Vorhofflimmern

PALLAS-Studie: Wann Dronedaron zum Risiko wird

Im Juli 2011 fand der Versuch, in der PALLAS-Studie mit Dronedaron erstmals ein Antiarrhythmikum als Therapieoption bei permanentem Vorhofflimmern zu etablieren, wegen klar erkennbarer Risiken dieser Therapie ein abruptes Ende. Jetzt liegen die finalen Ergebnisse vor.

— Die beim AHA-Kongress vorgestellten und zeitgleich publizierten Ergebnisse der PALLAS-Studie lehren: Patienten mit permanentem Vorhofflimmern und/oder Herzinsuffizienz sind wegen eines erhöhten Risikos für schwere kardiovaskuläre Komplikationen keine Kandidaten für eine antiarrhythmische Therapie mit Dronedaron.

Konträre Ergebnisse von ATHENA und PALLAS

Nach der vor zwei Jahren publizierten ATHENA-Studie, die für Dronedaron (Multaq®) eine signifikante Reduktion des Risikos für den primären Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Hospitalisierung oder Tod) bei Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern belegt, nahm die Folgestudie PALLAS einen gänzlich anderen Verlauf: Im Juli 2011 musste sie wegen einer Zunahme schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Dronedaron-Gruppe vorzeitig gestoppt werden.

In PALLAS ist der – offensichtlich zu ambitionierte – Versuch unternommen worden, mit Dronedaron erstmals ein Antiarrhythmikum als Therapieoption bei permanentem Vorhofflimmern zu etablieren.

Ende schon nach 3,5 Monaten

Positive Ergebnisse einer retrospektiven Subgruppenanalyse der ATHENA-Studie und die Hoffnung, dass Dronedaron etwa wegen seiner frequenz- und blutdrucksenkenden Wirkeigenschaften bei dieser Indikation von Vorteil sein könnte, bildeten die Rationale für PALLAS. Diese

Hoffnung musste schnell begraben werden: Bereits nach einer Verlaufszeit von nur 3,5 Monaten kam nach Aufnahme von 3236 Patienten – rund ein Drittel der geplanten Teilnehmerzahl – das vorzeitige Ende der Studie.

Der Grund: Während in dieser relativ kurzen Zeit unter Placebo 19 primäre Endpunktereignisse (systemische Embolien, Schlaganfall, Herzinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod) registriert wurden, waren es unter Dronedaron 43 Ereignisse und damit signifikant mehr (2,7 versus 1,2%). Eine Verdopplung der Ereignisrate unter Dronedaron ergab sich auch bei der kombinierten Analyse von kardiovaskulär bedingten Klinikeinweisungen und Todesfällen (127 versus 67 Ereignisse; 4,1 versus 7,8%).

Doppelt so viele Ereignisse unter Dronedaron

Rund doppelt so hoch war jeweils die Zahl der Todesfälle (25 versus 13) und Schlaganfälle (21 versus 10), wobei die meisten Todesfälle kardiovaskulär bedingt (21 versus 10) und davon wiederum die Mehrzahl arrhythmisch bedingt waren (13 versus 4).

Diese enttäuschenden Ergebnisse stehen in scharfem Kontrast zur ATHENA-Studie, in der Dronedaron die kardiovaskuläre Sterberate um 29% und die Rate der durch Arrhythmien verursachten Todesfälle um 45% reduzierte. Die Dronedaron-Behandlung war zudem mit einer Abnahme von Schlaganfällen assoziiert.

Wie ist die Diskrepanz beider Studien zu erklären? Connolly nannte v. a. zwei mögliche Gründe. Zum einen könnte die Selektion unterschiedlicher Typen von Vorhofflimmern – nicht permanent versus permanent – Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Anders als in ATHENA war die Rate der Patienten mit Konversion in Sinusrhythmus unter Dronedaron in PALLAS verschwindend gering.

Spielt auch Erhöhung der Digoxinspiegel eine Rolle?

Zum anderen sieht Connolly erhebliche Unterschiede im Profil beider Patientengruppen. Die für PALLAS rekrutierte Patienten waren im Schnitt älter und aufgrund eines hohen Anteils an vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit einem deutlich höheren Risiko belastet. So war etwa bei rund 70% aller Teilnehmer eine Herzinsuffizienz bekannt. Gerade bei ihnen scheint aber eine Therapie mit Dronedaron – wie schon in der ANDROMEDA-Studie beobachtet – nachteilig zu sein: Die Zahl der Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz war im Vergleich zu Placebo signifikant höher (43 versus 24 Ereignisse).

Als Teilerklärung für die Zunahme kardiovaskulärer Todesfälle bringen die Studienautoren auch eine mögliche Verstärkung toxischer Digitalis-Effekte ins Spiel. Knapp ein Drittel der Studienteilnehmer erhielt Digoxin, dessen Serumspiegel durch Dronedaron im Schnitt um 33% erhöht wurde.

PETER OVERBECK ■

■ AHA Jahrestagung, 12.–16.11.2011, Orlando, Florida. Stuart Connolly: N Engl J Med 2011,

AHA-Kongress-Dossier

Weitere Artikel vom Kongress der Jahrestagung der American Heart Association finden sie unter

► www.springermedizin.de/aha-2011

► Oder scannen Sie mit Ihrem Smartphone oder Tablet-PC den nebenstehenden QR-Code.