

# Arzneimittel im Blickpunkt

## Nr. 29 / 2010

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: April 2010

[Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de)  
[www.kvb.de](http://www.kvb.de) / Praxisinformationen

### ■ Dronedaron



Foto: iStockphoto.com

Ende 2009 erhielt Dronedaron (Multaq®) im zweiten Anlauf als Klasse-III-Antiarrhythmikum die Zulassung innerhalb der europäischen Union. Es ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen klinisch stabilen Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern, um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken.

Bei Vorhofflimmern unterscheidet man derzeit zwischen der Behandlungsstrategie der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle. In klinischen Studien konnte bisher in Bezug auf Endpunkte wie Mortalität, harte kardiovaskuläre Endpunkte oder das Auftreten von Schlaganfällen keine klare Überlegenheit der einen Strategie gegenüber der anderen gezeigt werden ([1], [2]). Soll langfristig medikamentös eine Erhaltung des Sinusrhythmus erreicht werden, steht Amiodaron neben Flecainid, Propafenon oder Sotalol zur Verfügung (die Leitlinien von ACC/AHA/ESC empfehlen Amiodaron für bestimmte Behandlungssituationen: Amiodaron als vorrangige Therapieempfehlung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und geringer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF); Amiodaron als Therapiealternative zu Flecainid, Propafenon oder Sotalol bei Patienten ohne oder mit minimaler struktureller Herzerkrankung; bei Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie als Therapiealternative zu Flecainid, Propafenon oder Sotalol; bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit als Alternative zu Sotalol; zu den genauen Empfehlungen siehe [3] und [4]).

Die Anwendung von Amiodaron wird vor allem durch die unerwünschten Wirkungen dieser Substanz begrenzt (u. a. Korneaablagerungen, Photosensibilisierung der Haut, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lungenfibrose).

Dronedaron ist wie Amiodaron aus molekularer Sicht ein so genanntes „Benzofuranderivat“, enthält jedoch keine Iod-Gruppen und ist weniger lipophil. Durch diese Veränderungen des Moleküls soll Dronedaron eine geringere Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufweisen als Amiodaron (vor allem im Hinblick auf Wirkungen an Schilddrüse, Leber, Lunge, Haut, Augen und Nervensystem). Die Halbwertszeit ist mit etwa 25-30 Stunden deutlich geringer als die von Amiodaron. Die elektrophysiologischen Wirkungen von Dronedaron lassen sich allen vier Vaughan-Williams-Gruppen zuordnen. Es handelt sich um einen Mehrkanalblocker, der den Kaliumstrom hemmt und das Aktionspotential des Herzens und die Refraktärzeit verlängert. Dronedaron blockiert Natrium- und Calcium-Kanäle und hemmt  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren nicht-kompetitiv.

Dronedaron wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert, es hemmt selbst CYP3A4 moderat und CYP2D6 schwach. P-Glykoprotein (P-gp) wird stark durch Dronedaron inhibiert. Dadurch ergeben sich zahlreiche Wechselwirkungen und auch teilweise Kontraindikationen für die Einnahme anderer Medikamente.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Torsade de Pointes verursachen können (u. a. Antidepressiva, orale Makrolid-Antibiotika, Phenothiazine, Klasse-I und -III-Antiarrhythmika), sind wegen des Risikos der Auslösung von Proarrhythmien kontraindiziert. Ebenso kontraindiziert ist die Einnahme starker CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Ketoconazol oder Clarithromycin. Bei Calciumantagonisten besteht die Möglichkeit pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Wechselwirkungen. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Induktoren (u. a. Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) wird wegen der Absenkung von Dronedaron-Plasmaspiegeln nicht empfohlen. Dronedaron kann die Plasmaspiegel von CYP3A4- oder CYP2D6-Substraten erhöhen (u. a. Statine, Calciumantagonisten, Sirolimus, Tacrolimus, Betablocker, Antidepressiva). Der Plasmaspiegel des P-gp-Substrates Digoxin kann um das 2,5-fache erhöht werden, daneben ergeben sich pharmakodynamische Wechselwirkungen. In der Fachinformation wird empfohlen, die Digoxin-Dosis bei gleichzeitiger Dronedaron-Gabe um 50% zu reduzieren. Die Einnahme von Grapefruitsaft erhöht als CYP3A4-Inhibitor Dronedaron-Plasmaspiegel stark und sollte vermieden werden. Für weitere Informationen zu potentiellen Wechselwirkungen wird auf die Fachinformation von Dronedaron verwiesen [5].

Wegen der ungeklärten Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie (s. u.) ist die Anwendung von Dronedaron bei instabilen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV kontraindiziert, bei stabilen Patienten mit kürzlich (vor ein bis drei Monaten) aufgetretener Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III oder mit linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF) <35% wird die Anwendung nicht empfohlen. Bei Behandlungsbeginn kann es zum Anstieg des Plasmakreatininwertes kommen, welcher nach sieben Tagen ein Plateau erreicht. Dieser Anstieg sollte nicht notwendigerweise zum Absetzen von ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten führen.

Zur Wirksamkeit von Dronedaron sind bisher vier klinische Studien publiziert worden, die den Einsatz mit der Gabe von Placebo vergleichen (EURIDIS/ADONIS [6], ERATO [7], ANDROMEDA [8], ATHENA [9]). Eine fünfte Studie (DIONYSOS) verglich Dronedaron mit Amiodaron, ist bisher noch nicht veröffentlicht. Die Ergebnisse dieser Studie sind bisher nur über Berichte und Dokumente der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden zugänglich [10-12].

### ***ERATO-Studie***

ERATO untersuchte den Effekt von Dronedaron (2x täglich 400 mg) auf die Kammerfrequenz im Vergleich zu Placebo über die Dauer von sechs Monaten zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern. Von insgesamt 185 randomisierten Patienten erhielten 85 Dronedaron und 89 Placebo. Der primäre Endpunkt der randomisierten doppelblinden Studie war die Änderung der ventrikulären Frequenz im Vergleich zum Basiswert nach 14 Tagen. Daneben wurde als weiterer Endpunkt auch die ventrikuläre Frequenz unter Belastung untersucht. Unter Dronedaron nahm die Ventrikelfrequenz im Mittel um elf Schläge pro Minute ab, während unter Placebo ein leichter Anstieg um im Mittel 0,7 Schläge pro Minute beobachtet wurde (Differenz zwischen den beiden Gruppen: 11,7 Schläge pro Minute,  $p=0,0001$ ). Der Effekt von Dronedaron auf die Ventrikelfrequenz zeigte sich auch unter Belastung, wobei die Belastungstoleranz durch Dronedaron im Vergleich zu Placebo nicht verändert wurde. Die ERATO-Studie zeigte, dass durch Dronedaron im Vergleich zu Placebo eine Absenkung der Ventrikelfrequenz erreicht werden kann.

## EURIDIS/ADONIS

Bei EURIDIS und ADONIS handelt es sich um zwei gleichartige Studien (EURIDIS wurde vor allem in Europa, ADONIS in Amerika, Südafrika und Australien durchgeführt), die gemeinsam ausgewertet und veröffentlicht wurden.

### Studiendesign:

- randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte Studie. 1.237 Patienten mit nicht permanentem Vorhofflimmern in der Vorgeschichte erhielten nach Kardioversion oder spontaner Konversion zweimal täglich 400 mg Dronedaron oder Placebo zusätzlich zu konventioneller Therapie. (EURIDIS: 411 Patienten mit Dronedaron vs. 201 Patienten mit Placebo; ADONIS: 417 Patienten mit Dronedaron vs. 208 Patienten mit Placebo).
- Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten von Vorhofflimmern oder –flattern.

### Ergebnisse:

Endpunkt	Placebo (n=409)	Dronedaron (n=828)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
Zeit bis zum Auftreten von Vorhofflimmern oder –flattern (Tage)	53	116		
▪ EURIDIS	41	96		0,01
▪ ADONIS	59	158		0,002
▪ gepoolt	53	116		
Rückfallrate nach zwölf Monaten	75,2 %	64,1 %	0,75 (0,65–0,87)	<0,001
Anteil der Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern	46,0 %	37,7 %	0,71 (0,60-0,86)	<0,001
Mittlere Herzfrequenz bei Rezidiv	117,1 ± 30,4 (n=219)	103,4 ± 25,9 (n=387)		<0,001
Krankenhausaufnahmen oder Todesfälle	30,9 %	22,8 %	0,73 (0,57-0,93)	0,01
Todesfälle	3 (0,7%)	8 (3%)		n. s. (p=1,00)

### Diskussion:

- in EURIDIS/ADONIS wurde das Auftreten von Vorhofflimmern durch Dronedaron im Vergleich zu Placebo verringert.
- nach post-hoc-Analysen wird auch die Anzahl der Krankenhausaufnahmen oder Todesfälle signifikant durch Dronedaron reduziert, dieser Endpunkt wird jedoch im wesentlichen durch die Krankenhausaufnahmen bestimmt, die Anzahl der Todesfälle selbst unterscheidet sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

## ANDROMEDA

Die ANDROMEDA-Studie untersuchte den Effekt von Dronedaron bei Patienten, die wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden und bei denen im Vormonat mindestens einmal in Ruhe oder bei Belastung Dyspnoe aufgetreten ist (NYHA III oder IV). Vorhofflimmern fand sich bei 38% der Patienten in der Vorgeschichte, Vorhofflattern bei 25%. Die Studie wurde 2003 nach zwei Monaten vorzeitig abgebrochen, weil unter Dronedaron signifikant mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo (25 (8,1%) versus 12 (3,8%), HR=2,13, p=0,03). Bis zum Studienabbruch waren 627 Patienten aufgenommen worden.

### Studiendesign:

- randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie; Eingeschlossen wurden Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, die wegen neuer oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden (NYHA III oder IV). 310 Patienten erhielten zweimal täglich 400 mg Dronedaron, 317 Patienten erhielten Placebo.
- Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Tod oder bis zur Hospitalisierung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz.

### Ergebnisse:

Ereignis	Placebo (n=317)	Dronedaron (n=310)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
Tod	12	25	2,13 (1,1-4,2)	0,03
▪ Todesfälle nach NYHA-Klasse				
▪ NYHA II	5 (n=118) (4,2%)	7 (n=126) (5,6%)	--	
▪ NYHA III	7 (n=186) (3,8%)	17 (n=178) (9,6%)	--	
▪ NYHA IV	0 (n=13) (0%)	1 (n=6) (17%)	--	
Tod oder Krankenhauseinweisung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz	40	53	1,38 (0,93-2,1)	0,12
Krankenhauseinweisung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz	31	39	--	0,27
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursachen	50	71	--	0,02
Anzahl der Patienten ohne ACE-Hemmer oder AT <sub>1</sub> -Antagonist	50	32	--	
▪ davon Todesfälle	1 (2%)	6 (16%)	--	
Anzahl der Patienten mit ACE-Hemmer oder AT <sub>1</sub> -Antagonist	255	255	--	
▪ davon Todesfälle	10 (4%)	10 (4%)	--	
Anzahl der Patienten mit Therapieabbrüchen von ACE-Hemmern oder AT <sub>1</sub> -Antagonisten	12	19	--	
▪ davon Todesfälle	1 (8%)	9 (47%)	--	

**Diskussion:**

- Die Andromeda-Studie untersuchte den Effekt von Dronedaron bei vulnerablen Patienten mit kardio-vaskulären Risiken. Dabei führte eine erhöhte Anzahl von Todesfällen in der Dronedaron-Gruppe zum vorzeitigen Abbruch der Studie.
- Die Autoren der Studie vertreten die Hypothese, dass die vermehrten Todesfälle unter Dronedaron auf das Absetzen von ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten wegen steigender Kreatininwerte unter Dronedaron-Therapie zurückzuführen ist. Die FDA hat jedoch starke Zweifel an dieser Hypothese, da bei den entsprechenden Patienten steigende Kreatininwerte nicht als Grund für das Absetzen angegeben wurden.
- In Subgruppenanalysen zeigte sich, dass das Risiko in der Dronedaron-Gruppe bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz am höchsten war (Patienten mit schwerer Symptomatik und verringerter linksventrikulärer Auswurfleistung).
- Nach den Ergebnissen der ANDROMEDA-Studie wurde Dronedaron zunächst weder von den amerikanischen noch von den europäischen Behörden zugelassen. Erst durch die Ergebnisse der anschließend durchgeführten ATHENA-Studie und der DIONYSOS-Studie wurde der Nutzen von Dronedaron ausreichend für eine Zulassung nachgewiesen.
- Wegen der ungeklärten Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie ist die Anwendung von Dronedaron bei instabilen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III und bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse IV kontraindiziert.

## ATHENA

ATHENA überprüfte den Effekt der Einnahme von zweimal täglich 400 mg Dronedaron im Vergleich zu Placebo auf den kombinierten Endpunkt von Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursachen oder Tod bei Patienten mit nichtpermanentem Vorhofflimmern, die mindestens einen weiteren Risikofaktor wie Alter über 70 Jahre, Bluthochdruck, Diabetes, u. a. aufwiesen. In diese Studie wurden auch Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz eingeschlossen. Patienten mit klinisch dekompensierter Herzinsuffizienz (Risikopopulation der ANDROMEDA-Studie) wurden von der Studie ausgeschlossen.

### Studiendesign:

- randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie; 4.628 Patienten über 70 Jahre mit Risikofaktoren oder Patienten über 75 Jahre mit oder ohne Risikofaktoren mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in der Vorgeschichte erhielten zweimal täglich Dronedaron (n=2301) oder Placebo (n=2327) zusätzlich zur Standardtherapie: mittleres Follow-up über 21 ± 5 Monate.
- primärer Endpunkt: erste Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ereignisse oder Tod.

### Ergebnisse:

Ereignis	Dronedaron (n=2301)	Placebo (n=2327)	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
1° Endpunkt: Krankenhauseinweisung kardiovaskulärer Ursache oder Tod	734 (31,9%)	917 (39,4%)	0,76 (0,69–0,84)	<0,001
Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ursachen	675 (29,3%)	859 (36,9)	0,74 (0,67–0,82)	<0,001
wegen Vorhofflimmern	335 (14,6%)	510 (21,9%)	0,63 (0,55–0,72)	<0,001
wegen Herzinsuffizienz	112 (4,9)	132 (5,7)	0,86 (0,67–1,10)	0,22
Todesfälle	116 (5,0%)	139 (6,0%)	0,84 (0,66–1,08)	0,18
kardiovaskulärer Ursache	63 (2,7%)	90 (3,9%)	0,71 (0,51–0,98)	0,03
nicht-kardiovaskulärer Ursache	53 (2,3%)	49 (2,1%)	1,10 (0,74–1,62)	0,65

### Diskussion:

- Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie (erste Krankenhauseinweisung kardiovaskulärer Ursache oder Tod) trat unter Dronedaron seltener auf als unter Placebo. Der Effekt dabei ist vor allem auf eine geringere Anzahl an Krankenhauseinweisungen, vor allem wegen Vorhofflimmern, zurückzuführen. Die Daten zur stationären Aufnahme wurden jedoch nicht durch ein externes Gremium evaluiert.
- Kardiovaskuläre Todesfälle wurden in der Studie als sekundärer Endpunkt erfasst. Der Analyseplan sah jedoch eine hierarchische Strukturierung der sekundären Endpunkte vor, in der zuerst der sekundäre Endpunkt der Gesamtmortalität betrachtet wurde. Da sich dieser Endpunkt nicht

signifikant in den beiden Therapiegruppen unterschied, haben die weiteren Analysen der nachfolgenden sekundären Endpunkte lediglich explorativen Charakter.

- Obwohl nicht von der Studie ausgeschlossen, stellten Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III oder LVEF<30% nur 4% der insgesamt rekrutierten Studienteilnehmer. Daher ist die Aussagekraft der Studie in Bezug auf solche Patienten relativ gering. Die meisten der eingeschlossenen Patienten hatte Bluthochdruck als kardiovaskulären Risikofaktor in der Vorgeschichte.

## DIONYSOS

DIONYSOS verglich den Effekt von Dronedaron (zweimal täglich 400mg) mit Amiodaron (600mg täglich für 28 Tage, anschließend 200mg täglich) auf die Erhaltung des Sinusrhythmus über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bei Patienten mit Vorhofflimmern.

- *Studiendesign:* randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden 504 Patienten (249 Patienten erhielten Dronedaron, 255 Patienten Amiodaron) mit dokumentiertem Vorhofflimmern (länger als 72 Stunden), die Kardioversion oder antiarrhythmische Therapie benötigten und gleichzeitig Antikoagulantien erhielten. Ausgeschlossen waren Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III und IV.
- *Primärer Endpunkt:* kombinierter Endpunkt aus Effektivität und Sicherheitsparametern: Auftreten von Vorhofflimmern oder vorzeitiger Studienabbruch wegen Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit.
- *Sicherheitsendpunkt:* erstes Auftreten von unerwünschten Wirkungen an Schilddrüse, Leber, Lunge, Augen, neurologischen oder gastrointestinalen Ereignissen, Hautreaktionen.

### Ergebnisse:

<b>Ereignis</b>	<b>Dronedaron (n=249)</b>	<b>Amiodaron (n=255)</b>	<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>p-Wert</b>
1° Endpunkt: Inzidenz von Vorhofflimmer-Rezidiven oder Studienabbruch nach zwölf Monaten	75,1 %	58,8%	1,59 (1,28-1,98)	<0,0001
Anzahl der Patienten mit Endpunkt:	184 (73,9%)	141 (55,3%)		
Vorhofflimmer-Rezidiv	158 (63,5%)	107 (42,0%)		
Vorzeitiger Studienabbruch	26 (10,4%)	34 (13,3%)		
wegen mangelnder Wirksamkeit	1 (0,4%)	0		
wegen Unverträglichkeit	25 (10,0%)	34 (13,3%)		
Sicherheitsendpunkt (s.o.) nach zwölf Monaten	39,3%	44,5%	0,80 (0,60-1,07)	0,13
Anzahl Patienten mit Ereignis (UAW)	83 (33,3%)	107 (42,0%)		
Schilddrüsenfunktionsstörungen	2 (0,8%)	15 (5,9%)		
Leberwerterhöhungen	30 (12,0%)	27 (10,6%)		
neurologische Symptome	3 (1,2%)	17 (6,7%)		
Hautreaktionen	2 (0,8%)	4 (1,6%)		
Sehstörungen	1 (0,4%)	3 (1,2%)		
gastrointestinale Störungen	32 (12,9%)	13 (5,1%)		
Studienabbrüche wegen UAW	13 (5,2%)	28 (11,0%)		

### Diskussion:

- der kombinierte primäre Endpunkt aus Vorhofflimmer-Rezidiven oder Studienabbrüchen tritt unter Dronedaron innerhalb von zwölf Monaten häufiger auf als unter Amiodaron. Dies lässt sich überwiegend auf vermehrtes Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven unter Dronedaron zurückführen.
- unter Dronedaron treten seltener Schilddrüsenfunktionsstörungen oder neurologische Symptome auf, dagegen sind gastrointestinale Störungen häufiger als unter Amiodaron. Für eine abschließende Bewertung der Verträglichkeit von Dronedaron im Vergleich zu Amiodaron fehlen jedoch entsprechende Langzeitdaten, da einige Nebenwirkungen von Amiodaron auch erst nach längerer Einnahme manifest werden.

### Kosten:

Wirkstoff, Stärke	Präparat	Inhalt, Normgröße	Preis/ Preisspanne je Packung [€]	Tagestherapie-kosten [€]
Amiodaron 200 mg	Generika	20 Tabletten, N1	21,32 – 26,81	1,07 – 1,34
	Generika	50 Tabletten, N2	29,07 – 53,09	0,58 – 1,06
	Generika	100 Tabletten, N3	48,85 – 97,31	0,49 – 0,97
Dronedaron 400 mg	Multaq <sup>®</sup>	20 Tabletten, N1	43,72	4,37
	Multaq <sup>®</sup>	50 Tabletten, N2	94,74	3,79
	Multaq <sup>®</sup>	100 Tabletten, N3	179,84	3,60

Tabelle: Kosten von Amiodaron und Dronedaron-Präparaten (orale Darreichungsformen, Stand: Lauer-Taxe vom 01.03.2010).

### Fazit:

- Dronedaron ist als neues Antiarrhythmikum zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei nichtpermanentem Vorhofflimmern zugelassen. Im Vergleich zu Placebothherapie senkt Dronedaron Vorhofflimmerrezidive und Krankenhauseinweisungen wegen Vorhofflimmern. Ein Effekt auf die Gesamtmortalität konnte bisher nicht nachgewiesen werden.
- Dronedaron wird über CYP3A4 metabolisiert und inhibiert selbst CYP3A4 sowie CYP2D6. P-gp wird durch Dronedaron stark gehemmt. Daher sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen häufig.
- Typische Nebenwirkungen von Amiodaron wie Lungenfunktionsstörungen, Neuropathien oder Hornhautablagerungen wurden bisher noch nicht vermehrt unter Dronedaron beobachtet, eine abschließende Bewertung ist erst mit Langzeitdaten möglich.
- In der ANDROMEDA-Studie wurde in der Dronedaron-Gruppe eine Mortalitätserhöhung bei Patienten mit instabiler Herzinsuffizienz der Klasse NYHA III-IV beobachtet. Daher ist Dronedaron bei diesen Patienten kontraindiziert.
- Zum Vergleich mit anderen Antiarrhythmika existiert lediglich eine kleinere Studie zum Vergleich mit Amiodaron. Hier zeigte sich eine deutlich geringere Wirksamkeit von Dronedaron in der Verhinderung von Vorhofflimmer-Rezidiven. Studien zum Vergleich mit anderen Antiarrhythmika, z. B. Beta-blockern, liegen derzeit noch nicht vor.
- Der Einsatz von Dronedaron als Alternative zu Amiodaron erfordert daher ein sorgfältiges Abwägen zwischen der geringeren antiarrhythmischen Wirksamkeit, den Sicherheitsbedenken und Kontraindikationen beim Einsatz bei manifester Herzinsuffizienz und dem günstigeren UAW-Profil.

## Literatur:

- [1] Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005049.
- [2] Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extramiana F. Management of atrial fibrillation. *BMJ.* 2009 Dec 23;339:b5216.
- [3] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2006 Aug 15;114(7):e257-354.  
abrufbar unter: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/114/7/e257> , letzter Zugriff am 04.03.2010.
- [4] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnungen. 22. Auflage. Medizinische Medien Informations GmbH. 2009: 578ff.
- [5] Dronedaron. Fachinformation. Stand: Dezember 2009.  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/emea-combined-h1043de.pdf>
- [6] Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):987-99.
- [7] Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van Kempen L; ERATO Study Investigators. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J.* 2008 Sep;156(3):527.
- [8] Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008 Jun 19;358(25):2678-87.
- [9] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):668-78.
- [10] European Medicines Agency. Assessment report for Multaq. 2009. abrufbar unter:  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/h-1043en6.pdf> , letzter Zugriff am 04.03.2010.
- [11] Sanofi-Aventis. Multaq® (Dronedarone). Briefing Document. Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Division of the US Food and Drug Administration March 18, 2009; abrufbar unter:  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM134981.pdf> , letzter Zugriff am 04.03.2010.
- [12] Karkowsky, AM. Dronedarone and Atrial Fibrillation. FDA Cardiovascular and Renal Advisory Committee. March 18, 2009; abrufbar unter:  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM136998.pdf> , letzter Zugriff am 04.03.2010.