für die Therapie von erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem VHF (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte) zugelassen, um das Wiederauftreten von VHF zu verhindern oder die ventrikuläre

¹ Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger, Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien; ² OA Dr. Walter Kainz, 2. Med. Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; ³ Prim. Univ.-Doz. Dr. Andrea Podczek-Schweighofer, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien; ⁴ OA Priv.-Doz. Dr. Helmut Pürerfellner, 2. Interne Abteilung, KH der Elisabethinen Linz GmbH; ⁵ OA Dr. Brigitte Rotman, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universitätsklinik Graz; ⁶ Ass.-Prof. Dr. Günter Stix, Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien.

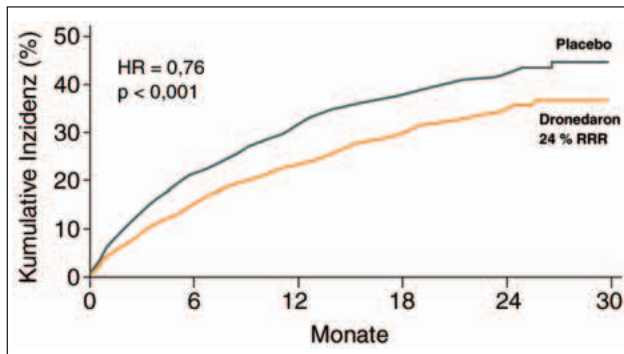


Abbildung 1: Dronedaron verringert den primären Endpunkt kardiovaskuläre Hospitalisierung und Tod jedweder Ursache. Mod. nach [26].

Tabelle 1: Dronedaron: Patientenprofil

Geeignete Patienten für eine Therapie mit Dronedaron (EURIDIS/ADONIS, ERATO, ATHENA)

- Erwachsene klinisch stabile Patienten mit nicht permanentem VHF (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte)
- Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (assoziierte Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, KHK, stabiler Herzinsuffizienz (HI) NYHA I–II (III): Auswurfraction > 35 %)

Derzeit keine geeigneten Patienten für Dronedaron (ANDROMEDA-Studie)

- Patient mit symptomatischer HI in Ruhe und geringer körperlicher Belastung NYHA IV und instabile NYHA III
- Patienten nach rezenter Hospitalisierung aufgrund einer HI (< 1 bis 3 Monate)
- Kontraindikation für Dronedaron bei stark eingeschränkter Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) und schwerer Leberfunktionsstörung

Tabelle 2: Klinische Effekte von Dronedaron

Rhythmuskontrolle

- Verzögertes Wiederauftreten von VHF (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ATHENA)
- Weniger symptomatische VHF-Episoden (DAFNE, EURIDIS/ADONIS)

Frequenzkontrolle

- Senkung der ventrikulären Frequenz bei VHF (DAFNE, EURIDIS/ADONIS, ERATO)
- Zusätzliche Frequenzkontrolle „on top“ einer laufenden Therapie bei chronischem Vorhofflimmern (ERATO, EURIDIS/ADONIS)

Senkung von Morbidität und Mortalität

- Senkung der Morbidität
 - Schlaganfallinzidenz um 34 % (p = 0,027)
 - Hospitalisierung aufgrund arrhythmiebedingter Komplikationen um 38 % (p < 0,001)
 - Krankenhausaufenthaltsdauer um 32 % (p < 0,001; ATHENA)
- Senkung der Mortalität
 - kardiovaskuläre Mortalität um 29 % (p = 0,03)
 - arrhythmiebedingte Mortalität um 45 % (p = 0,01; ATHENA)

Zusätzliche Effekte

- Kardioprotektive Wirkung
- Antihypertensive Wirkung

Günstiges Nebenwirkungsprofil

- Geringe Nebenwirkungsrate im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika (Propafenon, Flecainid – bei dokumentierter KHK kontraindiziert, Sotalol und Amiodaron)

Ziel einer Therapie mit Dronedaron

- Rhythmus-/Frequenzkontrolle bei symptomatischen Patienten mit VHF
- Reduktion der Morbidität und Hospitalisierungsrate
- Reduktion der Mortalität

Herzfrequenz zu senken. Die Marktzulassung von Dronedaron basiert auf einem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm, einschließlich 7 internationaler, multizentrischer, randomisierter klinischer Studien mit mehr als 7000 Patienten, von denen knapp 4000 Patienten während des klinischen Entwicklungsprogramms Dronedaron erhielten (EURIDIS/ADONIS, ERATO, ANDROMEDA, ATHENA, DIONYSOS). Dronedaron ist das erste Antiarrhythmikum, das den kombinierten Endpunkt kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF oder Vorhofflattern (VFL) sowie die kardiovaskulärbedingte und die arrhythmiebedingte Mortalität reduzieren kann. Das zeigen die Daten der ATHENA-Studie [26], der bislang größten doppelblinden, randomisierten Studie bei VHF, in die 4628 Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie entweder zweimal täglich 400 mg Dronedaron oder Placebo. Das maximale Follow-up betrug 30 Monate. Der primäre Studienendpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärer Hospitalisierung oder Tod jedweder Ursache, wurde durch Dronedaron signifikant um 24 % gesenkt (p < 0,001; Abb. 1). Dronedaron verringerte die kardiovaskuläre Mortalität um 29 % (p = 0,03) und die arrhythmiebedingte Mortalität um 45 % (p = 0,01). Darüber hinaus ist Dronedaron das erste Antiarrhythmikum, das, wie eine Post-hoc-Analyse zeigt, die

Schlaganfallinzidenz bei VHF reduziert (um 34 %; p = 0,027). Dieser präventive Effekt war unabhängig von einem bestehenden antithrombotischen Management. Patienten mit sehr hohem Schlaganfallrisiko (CHADS₂ ≥ 2) profitierten besonders von einer Therapie mit Dronedaron. Mit Dronedaron behandelte Patienten wurden signifikant seltener aufgrund arrhythmiebedingter Komplikationen stationär aufgenommen (um 38 %; p < 0,001). Auch das Risiko einer ersten stationären Behandlung aus kardiovaskulärer Ursache war unter Dronedaron um 26 % reduziert. Darüber hinaus reduzierte Dronedaron die Krankenhausaufenthaltsdauer um 32 % gegenüber der Vergleichsgruppe (p < 0,001).

■ Patientenkriterien für eine Therapie mit Dronedaron

Aufgrund des durchgeführten Studienprogrammes ist der für eine Therapie mit Dronedaron optimal geeignete Patient jener mit paroxysmalem oder persistierendem VHF mit und ohne erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (Tab. 1). Derzeit ist Dronedaron nicht indiziert bei Patienten mit instabiler Herzinsuffizienz mit Symptomen bei geringer körperlicher Belastung (entsprechend der NYHA-Klasse IV und instabile NYHA-Klasse III), sowie für Patienten nach rezenter Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz (< 1 bis 3 Monate) [27].

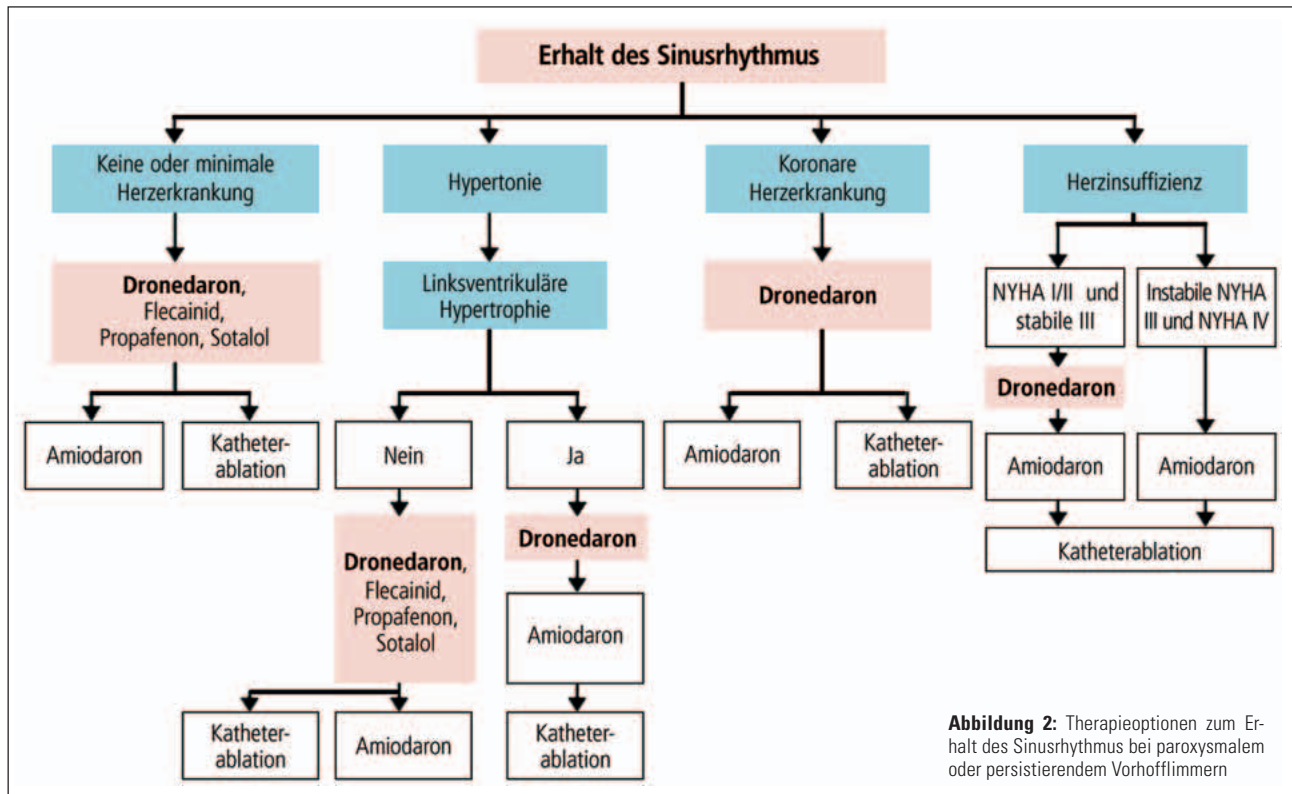


Abbildung 2: Therapieoptionen zum Erhalt des Sinusrhythmus bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern

■ Stellenwert von Dronedaron im Therapie-konzept des VHF

Dronedaron hat aufgrund seiner Datenlage ein sehr breites Indikationsspektrum (Tab. 2). Dieses umfasst sowohl alle Patienten mit nicht-permanentem VHF als auch Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko.

Paroxysmales oder persistierendes VHF: Abbildung 2 zeigt den Stellenwert von Dronedaron als Dauertherapie zum Erhalt des Sinusrhythmus für Patienten mit paroxysmalem oder mit persistierendem VHF in Abhängigkeit vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren, wie Herzerkrankungen, Hypertonie mit/ohne Linksventrikulärhypertrophie, koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz nach dem Schema der aktuellen ACC/AHA/ESC-Guidelines 2006, in denen Dronedaron noch nicht enthalten ist. In Abbildung 2 steigt der Schweregrad der Herzerkrankung von links nach rechts an. Die Therapiewahl richtet sich bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren nach dem schwerwiegendsten Risikofaktor. Bei Patienten mit minimaler Herzerkrankung ist Dronedaron die Therapie der Wahl neben Flecainid und Propafenon. Bei Patienten mit Hypertonie ist Dronedaron unabhängig vom Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie als First-Line-Therapie indiziert. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) bietet sich Dronedaron noch vor einer Therapie mit Amiodaron oder einer Katheterablation als Therapie der Wahl an. Bei Patienten mit stabiler HI (NYHA I–II bzw. III) ist Dronedaron ebenfalls als First-Line-Therapie indiziert. Eine Kontraindikation stellt die instabile Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) dar (siehe oben).

Persistierendes VHF: Bei Patienten mit persistierendem VHF ist eine Therapie mit Dronedaron zusammen mit einer Antikoagulation und Frequenzkontrolle indiziert.

Permanentes VHF: Dronedaron ist derzeit nicht für die Therapie von Patienten mit permanentem VHF zugelassen.

■ Einstellung und Umstellung auf Dronedaron

Die 400-mg-Tablette wird zweimal täglich vorzugsweise zu den Mahlzeiten eingenommen: Einmal mit dem Frühstück und einmal zum Abendessen. Die Therapie mit Dronedaron erfordert keine Loadingdose und kann ambulant mit geringem Monitoring initiiert werden. Bei der Umstellung von Amiodaron auf Dronedaron sollte eine Washout-Phase von 2–4 Wochen eingehalten werden. Unter stationären Bedingungen kann das Intervall bei geeigneten Patienten unter Beobachtung des QT-Intervalls auch verkürzt werden. Generell ist für die Einstellung keine stationäre Aufnahme nötig.

Literatur:

1. Friberg J, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003; 14: 666–72.
2. Wattigney WA, et al. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711–6.
3. Stewart S, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986–1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 693–701.
4. Le Heuzey JY, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147: 121–6.
5. Stewart S, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286–92.
6. Ringborg A, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Euro Heart J* 2008; 29: 403–11.

7. Go AS, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
8. Feinberg WM, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–73.
9. Stewart S, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
10. Feinberg WM. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2340–4.
11. Wolf PA, et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–8.
12. Flegel KM, et al. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526–9.
13. Kannel WB, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389–96.
14. Krahn AD, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–84.
15. Maggioni AP, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–57.
16. Singh BN, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–72.
17. van Gelder IC, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
18. Hohnloser SH, et al. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–94.
19. Hagens VE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241–7.
20. Wyse DG, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
21. Lip GY, et al. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2007; 370: 604–18.
22. Singh BN, et al. Newer antiarrhythmic agents for maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: simplicity or complexity? *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl G): G17–G25.
23. Musco S, et al. Drug therapy for atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 121–41.
24. Brendorp B, et al. A benefit-risk assessment of class III antiarrhythmic agents. *Drug Saf* 2002; 25: 847–65.
25. Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
26. Hohnloser SH, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
27. Køber L, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *New Engl J Med* 2008; 358: 2678–82.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger

Klinische Abteilung für Kardiologie

Univ.-Klinik für Innere Medizin II

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: marianne.gwechenberger@meduniwien.ac.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