Dronedaron oder der Traum von einem sicheren Antiarrhythmikum

Peter Ammann

Elektrophysiologie, FB Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen

Einleitung

Spätestens seit der CAST-Studie wissen wir, dass Antiarrhythmika (AA) schwerwiegende Nebenwirkungen haben können. Nicht wenige AA wurden in den letzten Jahren vom Schweizer Markt genommen oder wurden erst gar nicht zugelassen.

Als einziges, relativ sicheres AA neben dem Betablocker hat sich in den letzten Jahren Amiodaron herauskristallisiert. Da Amiodaron jedoch bei 10% aller Patienten ernsthafte Nebenwirkungen verursacht, ist es nicht verwunderlich, dass fieberhaft nach Substanzen mit dem antiarrhythmischen Potential von Amiodaron, jedoch besserem Nebenwirkungsprofil gesucht wird. Mit Dronedaron (Multaq®) dachte man, solch ein sicheres AA gefunden zu haben.

Wirkungsmechanismus

Dronedaron ist ein Benzofuranprodukt, strukturell mit Amiodaron verwandt. Im Gegensatz zu Amiodaron weist es jedoch keine Jodatome auf und besitzt eine Sulfonamidgruppe, welche für die geringere Lipophilie verantwortlich ist. Dronedaron ist ein «Multiionenkanalblocker» mit den Eigenschaften aller vier Vaughan-Williams-Klassen. Die enterale Absorption beträgt zwischen 70 und 94%, der Grossteil der Substanz wird an Plasmaalbumin gebunden. Die Halbwertszeit ist mit 25–30 Stunden wesentlich kürzer als die von Amiodaron. Abgebaut wird Dronedaron hauptsächlich durch CYP3A4. Der proarrhythmische Effekt (Torsades de pointes) ist sehr gering. Dronedaron beeinflusst den INR bei antikoagulierten Patienten nicht.

Resultate

Dronedaron wurde in vielen RCTs an Tausenden von Patienten getestet und ist heute eines der am besten studierten AA. Die Studien in Kurzform: DAFNE zeigte bei persistierendem Vorhofflimmern (VHF) keinen Vorteil bezüglich der Rhythmuskontrolle bei Dosen über 800 mg/die. Euridis und Adonis untersuchten den Effekt von Dronedaron auf die Rhythmuskontrolle bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF. Unter Dronedaron traten signifikant weniger Episoden von VHF auf als unter Plazebo, und die Herzfrequenz war während der VHF-Episoden besser kontrolliert. ERATO untersuchte bei Patienten mit permanentem VHF den Effekt von Dronedaron auf die Frequenzkon-

trolle und zeigte dabei eine Reduktion von 11,7 Schlägen/ min in der Behandlungsgruppe. ANDROMEDA untersuchte die Wirkung von Dronedaron bei Herzinsuffizienz (VHF musste dabei nicht vorliegen!) und musste nach Einschluss von 627 Patienten vorzeitig wegen einer erhöhten Mortalität in der Behandlungsgruppe sistiert werden. DYONISOS zeigte zu Ungunsten von Dronedaron, dass Amiodaron bezüglich Rhythmuskontrolle die bessere Substanz ist. ATHENA untersuchte bei 4628 Patienten die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern sowie zusätzlichen vaskulären Risikofaktoren. Tod und Krankenhauseinweisungen konnten dabei in der Behandlungsgruppe gegenüber Plazebo signifikant gesenkt werden. In der PALLAS-Studie wollte man wegen der guten Frequenzkontrolle von Dronedaron bei Patienten mit permanentem VHF und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren zeigen, dass die Mortalität gesenkt werden kann. Diese Studie wurde wie ANDROMEDA frühzeitig wegen erhöhter Mortalität in der Behandlungsgruppe sistiert.

Bis heute ist zudem etwas unklar, inwieweit Dronedaron für zwei Fälle von fulminanter Leberzellschädigung und nachfolgender Lebertransplantation verantwortlich zu machen ist. Die Hersteller empfehlen deshalb Transaminasenbestimmungen in den ersten sechs Monaten unter Dronedaron.

Stellenwert im Vergleich zu anderen Medikamenten

Eine sichere Beurteilung von Dronedaron ist wegen fehlender Daten und Interpretationen der PALLAS-Studie sowie der sehr seltenen, aber fulminanten Hepatotoxizität zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Die European Medical Authority (EMA) empfiehlt darüber hinaus regelmässige Lungenfunktionstests, da auch pulmonale Nebenwirkungen beschrieben sind. Laut Hersteller soll Dronedaron bis auf weiteres ausschliesslich bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern verordnet werden. Zudem gilt die Herzinsuffizienz NYHA IV sowie Herzinsuffizienz NYHA II-III mit kürzlich zurückliegender Dekompensation als Kontraindikation.

Als Alternativen zu Dronedaron stehen heute in der Schweiz Betablocker, Kalziumantagonisten, Propafenon, Flecainid, Sotalol und Amiodaron in peroraler Form zur Verfügung. Ob Dronedaron eine relativ sichere, nebenwirkungsarme antiarrhythmische Therapie im Vergleich zu diesen Substanzen darstellt, muss gezeigt

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert. werden. In der Zwischenzeit, glaubt der Autor, wäre es sinnvoll, zusätzlich Hochrisikopatienten mit koronarer Herzkrankheit, Status nach Insult oder TIA, Herzinsuffizienz und LVEF <40% sowie alte Patienten (>75 J.) oder Patienten mit zusätzlichen kombinierten Risikofaktoren wie Diabetes und arterieller Hypertonie (alles Einschlusskriterien in der PALLAS-Studie) nicht mit Dronedaron zu behandeln.

Kritische Bemerkungen

Aktuell ist es schwierig, Dronedaron ohne Bedenken zu rezeptieren. Es braucht dringend mehr Information von Seiten des Herstellers bezüglich Hepatotoxizität und Mortalitätshäufung in der PALLAS-Studie. Die aktuelle Geschichte zeigt zudem, wie schwierig es heute geworden ist, neue AA auf den Markt zu bringen. Hätte man Dronedaron als reines Antiarrhythmikum lanciert (und nicht wie in PALLAS als Mittel zur Reduktion der Mortalität bei Hochrisikopatienten für KHK) und die

Vorsichtsmassnahmen wie bei den übrigen AA (ausser Amiodaron) walten lassen, hätten wir heute möglicherweise ein relativ sicheres Antiarrhythmikum Dronedaron.

Preis

Die Kosten einer Behandlung mit Dronedaron liegen bei 4.27 Schweizer Franken pro Tag, die einer Betablockerbehandlung bei etwa 1 Franken, Sotalol bei etwa 1.30 Franken (2×80 mg) und Amiodaron bei -.86 Franken (200 mg).

Korrespondenz:

PD Dr. med. Peter Ammann Leitender Arzt Elektrophysiologie Fachbereich Kardiologie Kantonsspital CH-9007 St. Gallen peter.ammann@kssg.ch