

Uued andmed viitavad liigsele agarusele dronedarooni kasutamisel kodade virvendusarütmia ravis

Alar Irs^{1,2}, Ott Laius¹, Maia Uusküla¹

Kodade virvendusarütmia farmakoteraapia ajalugu on hea näide sellest, kui oluline on eristada ravi näilist kasu ja tõestatud toimeid patsiendi jaoks oluliste tulemusnäitajate kaudu. Ravimid, mis on suurepärase elektrofüsioloogiliste omadustega või on lühiajalistes uuringutes näidanud siinusrütmi säilitavat toimet, ei pruugi vähendada kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust. Antiarütmikum dronedaroon (Multaq, sanofi aventis) sai Euroopa Liidu müügiloa 2009. aasta novembris (1). Juba järgmisel aastal soovitati nii Euroopa (2) kui ka Ameerika Ühendriikide (3) kodade virvendusarütmia ravijuhendites selle kasutamist arvukatel näidustustel. Juhendites juhiti küll tähelepanu kliinilistes uuringutes ilmnenud suremuse suurenemisele raske südamepuudulikkuse korral (4), ent jäeti samas kõrvale hulk asjaolusid, mis tõid kaasa mitmeid küsitavusi dronedarooni puudutavates soovitusetes:

- Tähelepanu pöörati üksnes potentsiaalselt kasulikele farmakoloogilistele erinevustele amiodarooniga võrreldes (ravim ei sisalda joodi, ladestub vähem kudedes ning on lühema poolväärtusajaga), kuid tähelepanuta jäeti elektrofüsioloogilist mõju ja negatiivset inotropset toimet

süvendada võivad erinevused ning ravimi võimalikud koostoimed.

- Lähtuti ravimi teoreetilistest eelistest, selmet kaaluda otsese, suremust ja kardiovaskulaarhaigestumust hindava elulähedase võrdlusuuringu vajalikkust pikka aega kasutusel olnud antiarütmikumidega (eelkõige amiodarooniga), mis olid suurtes kliinilistes uuringutes varieeruvad tulemusi näidanud.
- Eirati võrdleva kliinilise uuringu (5) tulemust, kus viidati, et dronedaroonil puudub veenev ohutuseelis amiodarooni ees, ega arvestatud dronedarooniuuringute piiratud jälgimisperiodi.
- Tähtsustati üle soodsa järeldusega metaanalüüsi (6, 7), mis kasutasid kaudset võrdlust platseeboga, teades samas, et teiste antiarütmikumide analüüsi kaasatud uuringud on tehtud oluliselt erineval patsiendirühmal ning praegu kasutatavatest erinevate annustega.
- Lepiti ainsa kliiniliste tulemusnäitajatega uuringuga (8, 9), nõudmata tulemuste reprodutseerimist teises sarnases katses. Käesoleva aasta septembris soovitas Euroopa Ravimiamet lisanud ohuandmete valguses dronedarooni kasutamist piirata (10) ning erialaühendused on sunnitud äsja antud ravisoovitused üle vaatama (11).

DRONEDAROONI FARMAKOLOOGIA

Dronedaroon blokeerib erinevaid transmembraanseid kaaliumi-, naat-

riumi- ja kaltsiumikanaleid ning sel on antiadrenergiline toime (s.t ravimil on Vaughan Williamsi klassifikatsiooni kõigi nelja klassi elektrofüsioloogilised toimed). Dronedarooni toime tugevuse profiil erinevate ionikanalite lõikes erineb amiodaroonist (12). Toime farmakodünaamiliseks väljenduseks on müokardi refraktaarsuse tõus, juhtekiiruse vähenemine, atrioventrikulaarsõlme juhtivuse aeglustumine, südamelihase kontraktiilsuse vähenemine, vererõhu vähene langus ning pärgarterite dilatatsioon. Esimesed kolm mõju annavad ainele antiarütmilise ja südame löögisagedust vähendava toime. Ravimitootja eesmärk oli replitseerida amiodarooni antiarütmiline toime, vältides samas selle toksilisi mõjusid (13). Keemiliselt on dronedaroon bensofuraani derivaat, mille struktuuri modifitseeriti poolväärtusaja lühendamiseks ja lipofiilsuse vähendamiseks ning mis ei sisalda erinevalt amiodaroonist joodi. Dronedarooni farmakokineetilised omadused, lähtudes ravimomaduste kokkuvõttest, on toodud tabelis 1.

DRONEDAROONI TOIME KLIINILISTES UURINGUTES

Dronedarooni toimet on võrreldud platseeboga hulgas kliinilistes uuringutes (8, 9, 14–16) ning amiodarooniga ühes kliinilises uuringus (5). DAFNE uuringuga (14) 270-l kestva virvendusarütmia patsiendil määrati dronedarooni optimaalseks annuseks 400 mg 2 korda päevas. EURIDIS ja ADONIS uuringutes

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Korrespondeeriv autor:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Märksõnad:
antiarütmikumid, dronedaroon, amiodaroon,
kodade virvendusarütmia, ravimiohutus

(15) juhuslikustati 1237 patsienti kodade virvendusarütmia episoodi järel kas katserühma (dronedaron 400 mg kaks korda päevas, n = 828) või võrdlusrühma (platseebo, n = 409). Ligikaudu pooltel patsientidest oli kaasuv hüpertensioon ning 40%-l orgaaniline südamekahjustus. NYHA III–IV klassi südamepuudulikkusega patsiente uuringusse ei võetud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg virvendusarütmia taastekkeni, dronedaronirühmas oli selle mediaan 116 päeva, platseeborühmas 53 päeva. 12 kuu möödudes oli siinusrütmiga 36% dronedaronirühma patsientidest ning 25% platseebot saanutest.

ATHENA uuringus (8, 9) hinnati dronedaroni toimet platseeboga võrreldes kliinilistele tulemusnäitajatele kodade virvendusarütmia või selle hiljutise episoodiga patsientidel, kellel oli veel vähemalt 1 kardiovaskulaarne riskitegur (sh kõrge vanus, hüpertensioon, diabeet, eelnev insult, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 0,40). Juhuslikustati 4628 patsienti, kelle jälgimisperioodi mediaan oli 22 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese kardiovaskulaarsel põhjusel hospitaliseerimiseni või surm. Enamusel patsientidest esines kaasvalt hüpertensioon (86%) ja orgaaniline südamekahjustus (60%). NYHA III klassi südamepuudulikkuse esinemine oli harv. Dronedaron vähendas südame-veresoonkonna haiguse tõttu hospitaliseerimise ja surma liittulemusnäitaja suhtelist riski 24% (riskisuhe (RR) 0,76; 95% usaldusvahemik (uv) 0,69–0,84), dronedaronirühmas esines esmane tulemusnäitaja 31,9%-l ja platseeborühmas 39,4%-l patsientidest. Peamiselt mõjutas ravi südame-veresoonkonna haiguse tõttu hospitaliseerimise sagedust (29,3% *versus* 36,9%), mõju suuremusele oli vähene (5,0% *versus* 6,0%).

6kuulises uuringus ERATO (16) juhuslikustati 174 patsienti sümptomaatilise püsiva kodade virvendusarütmia saama lisaks tavapärasele ravile dronedaroni 400 mg 2

Tabel 1. Dronedaroni farmakokineetilised omadused

Näitaja	Väärtus
Imendumine seedetraktist	70–94%
Süsteemne bioaadavus	15–20% (suureneb toiduga manustades 2–4 korda)
Aeg tasakaalukontsentratsiooni sabumiseni	4–8 päeva
Seotus valkudega	üle 98%
Jaotusruumala	1200–1400 liitrit
Metabolism	Peamiselt tsütokroom p450 isoensüümi CYP3A vahendusel
Eliminatsiooni poolväärtusaeg	25–30 tundi
Eliminatsioonitee	Eritub metaboliitidena, peamiselt rooja (84%) ning vähem uriiniga (6%)

korda päevas (n = 85) või platseebot (n = 89). Dronedaron langetas platseeboga võrreldes südame löögisagedust 14. päeval keskmiselt 8,8 löögi võrra minutis lähteväärtusega võrreldes. Patsientidel, kes said raviks ka beetablokaatorit, digoksiini või kaltsiumiantagonisti, oli löögisageduse keskmine aeglustumine 95% uv-ga vastavalt 14,9 lööki (–20 kuni –10); 11,5 lööki (–17 kuni –6,4) ja 5,05 lööki (–11 kuni 0,92) minutis.

Uuringus DIONYSOS (5) juhuslikustati 504 patsienti, kes ei olnud saanud raviks amiodaroni, kellel oli virvendusarütmia kestnud vähemalt 72 tundi ja kellele oli kardioversiooni või siinusrütmi iseenesliku taastumise järel näidustatud antiarütmiline ravi, saama kas dronedaroni (400 mg kaks korda päevas, n = 249) või amiodaroni (600 mg päevas 28 päeva, seejärel 200 mg päevas, n = 255) 6 kuu vältel. Esmane tulemusnäitaja (kodade virvendusarütmia taasteke või ravi katkestamine talumatuse või toime puudumise tõttu) sagedus oli dronedaronirühmas 75% ja amiodaronirühmas 59% (RR 1,59; p < 0,0001). Virvendusarütmia tekkis sagedamini dronedaronirühmas, vastavalt 63,5%-l ja 42%-l. Esmane ohutustulemusnäitaja (kilpnäärme, maksa, kopsu, närvisüsteemi, naha, silma või seedetrakti kõrvaltoime või mis tahes kõrvalnähu tõttu ravi katkestamine) esinemissagedus oli dronedaronirühmas väiksem, ent erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Dronedaroniga oli vähem kilpnäärme ja närvisüsteemi häireid,

samuti oli harvem ravi enneaegne katkestamine. Dronedaronirühmas oli rohkem seedetrakti kõrvalnähte.

Uuringusse ANDROMEDA (4) kaasati 627 vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsienti, kes hospitaliseeriti südamepuudulikkuse tõttu. Esmane liittulemusnäitaja hõlmas südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimist ja surma. Uuring lõpetati enneaegu seoses suuremuse suurenemisega dronedaronirühmas (8% *versus* 4%; RR 2,13; 95% uv 1,07–4,25). Suuremuse suurenemine oli ennekõike seotud südamepuudulikkuse süvenemisega.

KAUDED VÕRDLUSED

Et dronedaroni ei ole võrreldud kliinilistes uuringutes teiste antiarütmikumidega peale amiodaroni ning uuring DIONYSOS oli liiga lühike ja liiga väikese võimsusega, et hinnata toimet kliinilistele tulemusnäitajatele nagu haigestumus ja suremus, on ravimit püütud kliinilisse konteksti paigutada kaudsete võrdluste teel. Kaudsed võrdlused (6, 7, 17) viitasid, et dronedaron on teistest antiarütmikumidest vähem tõhus siinusrütmi säilitamisel. Erinevalt teistest antiarütmikumidest, mis olid arütmogeensed (v.a amiodaron) ning näisid suremust pigem suurendavat (sotalool statistiliselt olulisel määral), vähendas dronedaron nende analüüside alusel veidi suremust ning insuldiriski. Samuti tundus dronedaron olevat teistest paremini talutav.

Tuleb arvestada, et uuringud on tehtud erineva standardravi foonil,

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

eri ajal ning on kaasanud erinevaid patsiente. Amiodarooni puhul tuleb eriti silmas pidada, et ravimi tänapäevane tavaline annus on väiksem kui varem. Kaudsete võrdluste tulemused muutuvad ilmselt oluliselt, kui analüüsi kaasata uuringu PALLAS hiljuti teatavaks saanud tulemused (10, 18), mis viitavad insuldi ja surma sagenemisele dronedarooni kasutataval permanentse virvendusarütmia patsientidel (vt tabel 2).

KÕRVALTOIMED

Dronedaroon oli lühiajalistes kliinilistes uuringutes suhteliselt hästi talutav. Ravimi pikaajalise kasutamise ohud on vähem teada. Ülalviidatud platseebovõrdlusega uuringuis osales kokku üle 6000 patsiendi, kellest üle 3000 sai dronedarooni 400 mg 2 korda päevas. Ravi kestus uuringuis oli keskmiselt 13 kuud. Ravimiomaduste kokkuvõtte (1) andmeil katkestas kõrvaltoime tõttu ravi 11,8% dronedarooniga ravitud ja 7,7% platseebot saanud patsientidest.

Kõige sagedasemaks ravi katkestamise põhjuseks dronedarooni puhul olid **seedetraktihäired** (3,2% versus 1,8% platseeborühmas), kõige sagedamini diarröa, iiveldus ja oksendamine, kurnatus ja asteenia. Esines ka nahalööbeid ja bradükardiat ning EKG Q–T aja pikenemist, ent ravimist põhjustatud ohtlik ventrikulaarne rütmihäire oli harv.

Pärast müügiloa saamist on dronedarooni kasutajail leitud **hepatotsellulaarset kahjustust** (19), sh 2 siirdamist nõudva ägeda eluohtliku maksapuudulikkuse juhtu, millest hilisem tekkis alles 6 kuud pärast ravi alustamist. Ravimi ohutuse tagamiseks tuleb teha maksafunktsiooni peegeldavad uuringud enne ravi alustamist ning edaspidi perioodiliselt.

Dronedaroonravi alustamise järel on täheldatud **vereplasma kreatiniinisalduse** vähest suurenemist, mis ilmneb kohe pärast ravi alustamist ja saavutab platoo 7 päeva pärast. Oletatav mehhanism on seotud nefroni tubulaarse orgaaniliste kat-

ioonide transportija pärssimisega, mis ei ole siiski ohtlik.

Dronedaroon on **südamepuudulikkuse** puhul vastunäidustatud, sest kahe kliinilise uuringu (4, 10, 18) tulemused viitavad südamepuudulikkuse süvenemisele ning suremuse suurenemisele neil patsientidel. Enne ravi alustamist tuleb patsiente hoolikalt hinnata, teavitada neid südamepuudulikkuse tunnustest ning soovitada nende tekkides kohe arsti poole pöörduda. Südamepuudulikkuse või vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni häire tekkel tuleb ravi dronedarooniga lõpetada. Uuringu ANDROMEDA tulemusi on refereeritud ülalpool. Pärast ravimi kasutuselevõttu on maailmas teatatud 257-st südamepuudulikkuse tekke või süvenemisega seotud kõrvaltoimest (20).

Uuringus PALLAS hinnati dronedarooni mõju kliinilistele tulemusnäitajatele permanentse kodade virvendusarütmia patsientidel, kellel esines lisaks veel kardiovaskulaarseid riskitegureid (s.t patsiendid, kes on väljaspool ravimi kinnitatud näidustust). Uuring lõpetati enneaegu, kui 3149 juhuslikustatud patsiendi (1572 dronedarooni- ja 1577 platseeborühmas) ravitulemuste analüüsil ilmnis kardiovaskulaarsete tüsistuste sagenemine dronedarooni toimel. Uuringu esialgsed tulemused (18) on toodud tabelis 3.

Tabel 2. Dronedarooni ja platseebot saanud patsientide suremus kliinilistes uuringutes (autorite metaanalüüs)

Kliiniline uuring	Dronedaroon		Platseebo		Šansisuhe (95% usaldusvahemik)
	Surma-juhtumid	Patsientide arv	Surma-juhtumid	Patsientide arv	
ATHENA	116	2301	139	2327	0,84 (0,64–1,09)
DAFNE	0	54	0	48	–
EURIDIS/ADONIS	8	828	3	409	1,32 (0,31–7,77)
ERATO	1	85	0	89	3,18 (0,03–∞)
	Metaanalüüs ilma uuringu PALLAS andmeteta				0,86 (0,67–1,10)
PALLAS	16	1572	7	1577	2,31 (0,89–6,65)
	Metaanalüüs koos uuringu PALLAS andmetega				1,25 (0,66–2,36)

Tabel 3. Permanentse virvendusarütmia patsientidel tehtud uuringu PALLAS esialgsed tulemused (18)

	Dronedaroon n = 1572 n (%)	Platseebo n = 1577 n (%)	Riski- suhe	Olulise tõenäosus (p)
Esmane liittulemusnäitaja (surm südame-veresoonkonnahaiguse tõttu, müokardiinfarkt, insult, trombemboolia)	32 (2)	14 (0,9)	2,3	0,009
Surm või erakorraline hospitaliseerimine südame-veresoonkonnahaiguse tõttu	118 (7,5)	81 (5,1)	1,5	0,006
Surm	16 (1)	7 (0,4)	2,3	0,065
Müokardiinfarkt	3 (0,2)	3 (0,2)	1,0	1
Insult	17 (1,1)	7 (0,4)	2,4	0,047
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	34 (2,2)	15 (1)	2,3	0,008

KOOSTOIMED TEISTE RAVIMITEGA

Dronedaroon metaboliseerub organismis, peamiselt tsütokroom p450 isoensüüm CYP 3A4 vahendusel. Ravim on CYP 3A4 mõõdukas inhibiitor, CYP 2D6 nõrk inhibiitor ja P-glükoproteiinide (P-gp) tugev inhibiitor. Seetõttu on tõenäoline, et dronedaroonil on koostoimed ravimitega, mis on CYP 3A4 indutseerijad ja inhibiitorid, ning ravimitega, mis on P-glükoproteiinide, CYP 3A4 ja CYP 2D6 substraadiks. Kasutamine koos **CYP 3A4 tugevate inhibiitoritega** (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, telitromüt-

siin, klaritromütsiin, nefasodoon ja ritonaviiir) on vastunäidustatud, sest need suurendavad oluliselt dronedarooni plasmakontsentratsiooni (ketokonasooli korduv manustamine annuses 200 mg põhjustas dronedarooni biosaadavuse 17kordse tõusu). Ka CYP 3A4 nõrkade inhibiitorite (nt erütromütsiin) kasutamisel suureneb dronedarooni biosaadavus.

Farmakodünaamilise koostoime võimaluse tõttu ei tohi koos dronedarooniga kasutada ravimeid, mis võivad esile kutsuda polümorfset ventrikulaarset tahhükardiat (*torsades de pointes*) (nt fenotiasiidid, tsisapriid, bepridiil, tritsükliinid, terfenadiin, erütromütsiin, I ja III klassi antiarütmikumid). Farmakodünaamilised koostoimed on võimalikud ka beetablokaatorite ja kaltsiumiantagonistidega.

Samal ajal dronedarooniga ei soovitata manustada rifampitsiini ja teisi CYP 3A4 tugevaid indutseerijaid (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna ürt), sest need vähendavad dronedarooni biosaadavust.

Dronedaroon võib suurendada statiinide biosaadavust ning see suurendab müopaatia tekkeriski. Kombineeritud ravi vajaduse korral tuleb kaaluda statiinide väiksemat algannust ja säilitusannust ning patsiente peab jälgima lihastoksilisuse nähtude suhtes.

Beetablokaatorite (metaboliseeruvad isoensüüm CYP 2D6 vahendusel) biosaadavus võib dronedarooni toimele kasvada ning see suurendab bradükardia tekkeriski.

Digoksiini biosaadavus suureneb dronedarooni toimele 2,5 korda P-gp pärssimise tõttu, kuigi võimalik on ka farmakodünaamiline interaktsioon. Kliinilistes uuringutes, kus dronedarooni manustati koos digitaalsega, täheldati digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja toksilisusele viitavaid seedetraktihäireid. Seetõttu peab digoksiini annust poole võrra vähendama ning patsiendi digoksiinitaset, EKGd ja kliinilist seisundit tuleb hoolikalt jälgida.

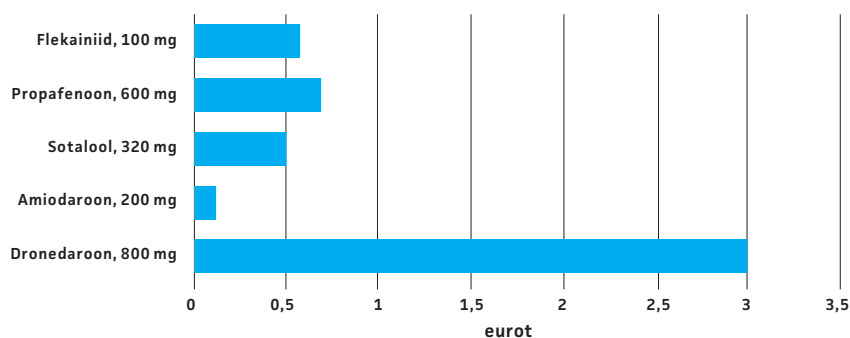
Suukaudseid antikoagulantere võtvatel patsientidel täheldati kliiniliselt olulist protrombiini rahvusvahelise standardsuhte INRi kasvu (≥ 5) tavaliselt 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist dronedarooniga. Seetõttu tuleb K-vitamiini antagonistidega ravitavatel patsientidel pärast ravi alustamist dronedarooniga hoolikalt jälgida INRi.

KOKKUVÕTE

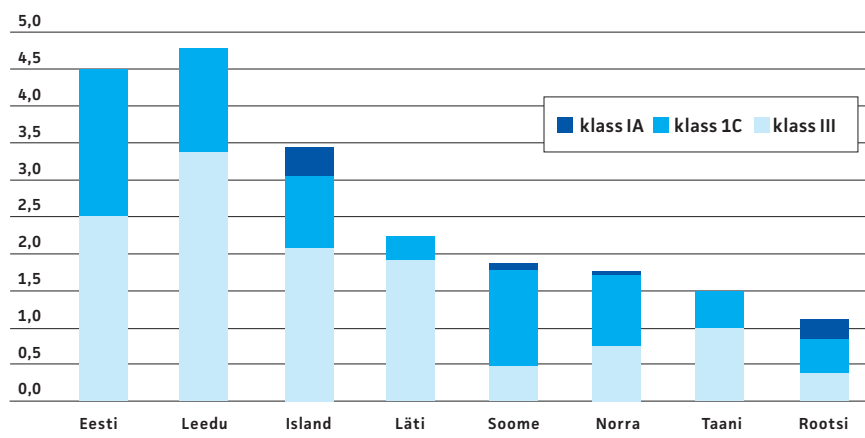
- Dronedaroon on uus antiarütmikum, mis on näidustatud siinusrütmi säilitamiseks kodade virvendusarütmia patsientidel pärast edukat kardioversiooni. Dronedaroon on siinusrütmi säilitamisel amiodaroonist vähem tõhus, otsesed võrdlusuuringud teiste antiarütmikumidega puuduvad.
- Dronedarooni olulised kõrvaltoimed on seedetraktihäired (diarröa, iiveldus, oksendamine),

kurnatus, bradükardia, maksa-kahjustus ja lööbed.

- Dronedaroonil on olulised farmakokineetilised koostoimed CYP 3A4 inhibiitoritega ja farmakodünaamilised koostoimed südame erutusjuhtivust mõjutavate ravimitega. Kombineerimine digoksiini, beetablokaatorite, statiinide ja antikoagulantidega vajab ettevaatust.
- Dronedarooni ei tohi kasutada südamepuudulikkusega või püsiva kodade virvendusarütmia patsientidel, sest see suurendab nende patsientide suremust.
- Dronedaroon ei ole amiodaroonist ohutum ning nende ravimite farmakodünaamikas, farmakokineetikas ja kliinilises toimes on olulised erinevused.
- Dronedaroon on oluliselt kallim kui mitmed teised kodade virvendusarütmia puhul kasutatavad ravimid (vt joonis 1).



Joonis 1. Mõnede siinusrütmi säilitamiseks kasutatavate ravimite ravipäeva hinnad.



Joonis 2. IA, IC ja III klassi antiarütmikumide kasutamine Eestis ja lähiriikides 2010. aastal (määratud päevadooside arv (DDD) 1000 inimese kohta päevas). Lisaks kasutatakse Balti riikides etatsiini, mis puuduva määratud päevadoosi tõttu ravimikasutamise riiklikus statistikas ei kajastu.

- Olemasolevad andmed viitavad, et ravimi optimaalne roll võib olla siinsürrütmi säilitamine kilpnäärme talitlushäirega patsientidel (amiodaroon on vastunäidustatud), kellel ei ole südamepuudulikkust.
- Otsustades uue ravimi kohta üle kliinilises praktikas tuleb lisaks kliinilistest uuringutest saadud teabele võtta arvesse ka seda, millised on lüngad teadmistes uue ravimi toime ja ohutuse kohta: tavaliselt ei ole teada toime ja ohutus kaasuvate haigustega ning eakatel patsientidel, pikaajalisel kasutamisel, kasutamisel tavalise kliinilise praktika moodsusega jälgimise foonil ning võrreldes juba olemasolevate ravimitega.
- Eestis kasutatakse oluliselt enam antiarütmikumide kui naaberriikides (vt joonis 2). Kodade virvendusarütmia ravi üle otsustades tuleks meeles pidada, et antiarütmikumid on ise arütmogeensed ning enamiku antiarütmikumide puhul ei ole selge, kas nad vähendavad haigestumust ja suremust südame-veresoonkonnahaigustesse, pigem on viiteid vastupidisele. Tuleks põhjalikult kaaluda invasiivse mittefarmakoloogilise ravi näidustatust ning võimalust piirduda südamesagedust reguleeriva ja antikoagulantraviga.

SUMMARY

Unnecessary haste in introducing dronedarone into widespread use – new safety information

Alar Irs^{1,2}, Ott Laius¹, Maia Uusküla¹

Dronedarone is a class III antiarrhythmic agent structurally related

¹ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia
² Division of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

Keywords:
antiarrhythmic agents, dronedarone, amiodarone, atrial fibrillation, drug safety

to amiodarone but devoid of iodine. It was hoped to be a safer alternative to current agents in the treatment of atrial fibrillation. It was authorised in the EU in 2009 and already in 2010 it was granted a prominent position in the European atrial fibrillation management guidelines.

Dronedarone has proven efficacy compared to placebo in maintaining sinus rhythm and in reducing a composite of mortality and hospitalisation for cardiovascular causes, mainly driven by its effect on the latter. It has been shown to be less efficacious in maintaining sinus rhythm than amiodarone; however, it has a different safety profile, most remarkably through being free of the thyroid effects of its predecessor.

Nevertheless, the tolerability of dronedarone is weakened by gastrointestinal adverse reactions and it cannot be used in heart failure patients due to increased mortality in this patient group. Post-marketing safety reports have pointed to liver toxicity appearing as late as 6 months from the start of treatment and being severe enough to necessitate liver transplantation in rare cases. Pulmonary adverse reactions have been reported as well.

In the light of these new data, dronedarone should only be prescribed by specialists to patients with atrial fibrillation for maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion. Due to an increased risk of liver, lung and cardiovascular adverse events, dronedarone should only be prescribed after alternative treatment options have been considered. Moreover, patients should have their lung and liver function as well as their heart rhythm regularly monitored.

KIRJANDUS

1. Multaq, dronedarone. Authorisation details. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human_med_001207.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabed=true.
2. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial

fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369.

3. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm* 2011;8:157.
4. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–87.
5. 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 dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:606–7.
6. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089–95.
7. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329–45.
8. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–78.
9. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in 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. *Circulation*, 2009;120:1174–80.
10. European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/09/WC500112800.pdf.
11. ESC comments EMA statement on dronedarone. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-11/Pages/ESC-comments-EMA-dronedarone-statement.aspx>.
12. Hoy SM, Keam SJ. Dronedarone. *Drugs* 2009;69:1647.
13. Sanofi Aventis. Multaq (dronedarone), briefing document. Advisory Committee Meeting of the US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM134981.pdf>.
14. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJGM, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481–7.
15. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–99.
16. Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. 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. *Am Heart J* 2008;156:527.e1–9.
17. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub2.
18. FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>
19. FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm240011.htm>
20. Dronedarone: risk of cardiac failure and risk of hepatotoxicity. *Drug Safety Update* 2011;4(7):A1.