

Neues Antiarrhythmikum am Himmel

Kontrolliert Rhythmus sowie Frequenz

STOCKHOLM – Als Eigenschaften von allen etwas, aber ohne nennenswerte Nebenwirkungen. So präsentiert sich das gemäss Experten viel versprechende neue Antiarrhythmikum, das den Tauglichkeitstest in grösseren Studien abgelegt hat. In europäischen sowie amerikanischen Untersuchungen hat der als Amiodaronachfolger gehandelte neue Akteur erfolgreich das Auftreten von Vorhofflimmer-Rezidiven verhindert. In einer am Jahreskongress 2005 der European Society of Cardiology präsentierten ERATO-Studie, empfiehlt sich der Neuling zusätzlich als zuverlässiger Frequenzkontrollierer während einer Flimmerepisode.

Vorhofflimmern ist nicht gleich Vorhofflimmern. Es gibt jenes, das zum ersten Mal auftritt, dann das paroxysmale, das immer wieder kommt und in der Regel nach sieben Tagen von alleine wieder geht, das persistierende, das nicht von

Was soll kontrolliert werden, Frequenz oder Rhythmus? Zahlreiche Studien, deren Ziel die Normalisierung des einen oder des anderen Parameters war, brachten vor allem eine Erkenntnis hervor: „Bezogen auf die Mortalität macht es keinen Unterschied, welche Strategie gefahren wird,“ resümiert der britische Experte.

Was ist Dronedaron?

Dronedaron ist ein neues, nichtiodiertes Benzofuran-derivat mit Eigenschaften der Klasse I, II, III, IV-Antiarrhythmika. Elektrophysiologisch ist es dem Amiodaron sehr ähnlich. Es blockiert die Natriumkanäle bei schnellen Pulsfrequenzen, den Kaliumstrom, verlängert die kardialen Aktionspotenziale und Refraktärzeiten und besitzt Kalzium-antagonistische Eigenschaften. Im Gegensatz zu Amiodaron ist es jedoch weniger lipophil und enthält kein Jod.

Dronedaron ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

alleine geht und das permanente, mit dem man sich abgefunden hat. Flimmernde Vorhöfe sind grösstenteils eine Erkrankung des älteren Menschen, doch sind nicht alle Flimmerepisoden symptomatisch, betont Professor Dr. Alan John Camm, St. Georges Hospital Medical School, University of London, am Satellitensymposium von Sanofi-Aventis. Je älter der Patient, desto höher ist der Anteil des asymptomatischen Vorhofflimmerns. „Symptomatisches Vorhofflimmern ist nur die Spitze des Eisbergs“, so der Experte.

Je nach Flimmersorte

Wie sieht das Vorgehen bei Vorhofflimmern also aus? Zuallererst muss eine antithrombotische Therapie eingeleitet werden, erst dann kann man sich der Unterscheidung widmen, um welche Art von Flimmern es sich handelt. Ist es paroxysmal, so schlägt Prof. Camm den Weg der Rhythmuskontrolle vor. Bei einem permanenten Flimmern, sei mit einer Frequenzkontrolle zu beginnen. Bleibt es symptomatisch, soll zusätzlich der Rhythmus angegangen werden. „Persistentes Flimmern bereitet am meisten Entscheidungsschwierigkeiten“, so der Experte weiter. Bei Patienten, die für eine Kardioversion in Frage kommen, soll eine solche durchgeführt werden. Ist die Methode nicht Erfolg versprechend, weil das persistente Flimmern vielleicht asymptomatisch ist, beschränke man sich auf eine Frequenzkontrolle, so sein Rat.

Trotz Sinusrhythmus

Antiarrhythmika sieht der Experte entweder als Prämedikation vor einer Kardioversion, zusammen mit einer solchen als

Unterstützung, oder danach, um Rückfälle zu vermeiden. Werden trotz Erreichen des Sinusrhythmus erneute Kardioversionen nötig, sollte zusätzlich auch die Herzfrequenz unter die Fittiche genommen werden. „Antiarrhythmika gibt es einige. Von den derzeit zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika gilt Amiodaron als die Substanz mit der höchsten antiarrhythmischen Potenz und den geringsten proarrhythmischen Effekten“, meint der Experte. Amiodaron, das wirksame „Fossil“ hat aber wegen seines Jodmoleküls extrakardiale Nebenwirkungen, die zu Therapieabbrüchen geführt haben. Dronedaron, quasi ein neues „Amiodaron ohne Jod“, wird als Nachfolger von Amiodaron gehandelt und hat bis jetzt einen guten Eindruck hinterlassen, konstatiert Professor Dr. Stefan Hohnloser. Das zeigen zwei Studien zur Prävention von Vorhofflimmer-Rezidiven mit 1241 Patienten. In den beiden identisch aufgebauten randomisierten plazebokontrollierten Phase-III-Studien EURIDIS¹ und ADONIS² – die eine wurde in Europa, die zweite in Amerika, Australien und Afrika durchgeführt – wurden Patienten über 21 Jahren mit dokumentiertem Vorhofflimmern in den letzten drei Monaten aufgenommen. An EURIDIS waren 612 Patienten beteiligt, 411 davon erhielten das neue Antiarrhythmikum Dronedaron 400 mg zweimal täglich vs. Plazebo (n=201). An der amerikanischen Studie ADONIS nahmen 629 Patienten teil, davon erhielten 417 das Verum und 208 Plazebo. Behandelt wurde über zwölf Monate. Endpunkt war das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Rezidiv, definiert als eine mindestens zehn Minuten dauernde Flimmer- oder Flatterepisode. In der Europäischen Studie wurden die Patienten der Plazebogruppe im Schnitt nach 41 Tagen von einer erneuten Rhythmusstörung heimgesucht, mit Dronedaron verstrichen dagegen 96 Tage (siehe Abb.1). Dronedaron reduzierte das Rezidivrisiko im Vergleich zu Plazebo um 22 %, berichtete EURIDIS-Studienleiter Prof. Hohnloser. Die amerikanische Studie produzierte ähnliche Zahlen: 59 Tage unter Plazebo bis zum nächsten Rezidiv vs. 158 Tage unter Dronedaron. Das entspricht einer Risikoreduktion um 28 %.

Vorübergehende Nebenwirkungen hatten in beiden Studien Plazeboniveau. Die Therapie mit dem neuen Antiarrhythmikum lieferte keinen proarrhythmischen Hinweis, insbesondere traten keine gefürchteten Torsades-de-pointes auf. Schilddrüsenstörungen waren

Antiarrhythmika-Klassen

Klasse I: „Membranstabilisierer“, direkter Membraneffekt mit Hemmung des raschen Natriumeinstroms.

Vetreter: z.B. Chinidin, Lidocain, Flecainid

Klasse II: Betablocker. Blockierung der Katecholaminwirkung auf Reizbildung und Erregungsleitung, daneben z.T. unspezifische Membranwirkung.

Vetreter: z.B. Propranolol, Metoprolol

Klasse III: Aktionspotential- und Refraktärphasenverlängerer, Ruhepotential und Phase 0 des Aktionspotentials bleiben unbeeinflusst.

Vetreter: z.B. Amiodaron, Sotalol

Klasse IV: Kalziumantagonisten. Spezifische Hemmwirkung auf langsamen (Natrium-) Kalzium-Einstrom in die Myokardzelle.

Vetreter: z.B. Verapamil, Diltiazem, Gallopamil

ERATO: Primärer Studienendpunkt

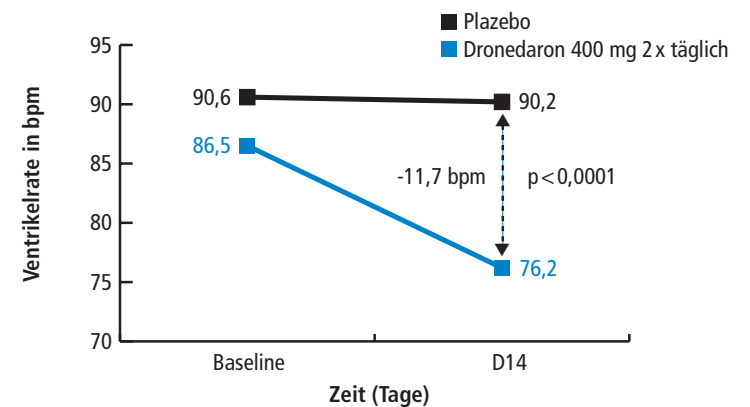


Abb. 2: Dronedaron vermindert signifikant die Ventrikelschlagrate.

unter diesem Antiarrhythmikum auch nicht zu verzeichnen.

Symptomatischer Nutzen

Kam es dann zu dem Rezidiv, waren die Patienten unter Dronedaron besser dran. Ihre ventrikuläre Schlagrate beträgt 102 bis 105/min, während die Frequenz unter Plazebo bei 117/min. liegt.

Eine weitere kürzlich abgeschlossene Studie bestätigt diese Eigenschaft, die ventrikuläre Frequenz während des Vorhofflimmerns „unter dem Deckel“ zu halten, egal, ob dieses in Ruhe oder während körperlicher Anstrengung stattfindet. An der ERATO³-Studie nahmen 174 Patienten mit symptomatischem und permanentem Vorhofflimmern teil. Ihre Kammerfrequenz in Ruhe lag über 80 bpm. Als Studienendpunkt galt die Veränderung der Kammerfrequenz nach 14 Tagen, gemessen mit 24-Stunden-Holter und Belastungstest. Nach Studienende kam Folgendes heraus (siehe Abb. 2): Unter Dronedaron 400 mg zweimal täglich reduzierte sich die Schlagzahl im Vergleich zu Plazebo um 12 bpm in Ruhe und in Bewegung um 25 bpm. Auch hier unterschied sich die Nebenwirkungsrate zwischen Verum und Plazebo nicht signifikant. „Die bisherigen Studienresultate zeigen, dass Dronedaron Vorhofflimmer-Rezidive besser verhütet als Plazebo, dass es die Herzfrequenz effizient kon-

trolliert und dass es ausgezeichnet vertragen wird“, fasst Prof. Hohnloser die Datenlage zusammen.

Vorhofflimmern: Definition

- Vorhoffrhythmusstörung
- Vorhoffrequenzen bis 600/min.
- Ventrikelfrequenz meist unregelmässig, oft tachykard
- EKG: P-Wellen ersetzt durch rasche Grundlinienszillationen, variabel in Amplitude, Morphologie und Timing
- Unkoordinierte Vorhofaktivierung
- Verlust der mechanischen Vorhoffunktion, Vorhofstillstand

Quelle: Cardix 2005, Kardiologie, Universitätsspital Zürich

Referenzen:

¹ European Trial in Atrial fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedaron for the Maintenance of Sinusrhythm. www.theheart.org, Hohnloser S., ESC Congress 2004, Munich

² American-Australian-African Trial with Dronedaron In Atrial Fibrillations or Flutter Patients for the Maintenance of Sinusrhythm. www.theheart.org, Hohnloser S., ESC Congress 2004, Munich

³ Efficacy and Safety of Dronedaron as a Novel Rate Control Agent for the Treatment of Atrial Fibrillations, Poster 3042, ESC Congress 2005, Stockholm

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel
Information: Sanofi-Synthelabo
Redaktion: Valérie Herzog, Dr. med. Christine Mücke, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Patienten mit Vorhofflimmer- oder Flatterrezidiven

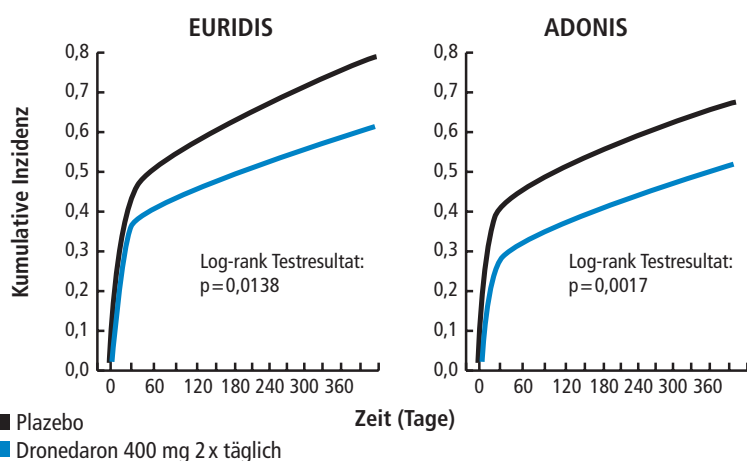


Abb. 1: Dronedaron reduziert signifikant Vorhofflimmer- und Flatterrezidive.