



Evaluation innovativer therapeutischer Alternativen

Ein Instrument zur Bewertung neuer Arzneimittel
hinsichtlich des klinischen Fortschritts

Bewertung von

Dronedaron

zur Ventrikelfrequenzkontrolle

**bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten
mit nicht-permanentem Vorhofflimmern**

Isabel Püntmann, Hans Wille, Bernd Mühlbauer

HTA-Zentrum der Universität Bremen
in Kooperation mit der NEPI-Foundation der Lund-Universität Malmö, Schweden

Förderung durch den GKV-Spitzenverband

Dronedaron zur Ventrikelfrequenzkontrolle bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern

(Multaq®, Sanofi Aventis)

(Stand: Juni 2010, Version 0.3)

1.1 Information zum Wirkstoff

Dronedaron (ATC: noch nicht zugeordnet; Antiarrhythmika der Klasse III: C01BD) ist wie Amiodaron ein Benzofuranderivat, im Vergleich dazu jedoch nicht Jod-substituiert und weniger lipophil. Es wird in geringerem Ausmaß im Gewebe angereichert und rascher eliminiert. Seine elektrophysiologischen Effekte sind komplex und lassen keine eindeutige Zuordnung in die Klassifikation nach Vaughan-Williams zu. Als Mehrkanalblocker hemmt Dronedaron hauptsächlich den Kaliumausstrom (Klasse-III-Effekt). Darüber hinaus blockiert es L-Calciumkanäle (Klasse-IV-Effekt) und vermindert die Geschwindigkeit der Erregungsleitung durch Reduktion des schnellen Natriumeinstroms (Klasse-I-Effekt). Außerdem blockiert es nicht-kompetitiv Alpha- und Beta-Adrenorezeptoren (Klasse-II-Effekt). Es mindert die Herzfrequenz, verzögert die sinuatriale und atrioventrikuläre Überleitung und verlängert das QT-Intervall. Negative Inotropie und vasodilatatorische Effekte an peripheren und koronaren Arterien senken den Blutdruck und den myokardialen Sauerstoffverbrauch, ohne dass das Herzzeitvolumen sinkt. (1-3)

Der erste Zulassungsantrag bei der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) für Dronedaron als Antiarrhythmikum wurde aufgrund ungenügender Daten zu Wirksamkeit, aber vor allem wegen Sicherheitsbedenken vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) als unzureichend beschieden, und infolgedessen vom Antragsteller zurückgezogen (3-5). Im zweiten Anlauf, bei dem Daten aus einer aktiv kontrollierten und einer Morbiditäts/Mortalitäts-Studie eingereicht wurden, erhielt Dronedaron im Dezember 2009 die europäische Marktzulassung verbunden mit Auflagen und Einschränkungen bezüglich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels (3;6). Dronedaron ist angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. Die Behandlung kann ambulant begonnen werden, die empfohlene Dosis ist 400 mg zweimal täglich. Dronedaron ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium IV und hämodynamisch instabilen Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III kontraindiziert und bei Patienten mit kürzlich aufgetretener stabiler Herzinsuffizienz NYHA-Stadium III und bei Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion von <35% nicht empfohlen. (1-3;6)

Für Dronedaron liegen zwei Zulassungsindikationen vor, zum einen die Rezidivprophylaxe und zum anderen die Ventrikelfrequenzkontrolle jeweils bei Patienten mit hämodynamisch-stabilem, nicht-permanenten Vorhofflimmern. Da sich die Herangehensweise der Rezidivprophylaxe von der der Ventrikelfrequenzkontrolle unterscheidet und für beide Strategien unterschiedliche therapeutische

Standards existieren, müssen für Dronedaron zwei EVITA-Bewertungen erstellt werden. Im vorliegenden Bericht wird der klinische Stellenwert von Dronedaron zur Ventrikelfrequenzkontrolle bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern untersucht.

1.2 Zu evaluierende Indikation, Therapeutische Zielsetzung, Krankheitskategorie und therapeutische Alternativen

Vorhofflimmern wird nach ICD-10 gemeinsam mit Vorhofflattern mit I48.- kodiert. Ist eine genaue Abgrenzung möglich, wird Vorhofflimmern mit I48.1 und Vorhofflattern mit I48.0 kodiert. Weitere Differenzierungen (paroxysmal, chronisch, nicht näher bezeichnet) werden mit der fünften Kodierungsstelle (0, 1, 9) ausgedrückt (7).

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Arrhythmie. Über die Vorhöfe laufen ungerichtete elektrische Erregungen, was zu schnellen und ungeordneten Bewegungen der Wände mit einer Frequenz von 350 bis 600 Schlägen pro Minute führt. Auf die Dauer verschlechtert sich die mechanische Herzfunktion. Vorhofflimmern kann mit einer Tachyarrhythmie einhergehen, die ventrikuläre Antwort hängt dabei von elektrophysiologischen Eigenschaften des AV-Knotens und anderer Faktoren ab (8).

Vorhofflimmern wird nach einem international anerkannten Datenstandard der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) eingeteilt in:

1. erstmals entdecktes Vorhofflimmern,
2. paroxysmales Vorhofflimmern,
3. persistierendes Vorhofflimmern und
4. permanentes Vorhofflimmern

Danach gilt Vorhofflimmern als paroxysmal, wenn es innerhalb von sieben Tagen nach vermutetem Beginn spontan endet. Als persistierend wird es bezeichnet, wenn es länger als sieben Tage anhält oder durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet wird. Als permanent wird Vorhofflimmern klassifiziert, wenn eine Kardioversion erfolglos blieb oder nicht erfolgreich erscheint. Die Zuordnung ist nicht immer eindeutig zu stellen, hat sich aber aus praktischen Gründen bewährt. Episoden, die kürzer als 30 Sekunden andauern, sowie Episoden von Vorhofflimmern sekundärer Genese werden in dieser Klassifikation nicht berücksichtigt (8;9). Die permanente Form des Vorhofflimmerns wird aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Konzepte von der nicht-permanenten Form, die die paroxysmale und die persistierende umfasst, unterschieden.

Vorhofflimmern ist mit insgesamt 0,4 – 1% in der Gesamtbevölkerung die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz steigt altersabhängig von weniger als 1% bei unter 60-jährigen auf etwa 6% bei über 65-jährigen und 8 – 10% bei über 75-jährigen und bis zu 18% bei über 85-jährigen an. Im Jahr 2006 wurde die Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern auf etwa 2,3 Mio. US-

Amerikaner und 4,5 Mio. EU-Bürger geschätzt. Mit einem 2,5-fachen Anstieg wird in den nächsten 50 Jahren gerechnet, vor allem wegen der zunehmenden Proportion an älteren Patienten. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen Vorhofflimmerns ist in den letzten zwanzig Jahren um 66% gestiegen.

Das Risiko für Vorhofflimmern steigt mit dem Schweregrad bestehender Herzerkrankungen. So besteht bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I eine Prävalenz von 4%, in den Stadien NYHA II und III von etwa 25% und im Stadium NYHA IV eine von 50%. Die Mortalität ist bei Vorhofflimmern etwa doppelt so hoch wie bei Gleichaltrigen mit normalem Herzrhythmus, was allerdings überwiegend oder ausschließlich auf die häufigeren Herzerkrankungen zurückzuführen ist. Im Durchschnitt erleiden jährlich etwa 6% der Patienten mit Vorhofflimmern einen Schlaganfall, 15 – 20% aller Schlaganfälle ereignen sich bei Vorhofflimmern. (3;8;10)

Etwa 70% der Episoden von Vorhofflimmern verlaufen asymptomatisch. Die Betroffenen klagen allenfalls über unspezifische Beschwerden wie Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerzen oder Müdigkeit. Mögliche Folgen des Vorhofflimmerns sind:

- Arrhythmia absoluta
- Tachykardie, was auf die Dauer zu einer Herzmuskelschwäche mit Herzinsuffizienz führt.
- Einschränkung der Pumpleistung des Herzens durch den Verlust der geordneten Vorhofkontraktion, was zu einer meist nur leichten Verschlechterung der Belastbarkeit, bei vorgeschädigten Herzen aber ebenfalls zu einer relevanten Herzinsuffizienz führen kann.
- Erhöhtes Embolie-Risiko, insbesondere Schlaganfälle durch Hirnembolien. Seltener kommt es auch zu Mesenterialinfarkten durch Verschluss eines Darmgefäßes.

→ Krankheitskategorie I (lebensbedrohlich)

→ Therapeutisches Ziel: Behandlung

Neu aufgetretenes Vorhofflimmern hat eine hohe Selbstheilungsrate. Bei mehr als der Hälfte der Patienten sistiert es spontan innerhalb von 24 bis 48 Stunden (spontane Kardioversion). Deshalb kann sich die Behandlung in dieser Zeit in der Regel auf eine Senkung der Pulsfrequenz mit Betablockern oder Calciumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ (NDHP-CA) beschränken. Beeinflussbare Faktoren, die das Vorhofflimmern begünstigen, sollten möglichst ausgeschaltet werden. Dabei ist an zu hohe Blutdruckwerte, Elektrolytstörungen, Durchblutungsstörungen des Herzens und eine Schilddrüsenüberfunktion zu denken.

Bei nicht-permanentem Vorhofflimmern sind prinzipiell zwei verschiedene Therapiestrategien möglich, die Rhythmuskontrolle, wozu die Rhythmisierung und die Rezidivprophylaxe gezählt werden, und die Frequenzkontrolle. Die therapeutischen Standards unterscheiden sich wie oben ausgeführt für die beiden Therapiestrategien. In dieser Bewertung wird nur der therapeutische Standard für die Frequenzkontrolle ausgeführt.

Bei der Strategie der ventrikulären Frequenzkontrolle wird das Vorhofflimmern toleriert, folglich kein Kardioversionsversuch unternommen. Stattdessen wird die Herzfrequenz, falls erforderlich, durch eine medikamentöse Therapie in den normalen Bereich zwischen 80 und 100 Schlägen pro Minute abgesenkt. (8)

Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz sind **Betablocker** und **NDHP-CA** Mittel der Wahl, die Betablocker eignen sich besonders bei begleitender koronarer Herzkrankheit oder Hypertonie. Dabei ist den kardioselektiven Betablockern ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität der Vorzug zu geben. Belastungsbedingte Frequenzanstiege sprechen sowohl auf Betablocker als auch auf NDHP-CA gut an. Wegen negativer Inotropie insbesondere bei den NDHP-CA ist bei Herzinsuffizienz besondere Vorsicht geboten. (8;11)

Bei Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Hypertrophie und bei bewegungsarmen Patienten gelten **Herzglykoside** als Mittel der Wahl. Frequenzzunahmen durch erhöhten Sympathikotonus, z.B. bei körperlicher Belastung, lassen sich mit Herzglykosiden nur unzureichend kontrollieren. Bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern wird von der alleinigen Anwendung von Herzglykosiden zur Frequenzkontrolle abgeraten. (8;11). Als weitere Alternative bei Herzinsuffizienz kann **Amiodaron** zur Frequenzkontrolle eingesetzt werden, gilt aber aufgrund häufig auftretender schwerwiegender Nebenwirkungen nur als Reserve (8). Ist aufgrund der Herzinsuffizienz eine Behandlung mit **Betablockern** indiziert, sollte die Frequenzkontrolle mit Betablockern erfolgen, bevor Herzglykoside hinzugefügt werden.

Lässt sich die Ventrikelfrequenz durch Monotherapie nicht kontrollieren, können Herzglykoside mit Betablockern oder NDHP-CA **kombiniert** werden (8;11;12). Alternativ bleibt die Kombination aus Herzglykosiden und Amiodaron; wegen des hohen Störwirkungspotenzials lässt sich Amiodaron bei dieser Indikation jedoch nur selten rechtfertigen (8). **Invasive Verfahren** wie AV-Knoten-Modulation oder -Ablation durch Elektrokoagulation, ggf. mit nachfolgender Schrittmacher-Implantation, sind dann oft die bessere Alternative.

Zusammenfassend wird für die EVITA-Bewertung von Dronedaron der therapeutische Standard zur Ventrikelfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern wie folgt definiert:

Therapeutischer Standard
<ul style="list-style-type: none">- Patienten ohne Herzinsuffizienz:<ul style="list-style-type: none">o Betablocker, Nondihydropyridin-Calciumantagonisten<ul style="list-style-type: none">▪ Bei Kontraindikation: Amiodaron▪ Bei Therapieversagen: Betablocker + Herzglykoside, Nondihydropyridin-Calciumantagonisten + Herzglykoside, Amiodaron- Patienten mit Herzinsuffizienz und ohne akzessorische Bahnen<ul style="list-style-type: none">o Herzglykoside<ul style="list-style-type: none">▪ Bei Kontraindikation: Amiodaron▪ Bei Therapieversagen: Betablocker + Herzglykoside, Nondihydropyridin-Calciumantagonisten + Herzglykoside, Amiodaron

1.3 Datenquellen

Informationen zur Studiendatenlage von Dronedaron wurden dem EPAR (3), dem WPAR (4), der EMA-Produktinformation (2), der Fachinformation (1), der Webseite der FDA (www.fda.gov/Drugs) (13), den Wirkstoff-spezifischen Internetpräsentationen des Herstellers (www.vhf-portal.de, www.multaq.com/hcp) (14;15) und dem Studienregister der „National Institutes of Health“ (www.clinicaltrials.gov) (16) entnommen. Primärrecherche in Medline erfolgte über Pubmed (17) mit folgender Suchstrategie: `dronedarone[Substance Name] OR dronedaron OR dronedarone OR multaq OR 33589B OR "SR-33589B" OR "SR 33589B" OR 33589 OR "SR-33589" OR "SR 33589"`.

1.3.1 Übersicht über die berücksichtigten klinischen Studien

Zur Kontrolle der Ventrikelfrequenz stehen verschiedene Substanzgruppen als therapeutischer Standard zur Verfügung. Daher genügen Studien, die die Wirksamkeit von Dronedaron gegenüber Placebo untersuchen, nicht den Anforderungen für eine EVITA-Bewertung einer möglichen Überlegenheit gegenüber therapeutischen Alternativen. Es werden für eine solche Bewertung nur randomisiert kontrollierte head-to-head-Vergleiche akzeptiert oder Vergleiche, in denen Dronedaron gegenüber Placebo jeweils als Add-on zum existierenden Standard verglichen wird.

Das klinische Untersuchungsprogramm von Dronedaron umfasst sechs randomisiert kontrollierte doppelblinde Studien (*ADONIS/EURIDIS*, *ANDROMEDA*, *ATHENA*, *DAFNE*, *DIONYSOS*, *ERATO*,) (18-24). Zwei Studien, *ADONIS* und *EURIDIS* (18), wurden zeitgleich und mit identischem Design durchgeführt und gemeinsam publiziert, so dass sie als eine Studie gewertet werden. Nur eine Studie (*ERATO* (24)) untersuchte den Effekt von Dronedaron auf die Ventrikelfrequenz bei Vorhofflimmern, allerdings Placebo-kontrolliert bei permanentem Vorhofflimmern.

1.3.2 Den EVITA-Anforderungen nicht genügende Studien

In der *ERATO* Studie (24) wurden 174 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern zusätzlich zur Standardtherapie entweder mit täglich 800 mg Dronedaron oder mit Placebo über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt. Nach 2 Wochen, dem Erhebungszeitpunkt für den primären Endpunkt, wurde die Ventrikelfrequenz in Ruhe um 12, bei Belastung um 25 Schläge pro Minute verringert. Die zugrundegelegte Standardtherapie ist unzureichend beschrieben, es wird nicht einmal klar, ob alle Patienten ein Medikament des therapeutischen Standards und wieviele gegebenenfalls eine Mehrfachkombination erhielten. Beschrieben ist lediglich, wieviel Prozent der Patienten zum Startpunkt Betablocker, NDHP-CA oder Herzglykoside erhielten. Summiert ergeben diese Prozentzahlen allerdings nicht einmal 100%. Inwiefern die Begleittherapie im weiteren Verlauf beibehalten oder geändert wurde, wird auch nicht beschrieben. Da keine systematische Standardtherapie-Definition bestand, handelte es sich also weder um eine Placebo-kontrollierte Add-

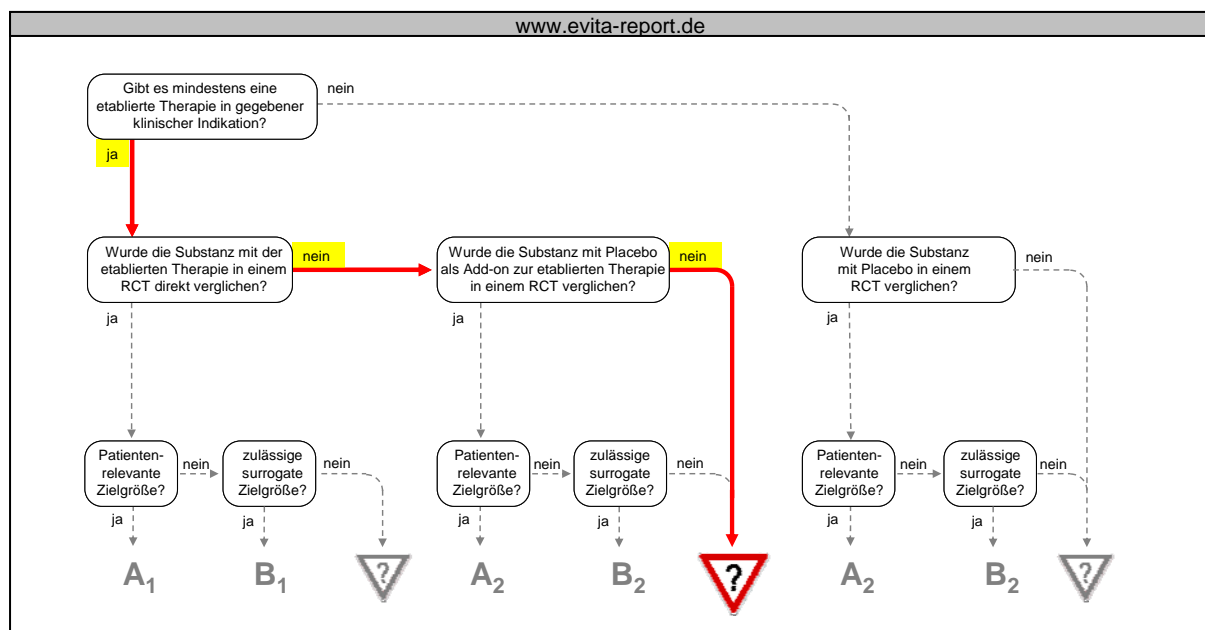
on-Situation noch um einen Vergleich mit einer aktiven Kontrolle. Da darüber hinaus die Wirksamkeit bei permanentem Vorhofflimmern, und nicht der aktuellen Zulassung von Dronedaron entsprechend bei nicht-permanentem Vorhofflimmern untersucht wurde, entfällt die ERATO Studie der EVITA-Bewertung.

Drei Studien (DAFNE, ADONIS/EURIDIS und ATHENA (18;21;22)) untersuchten gegenüber Placebo und eine Studie (DIONYSOS (23)) gegenüber einer aktiven Kontrolle die Wirksamkeit von Dronedaron zur Rezidivprophylaxe bei Vorhofflimmern. Da in diesem EVITA-Bericht eine Bewertung der Wirksamkeit von Dronedaron zur Ventrikelfrequenzkontrolle erfolgt, können diese Rezidivprophylaxe-Studien keine Berücksichtigung finden.

Wesentliches Einschlusskriterium für die ANDROMEDA Studie {1156} war nicht Vorhofflimmern, sondern stationäre Aufnahme wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz von Patienten, bei denen im Vormonat mindestens einmal Dyspnoe bei geringer Belastung oder in Ruhe (NYHA III oder IV) aufgetreten war. Vorhofflimmern oder -flattern fand sich dabei in der Anamnese bzw. bei Randomisierung nur bei 38% (Dronedaron) bzw. 25% (Placebo) der Patienten. Die Studie wurde nach Aufnahme von 627 der geplant 1000 Patienten und einer medianen Laufzeit von zwei Monaten abgebrochen, weil unter Dronedaron signifikant mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo (8,1% vs. 3,8%). Die Studie wird nicht zur EVITA-Bewertung herangezogen, da Dronedaron nicht in der hier zu bewertenden Indikation und nur placebo-kontrolliert untersucht wurde.

1.3.3 Den EVITA-Anforderungen genügende Studien und Studiensetting

Zur **Ventrikelfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern** existiert keine Studie, in der Dronedaron gegen einen therapeutischen Standard bzw. als Add-on zu einem therapeutischen Standard getestet wurde. Demzufolge resultiert daraus für diese Indikation ein **EVITA-Studiensetting N/A**.



1.4 Ermittlung des Wirksamkeitsprofils

Entfällt

1.5 Ermittlung des Risikoprofils

Entfällt

1.6 EVITA-Gesamt-Punktwert

Zur **Ventrikelfrequenzkontrolle bei Vorhofflimmern** liegen für eine EVITA-Bewertung zum therapeutischen Stellenwert von Dronedaron im Vergleich zum Standard keine auswertbaren Studien vor. Daraus resultiert für den jetzigen Zeitpunkt eine mit EVITA-Kriterien nicht auswertbare Situation.



Dronedaron

zur **Ventrikelfrequenzkontrolle** bei Vorhofflimmern bei hämodynamisch stabilen Patienten

Dronedaron wurde nicht im Vergleich zu einem therapeutischen Standard und nicht als Add-on zu einem therapeutischen Standard geprüft. Der Stellenwert ist daher in der zugelassenen Indikation nicht beurteilbar

Behandlung / Krankheitskategorie I / Studiensetting N/A

1.7 Literaturliste

- (1) Sanofi Aventis. Multaq® 400 mg Filmtabletten. Fachinformation (Summary of Product Characteristics) - Rote Liste Service GmbH Berlin 2009;6 Seiten.
- (2) Sanofi Aventis. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Multaq®). EMEA EPAR Produktinformation 2009; H-1043-PI(de):31 Seiten.
- (3) European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Multaq® - (INN: dronedarone) - Scientific Discussion. European Public Assessment Report 2009; H-1043-en6(EMA/H/C/001043):46 Seiten.
- (4) European Medicines Agency (EMA). Withdrawal Public Assessment Report Of The Marketing Authorisation Application for Multaq (Dronedarone). Withdrawal Public Assessment Report 2006;(EMA/CHMP/370798/2006):25 Seiten.
- (5) European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the withdrawal of the marketing application for Multaq (INN: dronedarone). EMA Q+A Document 2006;(EMA/389502/2006):1 Seiten.
- (6) Servier. Annex - Von den Mitgliedstaaten umzusetzende Bedingungen oder Einschränkungen bezüglich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels. EMA EPAR Annex 2009; H-1043-Annex(de):3 Seiten.
- (7) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. DIMDI online 2010; 10. Revision(German Modification).
- (8) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006; 48(4):854-906.
- (9) McNamara RL, Brass LM, Drozda JP, Jr., Go AS, Halperin JL, Kerr CR et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2004; 44(2):475-495.
- (10) Lafuente-Lafuente C, Mahe I, Extramiana F. Management of atrial fibrillation. BMJ 2010; 340(1):40-45.
- (11) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cardiac arrhythmias in coronary heart disease - a national clinical guideline. SIGN Guideline 2007; 94(ISBN 1 899893 69 5):46 Seiten.
- (12) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation - National clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians 2006; ISBN 1 86016 282 7:171 Seiten.
- (13) FDA. Food and Drug Administration. Webseite der FDA 2010.
- (14) Neurim Pharmaceuticals Ltd. Efficacy of prolonged-release melatonin versus placebo in a three-week treatment of diabetic patients suffering from insomnia. ISRCTN Studienregister online 2009; ISRCTN55944464(Zugang 17.05.2010, Stand 27.02.2009).

- (15) Alliance Pharmaceuticals Ltd. A double-blind placebo controlled crossover study to determine if 1.5 and 3.0 mg of APL510 can normalise sleep patterns in elderly subjects with difficulty in maintenance of sleep and/or initiating sleep onset. ISRCTN Studienregister online 2010; ISRCTN82088636(Zugang 17.05.2010, Stand 19.01.2010).
- (16) National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov. Studienregister online 2009.
- (17) National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. Literaturdatenbank online 2009.
- (18) Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A et al. Dronedaronone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357(10):987-999.
- (19) Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358(25):2678-2687.
- (20) Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. 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. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19(1):69-73.
- (21) Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(7):668-678.
- (22) Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003; 24(16):1481-1487.
- (23) Le Heuzey JY, DE Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedaronone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(6):597-605.
- (24) Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D et al. Dronedaronone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008; 156(3):527-529.

1.8 Abkürzungen

ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
ADONIS	American–Australian–African trial with DronedarONE In atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of Sinus rhythm
ANDROMEDA	ANtiarrhythmic trial with DRonedarone in Moderate to severe CHF Evaluating morbidity DecreAse
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)
DAFNE	Dronedarone Atrial FibrillatioN study after Electrical Cardioversion
DIONYSOS	Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation
EMA	European Medicines Agency (= Europäische Zulassungsbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report for authorised medicinal products for human use (= Bewertungsbericht der EMA)
ERATO	Efficacy and safety of dRonedArone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation
EURIDIS	EURopean trial In atrial fibrillation or flutter patients receiving Dronedarone for the maIntenance of Sinus rhythm
FDA	Food and Drug Administration (= US amerikanische Zulassungsbehörde)
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10 (= Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
mg	Milligramm
NDHP-CA	Calciumantagonisten vom Non-Dihydropyridin-Typ
NYHA	New York Heart Association
WPAR	Withdrawal Public Assessment Report (=Bewertungsbericht der EMA im Zuge einer Zulassungsantragsrücknahme)
US	United States of Amerika (= Vereinigte Staaten von Amerika)