



Dronedarone

Håkan Walfridsson

Doc.överläkare

US, Linköping



Disclosures

- Advisory Board
 - Sanofi Aventis
 - MSD



Indikation

- *Endast som tillägg till standardbehandling, vanligen inkluderande betablockerande och blodförtunnande läkemedel, för patienter med icke permanent förmaksflimmer som har minst en av följande kardiovaskulära riskfaktorer; Tidigare stroke eller TIA, hypertoni, diabetes, hjärtsvikt (ej instabil klass III eller klass IV), hög ålder, över 75 år.*

Fass



Dronedarone, översikt

- Dronedarone (Multaq®)
 - Liknar kemiskt amiodarone
 - Saknar jod
 - Mindre lipofil
 - $T_{1/2} = 30$ h
 - Metaboliseras via Cyt P 450



Studier

- EURIDIS och ADONIS:
 - Dronedarone mot placebo
- ANDROMEDA: Safety vs placebo
- ATHENA: Safety vs placebo
- DIONYSOS:
 - Dronedarone mot Amiodarone



EURIDIS and ADONIS

- N=1237.
- 12 månaders uppföljning
- Parox flimmer eller fladder någon gång under de senaste 3 månaderna
- Patienter:
 - Medelålder 63 år
 - 69 % män
 - 41 % med strukturell hjärtsjukdom



EURIDIS and ADONIS

- Återfall i förmaksflimmer efter 12 månader
 - 64 % (Dronedarone) vs 75 % (placebo),
 $p < 0.001$
- Mediantid till återfall
 - 116 dagar (Dronedarone), 53 dagar (placebo)



ANDROMEDA,

- N = 627
- 7 månaders uppföljning (dronedarone vs placebo)
- Safety
- Patienter med symtomatiskt CHF och nedsatt LV-funktion
- Bröts efter 7 månader pga ökad mortalitet i Dronedaronegruppen



ATHENA

- dronedarone vs placebo n = 4628
- Medeluppföljning 21 månader
- Permanent AF, NYHA IV inkl hjärtsvikt eller akut MI exkluderades



ATHENA

- Paroxysmalt eller persisterande AF eller AFL +
 - Ålder > 70 år inkl ytterliggare riskfaktor eller enbart > 75 år
 - Hypertoni
 - Diabetes
 - Tidigare TIA eller stroke
 - LA större än 5 cm
 - EF \leq 40%



ATHENA, baseline

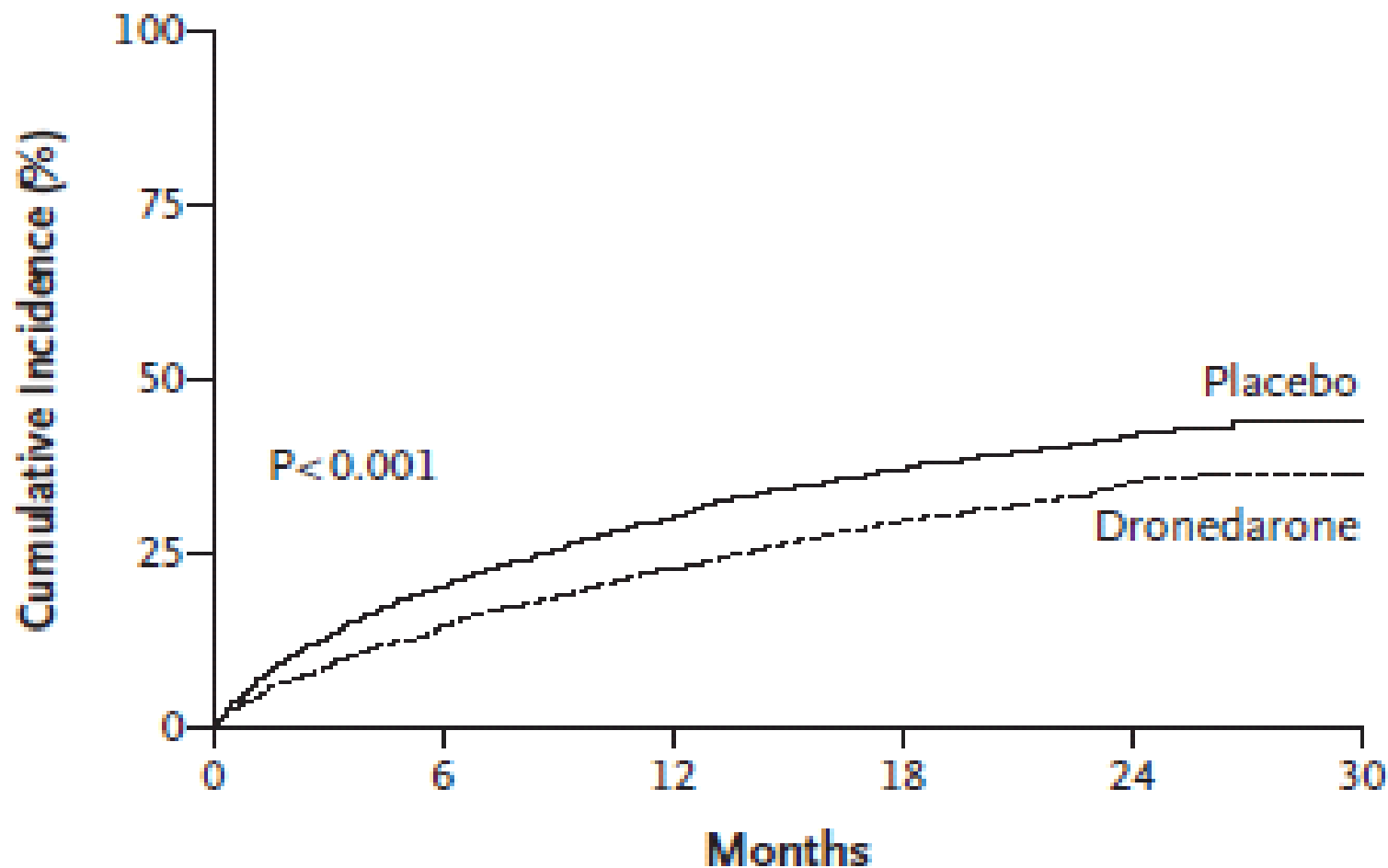
- 72 år
- 53 % män
- 60 % strukturell hjärtsjukdom
- 86 % hypertoni
- 6 % lone AF
- 70 % b-blockad
- 60 % warfarin



ATHENA, endpoints

- Primär endpoint (kombinerad)
 - Första hospitalisering pga kardiovaskulärt event
 - Död oavsett orsak
- Sekundära endpoints
 - Död oavsett orsak
 - Kardiovaskulär död
 - Första hospitalisering pga kardiovaskulärt event

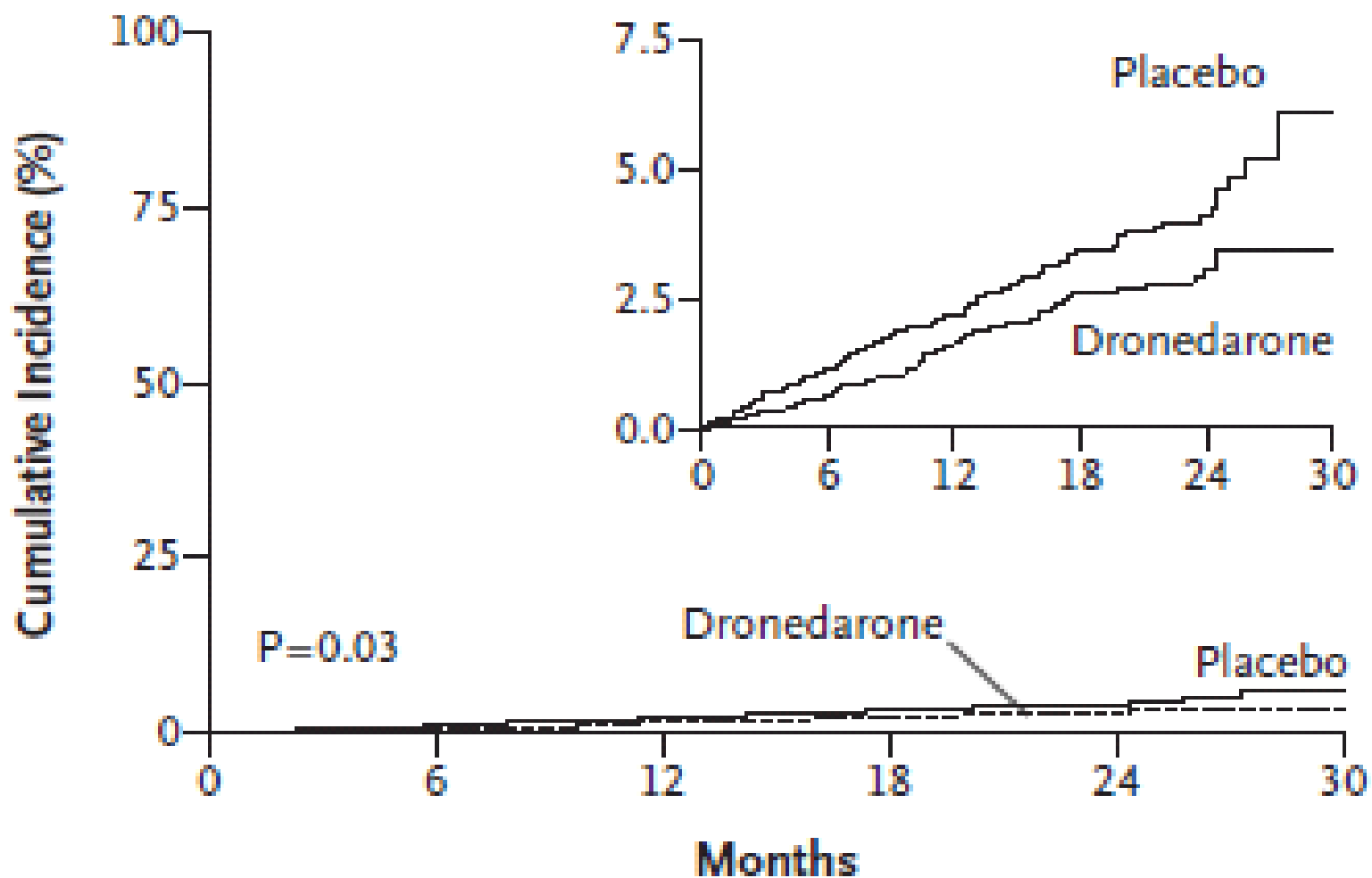
A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	2327	1858	1625	1072	385	3
Dronedaronone	2301	1963	1776	1177	403	2

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	2327	2290	2250	1629	636	7
Dronedaron	2301	2274	2240	1593	615	4

Table 2. Study Outcomes.

Outcome	Dronedaronone (N = 2301) <i>number (percent)</i>	Placebo (N = 2327) <i>number (percent)</i>	Hazard Ratio for Dronedaronone (95% CI)	P Value
Primary outcome	734 (31.9)	917 (39.4)	0.76 (0.69–0.84)	<0.001
First hospitalization due to cardiovascular events	675 (29.3)	859 (36.9)	0.74 (0.67–0.82)	<0.001
First hospitalization				
For atrial fibrillation	335 (14.6)	510 (21.9)	0.63 (0.55–0.72)	<0.001
For congestive heart failure	112 (4.9)	132 (5.7)	0.86 (0.67–1.10)	0.22
For acute coronary syndrome	62 (2.7)	89 (3.8)	0.70 (0.51–0.97)	0.03
For syncope	27 (1.2)	32 (1.4)	0.85 (0.51–1.42)	0.54
For ventricular arrhythmia or nonfatal cardiac arrest	13 (0.6)	12 (0.5)	1.09 (0.50–2.39)	0.83
Death from any cause	116 (5.0)	139 (6.0)	0.84 (0.66–1.08)	0.18
From noncardiovascular causes	53 (2.3)	49 (2.1)	1.10 (0.74–1.62)	0.65
From cardiovascular causes	63 (2.7)	90 (3.9)	0.71 (0.51–0.98)	0.03
From nonarrhythmic cardiac causes	17 (0.7)	18 (0.8)	0.95 (0.49–1.85)	0.89
From cardiac arrhythmia	26 (1.1)	48 (2.1)	0.55 (0.34–0.88)	0.01
From noncardiac vascular causes (including stroke)	20 (0.9)	24 (1.0)	0.84 (0.47–1.52)	0.57
Any hospitalization due to any cardiovascular event or death from any cause	1253 (54.5)	1668 (71.7)	0.76 (0.68–0.84)	<0.001



Biverkningar

TYP	Antal Dronedarone	Antal Placebo	Signifikans
Bradykardi	81	24	P<0.001
QT-förlängning	40	14	P<0.001
Gastrointestinala	600	508	P<0.001
Hud	237	136	P=0.001
S-Krea förhöjt	108	31	P<0.001
Tidigt avbrytande	290	187	P<0.001



DIONYSOS

- **dronedarone vs amiodarone**
- $n = 504$
- 6 månaders uppföljning
- Förmaksflimmer > 72 h
- Planerad konvertering och rytmkontroll



DIONYSOS

- Primär endpoint (kombinerad)
 - Återfall i förmaksflimmer
 - Intolerans mot drog
- Sekundär endpoint
 - Incidens av thyroidea, lever, lung, hud, ögon eller GI specifika händelser
 - Avslut av studiedrog oavsett typ av AE.



Resultat

	Dronedarone	Amiodarone
Primär endpoint: Första återfall i FF eller tidigt avbrott	73,9 %	55,3 %
Återfall i FF	63,5 %	42,0 %
Adverse Events	39,3 %	44,5 %



Hur ska det då användas?

Relevant underlying heart disease

No or minimal heart disease (including HT without LVH)

CHF

CAD

Hypertension with LVH

Paroxysmal AF

Persistent AF

NYHA III/IV or unstable NYHA II

Stable NYHA I/II

Dronedarone

Dronedarone
Sotalol

Dronedarone

Dronedarone
Flecainide
Propafenone
Sotalol

Catheter ablation for AF*

Amiodarone

Catheter ablation for AF†

Amiodarone



Sammanfattning

- Mindre effektivt än Cordarone
- Klart färre biverkningar jfr. Cordarone
- Effektivitet liknande klass Ic
 - (Rhytmonorm, Tambocor)
- Har också frekvensreglerande egenskaper
- Kan ges till strukturellt hjärtsjuka
- Kan inte ges vid hjärtsvikt (NYHA III-IV)



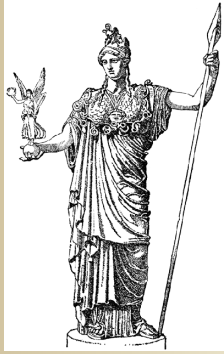
Kontraindikationer

- AV-block II eller III, SND
- Bradykardi < 50 slag/min
- Instabil hemodynamik: NYHA III-IV
- Läkemedel som kan ge TdP (QT-förlängning)
- Klass I och klass III antiarytmika
- QTc (Bazett) > 500 ms
- Gravyt nedsatt leverfunktion
- GFR < 30 ml/min



Försiktighet

- Kombination med statiner
- Kombination med betablockad
- Kombination med digitalis
- Kombination med calciumantagonister
- Elektrolytrubbning, fr.a. kalium



Användning

- Poliklinisk insättning möjlig men
 - KRÄVER adekvat, snabb uppföljning
- Ge patienten rimlig information 😊
- Motarbeta att läkemedlet snabbt kommer ut i primärvården

Athena

