

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Effektivität und Sicherheit

des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron

in der Behandlung von Vorhofflimmern

Dissertation

zu Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Kathrin Kluba

aus Magdeburg

Magdeburg 2016

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Kluba, Kathrin:

Effektivität und Sicherheit des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron in der Behandlung von Vorhofflimmern. - 2016. - 65 Blatt, 7 Abb., 12 Tab.

Kurzreferat:

Kurz nach seiner Markteinführung (2009) wurde Dronedaron in der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns zum Mittel der ersten Wahl der Rhythmuskontrolle proklamiert. Als Abkömmling vom Amiodaron sollte Dronedaron ein verbessertes Sicherheitsprofil bei möglichst gleicher oder sogar besserer Wirkung zeigen. 2009 wurde das Magdeburger Dronedaron Register ins Leben gerufen, um die Sicherheit und Effektivität von Dronedaron im klinischen Alltag zu untersuchen. Als eine Beobachtungsstudie wurden Daten zum Auftreten von Vorhofflimmerrezidiven, von Dronedaron-Nebenwirkungen und zur Beendigung der Dronedarontherapie bei 218 Patienten prospektiv erhoben. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Durchschnitt $14,2 \pm 5,0$ Monate. Hierbei vermag das Dronedaron nur in 34,9 % der Fälle den Sinusrhythmus zu erhalten. Zusätzlich traten in 32,6 % der Fälle Nebenwirkungen auf. Die Dronedarontherapie musste bei 22,5 % der Patienten aufgrund der Nebenwirkungen abgesetzt werden. Ebenfalls wird aus den Daten ersichtlich, dass die Nachkontrollen v.a. in der Initiationsphase engmaschig erfolgen sollten, da die meisten Rezidive und Nebenwirkungen in den ersten fünf Wochen nach Therapiebeginn auftreten. Bezüglich der verschiedenen Patientencharakteristika konnte einzig das Patientenkollektiv mit idiopathischem Vorhofflimmern identifiziert werden, das zum einen eine geringere Effektivität unter Dronedaron aufweist, zum anderen jedoch auch signifikant weniger Nebenwirkungen erleidet.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Postmarketing-Studien für den klinischen Alltag und zeigen, dass die bereits verfügbaren Antiarrhythmika, inklusive der Muttersubstanz Amiodaron dem Dronedaron überlegen sind und sprechen nicht für die Dronedaron-Anwendung als erste Wahl der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei allen Vorhofflimmerpatienten.

Schlüsselwörter:

Vorhofflimmern - Dronedaron - Antiarrhythmika - Nebenwirkung - Rhythmuskontrolle

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einführung	1
1.1. Vorhofflimmern.....	1
1.1.1. Epidemiologie und Nomenklatur.....	1
1.1.2. Ätiopathogenese und Klinik.....	2
1.1.3. Therapiestrategien	4
1.2. Dronedaron	9
1.2.1. Pharmakologische Grundlagen und Wirkungsprofil	9
1.2.2. Klinische Entwicklung	10
1.2.3. Anwendung und Einschränkungen	15
1.3. Fragestellung und Studienziel.....	17
2. Material und Methoden	18
2.1. Studiendesign	18
2.2. Einschlusskriterien.....	19
2.3. Stationärer Ablauf und klinische Nachkontrollen	20
2.4. Studienendpunkte	21
2.5. Datenerfassung	22
2.6. Statistik.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Deskriptive Statistik.....	23
3.2. Wiederauftreten von Vorhofflimmern (Rezidivrate)	25
3.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Dronedaron.....	28
3.4. Beendigung der Dronedarontherapie.....	35
4. Diskussion	36
4.1. Allgemeine Patientencharakteristika.....	36
4.2. Wiederauftreten von Vorhofflimmern/Rezidivrate	38
4.3. Unerwünschte Nebenwirkungen und Beendigung der Therapie.....	38
4.4. Subgruppenanalyse unerwünschter Nebenwirkungen.....	40
4.5. Zeitlicher Verlauf von Rezidiv, Nebenwirkung und Beendigung der Therapie.....	43
4.6. Charakterisierung eines Patientenprofils	43
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Danksagung	57

8. Ehrenerklärung..... 58

9. Darstellung des Bildungsweges..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management
AFNET	German Competence Network on Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
ALAT (GPT)	Alanin-Aminotransferase
ANDROMEDA	Antiarrhythmic trial with Dronedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
ASAT (GOT)	Aspartat-Aminotransferase
ATHENA	A Placebo-Controlled, Double-blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter
AV	Atrioventrikulär
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
CK	Creatininkinase
DAFNE	Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion
DIONYSOS	A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European public assessment report
ERATO	Efficacy and Safety of Dronedarone for the Control of Ventricular Rate
ESC	European Society of Cardiology
EURIDIS/ADONIS	European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter of Patients Receiving Dronedarone for the Maintenance of Sinus Rhythm
KHK	Koronare Herzkrankheit

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PALLAS	Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern

1. Einführung

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1. Epidemiologie und Nomenklatur

Das Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag und stellt in vielen Fällen immer noch eine besondere Herausforderung dar [29, 42, 50, 68]. Im mittleren Alter liegt die Inzidenz von Vorhofflimmern in Deutschland bei 2,5 % und nimmt mit steigendem Alter zu [42, 68]. In der männlichen Bevölkerung beträgt die Prävalenz im Alter zwischen 35 und 44 Jahren 0,7 % und steigt auf 10,6 % im Alter zwischen 65 und 74 Jahren an. Bei Frauen hingegen zeigt sich ein geringerer Anstieg von 0,3 % auf 4,9 % [68]. Ab dem vierzigsten Lebensjahr liegt das Lebenszeitrisiko für das Vorhofflimmern bei 25 %. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen [42, 50, 68]. Allerdings offenbart sich mit einer hohen 1-Jahres Mortalitätsrate nach gestellter Diagnose die Notwendigkeit einer zielgerichteten Therapie [56].

Als supraventrikuläre Arrhythmie kann das Vorhofflimmern mit verschiedenen Symptomen imponieren oder komplett asymptomatisch sein. Es zeigt sich eine ungerichtete, elektrische Aktivität des Vorhofes, so dass keine hämodynamisch effektive Vorhofkontraktion zu Stande kommt [29]. Der Goldstandard für die Diagnose des Vorhofflimmerns ist das Standardoberflächen-EKG. Hierbei sind die Diagnosekriterien (1) die Abwesenheit der P-Wellen und (2) eine unregelmäßige Abfolge von QRS-Komplexen. Die P-Wellen werden durch Flimmerwellen ersetzt, die in Morphologie und Amplitude stark variieren und Frequenzen von bis zu 600 Schlägen pro Minute erreichen [13]. Häufig vergesellschaftet mit dem Vorhofflimmern ist das typische Vorhofflattern, das sich im EKG durch die regelmäßigen sägezahnförmigen Wellen kennzeichnet, die Frequenzen von 220 bis 320 Schlägen pro Minute aufweisen [21].

Klassifiziert wird das Vorhofflimmern laut dem American College of Cardiology nach Dauer und Terminierung. Dabei beschreibt paroxysmal das Vorhofflimmern, das sich innerhalb von sieben Tagen selbst limitiert. Von persistierendem Vorhofflimmern spricht man hingegen, wenn die VHF-Episoden nicht spontan in einen Sinusrhythmus konvertieren und länger als 7 Tage andauern [21]. Eine aktuellere Nomenklatur implementiert den Begriff "langanhaltend persistierend", wenn das VHF länger als ein Jahr fortbesteht [35, 74]. Bleibt die Kardioversion

frustran, d.h. eine Konversion in den Sinusrhythmus kann nicht erreicht werden, handelt es sich um permanentes Vorhofflimmern [21].

1.1.2. Ätiopathogenese und Klinik

Dem Vorhofflimmern liegen verschiedene pathogene Faktoren zu Grunde, die entweder kardialer oder systemischer Natur sind. Es gibt aber auch eine Form, die als idiopathisches Vorhofflimmern ("lone atrial fibrillation") bezeichnet wird und bei jüngeren Patienten (unter 60 Jahre) auftritt. Hier lässt sich ein begünstigender kardiovaskulärer Pathomechanismus nicht eruieren. Bei idiopathischem Vorhofflimmern wird die Prognose bezüglich Thrombembolien und Mortalität besser als bei solchem mit kardiovaskulären Risikofaktoren eingeschätzt [21]. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für ein Vorhofflimmern gehören Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler, arterielle Hypertonie, herzchirurgische Eingriffe und Diabetes mellitus [3, 40].

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren für die Entstehung von VHF in Anlehnung an die ESC Leitlinien 2012 [3,13, 40, 80].

Kardiovaskuläre Faktoren	Systemische Faktoren
Arterielle Hypertonie	Schilddrüsen-Dysfunktionen
Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)	Exzessiver Alkoholgenuss
Herzklappenerkrankungen	Unausgeglichene Elektrolytbilanz
Kardiomyopathien	Schlafapnoesyndrom
Koronare Herzerkrankung	Pneumonie
Herzchirurgische Eingriffe	Bronchoskopie
Angeborene Herzfehler	Pharmaka mit arrhythmogenem Potential
Diabetes mellitus	
Chronische obstruktive Lungenerkrankung	
Chronische Niereninsuffizienz	

Zusätzlich wurden Korrelationen zwischen einer Linksherzhypertrophie und der Inzidenz von Vorhofflimmern, sowie der Vergrößerung des linken Vorhofes und der Persistenz der Arrhythmie beschrieben [80].

Grundsätzlich besteht beim Vorhofflimmern eine Störung im Bereich des Erregungsbildungs- und Leitungssystem des Vorhofes. Zwei hauptsächliche Theorien bilden die pathophysiologische Grundlage für das Vorhofflimmern. Dennoch sind diese Mechanismen zum Teil noch nicht grundlegend geklärt. Zum einen werden multiple, kleine Kreiserregungen (Reentry) als zugrundeliegende Pathomechanismen vermutet, zum anderen wird davon ausgegangen, dass elektrisch aktive, ektope Areale im Vorhof [15, 40] oder an den Mündungsstellen der Pulmonalvenen ursächlich sein können [29]. Zusätzlich werden andere Faktoren wie z.B. genetische Mutationen [45, 53], abnormale Aktivität von Calcium-Kanälen [26] und Ryanodin-Rezeptoren [84], sowie neuroanatomische Einflüsse [43, 52] in den verschiedenen Publikationen diskutiert. Für die Chronifizierung des Vorhofflimmerns werden fibrotische Veränderungen und elektrisches Remodelling des atrialen Gewebes vermutet [6, 15, 40, 82].

Durch die hohe Vorhofflimmerfrequenz (320-600 Schläge pro Minute) kommt es zu ineffektiven Vorhofkontraktionen, so dass das Herzzeitvolumen, auch beim Herzgesunden um ca. 15 % [29], beim Vorerkrankten bis auf 50 % [13] reduziert werden kann. Durch die sinkende hämodynamische Effizienz der Herzaktivität lassen sich die klinisch begleitenden Kreislaufbeschwerden erklären. Diese ist durch Schwindel, Synkopen, eingeschränkte Belastbarkeit und Dyspnoe gekennzeichnet und kann in ihrer vollen Ausprägung in eine manifeste Herzinsuffizienz münden [21, 40]. Anhand der klinischen Ausprägung der Beschwerdesymptomatik hat die European Heart Rhythm Association (EHRA) das klinische Bild des Vorhofflimmerns in vier Stufen eingeteilt. Die aktuelle EHRA-Klassifikation ist in Tabelle 2 aufgeführt [8, 40, 74].

Tabelle 2: Übersicht über die EHRA Klassifikation (ESC Leitlinien2012) [8].

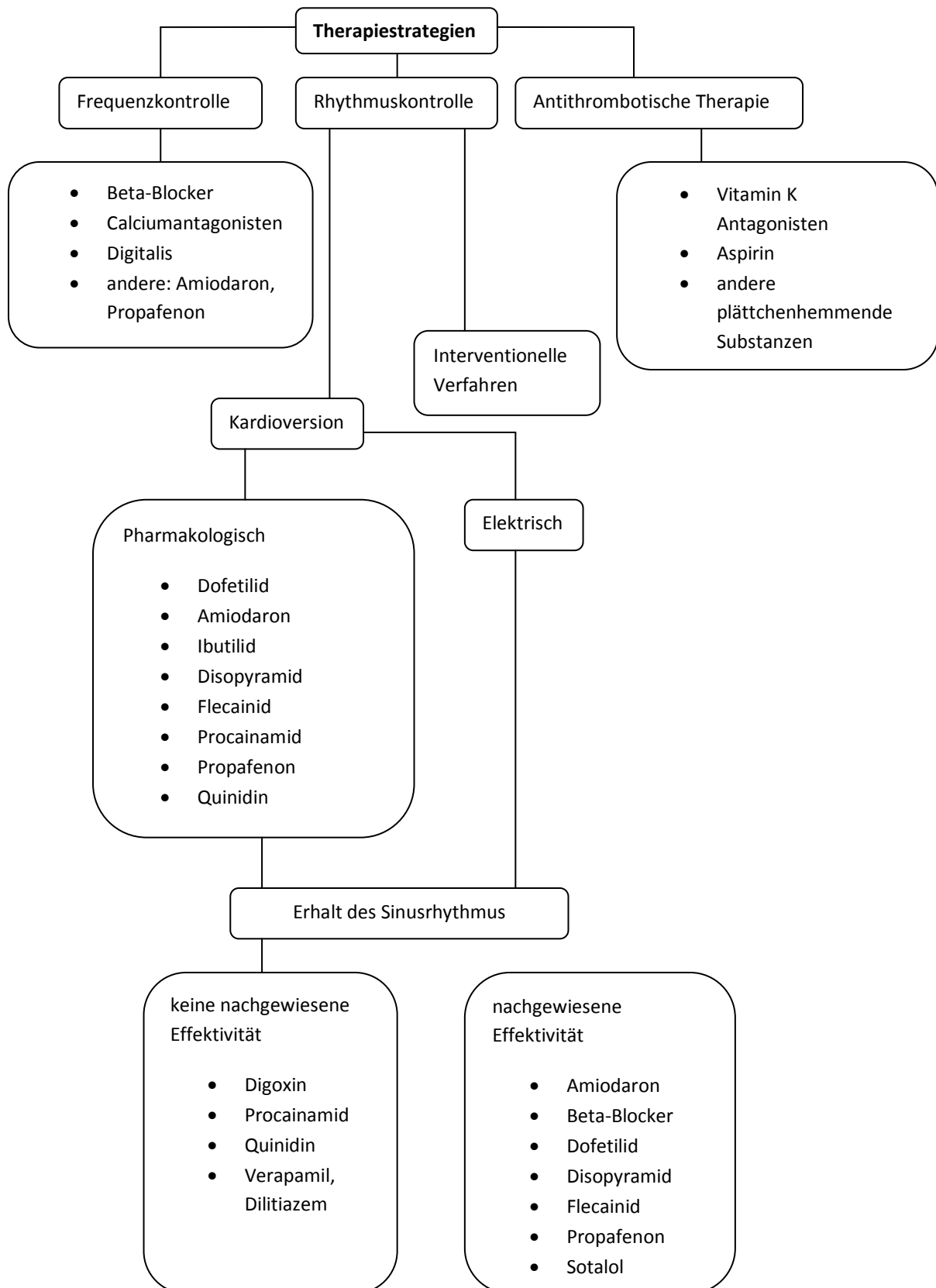
Klasse	Aktivität
EHRA I – keine Symptome	Normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst
EHRA II – leichte Symptome	Normale Alltagstätigkeit ist nicht beeinflusst
EHRA III – schwere Symptome	Normale Alltagstätigkeit ist beeinträchtigt
EHRA IV – massiv behindernde Symptome	Normale Alltagstätigkeit kann nicht mehr wahrgenommen werden

Beim plötzlichen Einsetzen einer tachykarden VHF-Episode können durch ein akutes, kritisches Absinken des Herzzeitvolumens alle Symptome der akuten Linksherzinsuffizienz, wie z.B. Leistungsminderung, Schwächegefühl, zerebrale Funktionsstörungen und im weiteren Verlauf Dyspnoe und Lungenödem, auftreten [29]. Jedoch gelten die thrombembolischen Ereignisse, insbesondere der Schlaganfall, als die klinisch wichtigste Komplikation des Vorhofflimmerns. Dabei kommt es im linken Vorhof durch fehlende effektive Kontraktionen zu einer Stase des Blutes, so dass sich Thromben vorwiegend im linken Herzhorn bilden können [19, 21]. Diese können sich wiederum lösen und in das arterielle Kreislaufsystem gelangen, wodurch eine Okklusion mit den entsprechenden klinischen Folgen zustande kommen kann [19]. Verschiedene Studien zeigten, dass 15-20 % der Schlaganfallpatienten VHF aufwiesen und dieses als ursächlich für das zerebrale thrombembolische Ereignis angesehen werden konnte [1, 37, 55]. Somit wird das Vorhofflimmern mit einem 5-fach erhöhten Risiko als der bedeutendste Faktor für den Schlaganfall betrachtet [81]. Auch die Mortalität und die Morbidität des Schlaganfalles zeigten sich in mehreren Studien bei Patienten mit VHF als signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne VHF [1, 41, 55]. Um Schlaganfällen und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität vorzubeugen, hat die Prävention thrombembolischer Ereignisse in der Therapiestrategie des Vorhofflimmerns die oberste Priorität [7].

1.1.3. Therapiestrategien

Bei der Therapie des Vorhofflimmerns haben sich drei Behandlungsstrategien etabliert.

Abbildung 1: Übersicht über die verschiedenen Therapieoptionen in Anlehnung an das Therapieschema der Guidelines AFF/AHA [21].



Hierbei handelt es sich um

- (1) die antithrombotische Therapie,
- (2) die Rhythmuskontrolle und
- (3) die Frequenzkontrolle.

Die antithrombotische Therapie zur Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen ist ein wichtiger Eckpfeiler in der Behandlung des Vorhofflimmerns. Hierbei werden entweder Aggregationshemmer oder Antikoagulantien entsprechend einer individuellen Risiko-Nutzen-Stratifizierung für das Schlaganfallrisiko eingesetzt. In der alltäglichen Praxis sind der CHADS₂- und der CHA₂DS₂-VASc-Score geeignete Hilfsmittel für die Risikoeinschätzung. Beide Scores basieren auf einem Punktesystem, das die bekannten Schlaganfallrisikofaktoren berücksichtigt [8, 21, 34].

Tabelle 3: Darstellung des CHA₂DS₂-VASc-Scores zur Risikostratifizierung eines Schlaganfalles.

Risikofaktor	Score
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter > 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Apoplex/TIA/Thrombembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung (KHK/pAVK)	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Die übrigen beiden frequenz- und rhythmuskontrollierenden Therapiestrategien stellen sich in der Literatur [34] als gleichwertig dar. Corley et al., wie auch Roy et al. zeigten, dass die Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle keinen Überlebensvorteil bedingt und somit die Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Ursachen nicht reduziert wurde [12, 58]. Auch bei Patienten mit milder oder moderater Herzinsuffizienz ergab die RACE-Studie keinen signifikanten Mortalitätsunterschied zwischen den beiden Strategien [28].

Bei asymptomatischen Patienten kann eine Frequenzkontrolle initiiert werden. Hierbei bleibt das VHF bestehen und die ventrikuläre Schlagfrequenz wird durch Verzögerung der elektrischen Überleitung im atrioventrikulären (AV) Knoten verringert. Eine ventrikuläre Ruhezielfrequenz zwischen 80 und 100 Schlägen pro Minute wird empfohlen [8]. Dadurch wird eine bessere Ventrikelfüllung und somit eine verbesserte linksventrikuläre Ejektionsfraktion erreicht [21]. In der AFFIRM-Studie haben sich Beta-Blocker als effektivste medikamentöse, frequenzkontrollierende Substanzen identifizieren lassen. Hier wurde in 70 % der Fälle eine klinisch adäquate Frequenzkontrolle erreicht. Im Vergleich dazu hatten die Calciumantagonisten eine frequenzkontrollierende Rate von 54 % [54].

Die rhythmuskontrollierende Strategie zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus wird angestrebt, wenn die Patienten unter einer starken vorhofflimmer-assoziierten Symptomatik leiden, jüngerem Patientenalter angehören, eine hohe alltägliche Aktivität erreichen wollen oder eine Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion hinzukommt. Hierbei kommen verschiedene Maßnahmen zur Konversion in den Sinusrhythmus und dessen anschließenden Erhalt in Betracht [8]. Es kann sowohl pharmakologisch, als auch nicht-pharmakologisch therapiert werden. Mittels elektrischer Kardioversion oder interventioneller Verfahren wie z.B. Hochfrequenzablation oder Substratmodifikation im Bereich des Vorhofes und der Pulmonalvenen kann ein nicht permanentes Vorhofflimmern oder Vorhofflattern in einen Sinusrhythmus konvertiert werden.

Für die pharmakologische Kardioversion kommen die in der Abbildung 1 gelisteten Medikamente in Betracht (In Anlehnung an die Guidelines des American College of Cardiology, 2011) [21]. Bellone et al. verglichen 2012 die Effektivität von elektrischer und pharmakologischer Kardioversion und konnten belegen, dass die elektrische Kardioversion (EC 89,3%) der pharmakologischen (PC 73,8 %) überlegen ist und eine kürzere Krankenhausverweildauer bedingt. Dabei war das Wiederauftreten von Vorhofflimmern (EC 26,3 % und PC 28,3 %) in beiden Gruppen bei der Verlaufskontrolle nach 2 Monaten nicht signifikant unterschiedlich [2]. Des Weiteren konnten Capucci et al. aufzeigen, dass eine Vorbehandlung mit geringen Dosen von Amiodaron, die Wirksamkeit der elektrischen Kardioversion steigern kann und das Wiederauftreten von Vorhofflimmern reduziert [9]. So bilden die antiarrhythmischen Pharmaka trotz einer fortschreitenden Entwicklung interventioneller Verfahren noch immer eine wichtige Grundlage für den Erhalt und die Stabilisierung des Sinusrhythmus. Sie werden entsprechend der von Vaughan und Williams

1970 aufgestellten Klassifikation nach ihrer Wirksamkeit an verschiedenen Rezeptoren bzw. Ionenkanälen eingeteilt [79].

Tabelle 4: Vaughan/Williams Klassifikation [79]

Klasse	Wirkstoffe
Klasse I - Natriumkanalblocker	
Ia)	Chinidin, Procainamid, Disopyramid
Ib)	Lidocain, Phenytoin
Ic)	Flecainid, Propafenon
Klasse II - Betablocker	Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol
Klasse III - Kaliumkanalblocker	Amiodaron, Sotalol, Dronedaron
Klasse IV - Calciumkanalblocker	Verapamil, Diltiazem

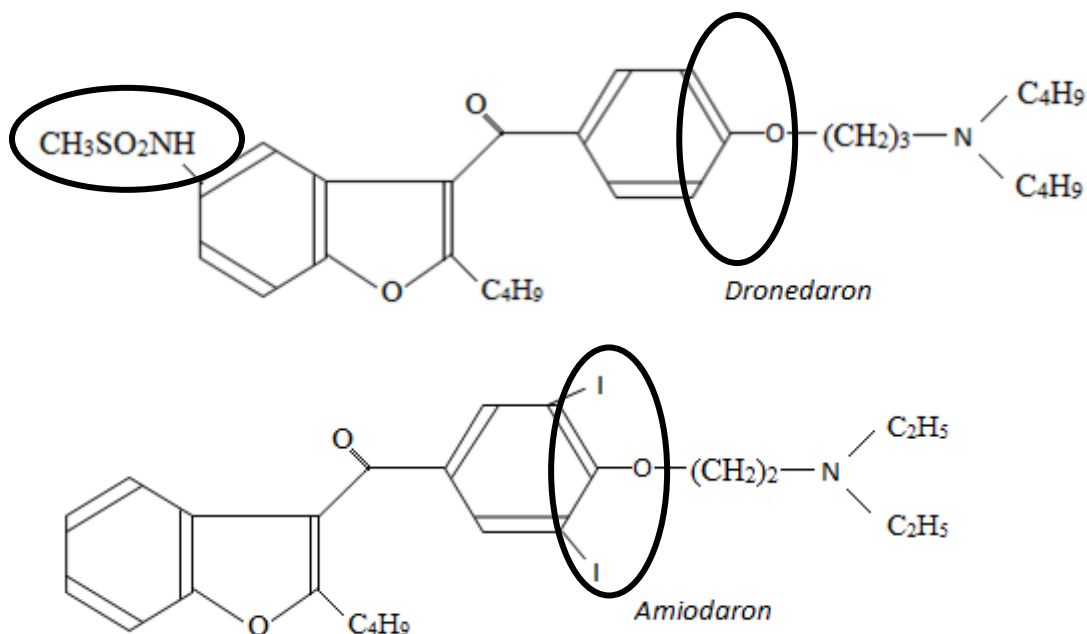
Laut den European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien von 2010 hat Amiodaron (Klasse III) die höchste Effektivität beim Erhalt des Sinusrhythmus im Vergleich zu Flecainid (Klasse Ic), Propafenon (Klasse Ic), Sotalol (Klasse III) und Dronedaron und ist Medikament der ersten Wahl bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV. Aufgrund seiner hohen Toxizität soll Amiodaron jedoch vorwiegend angewendet werden, wenn andere Antiarrhythmika nicht effektiv oder kontraindiziert sind. Bei einer ersten Vorhofflimmerepisode oder adrenergem Vorhofflimmern kommen Beta-Blocker zum Einsatz. Ansonsten sollen initial Flecainid, Propafenon, Sotalol oder Dronedaron bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung verwendet werden, wenn keine Kontraindikation vorliegt [7]. In einer Überarbeitung von 2012 wurden die Indikationen für das Dronedaron aufgrund der Studienergebnisse der PALLAS Studie eingeschränkt [8]. Mittlerweile werden immer mehr Substanzen für die unterschiedlichen Mechanismen gefunden und viele Substanzen chemisch weiterentwickelt, um eine verbesserte und vorhofspezifischere Wirkung bei nebenwirkungsärmeren Profil zu erzielen [67]. Aufgrund seiner hohen Effektivität ist dabei auch Amiodaron Mittelpunkt derzeitiger pharmakologischer Forschungen. So wurden vom Amiodaron verschiedene Substanzen abgeleitet, darunter z.B. Celivaron [23], Budiodaron [48] und Dronedaron [20, 30, 46, 72, 78].

1.2. Dronedaron

1.2.1. Pharmakologische Grundlagen und Wirkungsprofil

Dronedaron ist ein Benzofuranderivat und Abkömmling des Klasse-III-Antiarrhythmikums Amiodaron. Es wurde strukturell modifiziert, um die Toxizität zu vermindern, die insbesondere bei chronischer Amiodaroneinnahme auftreten kann [22], wie z.B. Kornealablagerungen, Photosensibilität, Hyper-oder Hypothyreose, neurologische Funktionsstörungen und Lungenfibrose [44]. Mit dem Einfügen einer Methylsulfonyl-Gruppe wird das Dronedaron weniger lipophil, kumuliert weniger im Gewebe und hat eine kürzere Serumhalbwertszeit als sein Vorgänger. Um der Thyreotoxizität entgegen zu wirken, entfernte man die Iod-Anteile aus der Verbindung [22]. Abbildung 2 zeigt die strukturellen Unterschiede beider Substanzen.

Abbildung 2: Strukturformeln von Dronedaron und Amiodaron modifiziert nach dem Briefing Document der US Food and Drug Administration [77]



Bereits 1995 war Dronedaron unter dem Namen SR33589 Gegenstand verschiedener Forschungen. So konnten unterschiedliche elektrophysiologische Effekte nachgewiesen werden [20, 30, 46]. Finance et al. zeigte in seinem Versuch an anästhesierten Schweinen unter SR33589 eine Reduktion des Auftretens von ventrikulären Arrhythmien, die durch den Verschluss der linken Koronararterie ausgelöst wurden. Im Vergleich dazu waren unter

SR33589 geringere Dosen als unter Amiodaron notwendig [20]. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch Manning et al. 1995, die für das SR33589 ebenfalls eine Reduktion von Mortalität und Kammerflimmern nach Ischämie und Reperfusion bei geringeren Dosen als unter Amiodaron nachwies [46]. Es folgten weitere Studien unter Anderem 1999 von Sun et al., 2000 von Guillemare et al., 2003 von Gautier et al., in denen die molekularen Mechanismen genauer betrachtet [24, 27, 72] und ein Nutzen bei der Behandlung von kardialen Arrhythmien festgestellt werden sollte [59]. In seiner elektrophysiologischen Wirkweise ist das Dronedaron dem Amiodaron zwar ähnlich, konnte aber in der Vergangenheit keiner Gruppe der Vaughan-Williams Klassifikation zugeordnet werden, da es Charakteristika aller vier Gruppen besitzt [22, 83]. Es fungiert als Multikanalblocker an Kalium- (Gruppe III), Natrium- (Gruppe I) und Calcium-Kanälen (Gruppe IV) [24, 72]. Durch die verschiedenen Beeinflussungen der Ionenströme, dabei vor allem die Hemmung des Kaliumstromes, entsteht eine Verlängerung des Aktionspotentials und der Refraktärzeit [66]. Neben der Blockade bereits genannter Ionenkanäle bewies Hodeige et al. 1995, dass das Pharmakon auch eine antagonistische Wirkung an den Adrenorezeptoren (Gruppe II) aufweist [30]. Mittlerweile ist man dazu übergegangen, Dronedaron aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Amiodaron in die Gruppe III der Vaughan-Williams Klassifikation einzuordnen [71].

1.2.2. Klinische Entwicklung

Nachdem man die grundlegenden Wirkprinzipien erfasst hatte, wurde Dronedaron in klinischen Studien getestet. Touboul et al. konnten 2003 in ihrer Dosisfindungsstudie DAFNE ("Dronedarone Atrial Fibrillation Study after Electrical Cardioversion") zeigen, dass eine Dosis von 800 mg effektiv und sicher ist, um das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion zu verhindern. Hier zeigte sich, dass 35 % der 800 mg Gruppe nach 180 Tagen noch im Sinusrhythmus waren, in der Placebo Gruppe waren es nur noch 10 %. Verglichen wurden Patienten mit einem persistierenden Vorhofflimmern, welches durch eine Kardioversion beendet wurde und die mit einer anschließenden Therapie mit entweder 800 mg, 1200 mg, 1600 mg oder Placebo für 6 Monate nachkontrolliert wurden. Insgesamt konnten dabei 199 Patienten eingeschlossen werden [73].

Es folgten weitere Studien zu Sicherheit und Effektivität. So wurde 2007 die EURIDIS/ADONIS Studie ("European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter of Patients Receiving Dronedarone for

the Maintenance of Sinus Rhythm") durchgeführt. Diese war eine großangelegte Studie mit einem Teil in Europa (EURIDIS) und einem zweiten Teil in Amerika, Afrika und Australien (ADONIS). In der Auswertung beider Teile zeigte sich unter Dronedaron ein Rezidiv nach im Mittel 116 Tagen im Vergleich zum Placebo, bei dem es durchschnittlich nach 53 Tagen zum Wiederauftreten von Vorhofflimmern kam. In der Dronedaron Gruppe hatten innerhalb von 12 Monaten 64,1 % mindestens ein Rezidiv, wohingegen die Rate in der Placebo Gruppe mit 75,2 % höher lag. So zeigten Singh et al., dass Dronedaron im Vergleich zum Placebo effektiver den Sinusrhythmus zu erhalten vermag. Ebenfalls kam es zu einer signifikanten Reduktion der ventrikulären Frequenz bei Wiederauftreten der Arrhythmie. Ungewollte Effekte traten nur im Sinne eines erhöhten Kreatininlevels unter Dronedaron (2,6 %) im Vergleich zum Placebo (0,2 %) auf [69].

Die ANDROMEDA-Studie ("Antiarrhythmic trial with Dronedaron in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity Decrease"), die von Juni 2002 bis zum Januar 2003 durchgeführt wurde, musste aufgrund einer erhöhten Sterblichkeit in der Dronedaron Gruppe vorzeitig beendet werden. Erst im Jahre 2008, nachdem die ersten großen Studien zu Dronedaron publiziert wurden, fassten Køber et al. ihre Daten zusammen und veröffentlichten diese. Man hatte ein Patientenkollektiv ausgesucht, das aufgrund einer symptomatischen Herzinsuffizienz oder einer eingeschränkten linksventrikulären Dysfunktion zuvor hospitalisiert wurde. Die Ejektionsfraktion durfte nicht mehr als 35 % betragen und der Wall-Motion Index sollte unter 1,2 liegen. Bei einer geplanten Patientenzahl von 1000 brach man die Studie nach dem Einschluss von 627 Patienten ab, da nach einer mittleren Nachkontrollzeit von 2 Monaten 25 Patienten der Dronedaron Gruppe im Gegensatz zu 12 Patienten der Placebo Gruppe verstorben waren. Zu den Endpunkten zählten Tod und Hospitalisierung sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Ursache. Es zeigte sich, dass in Subgruppenanalysen ein erhöhtes Risiko für ein tödliches Ereignis bei einem kleineren Wall-Motion Index besteht. Als Hauptrisikofaktor dafür stellte sich die Behandlung mit Dronedaron heraus. Dabei lag die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund eines akuten kardiovaskulären Ereignisses in der Dronedaron Gruppe (71 Patienten) höher als in der Placebo Gruppe (50 Patienten). Die Zahl der primär kombinierten Endpunkte war bezogen auf Tod und Hospitalisierung in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Außer die Erhöhung des Serumkreatinins, wodurch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter Dronedaron um $7\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ geringer ausfiel als unter Placebo, konnten beim Auftreten

von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen dargestellt werden. So konnte die ANDROMEDA Studie die Herzinsuffizienz und eine niedrige Ejektionsfraktion als wichtige Kontraindikationen für die Einnahme von Dronedaron identifizieren, da hier eine erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen werden konnte [36].

Nicht nur für die Rhythmuskontrolle, sondern auch bei der Frequenzkontrolle sollte Dronedaron eingesetzt werden. Daher wurde in der ERATO Studie ("Efficacy and Safety of Dronedarone for the Control of Ventricular Rate") aus dem Jahr 2008 Dronedaron mit einem Placebo bei Patienten mit symptomatischem, permanenten Vorhofflimmern hinsichtlich der Wirkung auf die ventrikuläre Frequenz verglichen. Es wurden 85 Patienten in die Dronedaron- und 89 Patienten in die Placebo-Gruppe eingeschlossen. Sie erhielten weiterhin ihre Standardmedikation darunter z.B. Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Digitoxin und wurden am Tag vor der ersten Einnahme, am 14. Tag und nach 4 Monaten mittels eines 24 Stunden Holter Monitorings kontrolliert. Die Gesamtdauer betrug 6 Monate, um eine Aussage über die Verträglichkeit von Dronedaron machen zu können. Bezüglich der Reduktion der Herzfrequenz zeigte sich eine Verringerung um 11,7 Schläge pro Minute am 14. Tag im Vergleich von Dronedaron zu Placebo. Unter maximaler Belastung konnte sogar eine Verminderung um 24,5 Schläge pro Minute aufgezeichnet werden. Diese Reduktion konnte auch nach 4 Monaten noch festgestellt werden. Dabei kam es nicht zu einer Abnahme der Belastungsdauer. Des Weiteren konnten in Bezug auf die Verträglichkeit keine Schädigungen von Organen klassifiziert werden. Es traten keine Proarrhythmien auf. Einzig der Serumkreatininlevel zeigte eine geringere Steigerung, die jedoch nach dem 14. Tag stabil blieb und nach Absetzen der Therapie rückläufig war. So kamen Davy et al. zu dem Schluss, dass Dronedaron nicht nur bei Patienten mit paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmern zur Rhythmus- und Frequenzkontrolle angewendet werden kann, sondern auch bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zum Einsatz kommen könnte [14].

Die Studie mit dem bislang größten Patientenkollektiv ist die 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 or Death from Any Cause in Patients With Atrial Fibrillation/Atrial Flutter"), die 4628 Patienten einschließt und 2009 publiziert wurde. Ziel dieser Studie ist der Vergleich zwischen Dronedaron und einem Placebo hinsichtlich der Mortalität, in diesem Fall der Verhinderung von Hospitalisierungen und Tod kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Ursache. Die Patientengruppe umfasst ältere

Patienten mit oder ohne Risikofaktoren mit einem paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmern /Vorhofflattern. Diese wurden am 7. und 14. Tag und nach dem 1., 3., 6., 9. und 12. Monat nachkontrolliert. Es zeigte sich in der Dronedaron Gruppe (n=2301) eine Zahl von 675 Hospitalisierungen aufgrund eines kardialen Ereignisses im Gegensatz zu der Placebo Gruppe (n=2327) mit 859 Hospitalisierungen. Diese Zahlen ließen Hohnloser et al. zu dem Schluss kommen, dass Dronedaron die Inzidenz kardial bedingter Hospitalisierungen und tödlicher Ereignisse bei Patienten mit paroxysmalelem oder persistierendem Vorhofflimmern senkt. Des Weiteren konnte eine Senkung von tödlichen Ereignissen aufgrund einer kardialen Arrhythmie beschrieben werden (Dronedaron Gruppe 26, Placebo Gruppe 48). Anders als in vorangegangenen Studien wurde auch über ein größeres Nebenwirkungsspektrum berichtet. Hierbei sah man ein signifikant erhöhtes Auftreten von Bradykardie (3,5 %), QT-Zeit Verlängerung (1,7 %), Diarrhoe (9,7 %), Nausea (5,3 %) und Anstieg des Serumkreatinins (4,7 %) in der Dronedaron Gruppe [31].

Eine weitere wichtige Studie stellt die DIONYSOS Studie ("A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation") dar, die das Dronedaron 2010 mit der Muttersubstanz Amiodaron bezüglich Sicherheit und Effektivität verglich. Es wurden insgesamt 504 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr behandelt. Die Dronedaron Gruppe erhielt eine Tagesdosis von 2 x 400 mg, wohingegen das Amiodaron Kollektiv für 28 Tage eine Dosis von 600 mg einnehmen musste, welches im Anschluss auf eine Dosis von 200 mg reduziert wurde. Le Heuzey et al. konnten zeigen, dass die Rezidivrate unter Dronedaron im Verlauf von 12 Monaten höher ist als unter Amiodaron (63,5 % im Gegensatz zu 42 %) und die Tochttersubstanz somit eine geringe Effektivität aufweist. Allerdings wurden Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten und fehlender Effektivität unter Dronedaron seltener beobachtet (10,4 % im Vergleich zu 13,3 %). In Fragen der Sicherheit zeigte sich ein Vorteil für Dronedaron. Der Sicherheitsendpunkt, das erste Auftreten von Funktionsstörungen der Schilddrüse, des Gastrointestinaltraktes oder der Leber und von Störungen im Bereich der Haut, der Augen und pulmonalen oder neurologischen Störungen, sowie der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeiten, wurde nach 12 Monaten beim Dronedaron in 39,3 % und beim Amiodaron in 44,5 % der Fälle beobachtet. Hier zeigte sich vor allem in Bezug auf die Schilddrüse, die Augen, die Haut und neurologische

Schädigungen ein verbessertes Verträglichkeitsprofil unter Dronedaron. So kamen Le Heuzey et al. zu dem Schluss, dass bei der Therapie von persistierendem Vorhofflimmern Dronedaron weniger effektiv als Amiodaron ist, jedoch ein besseres Sicherheitsprofil bezüglich der Schilddrüse, neurologischer Störungen und der Interaktion mit Antikoagulantien besitzt [38].

Auch die PALLAS Studie ("Dronedarone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation") musste aufgrund von Sicherheitsbedenken nach einem Jahr Laufzeit 2011 abgebrochen werden. Da man in der ATHENA Studie eine Reduktion von Hospitalisierungen und tödlichen Ereignissen aufgrund kardiovaskulärer Ursache bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern präsentiert hatte, wollte man auch bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern/Vorhofflattern und einem hohen Risiko, ein schwerwiegendes vaskuläres Ereignis zu erleiden, einen Nutzen feststellen. Daher sammelte man ein Patientenkollektiv, das neben einem permanentem Vorhofflimmern und einem Alter von mehr als 65 Jahren zusätzlich mindestens einen der folgenden Faktoren aufweisen musste: Koronare Herzerkrankung, stattgehabter Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke, symptomatische Herzinsuffizienz der Stadien NYHA II oder III und diesbezüglich einen Krankenhausaufenthalt im vergangenen Jahr, Ejektionsfraktion von weniger als 40 %, periphere arterielle Verschlusskrankheit, oder die Kombination aus einem Alter von mehr als 75 Jahren und arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus. Nach einer Gesamtzahl von 3236 Patienten (1619 Dronedaron Gruppe und 1617 Placebo Gruppe) und dem Beginn im Juli 2010, beendete man die Studie bereits im Juli 2011 aufgrund einer erhöhten Rate von Herzinsuffizienz, Schlaganfall und tödlichen Ereignissen kardiovaskulärer Ursache unter Dronedarontherapie. Beim Erreichen des primären Endpunktes, welcher definiert wurde als das Auftreten eines Schlaganfalles, Myokardinfarktes, einer systemischen Embolie oder eines tödlichen Ereignisses kardiovaskulärer Ursache, stachen vor allem der Schlaganfall und der kardial bedingte Tod heraus. Ebenso zeigte sich unter Dronedaron eine erhöhte Anzahl von Herzinsuffizienzen und kardial bedingter Hospitalisierungen. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem der vorangegangenen Studien mit einer hohen Anzahl an Diarrhoeen, Übelkeit/ Erbrechen, Müdigkeit, Dyspnoe, Bradykardien. Ebenfalls beobachteten Conolly et al. in der Dronedaron Gruppe einen Anstieg der Alaninaminotransferase um das Dreifache (1,5 % im Vergleich zur Placebo Gruppe mit 0,6 %) [11].

1.2.3. Anwendung und Einschränkungen

Infolge der Ergebnisse der sechs großen Studien wurden die Anwendungsgebiete und die Beschränkungen im Gebrauch von Dronedaron immer wieder aktualisiert. So wurde der Amiodaronabkömmling im November 2009 in Europa zugelassen und kam im Januar 2010 in Deutschland als Multaq® der Firma Sanofi-Aventis auf den Markt. Dronedaron wurde zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die unter nicht-permanentem Vorhofflimmern leiden, eingeführt. Das Medikament sollte eine Stabilisierung des Sinusrhythmus erreichen, oder die ventrikuläre Herzfrequenz, im Sinne einer frequenzkontrollierenden Therapie, senken [66]. Jedoch führten im Dezember 2010 Berichte über aufgetretene Leberschädigungen, von denen zwei Fälle eine Lebertransplantation nach sich zogen, zu einer großen Unsicherheit, da man eine Beziehung zur Einnahme von Dronedaron nicht ausschließen konnte [63, 65]. Ebenfalls zeigten sich Lungenschädigungen, bei denen eine Beteiligung von Dronedaron nicht ausgeschlossen werden konnte [65]. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) veränderte aufgrund der oben beschriebenen Berichte und der Beobachtungen der ANDROMEDA- und der PALLAS-Studie im September 2011 das Anwendungsgebiet für Dronedaron und dessen Kontraindikationen, so dass es nun zur Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern verwendet werden darf [16, 17, 18, 64, 65].

Seit dem European Public Assessment Report (EPAR) des CHMP vom November 2012, zuletzt aktualisiert im Dezember 2012, wurden noch einmal alle Anwendungsgebiete, Kontraindikationen und Nebenwirkungen aufgelistet. So soll Dronedaron neben dem Einsatz zum Erhalt des Sinusrhythmus bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern nach Konversion, nur angewendet werden, wenn keine alternativen Behandlungsoptionen in Betracht kommen, der Patient keine linksventrikuläre systolische Dysfunktion aufweist oder in der Untersuchung und Anamnese eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden konnte [16].

Als Ergebnis der DAFNE Studie verabreicht man das Antiarrhythmikum in einer Dosis von 400 mg zweimal täglich oral [16, 66, 73]. Die Behandlung und Therapieüberwachung soll durch einen Spezialisten erfolgen. Vor dem Beginn einer Einnahme müssen andere antiarrhythmisch wirkende Pharmaka der Klasse I und III abgesetzt werden, um Wechselwirkungen und proarrhythmogene Effekte zu vermeiden. Durch einen intensiven First-Pass-Effekt und eine hauptsächlich über das Enzymsystem CYP3A4 stattfindende

Metabolisierung werden 84 % des Wirkstoffes hepatisch eliminiert. Dementsprechend stellt eine schwere Leberfunktionsstörung eine Kontraindikation für die Einnahme von Dronedaron dar. Zu den weiteren Kontraindikationen zählen neben einer stark eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, auch eine Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion (aktuell oder in der Anamnese), ein hämodynamisch instabiler Zustand, eine Bradykardie mit weniger als 50 Schläge pro Minute, Atrioventrikularblockierungen Grad 2 und 3, komplette Schenkelblockbilder, Sinusknotendysfunktion, ein QTc-Bazett-Intervall von mehr als 500 ms und ein permanentes Vorhofflimmern, das länger als 6 Monate anhält und nicht konvertiert werden soll. Des Weiteren sollen Patienten mit Leber- oder Lungenschädigungen, die in Beziehung zur Einnahme von Amiodaron stehen, nicht mit Dronedaron therapiert werden. Ebenso dürfen Inhibitoren des CYP3A4 Systems und Medikamente, die Torsade de Pointes Tachykardien verursachen können, sowie Dabigatran nicht in Kombination mit Dronedaron eingenommen werden. Vor allem sollte Vorsicht geboten sein bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahres und gleichzeitig bestehenden Begleiterkrankungen, insbesondere bei einer koronaren Herzerkrankung [16, 66].

1.3. Fragestellung und Studienziel

Nachdem Dronedaron im Januar 2010 in Deutschland auf dem Markt kam und bereits kurze Zeit später in den ESC Leitlinien 2010 als Mittel der ersten Wahl in der antiarrhythmischen Therapie gehandelt wurde [7], wurde das MAgdeburger Dronedaron REgister (MADRE-Studie) initiiert um einen Überblick bezüglich Effektivität und Sicherheit in der klinischen Praxis unter alltäglichen Bedingungen zu eruieren. Die Rekrutierung in die MADRE-Studie begann bereits vor der Initiierung der PALLAS-Studie. Von der MADRE-Studie wurden bereits mehrere Manuskripte publiziert. Das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Dronedaron wurde zuvor ausschließlich im Rahmen weniger Studien eruiert. Schon vor den Ergebnissen der PALLAS Studie kam es zu einer gewissen Skepsis, dass eine rechtvorschnelle Entscheidung bei bis dahin geringer und nicht abgeschlossener Studienlage getroffen wurde. Folgerichtig kam es nach dem Auftreten der ersten schweren Leberfunktionsstörungen mit Transplantationspflicht und der Veröffentlichung der Ergebnisse der PALLAS Studie 2011 zu Warnhinweisen [63, 64, 65,], engmaschigeren Nachkontrollen und Korrekturen der Fachinformation [16, 66], sowie zu einer erneuten Überprüfung der Risiko-Nutzen-Beziehung [17]. 2012 erfolgte eine Aktualisierung der ESC Leitlinien, in denen die Indikation im Sinne der aktuellen Fachinformation umgeändert wurde und alternative Therapiemöglichkeiten dem Dronedaron vorzuziehen sind [8]. Dementsprechend wird auch deutlich, dass man wie für jedes Medikament eine geeignete Patientengruppe herausfiltern muss, die einen größtmöglichen Nutzen bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate bringt [17].

Daher stellt sich die Frage, wie effektiv und sicher Dronedaron in der klinischen Praxis unter normalen alltäglichen Bedingungen ist und wie engmaschig eine Nachkontrolle durch einen Spezialisten erfolgen muss.

Ziel dieser Arbeit ist es das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach Konversion in einen Sinusrhythmus unter Dronedarontherapie zu quantifizieren und ein entsprechendes Nebenwirkungsprofil, sowie die Rate und die Gründe von Therapieabbrüchen darzustellen. Mit diesen Daten soll ein mögliches Patientenkollektiv identifiziert werden, welches von der Behandlung mit Dronedaron zu profitieren scheint.

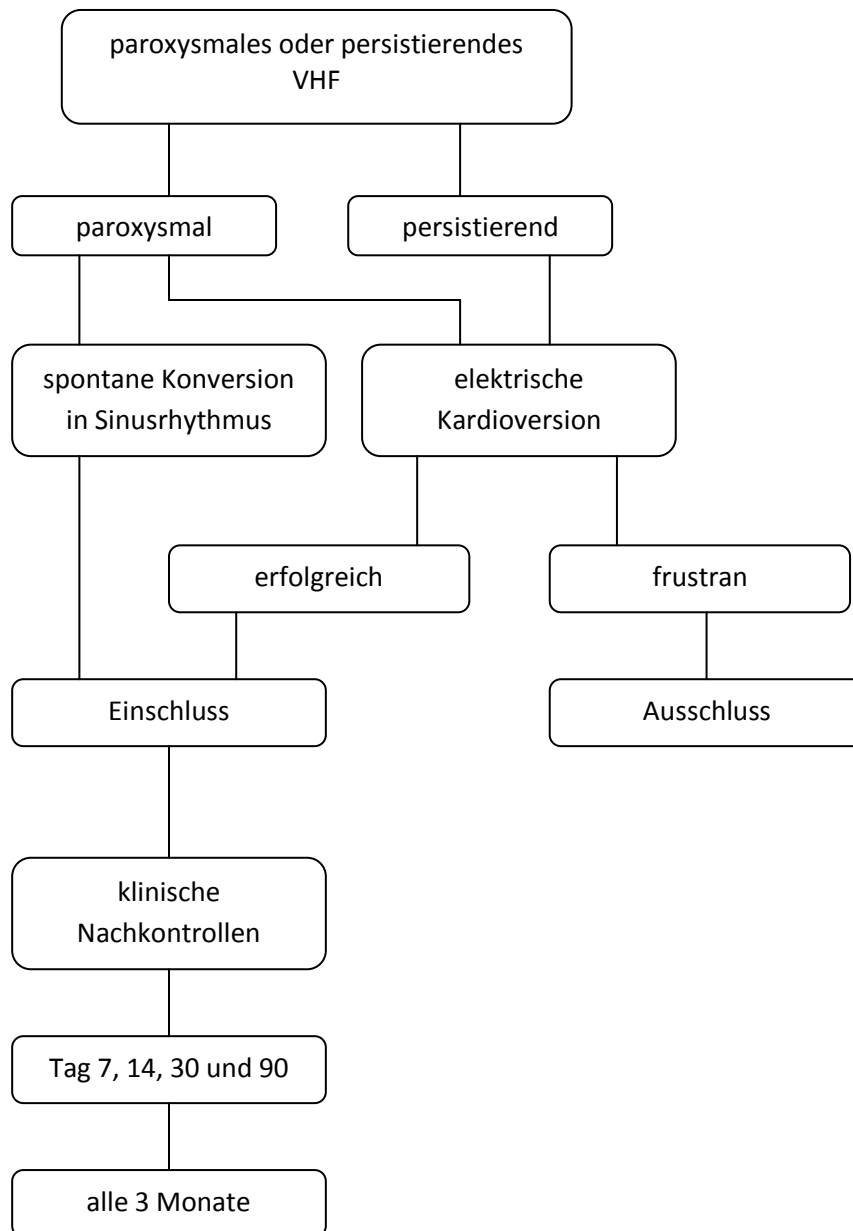
2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine Postmarketing-Beobachtungsstudie. Alle geeigneten Patienten wurden in der rhythmologischen Sprechstunde der kardiologischen Ambulanz oder im Rahmen der notfallmäßigen Vorhofflimmerbehandlung in der Zentralen Notaufnahme der Universitätsklinik Magdeburg mit anschließender stationärer Versorgung identifiziert und während des stationären Aufenthaltes beobachtet.

Der Einsatz von Dronedaron erfolgte entsprechend der im Untersuchungszeitraum gültigen, internationalen Leitlinien. Vor dem Beginn der Einnahme von Dronedaron erfolgte ein Aufklärungsgespräch über die entsprechenden Zulassungskriterien des Medikamentes [66] und die obengenannten alternativen Therapieoptionen zur Behandlung eines Vorhofflimmerns [21]. Mit der gemeinsamen Entscheidung zur rhythmuskontrollierenden Behandlung durch Dronedaron erfolgte die Einleitung der Therapie unter stationären Bedingungen mit einem kontinuierlichen EKG-Monitoring. Hierfür wurde Dronedaron in einer Dosis von 2 x 400 mg pro Tag verabreicht. Poststationär erfolgten weitere ambulante Verlaufskontrollen am 7. und 14. Tag, nach einem Monat und anschließend im Intervall von drei Monaten. Das Studiendesign wird in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Abbildung 3: Überblick über das Studiendesign der MADRE Studie.



2.2. Einschlusskriterien

Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen, wenn sie den folgenden Kriterien entsprachen:

Alter ≥ 18 Jahre

Vorliegen eines paroxysmalen oder persistierenden Vorhofflimmerns mit nachweislicher EKG Detektion (keine Erstdiagnose)

Indikation zur Rhythmuskontrolle

Medikamentöse Einstellung unter stationären Bedingungen

Abwesenheit von Leber-, Schilddrüsen- und Nierenfunktionsstörungen

Ausgeglichener Elektrolythaushalt

Ejektionsfraktion > 35 %

Abwesenheit einer symptomatischen Herzinsuffizienz

Keine QT-Verlängerung, Bradykardie oder höhergradigen Blockbilder

Absetzen von anderen antiarrhythmischen Wirkstoffen der Vaughan Williams Klasse

IC oder III für mindestens fünf Halbwertszeiten

Sicherstellung einer rhythmologischen Nachkontrolle

2.3. Stationärer Ablauf und klinische Nachkontrollen

Die Patienten wurden zur Einstellung auf Dronedaron im Regelfall für drei Nächte in der kardiologischen Klinik aufgenommen. Um Interaktionen oder sich überschneidende Wirkeffekte zu vermeiden wurden Antiarrhythmika der Vaughan Williams Klasse IC oder III fünf Halbwertszeiten vor der Einnahme von Dronedaron abgesetzt [61, 70]. Dronedaron wurde in einer Dosis von 2 x 400 mg täglich oral verabreicht. Am Aufnahmetag erfolgte die Bestimmung von verschiedenen Laborparametern (Blutbild, Elektrolyte, Gerinnungswerte, Serumkreatinin, Kreatinkinase (CK), Schilddrüsenhormone und die Leberenzyme ASAT, ALAT und GGT).

Sofern keine aktuellen Befunde vorlagen, wurde bei jedem Patienten eine Echokardiographie zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion mittels zweidimensionalen Bild initiiert. Zum Aufnahmezeitpunkt wurde ein Standard-12-Kanal-EKG angefertigt um den Rhythmus zu Therapiebeginn zu klassifizieren. Im Falle eines Sinusrhythmus erfolgte ausschließlich die Dronedarontherapie während des stationären Aufenthaltes. Für den Fall eines persistierenden Vorhofflimmerns wurde der Patient zusätzlich zur Dronedaroneinstellung für eine elektrische Kardioversion vorbereitet. Hier musste zum Ausschluss von intrakardialen Thromben entweder eine effektive Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 3,0 mindestens für die letzten drei Wochen vorliegen oder ein bildmorphologischer Ausschluss mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen [74]. Die elektrische Kardioversion wurde mit maximal dreimaliger biphasischer Schockabgabe in den Stufen 150 J, 200 J und 250 J vorgenommen.

Konnte keine erfolgreiche Kardioversion erzielt werden, wurde der Patient für die Studie nicht berücksichtigt. Als erfolgreich wird eine Konversion in den Sinusrhythmus für mindestens eine Minute definiert. Bei einem Rezidiv des Vorhofflimmerns innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgte eine erneute elektrische Kardioversion unter bestehender Dronedarongabe. Bei erfolgreicher zweiter elektrischer Kardioversion und einem zweitem Rezidiv des Vorhofflimmerns während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten ebenfalls aus unseren Untersuchungen ausgeschlossen. Dementsprechend befand sich das gesamte, nachuntersuchte Patientenkollektiv zum Entlassungszeitpunkt im Sinusrhythmus.

Um alle Rezidive aufzuzeichnen, erfolgte während des stationären Aufenthaltes eine kontinuierliche telemetrische EKG-Überwachung. Zusätzlich wurden täglich und einen Tag nach Entlassung Standard-Elektrokardiogramme abgeleitet. Am Tag der Entlassung wurde erneut eine Laborkontrolle mit Elektrolytwerten, Kreatinin, CK, ALAT, ASAT und durchgeführt.

Waren aufgrund der Krankengeschichte des Patienten zusätzliche diagnostische Maßnahmen erforderlich, wurden diese während des stationären Aufenthalts durchgeführt. Die Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil erhielten auch weiterhin die jeweiligen Standardmedikamente entsprechend der kardiologischen Leitlinien.

Die ambulanten Nachkontrollen erfolgten nach der Entlassung in der rhythmologischen Sprechstunde der kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums. Die Patienten wurden am 7. und 14. poststationären Tag, sowie einen und drei Monate nach stationären Aufenthalt nachuntersucht (Abbildung 3). Bei jedem Nachkontrolltermin wurde eine rhythmologisch orientierte Anamnese erhoben. Zusätzlich erfolgte analog der Voruntersuchungen eine erneute Bestimmung der Laborparameter (Elektrolyte, Kreatinin, CK, ALAT, ASAT, GGT) und die Registrierung eines 12-Kanal-EKGs. Klinisch evaluierte man Unverträglichkeiten und symptomatische Phasen von Vorhofflimmern. Eine erneute Vorstellung wurde im Intervall von drei Monaten analog der Voruntersuchungen durchgeführt, solange eine Behandlung mit Dronedaron fortgeführt wurde.

2.4. Studienendpunkte

Als primäre Studienendpunkte sind zu definieren:

(1) das Wiederauftreten von Vorhofflimmern unter der Therapie mit Dronedaron, welches im Standard-EKG dokumentiert wurde.

(2) die Beendigung der Therapie mit Dronedaron.

(3) das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Dronedaron.

Zusätzlich wurde als sekundärer Studienendpunkt der Tod jeglicher Ursache und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen betrachtet.

2.5. Datenerfassung

Die unten aufgelisteten Daten wurden im Laufe des stationären Aufenthaltes und während der jeweiligen Nachkontrolltermine dokumentiert:

Alter, Gewicht, Größe, BMI

Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung

Art des Vorhofflimmerns: paroxysmal, persistierend

Erstdiagnose und Häufigkeit der VHF Episoden

Frühere antiarrhythmische Therapie

Eingenommene Medikation

Laborparameter vor Dronedarontherapie: Kreatinin, CK, ALAT, ASAT, GGT

Laborparameter nach Dronedarontherapie: Kreatinin, CK, ALAT, ASAT, GGT

Wiederauftreten von VHF-Rezidive

Beendigung der Dronedarontherapie

Grund für die Beendigung der Dronedarontherapie (Rezidiv oder Nebenwirkung)

Nebenwirkungen / Unverträglichkeiten

Zeitlicher Verlauf der dokumentierten Endpunkte

2.6. Statistik

Bei der Datenerfassung und der statistischen Analyse kamen Microsoft Office Excel 2007 und die SPSS-Software (Chicago, Ill., Version 11.0) zum Einsatz. Numerische Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Um Differenzen zwischen zwei Gruppen zu ermitteln wurde der t-Test durchgeführt. Dichotome Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test analysiert. Eine statistische Signifikanz wurde als Fehlerwahrscheinlichkeit (p -Wert) $\leq 0,05$ definiert. Die zeitlichen Verläufe der Rezidive, Nebenwirkungen und Terminierung der Therapie wurden mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

3. Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2013 konnten 237 Patienten identifiziert werden, bei denen eine Therapie mit Dronedaron initiiert wurde. Davon konnten 218 Patienten eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurde ein Aufnahme-EKG angefertigt. Die Patienten, die in diesem keinen Sinusrhythmus zeigten, wurden einer elektrischen Kardioversion unterzogen, um die Arrhythmie zu beenden. 124 Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Sinusrhythmus. 14 Patienten, die mit einem Vorhofflimmern in unsere Klinik kamen, zeigten eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus, und 80 des eingeschlossenen Patientenkollektives wurden erfolgreich elektrisch kardiovertiert. Bei 19 Patienten blieb entweder die Kardioversion erfolglos oder es trat nach der Terminierung des Vorhofflimmerns ein Rezidiv innerhalb von 72 Stunden ein. Diese Patienten wurden aus dem Register ausgeschlossen, so dass jeder eingeschlossene Patient unter fortbestehender Dronedarontherapie im Sinusrhythmus entlassen werden konnte. Die mittlere Nachkontrollzeit des Patientenkollektives betrug $14,2 \pm 5,0$ Monate. Die Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung des Studiendesigns.

3.1. Deskriptive Statistik

Allgemeine Patientencharakteristik

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 95 Frauen (43,6 %) und 123 Männern (56,4 %) zusammen. Das mittlere Alter der 218 eingeschlossenen Patienten lag bei $63,0 \pm 9,9$ Jahre. Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Durchschnitt bei $28,6 \pm 4,4$ kg/m². Dabei waren 18,8 % (41) der Patienten mit einem BMI < 25 kg/m² normosom bzw. untergewichtig, 47,7 % (104) mit einem BMI von 25 - 30 kg/m² im Bereich des leichtgradigen Übergewichts und 33,5 % (73) mit einem BMI > 30 kg/m² in einem adipösen Konstitutionszustand. Die mittlere Ejektionsfraktion lag bei $56,8 \pm 8,1$ %. Einen umfassenden Überblick über die Patientencharakteristika zeigt Tabelle 5.

Vorhofflimmerart

Bei 138 Patienten (63,3 %) zeigte sich ein paroxysmales, bei 80 Patienten (36,7 %) ein persistierendes Vorhofflimmern. Die erste Diagnose des Vorhofflimmerns lag zum

Einschlusszeitpunkt im Durchschnitt $40,2 \pm 44,5$ Monate zurück und die Häufigkeit der VHF-Episoden betrug $12,5 \pm 27,2$ / Jahr.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die arterielle Hypertonie war mit 67,4 % (147 Patienten) die bedeutendste kardiovaskuläre Vorerkrankung, gefolgt von der koronaren Herzerkrankung mit 48 Patienten (22,0 %) und dem Diabetes mellitus mit 39 Patienten (17,9 %). Sieben Patienten (3,2 %) hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder eine zentrale arterielle Verschlusskrankheit. Vier Patienten (1,8 %) litten in der Vergangenheit an einem Schlaganfall bzw. an einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA). 39 Patienten (17,9 %) wiesen keine kardiovaskulären Risikofaktoren auf und waren in einem Alter unter 65 Jahren (idiopathisches Vorhofflimmern).

Begleitmedikation

Als die häufigste Begleittherapie wurde die Gruppe der Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Inhibitoren bzw. der Angiotensin Rezeptor Blocker (ARB) mit 78,9 % (172 Patienten) festgestellt, gefolgt von den Betablockern mit 68,8 % der Fälle (150 Patienten) (siehe Tabelle 5).

Vorherige antiarrhythmische Medikation

Bei einer Vielzahl der eingeschlossenen Patienten lagen bereits anamnestisch mehrere spezifische Therapieversuche des Vorhofflimmerns mit Antiarrhythmika vor. Zum Einsatz kamen Substanzen unterschiedlicher Vaughan-Williams Klassifikation. Dabei wurden am häufigsten Flecainid (Klasse Ic) mit 23,4 % (51 Patienten) und Amiodaron (Klasse III) mit 17,9 % (39 Patienten) angewendet. Die verschiedenen Antiarrhythmika in der Vormedikation sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Einen umfassenden Überblick über alle o.g. Patientencharakteristika zeigt Tabelle 5.

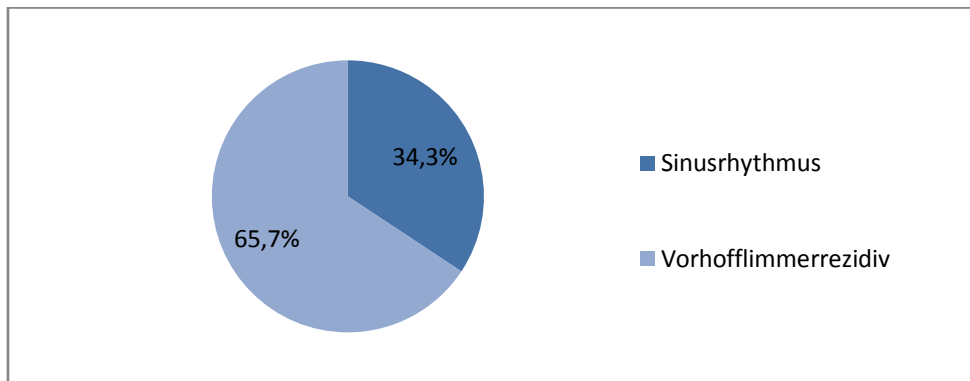
Tabelle 5: Allgemeine Patientencharakteristika.

Alter (Jahren)	63 ± 9,9
Weibliches Geschlecht (%)	95 (43,6)
Paroxysmales Vorhofflimmern (%)	138 (63,3)
VHF Episoden (pro Jahr)	12,5 ± 27,2
VHF Dauer (Monate)	40,2 ± 44,5
Arterielle Hypertonie (%)	147 (67,4)
KHK (%)	48 (22,0)
Diabetes mellitus (%)	39 (17,9)
Apoplex/TIA in Anamnese (%)	4 (1,8)
LVEF (%)	56,8 ± 8,1
Vorangegangene antiarrhythmische Therapie	
Flecainid (%)	51 (23,4)
Propafenon (%)	29 (13,3)
Amiodaron (%)	39 (17,9)
Sotalol (%)	9 (4,7)
Betablocker (%)	150 (68,8)
Digitalis (%)	16 (7,3)
Calcium-Antagonisten (%)	18 (8,3)
ACE Hemmer/AT1 Blocker (%)	172 (78,9)
Statine (%)	81(37,2)
Aldosteronantagonisten (%)	4 (1,8)
Aspirin (%)	73 (33,5)
Vitamin K Antagonisten	103 (47,3)

3.2. Wiederauftreten von Vorhofflimmern (Rezidivrate)

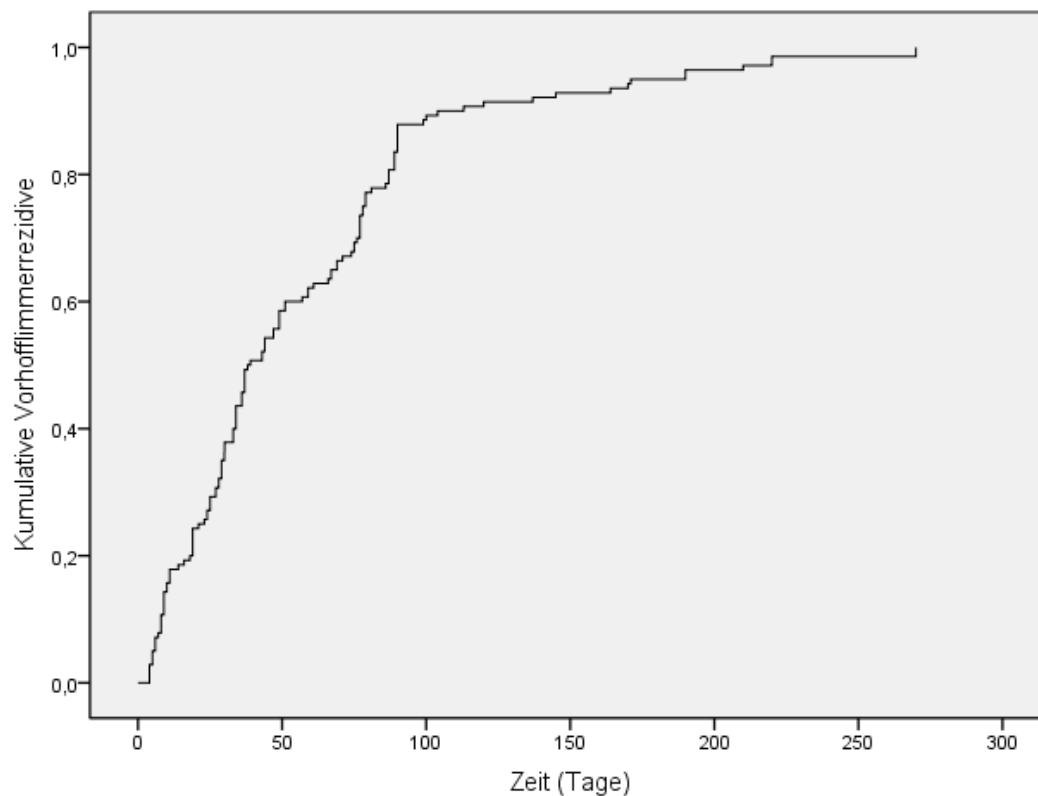
Zum Ende der Nachkontrollzeit konnte nur bei 34,9 % der Patienten der Sinusrhythmus erhalten werden, 65,7 % der Patienten erlitten mindestens ein im EKG dokumentiertes Vorhofflimmerrezidiv. Die Rezidivfälle sind in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Übersicht Sinusrhythmerhalt und Vorhofflimmerrezidiv



In der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 5 wird der zeitliche Verlauf des Wiederauftretens von Vorhofflimmern deutlich. Insbesondere innerhalb der ersten drei Monate nach Dronedaroninitiation offenbart sich ein steiler Anstieg der Rezidivrate. Nach etwa 90 Tagen konnten ca. 80 % der Rezidive detektiert werden.

Abbildung 5: Darstellung des zeitlichen Verlaufes des Wiederauftretens des Vorhofflimmerns.



Rezidivrate unter Berücksichtigung der allgemeinen Patientencharakteristika

Bezüglich der allgemeinen Patientencharakteristika, wie Geschlecht, BMI und der begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren, lassen sich keine signifikanten Korrelationen mit dem Wiederauftreten von Vorhofflimmern erheben. Beide Geschlechter waren vom Vorhofflimmerrezidiv ohne signifikanten Unterschied ($p = 1,0$) betroffen, so wurde eine Rezidivrate von 64,2 % der weiblichen und bei 65,9 % der männlichen Studienpopulation beobachtet. Hinsichtlich des BMI Wertes kristallisierten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen heraus ($p = 0,7$). So konnte in der Gruppe der Normalgewichtigen ($< 25 \text{ kg/m}^2$) bei 70 % der Patienten ein Rezidiv detektiert werden, bei den leichtgradig Übergewichtigen ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) kam es in 64,8 % und bei den adipösen Patienten ($> 30 \text{ kg/m}^2$) in 61,7 % der Fälle zu einem Wiederauftreten des Vorhofflimmerns. Auch bei der Art des Vorhofflimmerns konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem paroxysmalen (62,3 %) und dem persistierenden VHF (72,5 %) hinsichtlich des Wiederauftretens von VHF (62,3 % vs. 72,5 %; $p = 0,1$) festgestellt werden. Bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren wiesen Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit 66,7 % die höchste Rezidivrate auf, dahingegen zeigte sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie und bei Patienten mit Diabetes mellitus eine Rezidivrate von 62,0 % bzw. von 53,8 %. Dennoch wies keiner der o.g. Risikofaktoren ein signifikantes Korrelat mit dem VHF-Rezidiv auf. Die Tabelle 6 zeigt die Vorhofflimmerrezidive bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren. Ebenfalls konnte keine signifikante Korrelation ($p = 0,7$) zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und der Rezidivrate festgestellt werden (siehe Tabelle 7). Wohingegen Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern (ohne kardiovaskulären Risikofaktor) signifikant häufiger eine VHF Rezidiv erlitten, als solche mit nicht idiopathischem VHF (84,6 % vs. 60, %; $p = 0,008$).

Tabelle 6: Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika und Vorhofflimmerart bezogen auf das Wiederauftreten von Vorhofflimmern.

Charakteristika		Anzahl (n)	Rezidivrate (%)	VHF	p
Geschlecht	Weiblich	95	61 (64,2)		1,0
	Männlich	123	81 (65,9)		
BMI (kg/m²)	<25	41	28 (68,3)		0,7
	25 - 30	104	69 (66,4)		
	>30	73	45 (61,6)		
Arterielle Hypertonie	Ja	147	91 (62,0)		0,2
	Nein	71	51 (71,8)		
KHK	Ja	48	32 (66,7)		1,0
	Nein	170	110 (64,7)		
Diabetes mellitus	Ja	39	21 (53,8)		0,2
	Nein	179	121 (67,6)		
Idiopathisches VHF	Ja	39	33 (84,6)		0,008
	Nein	179	109 (60,9)		
VHF-Art	Paroxysmal	138	86 (62,3)		0,14
	Persistierend	80	58 (72,5)		

Tabelle 7: Anzahl der Risikofaktoren bezogen auf das Vorhofflimmerrezidiv.

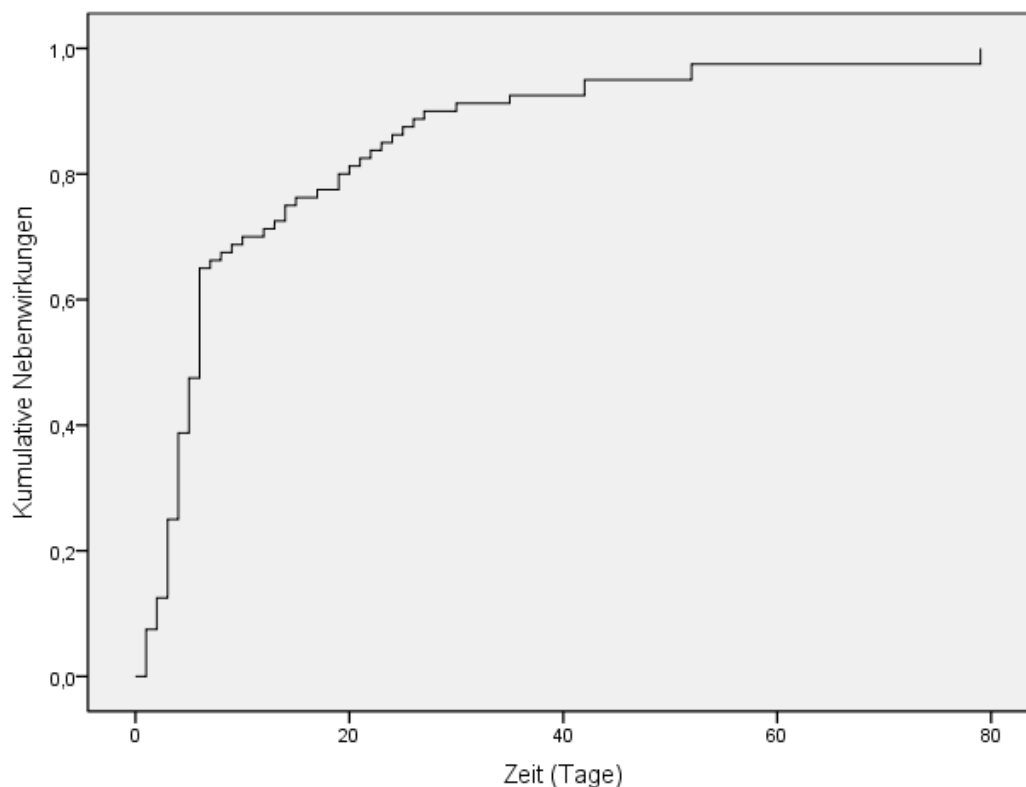
Charakteristika		Anzahl (n)	Rezidivrate (%)	VHF	p
Anzahl Risikofaktoren					
	1 Risikofaktor	127	78 (61,4)		0,7
	2 Risikofaktoren	46	27 (58,7)		
	3 Risikofaktoren	6	4 (66,7)		

3.3. Unerwünschte Nebenwirkungen von Dronedaron

Bei 71 Patienten (32,6 %) traten unerwünschte Nebenwirkungen unter der Therapie mit Dronedaron auf. Ein Anteil von 22,5 % (49/218) bezogen auf die gesamte eingeschlossene

Studienpopulation musste die medikamentöse Therapie daraufhin beenden. Jedoch waren die verschiedenen unerwünschten Auswirkungen nach dem Absetzen der Behandlung vollständig verschwunden, so dass kein Patient bleibende Einschränkungen davon trug. Auch hier zeigt sich in der grafischen Darstellung anhand der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 6 ein deutlich vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten nach Therapieinitiation, wobei sogar 95,1% der Nebeneffekte in den ersten fünf Wochen eruiert wurden. Nach dieser Phase trat nur noch ein geringer Anteil an Nebenwirkungen auf.

Abbildung 6: Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Nebenwirkungen unter Dronedarontherapie.



Im Rahmen der Verlaufskontrolle wurden verschiedene unerwünschte Nebeneffekte detektiert. Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Inzidenz und die Breite des Auftretens dronedaron-assoziiertes Nebenwirkungen.

Tabelle 8: Zusammenfassung der aufgetretenen Nebenwirkungen unter der Therapie mit Dronedaron

Unerwünschte Nebenwirkungen	Anzahl (%)
Belastungsintoleranz	17 (7,8)
Gastrointestinale Effekte	21 (9,6)
Abnormale Leberfunktion	3 (1,4)
Übelkeit	5 (2,3)
Diarrhoe	13(6,0)
Vorhofflattern	6 (2,8)
QT- Intervall Verlängerung	5(2,3)
Ventrikuläre Arrhythmien	3 (1,4)
Bradykardie	5 (2,3)
Hautveränderungen	5(2,3)
Serumkreatinin Anstieg	4 (1,8)
Kreatinin-Kinase Anstieg	5 (2,3)

Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten gastrointestinale Folgeerscheinungen (n=21) mit Diarrhoe, Nausea und gestörter Leberfunktion, sowie die Gruppe der Belastungsintoleranz (n=17) mit Leistungsminderung und Belastungsdyspnoe. Der größere Anteil der Patienten mit Nausea konnte die Behandlung mit Dronedaron fortsetzen, da die Intensität sich langsam zurückbildete. Ein Patient war so schwer betroffen, dass er das Medikament absetzte. Danach verschwand die Übelkeit. Die durchfallartigen Beschwerden (n=13) traten innerhalb der ersten Woche nach Therapieinitiation ein und verschwanden abrupt und vollständig nach Abbruch der Behandlung. Nichtsdestotrotz konnte die Behandlung mit Dronedaron bei ca. der Hälfte der Patienten mit Durchfall (8/13) fortgeführt werden, da sich die Diarrhoe trotz weiterer Einnahme nach ca. 5-7 Tagen selbst limitierte. Bei fünf Patienten wurde Dronedaron wegen Begleitdurchfälle abgesetzt. Drei Patienten wiesen einen starken Anstieg der Leberenzyme auf ($\geq 100\%$ Anstieg der Serumglutamatoxalacetattransaminase -ASAT- und der Serumpyruvattransaminase -ALAT-) auf. Hier wurde die Medikation sofort abgesetzt und die Leberenzyme engmaschig kontrolliert bis eine Normalisierung eintrat. Es konnte in der gesamten Studienpopulation

jedoch kein signifikanter Anstieg der Leberenzymwerte unter Dronedaron-Therapie festgestellt werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Veränderung der Leberwerte unter Dronedarontherapie

Leberenzyme	Vor Therapie (Mittelwert ± SD)	Nach Therapie (Mittelwert ± SD)	p
ASAT	0,53 ± 0,2	0,54 ± 0,3	0,4
ALAT	0,59 ± 0,3	0,61 ± 0,6	0,6
GGT	0,87 ± 0,7	0,94 ± 0,9	0,1

Die Patienten, die über Belastungsintoleranz und -dyspnoe klagten (n=17), zeigten eine diastolische Dysfunktion bei unveränderter Ejektionsfraktion, welche vor der Therapieinitiation mittels Echokardiografie bei jedem Patienten bestimmt wurde. Bei dieser Gruppe lag die LVEF zwischen 50 und 70 %. Auch in einer Kontrollechografie zum Zeitpunkt der Beschwerdesymptomatik konnte keine relevante Veränderung der systolischen und diastolischen Herzfunktion identifiziert werden. Um pulmonale Ursachen der Dyspnoe auszuschließen, wurde eine weiterführende Diagnostik durchgeführt. Doch auch die Lungenfunktionsdiagnostik konnte die Ursache für die Belastungsdyspnoe nicht abklären.

Des Weiteren wurden bei fünf Patienten mit QT-Intervall Verlängerung ohne Torsade de Pointes-Tachykardie oder mit ventrikuläre Arrhythmie beobachtet. Die QT-Intervall Verlängerungen traten in allen Fällen noch während des stationären Aufenthaltes auf und verschwanden in allen Fällen 48 Stunden nach Absetzen von Dronedaron. Drei Patienten wiesen dabei eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf, wohingegen zwei Patienten eine leicht eingeschränkte LVEF (45 % und 50 %) im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung zeigten. Sechs weitere Patienten entwickelten ein typisches Vorhofflattern unter Dronedaron-Therapie. Keiner der o.g. sechs Patienten mit Vorhofflattern bot eine 1:1 atrioventrikuläre (AV) Überleitung, obwohl drei von ihnen keine zusätzliche Medikation mit Betablockern oder Calcium-Antagonisten erhielten. Bei allen Patienten mit Vorhofflattern konnte eine erfolgreiche Ablation des rechtsatrialen Isthmus durchgeführt und die Dronedaron-Therapie fortgeführt werden. Außerdem zeigte sich, dass Patienten, die eine symptomatische Bradykardie entwickelten, zusätzlich Pharmaka wie Betablocker oder Digitoxin einnahmen.

Bei den Patienten (3/218) mit einer ventrikulären Arrhythmie unter Dronedaron wurde eine Koronarangiografie durchgeführt. Bei allen Patienten wurde eine interventionsbedürftige koronare Herzkrankheit nachgewiesen, so dass man einen Zusammenhang zwischen ischämischen Mechanismen und der Entstehung von Proarrhythmien unter Dronedaron vermuten könnte. Jedoch kann man genauso wenig ausschließen, dass es sich bei diesen drei Patienten ausschließlich um eine Koinzidenz handelt, da keine Holter Monitoring Informationen vor der Einnahme von Dronedaron bei den jeweiligen Patienten aufgezeichnet wurden und sie nach der koronaren Revaskularisation nicht wieder auf Dronedaron eingestellt wurden.

Ein Patient erlitt nach der zweiten Dosis von Dronedaron eine reanimationsbedürftige Asystolie bei AV-Block III°. Zusätzlich zu Dronedaron war er mit Betablockern therapiert worden. Ein temporäres Pacing wurde erforderlich, jedoch war in den folgenden Tagen nach Absetzen der Dronedaronmedikation eine Stabilisation des Sinusrhythmus ersichtlich, so dass die Implantation eines permanenten Schrittmachers nicht erforderlich war.

Zusätzlich kam es in vier Fällen zu einem Anstieg des Serumkreatinin-Wertes ($\geq 40\%$ des Ausgangswertes) und bei fünf Patienten zu einer Erhöhung der Kreatininkinase ($\geq 100\%$ des Ausgangswertes). Die Mittelwerte der Änderung von Serumkreatinin und Kreatininkinase sind in Tabelle 10 abgebildet.

Tabelle 10: Veränderung von Serumkreatinin und Kreatininkinase unter Dronedarontherapie

Leberenzyme	Vor Therapie (Mittelwert \pm SD)	Nach Therapie (Mittelwert \pm SD)	p
Serumkreatinin	76,4 \pm 12,4	88,1 \pm 31,4	0,001
Kreatininkinase	2,2 \pm 1,1	2,3 \pm 1,1	0,1

Unerwünschte Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der allgemeinen Patientencharakteristika

Die weiblichen Patienten unterschieden sich mit einem Anteil von 36,8 % nicht signifikant von den männlichen Studienteilnehmern mit einer Nebenwirkungsrate von 29,3 % ($p = 0,3$). Auch für die Unterscheidung bezüglich des BMI Wertes konnte man keine signifikante Korrelation erkennen. So zeigten 36, % der Patienten mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, 34,6 % der

Patienten mit einem BMI von 25 - 30 kg/m² und 27,4 % der Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² unerwünschte Nebenwirkungen ($p = 0,2$).

In Zusammenhang mit den begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren gab es bezüglich der Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den hypertensiven und den normotensiven Patienten (35,4 % vs. 26,8 %; $p = 0,2$), zwischen der nicht diabetischen und der diabetischen Gruppe (48,0 % vs. 33,4 %; $p = 1,0$). Ebenso zeigten die Patienten mit einer gesicherten koronaren Herzerkrankung keine signifikant unterschiedliche Nebenwirkungsrate im Vergleich zu den Patienten ohne eine solche Erkrankung (39,6 % vs. 30,6 %; $p = 0,3$). Auch die Anzahl der kardiovaskulären Vorerkrankungen hat hier keinen statistischen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen ($p = 0,7$) (siehe Tabelle 12). Die Tabelle 11 zeigt einen Überblick über die allgemeinen Patientencharakteristika bezogen auf die aufgetretenen Nebenwirkungen. Wohingegen bei Patienten mit idiopathischem VHF (ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren) signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen auftraten als bei Patienten mit einem nicht idiopathischen VHF (12,8 % vs. 36,9 %; $p = 0,004$).

Tabelle 11: Zusammenfassung allgemeiner Patientencharakteristika und Vorhofflimmerart bezogen auf die Nebenwirkungen unter Dronedaron.

Charakteristika		Anzahl (n)	Rate an Nebenwirkungen (%)	p
Geschlecht	Weiblich	95	35 (36,8)	0,3
	Männlich	123	36 (29,3)	
BMI (kg/m²)	<25	41	15 (36,6)	0,2
	25 - 30	104	36 (34,6)	
	>30	73	20 (27,4)	
Arterielle Hypertonie	Ja	147	52 (35,4)	0,2
	Nein	71	19 (26,8)	
KHK	Ja	48	19 (39,6)	0,3
	Nein	170	52 (30,6)	
Diabetes mellitus	Ja	39	13 (33,4)	1,0
	Nein	179	58 (48,0)	
Idiopathisches VHF	Ja	39	5 (12,8)	0,004
	Nein	179	66 (36,9)	
VHF-Art	Paroxysmal	138	51 (37)	0,08
	Persistierend	80	20 (25)	

Tabelle 12: Anzahl der Risikofaktoren bezogen auf die Rate von Nebenwirkungen unter Dronedaron.

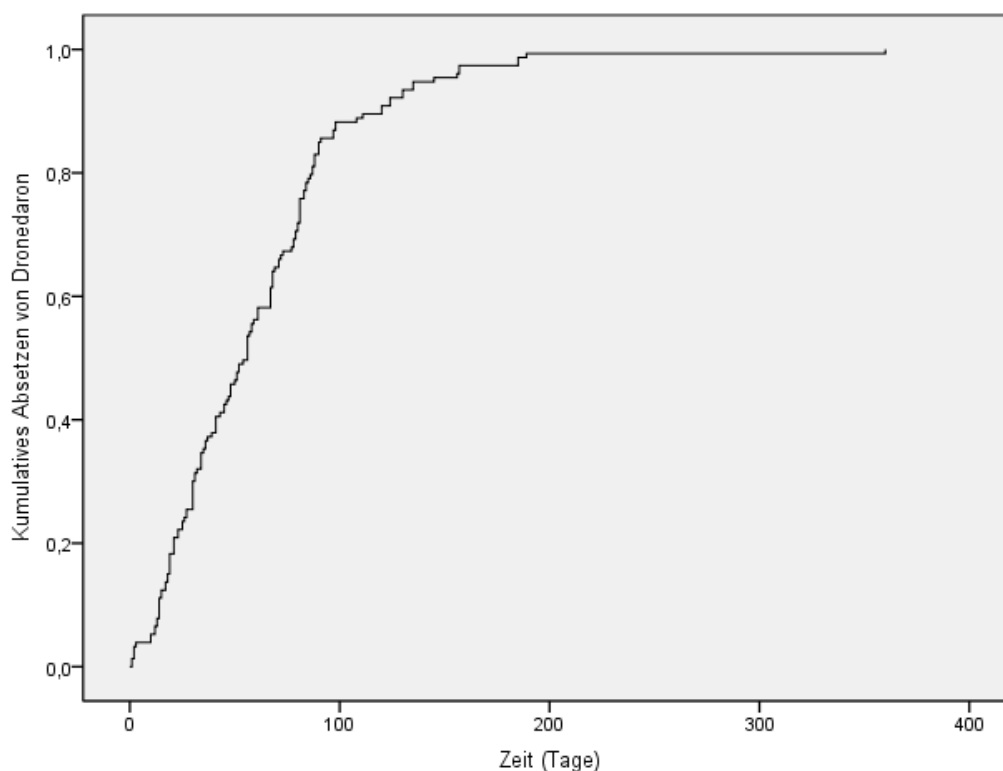
Charakteristika	Anzahl (n)	Rate an Nebenwirkungen (%)	p
Anzahl Risikofaktoren			
1 Risikofaktor	127	48 (37,8)	0,7
2 Risikofaktoren	46	16 (34,8)	
3 Risikofaktoren	6	2 (33,3)	

3.4. Beendigung der Dronedarontherapie

Während der gesamten Nachkontrollzeit von durchschnittlich $14,2 \pm 5,0$ Monate wurde Dronedaron bei 153 Patienten (70,2 %) der Studienpopulation beendet. Ein Therapieabbruch erfolgte bei 104 Patienten (47,7 %) aufgrund eines Rezidives und bei 49 Patienten (22,5 %) aufgrund von Nebenwirkungen. Bei Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv konnte Dronedaron weder die Häufigkeit noch die Symptomintensität des VHF reduzieren. Ein Anteil von 40 Patienten (27,8 %) nahm Dronedaron trotz eines VHF-Rezidives weiterhin als frequenzkontrollierende Therapie ein, da sie durch Symptomlinderung unter der Dronedarontherapie eine deutliche Besserung der Lebensqualität verspürten. Diese Patienten wurden im Vorfeld über einen Off-Label Use und über das Dronedaron-Nebenwirkungsprofil aufgeklärt.

In der Kaplan-Meier Kurve in der Abbildung 7 sieht man die Beendigung der Therapie im zeitlichen Verlauf der Nachkontrollphase. Hier zeigt sich, dass bereits in den ersten drei Monaten der Nachkontrollzeit über 60 % aller Therapieabbrüche stattfanden.

Abbildung 7: Darstellung des zeitlichen Verlaufes der Beendigung der Dronedarontherapie.



4. Diskussion

Der Einsatz von Dronedaron in der Therapie des Vorhofflimmerns hatte nach seiner Zulassung im Jahre 2009 einen rasanten Weg in die Empfehlungen der ESC Leitlinien 2010 zurückgelegt. Dabei war die endgültige Studienlage zum damaligen Zeitpunkt nicht endgültig geklärt, und sowohl die Fachinformation als auch die ESC Leitlinien mussten in den folgenden Jahren immer wieder revidiert werden, so dass der Status als Therapeutikum der ersten Wahl bei Vorhofflimmern wieder relativiert wurde. Es wurden Einschränkungen hinsichtlich der Einnahme von Dronedaron aufgrund der Resultate der großen, klinischen Studien definiert. So wurde nach dem Erscheinen der Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie die Einnahme des Antiarrhythmikums bei bestehender Herzinsuffizienz und eingeschränkter Ejektionsfraktion untersagt, da eine erhöhte Sterblichkeit in der Dronedarongruppe ermittelt wurde [36]. Auch sollte laut der ERATO-Studie Dronedaron nicht nur als Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern eingesetzt werden, sondern auch als Frequenzkontrolle bei Patienten mit permanenten Vorhofflimmern, da es unter Dronedaron zu einer Senkung der Herzfrequenz kam [14]. Jedoch zeigte die PALLAS-Studie nur drei Jahre später, dass eine solche Therapie bei permanentem Vorhofflimmern eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate aufwies und die Studie daher vorzeitig beendet werden musste [11]. Dementsprechend wurde der Einsatz auf Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern beschränkt [17]. Auch die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der unerwünschten Nebenwirkungen lassen viel Spielraum für Zweifel an dem "verträglicheren Amiodaronabkömmling".

Die oben beschriebene Entwicklung deutet sich auch in unserer Beobachtungsstudie an, die von 2010 bis Ende 2013 durchgeführt wurde und die positiven Erkenntnisse einiger Vorgängerstudien und auch die Grundidee, dass das Dronedaron verträglicher als sein Vorgänger Amiodaron sein soll, nicht stützen kann.

4.1. Allgemeine Patientencharakteristika

Im Rahmen der statistischen Analyse der allgemeinen Patientencharakteristika zeigten sich unsere Daten bezüglich des Vorhofflimmerns repräsentativ im Hinblick auf andere Publikationen. Der Anteil der männlichen Betroffenen liegt mit 56,4 % höher als der Anteil der weiblichen Patientinnen mit 43,6 %. Auch in der Veröffentlichung von Go et al. zeigte

sich eine solche geschlechtsspezifische Verteilung [25]. Insgesamt verdeutlicht diese Verteilung auch in etwa das von Benjamin et al. publizierte 1,5-fach höhere Risiko für die männliche Bevölkerung Vorhofflimmern auszubilden [3].

Ein Vergleich des Altersdurchschnittes erscheint nicht sinnvoll, da viele Studien, die das Vorhofflimmern genauer untersuchen, ein definiertes Patientenalter festlegen. Hier zeigt sich in der Literatur eine Tendenz zur höheren Prävalenz und Inzidenz mit steigendem Alter [56, 68]. Bezüglich dieser Entwicklung können die oben vorgestellten Daten keine Aussage treffen.

Hinsichtlich des BMI Wertes unterscheiden sich die oben beschriebenen Werte vor allem in der Subgruppenanalyse. Der mittlere BMI Wert von $28,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ unterscheidet sich von den von Letsas et al. veröffentlichten Daten nur geringfügig ($26,6 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$). Bei den Subgruppenanalysen ist das Verhältnis zwischen normalgewichtig (18,8 % vs. 36,7 %) und adipös (33,5 % vs. 17,3 %) umgekehrt. Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich einer Korrelation von BMI und dem Auftreten von Vorhofflimmern rar.

Die von uns quantifizierte mittlere Ejektionsfraktion von $56,8 \pm 8,1 \%$ ähnelt den Daten von Letsas et al. 2013, die eine mittlere Ejektionsfraktion von $57,4 \pm 8,9 \%$ messen konnten [39]. Aber auch hier lässt sich nur bedingt eine Aussage tätigen, da in unserer Studie im Vorfeld bereits eine EF von weniger als 35 % ein Ausschlusskriterium für das Dronedaron Register darstellte und Patienten mit permanentem VHF, bei denen meist schwere Begleiterkrankungen im Sinne einer strukturellen Herzerkrankung vorliegen, ebenfalls ausgeschlossen wurden [51].

Dahingegen gibt es eine Vielzahl an Untersuchungen bezüglich der Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert werden. Hier sind die Daten mit anderen repräsentativen Arbeiten vergleichbar [5, 49, 51]. Die arterielle Hypertonie war mit 67,4 % der häufigste kardiovaskuläre Begleitrisikofaktor in unserer Studie und wurde vom "German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET)" und vom "Euro Heart Survey" bei ca. 69 % bzw. ca. 64 % der Vorhofflimmerpatienten angegeben. Vergleichbare Daten findet man auch bezüglich der koronaren Herzerkrankung. Im MADRE Register mit 22 % vertreten, liegen die Werte beim AFNET und "Euro Heart Survey" nur geringfügig höher bei 28 % und ca. 30 %. Grund dafür kann auch eine Anzahl an okkulten koronaren Herzerkrankungen sein, da im Magdeburger Patientenkollektiv nur diagnostisch gesicherte koronare Herzerkrankungen in die Analyse eingehen. Beim Diabetes mellitus

kamen wir zu ähnlichen Ergebnissen (17,9 % in unserer Studie vs. 22 % bei AFNET vs. 15-22 % bei Euro Heart Survey). Im "Euro Heart Survey" wurde auch das idiopathische Vorhofflimmern quantifiziert, welches in 4- 15 % der Fälle identifiziert wurde. Im Vergleich dazu konnte in der Magdeburger Studie in 17,9 % der Fälle das idiopathische Vorhofflimmern diagnostiziert werden.

4.2. Wiederauftreten von Vorhofflimmern/Rezidivrate

Die Effektivität von Dronedaron im Erhalt des Sinusrhythmus lag bei unserem Patientenkollektiv bei 34,9 %. Dementsprechend beträgt die Rezidivrate der Arrhythmie 65,1 %. Die hohe Rezidivrate bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern von 62,3 % ähnelt denen vergleichbarer, großer Studien wie zum Beispiel der EURIDIS/ADONIS-Studie mit einer Anzahl von 828 Teilnehmern. Hier trat in 64,1 % der Fälle das Vorhofflimmern nach Dronedaroneinnahme in einer Nachkontrollphase von 12 Monaten wieder auf [69].

In unserer Studie lag die Rezidivrate bei den Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern bei 72,5 % und erreicht damit noch höhere Werte als die DIONYSOS-Studie, die einen Anteil von 63,5 % ergab. So zeigt bereits die DIONYSOS-Studie, dass Dronedaron mit einer Rezidivrate von 63,5 % im Vergleich zu Amiodaron (Rezidivrate von ca. 42 %) weniger effektiv ist, einen Sinusrhythmus zu erhalten [38].

Hinsichtlich der Rezidivrate konnte man bei den oben genannten allgemeinen Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede feststellen. Um ein Patientenprofil zu charakterisieren, welches von der Einnahme des Dronedarons bezüglich der Erfolgsrate profitiert, müssen weitere Untersuchungen veranlasst werden. Einzig beim nicht-idiopathischen Vorhofflimmern zeigt sich ein signifikanter Unterschied, so dass das Wiederauftreten eines Rezidives bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern signifikant erhöht war und diese Patienten von einer Dronedarongabe weniger zu profitieren scheinen.

4.3. Unerwünschte Nebenwirkungen und Beendigung der Therapie

In der Therapie mit Dronedaron traten in 32,6 % der Fälle unerwünschte Nebenwirkungen auf, so dass sogar bei 22,5 % dieser Patienten das Medikament aufgrund der klinischen Nebeneffekte permanent abgesetzt werden musste. Diese Ergebnisse stehen im starken

Gegensatz zu anderen vorangegangenen Studien und sprechen nicht für eine bessere Verträglichkeit von Dronedaron im Vergleich zu anderen antiarrhythmischen Therapeutika. In der ATHENA-Studie wurde die Dronedaroneinnahme in 30,2 % beendet, jedoch waren nur in 12,7 % der Fälle die unerwünschten Nebenwirkungen der Grund. Dennoch kann man bei der Einstufung in die Gruppen "Nebenwirkungen" (12,7 %), "Patientenwunsch" (7,5 %) und "andere Gründe" (9,4 %) nicht genau auf die eigentlichen Gründe des Absetzens schließen, so dass bei einer genaueren Definition möglicherweise ähnliche Ergebnisse wie bei unseren Beobachtungen möglich gewesen wären [31]. In der ANDROMEDA-Studie zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit unter Dronedaron, weswegen die Studie auch vorzeitig eingestellt wurde. Mit einer Rate von 37,1 %, einen unerwünschten Nebeneffekt zu erleiden, liegen die Ergebnisse sogar noch höher als in unseren Beobachtungen. Allerdings sind die Kriterien der ANDROMEDA-Studie und unserer Studie nicht direkt vergleichbar, da in der ANDROMEDA-Studie Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion der NYHA Klassifikation III und IV untersucht wurden, dies bei uns als Ausschlusskriterium galt und das ANDROMEDA-Kollektiv somit einen höheren Morbiditätsgrad als unseres aufwies [36]. In einer weiteren Studie von Roy et al., die vom Studiendesign vergleichbar ist mit unseren Beobachtungen, wurden Amiodaron und Sotalol oder Propafenon einander gegenübergestellt. Hier zeigte sich bei insgesamt 403 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern in der Amiodarongruppe (n=201) eine Abbruchrate bei unerwünschten Nebenwirkungen von 18 % und bei der Behandlung mit Sotalol (n=101) oder Propafenon (n=101) eine Rate von nur 11 % [57]. Verglichen mit unserem Wert von 22 % beim Dronedaron zeugen diese drei Pharmaka entsprechend der ermittelten Werte von einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen.

Insgesamt zeigten sich hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika keine signifikanten Unterschiede in der MADRE Studie bezüglich der Nebenwirkungen. Einzig das idiopathische Vorhofflimmern konnte eine bessere Verträglichkeit gegenüber Dronedaron vorweisen. Dies ist möglicherweise aber auch in der geringeren Wirkung beim idiopathischen Vorhofflimmern begründet.

4.4. Subgruppenanalyse unerwünschter Nebenwirkungen

Veränderungen der Herzfrequenz und des Herzrhythmus

Auch bei der genaueren Sichtung der Subgruppen (siehe Tabelle 8) deuten unsere Werte auf das häufigere Vorliegen bedeutender Arzneimittelleffekte unter Dronedaron hin, wie z.B. die Verlängerung des QT-Intervalls und das Auftreten von Bradykardien. So tritt die essentielle Verlängerung der QT-Zeit bei unseren Beobachtungen in 2,3 % und die signifikante Bradykardie in 2,3 % der Fälle auf. Vergleicht man diese Werte mit der ATHENA-Studie, fällt auf, dass bei der Beendigungsrate von 12,7 % wegen schwerwiegender Ereignisse die QT-Verlängerung bei 1,7 % und die Bradykardie bei 3,5 % der Patienten berichtet wurde [31]. Wohingegen in der EURIDIS/ADONIS-Studie gerade einmal 0,7 % unter ventrikulären Arrhythmien und 1,0 % der Fälle unter schweren Bradykardien litten. Die QT-Prolongation trat in diesen beiden Studienteilen nicht auf [69]. Jedoch sollte hierbei ein besonderes Augenmerk auf die Definition der Bradykardie gelegt werden, denn bei unseren Beobachtungen wurde eine solche nur erfasst, wenn diese symptomatisch und nicht nur im EKG zu detektieren war. Das könnte eventuell die höheren Ergebnisse der ATHENA-Studie (3,5 %) im Vergleich zur EURIDIS/ADONIS-Studie (1,0 %) und unserer Studie (2,3 %) erklären. Auch die Vormedikation kann zur Verfälschung dieser Werte beitragen. Unsere Ergebnisse deuten daraufhin, dass man hinsichtlich der Einnahme von Betablockern und Calciumkanalblockern zusätzlich zur Dronedaronmedikation die Indikation prüfen sollte, wenn in der Anamnese und klinisch eine Tendenz zur Bradykardie besteht. Auch hier wurde bereits in vorangegangenen Publikationen darüber berichtet, dass die gemeinsame Einnahme von z.B. Dronedaron mit Digitoxin [14] oder Metoprolol eine Erhöhung des Serumlevels beider Medikamente zur Folge hat und es somit zu Arrhythmien oder Bradykardien kommen kann [75]. Insgesamt zeigen derzeitige Untersuchungen eine gewisse Ambivalenz bezüglich des proarrhythmogenen Potentials von Dronedaron. So geben Trigo et al. an, dass unter Dronedaron keine erhöhte Proarrhythmie vor allem bei älteren Menschen feststellbar ist [75]. Wohingegen Kao et al. in einem amerikanischen Report ausführlich über ein proarrhythmogenes Potential bei ihren untersuchten Patienten berichten. Doch auch hier gab es Mitte 2012 Zusammenhänge zwischen einer Proarrhythmie und dem Vorliegen von strukturellen Herzerkrankungen in Kombination mit permanentem Vorhofflimmern [33]. Diese beiden Kriterien zählen aktuell zu Kontraindikationen der Dronedaroneinnahme. In unserem Register hingegen zeigt sich ebenfalls ein gewisses proarrhythmische Potential, das

vor allem im Sinne eine QT-Zeit-Verlängerung auftritt und die Gefahr birgt, in eine Torsades de Pointes-Tachykardie überzugehen. Daher birgt die ambulante Einstellung auf Dronedaron, so wie bei Einführung des Medikamentes empfohlen wurde, ein hohes Risiko, ein schwerwiegendes kardiales Ereignis zu erleiden. Aus diesem Grund sollte in der Initiationsphase eine stationäre Überwachung mit regelmäßigen EKG- Kontrollen erfolgen, da sich die QT-Prolongationen innerhalb von 48 Stunden nach Terminierung der Therapie mit Dronedaron zurückbilden und ein frühzeitiges Einschreiten notwendig wird.

Zusätzlich trat bei 2,8 % unserer Patienten ein typisches Vorhofflattern während der Einnahme von Dronedaron auf. Dies lässt sich möglicherweise durch die pathophysiologische Wirkung von Dronedaron erklären. Beim Dronedaron als Multikanalblocker werden v.a. die schnellen Natrium- und Calciumkanäle inhibiert [4]. Dass das Vorhofflattern typischerweise eine Nebenwirkung der Antiarrhythmika der Klasse Ic ist, konnten bereits Hopson et al. 1996 in einer Studie über Flecainid, die unter anderem auch die Sicherheit untersuchte, darstellen. Hier zeigte sich ein Auftreten von Vorhofflattern in 7 % der Fälle.

Belastungsintoleranz

Die eingeschränkte Belastbarkeit ist eine häufige Nebenwirkung in unseren Beobachtungen mit einer Häufigkeit von 7,8 %. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre die bereits in der ERATO-Studie 2008 beschriebene Reduktion der mittleren Herzfrequenz bzw. Senkung der maximalen und submaximalen Frequenz unter Belastung [14]. Hier zeigt sich eine gewisse negative chronotrope Kompetenz des Dronedarons, die durch eine zusätzliche Einnahme von bradikardisierenden Medikamenten, wie z.B. Beta-Blocker, noch verstärkt werden kann. Diesbezüglich muss auch hier eine Anpassung der bradikardisierenden Vormedikation erfolgen, so dass diese Nebenwirkung iatrogen vermeidbar wäre.

Gastrointestinale Effekte

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten bei unseren Beobachtungen am häufigsten auf (9,6 %). Hier unterschieden wir in Diarrhoe (6,0 %), Nausea (2,3 %) und abnormale Leberwerte (1,4 %). Bereits in den durchgeführten, großen Studien zum Dronedaron zählten die gastrointestinalen Nebenwirkungen zu den häufigsten Komplikationen [22, 31, 38, 73]. In der ATHENA-Studie lagen die Werte von Diarrhoe (9,7 %) und Nausea (5,3 %) sogar noch höher als bei unseren Beobachtungen. Allerdings war das Patientenkollektiv auch deutlich

größer. Zusätzlich zeigte sich im MADRE Register bei drei Patienten ein starker Anstieg der Leberenzyme ($\geq 100\%$ Anstieg der Serumglutamatoxalacetattransaminase -ASAT- und der Serumpyruvattransaminase -ALAT-). Daraufhin wurde die Therapie mit Dronedaron beendet und die Werte normalisierten sich. In der zuerst publizierten Dosisfindungsstudie (DAFNE) 2003 konnten keine hepatischen Schädigungen festgestellt werden. Doch bereits 2011 nach Einführung des Medikamentes wurden zwei Fälle von Leberversagen mit anschließender Transplantation gesichtet. Daraufhin wurde ein erneuter Rote-Hand-Brief der Firma Sanofi Aventis publiziert, in dem eine engmaschige Kontrolle der Leberenzyme proklamiert wurde [63]. Auch in der 2011 veröffentlichten PALLAS-Studie zeigte sich eine Erhöhung der ALAT um das Dreifache des Ausgangswertes [11]. Dennoch zeigen sich auch im MADRE Register keine signifikanten Anstiege der Leberenzyme vor und nach Dronedarongabe, so dass man eher von Einzelfällen ausgehen muss, die jedoch mit Hilfe regelmäßiger Nachkontrollen herausgefiltert werden sollten.

Kreatinin- und CK-Anstieg

Auch der Anstieg des Serumkreatinins wurde in verschiedenen vorangegangenen Untersuchungen quantifiziert. In der MADRE Studie kam es in vier Fällen (1,8 %) zu einem Anstieg des Serumkreatinin-Wertes ($\geq 40\%$ des Ausgangswertes) und bei 5 Patienten zu einer Erhöhung der Kreatininkinase ($\geq 100\%$ des Ausgangswertes). Die Tabelle 9 im Ergebnisteil zeigt die Kreatinin- und CK-Werte vor und während der Therapie mit Dronedaron. Auch in der ATHENA Studie konnte eine Erhöhung des Kreatinins in 4,7 % der Fälle identifiziert werden. Auch hier lässt sich das höhere Ergebnis durch das größere Patientenkollektiv erklären [31]. In der ERATO Studie konnte auch ein Anstieg des Kreatinins gesehen werden. Hier zeigte sich im zeitlichen Verlauf die Erhöhung vor allem in den ersten 14 Tagen nach Dronedaroneinnahme. Danach zeigten sich stabile Werte auf einem erhöhten Niveau [14]. Sowohl im MADRE Register, als auch in der ERATO- und der ANDROMEDA Studie, resultierte nach Absetzen der Medikation eine vollständige Regeneration der Werte [14, 36]. Die Ursache in der Erhöhung der Kreatinin-Werte fanden Tschuppert et al. in der Inhibition des tubulären Transportes durch Dronedaron. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass die Einnahme keine Wirkung auf die glomeruläre Filtrationsrate hat [76].

4.5. Zeitlicher Verlauf von Rezidiv, Nebenwirkung und Beendigung der Therapie

Im Hinblick auf die zeitlichen Verläufe des Wiederauftretens von Vorhofflimmern, des Auftretens von unerwünschten Nebeneffekten bzw. der Beendigung der Therapie sollten die Verlaufskontrollen der Patienten in der ersten Phase nach Initiation der antiarrhythmischen Therapie mit Dronedaron engmaschig erfolgen. Vor allem in den ersten 90 Tagen nach Behandlungsbeginn sollten sowohl regelmäßige EKG- Kontrollen, als auch Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion durchgeführt werden. Zum einen treten ca. 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 90 Tage auf und zum anderen entstehen ca. 95 % der Nebenwirkungen bereits in den ersten 5 Wochen, wodurch bereits nach 90 Tagen ca. 60 % der Therapieabbrüche resultieren. Entgegen der Empfehlung der Fachinformation, die eine ambulante Einstellung präferiert [66], ist es empfehlenswert, den Behandlungsbeginn mit Dronedaron unter stationären Bedingungen durchzuführen, um vor allem in den ersten Tagen eine engmaschige Kontrolle bezüglich der QT-Zeit Verlängerung und der Leber- und Nierenfunktion zu tätigen, und so schwerwiegende Ereignisse frühzeitig herauszufiltern. Die Fachinformation empfiehlt eine engmaschige EKG Kontrolle hinsichtlich von QT-Zeit Verlängerungen, dies ist unter ambulanten Umständen jedoch fast nicht praktikabel. Weiterhin wurde in der Fachinformation zum Dronedaron empfohlen eine Kontrolle der Kreatinin-Werte vor und 7 Tage nach Behandlungsbeginn durchzuführen. Auch bei normalen Kreatinin-Werten in den ersten Kontrollen sollte nach einem Monat und nach drei Monaten eine erneute Kontrolle stattfinden.

4.6. Charakterisierung eines Patientenprofils

Sowohl in der MADRE Studie, als auch in diversen anderen Untersuchungen zum Dronedaron zeigt sich, dass Dronedaron nicht so sicher ist, wie es zu Beginn aller Beobachtungen den Anschein erweckte. Mehrfach wurden die Fachinformationen nachkorrigiert und Rote-Hand-Briefe veröffentlicht. Ziel solcher Studien sollte es sein, nicht nur nach Sicherheit und Effektivität eines Medikamentes zu forschen, sondern auch ein geeignetes Patientenkontinuum zu finden. In unsere Studie zeigte sich, dass z.B. bei Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern eine signifikant geringere Rezidivprophylaxe resultiert als bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder koronarer Herzerkrankung. Zusätzlich zeigt

sich jedoch auch, dass diese Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen das Dronedaron signifikant besser vertragen. In weitergeführten Beobachtungen der Magdeburger Studie, welche kein Bestandteil dieser Arbeit sind, könnte auch die Größe des linken Vorhofes ein entscheidendes Kriterium beim Ansprechen auf die Dronedarontherapie sein. So konnte bei leicht dilatiertem linken Vorhof eine höhere Effektivität als bei stark dilatiertem oder normalem linkem Vorhof nachgewiesen werden [61].

5. Zusammenfassung

Das Dronedaron als Abkömmling des Amiodarons in der Therapie des nicht-permanenten Vorhofflimmerns wurde 2009 in Deutschland zugelassen und sollte im Gegensatz zu seiner Vorgängersubstanz eine bessere Verträglichkeit bei möglichst gleicher Effektivität aufweisen. Wir analysierten die Effektivität und Sicherheit von Dronedaron bei 218 Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und einer linksventrikulären Ejektionfraktion von mehr als 45 %, um das damals neu zugelassene Medikament in der klinischen Praxis zu untersuchen. Die Patienten wurden nach dem Aufnahme-EKG und der gegebenenfalls nötigen elektrischen Konversion in den Sinusrhythmus auf Dronedaron eingestellt und durchschnittlich am vierten stationären Tag entlassen. Hiernach folgte eine mittlere Nachkontrollphase von durchschnittlich $14,2 \pm 5,0$ Monate. Es wurde am 30. Tag und danach alle 3 Monate eine ambulante Nachkontrolle festgelegt, die aus Anamnese, Labor- und EKG-Kontrollen bestand. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine Rate des Wiederauftretens von Vorhofflimmern von 65,1 %. Diese ähnelt den Angaben der großen, klinischen Studien zum Dronedaron. Jedoch ermittelten wir in 32,6 % das Auftreten eines unerwünschten Nebeneffektes, wobei sogar eine Therapiebeendigung in 22,5 % durchgeführt werden musste. Die Nebenwirkungsrate liegt im Vergleich zu den vorher durchgeführten Untersuchungen deutlich höher. Die Nebenwirkungen treten zu ca. 95 % in den ersten 5 Wochen nach Therapiebeginn und die Rezidive zu ca. 80 % in den ersten 3 Monaten auf, weshalb eine engmaschige Kontrolle in den ersten 90 Tagen, vor allem aber in den ersten 30 Tagen, zu empfehlen ist. Des Weiteren sollte die Einstellung auf Dronedaron stationär initiiert werden, da bei vor allem in der Einstellungsphase gesichteten QT-Prolongationen die Gefahr besteht, eine Torsades des Pointes-Tachykardie auszubilden. Diese Verlängerungen der QT-Zeiten limitierten innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen des Dronedarons. Um schwerwiegende kardiale Ereignisse zu minimieren, sollte daher in den ersten Tagen nach Dronedaroninitiation ein telemetrisches Monitoring erfolgen.

Zusätzlich konnte einzig bei den Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern eine geringere Effektivität ein Vorhofflimmerrezidiv zu verhindern, nachgewiesen werden. Dennoch zeigte diese Gruppe eine bessere Verträglichkeit gegenüber Dronedaron.

Insgesamt sollten weitere Untersuchungen folgen, um ein Patientenkollektiv herauszufiltern, welches von der Therapie mit Dronedaron profitiert und dabei eine möglichst geringere Rate

an Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten zeigt. Abschließend bleibt zu sagen, dass Dronedaron die Erwartungen, die gestellt worden sind, nicht erfüllen konnte. Weder die Effektivität, noch die Sicherheit konnte in der klinischen Praxis im Vergleich zur Muttersubstanz Amiodaron überzeugen.

6. Literaturverzeichnis

1. Arboix, A.; García-Eroles, L.; Massons, J. B.; Oliveres, M.; Pujades, R.; Targa, C. (2000): Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. In: *Int. J. Cardiol.* 73 (1), S. 33–42.
2. Bellone, Andrea; Eterri, Massimiliano; Vettorello, Marco; Bonetti, Chiara; Clerici, Dante; Gini, Giancarlo et al. (2012): Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. In: *Emerg Med J* 29 (3), S. 188–191. DOI: 10.1136/emj.2010.109702.
3. Benjamin, E. J.; Levy, D.; Vaziri, S. M.; D'Agostino, R. B.; Belanger, A. J.; Wolf, P. A. (1994): Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. In: *JAMA* 271 (11), S. 840–844.
4. Bogdan, Roman; Goegelein, Heinz; Ruetten, Hartmut (2011): Effect of dronedarone on Na⁺, Ca²⁺ and HCN channels. In: *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 383 (4), S. 347–356. DOI: 10.1007/s00210-011-0599-9.
5. Breithardt, Günter; Dobrev, Dobromir; Doll, Nicolas; Goette, Andreas; Hoffmann, Boris; Kirchhof, Paulus et al. (2008): The German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET). In: *Herz* 33 (8), S. 548–555. DOI: 10.1007/s00059-008-3177-2.
6. Burstein, Brett; Nattel, Stanley (2008): Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 51 (8), S. 802–809. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.064.
7. Camm, A. John; Kirchhof, Paulus; Lip, Gregory Y. H.; Schotten, Ulrich; Savelieva, Irene; Ernst, Sabine et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur. Heart J.* 31 (19), S. 2369–2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
8. Camm, A. John; Lip, Gregory Y. H.; Caterina, Raffaele de; Savelieva, Irene; Atar, Dan; Hohnloser, Stefan H. et al. (2012): 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. In: *Eur. Heart J.* 33 (21), S. 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.

9. Capucci, A.; Villani, G. Q.; Aschieri, D.; Rosi, A.; Piepoli, M. F. (2000): Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. In: *Eur. Heart J.* 21 (1), S. 66–73. DOI: 10.1053/euhj.1999.1734.
10. Chiang, Chern-En; Naditch-Brûlé, Lisa; Murin, Jan; Goethals, Marnix; Inoue, Hiroshi; O'Neill, James et al. (2012): Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. In: *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5 (4), S. 632–639. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.970749.
11. Connolly, Stuart J.; Camm, A. John; Halperin, Jonathan L.; Joyner, Campbell; Alings, Marco; Amerena, John et al. (2011): Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. In: *N. Engl. J. Med.* 365 (24), S. 2268–2276. DOI: 10.1056/NEJMoa1109867.
12. Corley, Scott D.; Epstein, Andrew E.; DiMarco, John P.; Domanski, Michael J.; Geller, Nancy; Greene, H. Leon et al. (2004): Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. In: *Circulation* 109 (12), S. 1509–1513. DOI: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
13. Dang, David; Arimie, Raluca; Haywood, L. Julian (2002): A review of atrial fibrillation. In: *J Natl Med Assoc* 94 (12), S. 1036–1048.
14. Davy, Jean-Marc; Herold, Martin; Hognlund, Christer; Timmermans, Alphons; Alings, Antonio; Radzik, David; van Kempen, Louis (2008): 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. In: *Am. Heart J.* 156 (3), S. 527.e1-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.010.
15. Dobrev, Dobromir; Nattel, Stanley (2011): New insights into the molecular basis of atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic implications. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 689–691. DOI: 10.1093/cvr/cvr021.
16. European Medicines Agency (2009): European public assessment report (EPAR) for Multaq. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001043/WC500044536.pdf.

17. European Medicines Agency (2011): European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112800.pdf.
18. European Medicines Agency (2011): Questions and answers on the review of Multaq (dronedarone). Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/09/WC500112782.pdf.
19. Fatkin, D.; Kelly, R. P.; Feneley, M. P. (1994): Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 23 (4), S. 961–969.
20. Finance, O.; Manning, A.; Chatelain, P. (1995): Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 26 (4), S. 570–576.
21. Fuster, Valentin; Rydén, Lars E.; Cannom, Davis S.; Crijns, Harry J.; Curtis, Anne B.; Ellenbogen, Kenneth A. et al. (2011): 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 57 (11), S. e101-98. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.013.
22. Garcia, Danielle; Cheng-Lai, Angela (2009): Dronedarone: a new antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation. In: *Cardiol Rev* 17 (5), S. 230–234. DOI: 10.1097/CRD.0b013e3181b15ab9.
23. Gautier, Patrick; Guillemare, Eric; Djandjighian, Laurent; Marion, Aline; Planchenault, Jacques; Bernhart, Claude et al. (2004): In vivo and in vitro characterization of the novel antiarrhythmic agent SSR149744C: electrophysiological, anti-adrenergic, and anti-angiotensin II effects. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 44 (2), S. 244–257.

24. Gautier, Patrick; Guillemare, Eric; Marion, Aline; Bertrand, Jean-Philippe; Tourneur, Yves; Nisato, Dino (2003): Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41 (2), S. 191–202.
25. Go, A. S.; Hylek, E. M.; Phillips, K. A.; Chang, Y.; Henault, L. E.; Selby, J. V.; Singer, D. E. (2001): 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. In: *JAMA* 285 (18), S. 2370–2375.
26. Greiser, Maura; Lederer, W. Jonathan; Schotten, Ulrich (2011): Alterations of atrial Ca²⁺ handling as cause and consequence of atrial fibrillation. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 722–733. DOI: 10.1093/cvr/cvq389.
27. Guillemare, E.; Marion, A.; Nisato, D.; Gautier, P. (2000): Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K⁺ current in guinea pig atrial cells. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 36 (6), S. 802–805.
28. Hagens, Vincent E.; Crijns, Harry J G M; van Veldhuisen, Dirk J.; Van Den Berg, Maarten P; Rienstra, Michiel; Ranchar, Adelita V. et al. (2005): Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. In: *Am. Heart J.* 149 (6), S. 1106–1111. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.11.030.
29. Herold, Gerd (2009): Innere Medizin 2010.
30. Hodeige, D.; Heyndrickx, J. P.; Chatelain, P.; Manning, A. (1995): SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: anti-adrenoceptor activity in anaesthetized and conscious dogs. In: *Eur. J. Pharmacol.* 279 (1), S. 25–32.
31. Hohnloser, Stefan H.; Connolly, Stuart J.; Crijns, Harry J G M; Page, Richard L.; Seiz, Werner; Torp-Petersen, Christian (2008): Rationale and design of ATHENA: A placebo-controlled, double-blind, parallel arm Trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENts with Atrial fibrillation/atrial flutter. In: *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 19 (1), S. 69–73. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2007.01016.x.
32. Hopson, J. R.; Buxton, A. E.; Rinkenberger, R. L.; Nademanee, K.; Heilman, J. M.; Kienzle, M. G. (1996): Safety and utility of flecainide acetate in the routine care of patients with supraventricular tachyarrhythmias: results of a multicenter trial. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. In: *Am. J. Cardiol.* 77 (3), S. 72A-82A.

33. Kao, David P.; Hiatt, William R.; Krantz, Mori J. (2012): Proarrhythmic potential of dronedarone: emerging evidence from spontaneous adverse event reporting. In: *Pharmacotherapy* 32 (8), S. 767–771. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01118.x.
34. Kim, Michael H. (2013): Treatment targets in atrial fibrillation: "Is feeling better good enough?". In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 61 (4), S. 461–462. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1027.
35. Kirchhof, P.; Goette, A.; Gulba, D.; Hindricks, G.; Hohnloser, S. H. (2012): Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. In: *Kardiologe* 6 (1), S. 12–27. DOI: 10.1007/s12181-011-0395-2.
36. Køber, Lars; Torp-Pedersen, Christian; McMurray, John J. V.; Gøtzsche, Ole; Lévy, Samuel; Crijns, Harry et al. (2008): Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. In: *N. Engl. J. Med.* 358 (25), S. 2678–2687. DOI: 10.1056/NEJMoa0800456.
37. Lamassa, M.; Di Carlo, A.; Pracucci, G.; Basile, A. M.; Trefoloni, G.; Vanni, P. et al. (2001): Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). In: *Stroke* 32 (2), S. 392–398.
38. Le Heuzey, Jean-Yves; Ferrari, Gaetano M. de; Radzik, David; Santini, Massimo; Zhu, Junren; Davy, Jean-Marc (2010): A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. In: *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 21 (6), S. 597–605. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01764.x.
39. Letsas, Konstantinos P.; Siklódy, Claudia Herrera; Korantzopoulos, Panagiotis; Weber, Reinhold; Bürkle, Gerd; Mihas, Constantinos C. et al. (2013): The impact of body mass index on the efficacy and safety of catheter ablation of atrial fibrillation. In: *Int. J. Cardiol.* 164 (1), S. 94–98. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.092.
40. Lewalter, Thorsten (2011): Pathophysiologie, Klinik und Therapie bei Vorhofflimmern Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011 (5(4):106-127). Online verfügbar unter http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel/Vorhofflimmern_Rhythmus_fuer_FortePharm_2011.pdf.
41. Lin, H. J.; Wolf, P. A.; Kelly-Hayes, M.; Beiser, A. S.; Kase, C. S.; Benjamin, E. J.; D'Agostino, R. B. (1996): Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. In: *Stroke* 27 (10), S. 1760–1764.

42. Lloyd-Jones, Donald M.; Wang, Thomas J.; Leip, Eric P.; Larson, Martin G.; Levy, Daniel; Vasan, Ramachandran S. et al. (2004): Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 110 (9), S. 1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
43. Lu, Zhibing; Cui, Bo; He, Bo; Hu, Xiaorong; Wu, Wei; Wu, Liu et al. (2011): Distinct restitution properties in vagally mediated atrial fibrillation and six-hour rapid pacing-induced atrial fibrillation. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 834–842. DOI: 10.1093/cvr/cvq334.
44. Lüderitz, Berndt; Lewalter, Th. (2010): Herzrhythmusstörungen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
45. Mahida, Saagar; Lubitz, Steven A.; Rienstra, Michiel; Milan, David J.; Ellinor, Patrick T. (2011): Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 692–700. DOI: 10.1093/cvr/cvq381.
46. Manning, A. S.; Bruyninckx, C.; Ramboux, J.; Chatelain, P. (1995): SR 33589, a new amiodarone-like agent: effect on ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 26 (3), S. 453–461.
47. Meinertz, Thomas; Kirch, Wilhelm; Rosin, Ludger; Pittrow, David; Willich, Stefan N.; Kirchhof, Paulus (2011): Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. In: *Clin Res Cardiol* 100 (10), S. 897–905. DOI: 10.1007/s00392-011-0320-5.
48. Morey, T. E.; Seubert, C. N.; Raatikainen, M. J.; Martynyuk, A. E.; Druzgala, P.; Milner, P. et al. (2001): Structure-activity relationships and electrophysiological effects of short-acting amiodarone homologs in guinea pig isolated heart. In: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297 (1), S. 260–266.
49. Nabauer, Michael; Gerth, Andrea; Limbourg, Tobias; Schneider, Steffen; Oeff, Michael; Kirchhof, Paulus et al. (2009): The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. In: *Europace* 11 (4), S. 423–434. DOI: 10.1093/europace/eun369.
50. Neuzner, Jörg; Pitschner, Heinz F. (2007): Vorhofflimmern Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie // Vorhofflimmern Vorhofflattern. 2. // 1. Aufl. s.l.: Steinkopff.
51. Nieuwlaat, Robby; Capucci, Alessandro; Camm, A. John; Olsson, S. Bertil; Andresen, Dietrich; Davies, D. Wyn et al. (2005): Atrial fibrillation management: a prospective

- survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. In: *Eur. Heart J.* 26 (22), S. 2422–2434. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi505.
52. Nishida, Kunihiro; Maguy, Ange; Sakabe, Masao; Comtois, Philippe; Inoue, Hiroshi; Nattel, Stanley (2011): The role of pulmonary veins vs. autonomic ganglia in different experimental substrates of canine atrial fibrillation. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 825–833. DOI: 10.1093/cvr/cvq332.
53. Olesen, Morten S.; Jespersen, Thomas; Nielsen, Jonas B.; Liang, Bo; Møller, Daniel V.; Hedley, Paula et al. (2011): Mutations in sodium channel β -subunit SCN3B are associated with early-onset lone atrial fibrillation. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 786–793. DOI: 10.1093/cvr/cvq348.
54. Olshansky, Brian; Rosenfeld, Lynda E.; Warner, Alberta L.; Solomon, Allen J.; O'Neill, Gearoid; Sharma, Arjun et al. (2004): The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 43 (7), S. 1201–1208. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.032.
55. Paciaroni, M.; Agnelli, G.; Caso, V.; Venti, M.; Milia, P.; Silvestrelli, G. et al. (2005): Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. In: *J. Thromb. Haemost.* 3 (6), S. 1218–1223. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01344.x.
56. Piccini, Jonathan P.; Hammill, Bradley G.; Sinner, Moritz F.; Jensen, Paul N.; Hernandez, Adrian F.; Heckbert, Susan R. et al. (2012): Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993–2007. In: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (1), S. 85–93. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
57. Roy, D.; Talajic, M.; Dorian, P.; Connolly, S.; Eisenberg, M. J.; Green, M. et al. (2000): Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. In: *N. Engl. J. Med.* 342 (13), S. 913–920. DOI: 10.1056/NEJM200003303421302.
58. Roy, Denis; Talajic, Mario; Nattel, Stanley; Wyse, D. George; Dorian, Paul; Lee, Kerry L. et al. (2008): Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. In: *N. Engl. J. Med.* 358 (25), S. 2667–2677. DOI: 10.1056/NEJMoa0708789.
59. Sager, P. T. (2000): New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. In: *Curr. Opin. Cardiol.* 15 (1), S. 41–53.

60. Said, Samir M.; Esperer, Hans D.; Kluba, Kathrin; Genz, Conrad; Wiedemann, Anne K.; Boenigk, Hagen et al. (2012): Efficacy and safety profile of dronedarone in clinical practice. Preliminary results of the Magdeburg Dronedarone Registry. In: *Int. J. Cardiol.* 157 (2), S. 303–304. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.133.
61. Said, Samir M.; Esperer, Hans D.; Kluba, Kathrin; Genz, Conrad; Wiedemann, Anne K.; Boenigk, Hagen et al. (2013): Efficacy and safety profile of dronedarone in clinical practice. Results of the Magdeburg Dronedarone Registry (MADRE study). In: *Int. J. Cardiol.* 167 (6), S. 2600–2604. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.056.
62. Sanofi Aventis (2008): Pressemitteilung sanofi-aventis. Meilensteinstudie ATHENA mit Dronedaron (Multaq®) auf dem Welt Kardiologenkongress hervorgehoben. Online verfügbar unter <http://www.sanofi.de/l/de/de/download.jsp?file=5097F1F8-4A2E-4DA2-9345-A8F0E2943027.pdf>.
63. Sanofi Aventis (2011): Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von MULTAQ (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden. Frankfurt. Online verfügbar unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-multaq.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
64. Sanofi Aventis (2011): Informationen zu MULTAQ (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. Frankfurt. Online verfügbar unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-multaq2.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
65. Sanofi Aventis (2011): Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq (Dronedaron). Frankfurt. Online verfügbar unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2011/rhb-multaq3.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
66. Sanofi-Aventis (2009): Fachinformation MULTAQ, Stand Dez. 2009. Online verfügbar unter http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/multaq_fachinfo.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

67. Savelieva, Irina; Camm, John (2008): Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. In: *Europace* 10 (6), S. 647–665. DOI: 10.1093/europace/eun130.
68. Schnabel, Renate B.; Wilde, Sandra; Wild, Philipp S.; Munzel, Thomas; Blankenberg, Stefan (2012): Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. In: *Dtsch Arztebl Int* 109 (16), S. 293–299. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0293.
69. Singh, Bramah N.; Connolly, Stuart J.; Crijns, Harry J G M; Roy, Denis; Kowey, Peter R.; Capucci, Alessandro et al. (2007): Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. In: *N. Engl. J. Med.* 357 (10), S. 987–999. DOI: 10.1056/NEJMoa054686.
70. Singh, Bramah N.; Singh, Steven N.; Reda, Domenic J.; Tang, X. Charlene; Lopez, Becky; Harris, Crystal L. et al. (2005): Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. In: *N. Engl. J. Med.* 352 (18), S. 1861–1872. DOI: 10.1056/NEJMoa041705.
71. Singla, Sandeep; Karam, Pascal; Deshmukh, Abhishek J.; Mehta, Jawahar; Paydak, Hakan (2012): Review of contemporary antiarrhythmic drug therapy for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 17 (1), S. 12–20. DOI: 10.1177/1074248410397195.
72. Sun, W.; Sarma, J. S.; Singh, B. N. (1999): Electrophysiological effects of dronedaronone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart. Comparison with amiodarone. In: *Circulation* 100 (22), S. 2276–2281.
73. Touboul, Paul; Brugada, Josep; Capucci, Alessandro; Crijns, Harry J G M; Edvardsson, Nils; Hohnloser, Stefan H. (2003): Dronedaronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. In: *Eur. Heart J.* 24 (16), S. 1481–1487.
74. Trappe, Hans-Joachim (2012): Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. In: *Dtsch Arztebl Int* 109 (1-2), S. 1–7. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0001.
75. Trigo, Paula; Fischer, Gregory W. (2012): Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedaronone. In: *Clin Interv Aging* 7, S. 1–13. DOI: 10.2147/CIA.S16677.
76. Tschuppert, Yvonne; Buclin, Thierry; Rothuizen, Laura E.; Decosterd, Laurent A.; Galleyrand, Jacques; Gaud, Christine; Biollaz, Jérôme (2007): Effect of dronedaronone on

- renal function in healthy subjects. In: *Br J Clin Pharmacol* 64 (6), S. 785–791. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02998.x.
77. U. S. Food and Drug Administration (2009): MULTAQ® (DRONEDARONE). Briefing Document Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Division of the US Food and Drug Administration. Online verfügbar unter <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting%20Materials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM134981.pdf>.
78. Varró, A.; Takács, J.; Németh, M.; Hála, O.; Virág, L.; Iost, N. et al. (2001): Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. In: *Br. J. Pharmacol.* 133 (5), S. 625–634. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704106.
79. Vaughan Williams, E. M. (1970): The experimental basis for the choice of an antiarrhythmic drug. In: *Adv Cardiol* 4, S. 275–289.
80. Verdecchia, Paolo; Reboldi, GianPaolo; Gattobigio, Roberto; Bentivoglio, Maurizio; Borgioni, Claudia; Angeli, Fabio et al. (2003): Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. In: *Hypertension* 41 (2), S. 218–223.
81. Wolf, P. A.; Abbott, R. D.; Kannel, W. B. (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. In: *Stroke* 22 (8), S. 983–988.
82. Yue, Lixia; Xie, Jia; Nattel, Stanley (2011): Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 744–753. DOI: 10.1093/cvr/cvq329.
83. Zareba, Karolina M. (2006): Dronedarone: a new antiarrhythmic agent. In: *Drugs Today* 42 (2), S. 75–86. DOI: 10.1358/dot.2006.42.2.925346.
84. Zhang, Yanmin; Fraser, James A.; Jeevaratnam, Kamalan; Hao, Xiaojin; Hothi, Sandeep S.; Grace, Andrew A. et al. (2011): Acute atrial arrhythmogenicity and altered Ca²⁺ homeostasis in murine RyR2-P2328S hearts. In: *Cardiovasc. Res.* 89 (4), S. 794–804. DOI: 10.1093/cvr/cvq229.

7. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Braun-Dullaeus danke ich für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit in der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie Magdeburg promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Samir Said. Mit seiner tatkräftigen Unterstützung, seiner fachlichen Kompetenz und seinen vielen Hinweisen und Ratschlägen zum Verfassen der Dissertation hat er einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen der Kardiologischen Ambulanz Frau Michaela Lüdecke und Frau Sylvia Littmann bedanken, die mir während der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für den stetigen Rückhalt. Durch ihre liebevolle Unterstützung haben sie mir eine sorgenfreie Studienzeit ermöglicht und mir bei jedweden Vorhaben beigestanden.

Zuletzt danke ich meinem Freund Marko für seine andauernde Motivation und Geduld.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Effektivität und Sicherheit des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron in der Behandlung von Vorhofflimmern

in der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter der Betreuung von Priv.-Doz. Dr. med. Samir Said ohne sonstige Hilfe durchgeführt und die Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 08.04.2016

Kathrin Kluba