

## **Dronedaron** **- Riktlinjer för sjukvårdspersonal**

### **Behovet av nya läkemedel**

Förmaksflimmer (FF) är den vanligaste ihållande formen av arytm. Aktuella behandlingsstrategier är indelade i rytm- eller pulskontroll. Intuitivt bör rytmkontroll vara den överlägsna strategin. Den bevarar den fysiologiska funktionen och minskar risken för att en blodpropp bildas i förmaken och därmed risken för stroke. Kliniska studier har dock inte visat att de positiva effekter av rytmkontroll som tillgängliga antiarytmiska läkemedel som t.ex. Sotalol, och Amiodaron ger, överväger de oönskade effekterna. De oönskade effekterna kan potentiellt motverka eventuella fördelar med sinusrytmkontroll. Vi behöver därför läkemedel med bättre riskprofil.

### **Vad är Dronedaron?**

Dronedaron är ett nytt läkemedel som liknar Amiodaron i sin sammansättning. Kemiska modifieringar har förkortat halveringstiden och således minskas risken för sköldkörtelsskador (på grund av avsaknad av jod). Läkemedlets huvudsakliga verkningsmekanism, liksom för Amiodaron och Sotalol, uppnås genom att hämma kaliumkanaler göra hjärtceller mindre hetsiga och därmed minska risken för FF.

### **Vilka är de relativa fördelarna och nackdelarna med Dronedaron?**

Dronedaron har visat sig vara effektivt för minskat återfall av FF hos patienter med paroxysmal och ihållande FF. Användningen av Dronedaron minskar sannolikheten för AF med ca 25 % jämfört med placebo. Det har också visat sig minska den ventrikulära svarsfrekvensen med över 10 slag per minut i vila och nästan 25 slag per minut under träning hos patienter

med mer ihållande mönster av FF. Viktigt är att det är det enda antiarytmiska läkemedel som visat sig förbättra resultatet hos patienter med förmaksflimmer. Specifikt i ATHENA-studien minskade Dronedaron den sammanlagda risken för kardiovaskulär sjukhusvistelse eller alla dödsorsaker med 24 % hos patienter med anamnes på FF eller förmaksfladder.

Läkemedlet är vältolererat och verkar inte ha negativa effekter jämfört med placebo. Som väntat, och till skillnad från Amiodaron, ökar det inte sköldkörtel- eller pulmonell toxicitet. I en nyligen genomförd undersökning var Dronedaron mindre effektivt än Amiodaron vad gäller att förhindra FF-återfall, men har betydligt färre biverkningar.

### **Vilka patienter med förmaksflimmer kan ordinerar Dronedaron?**

Dronedaron kan användas för att förhindra FF-återfall hos patienter med symptomatisk paroxysmal eller ihållande FF.

### **Vilka patienter med förmaksflimmer ska inte ordinerar Dronedaron?**

Innan ytterligare information finns tillgänglig bör Dronedaron inte ordinerar till patienter med betydande hjärtsvikt. Andromeda-studien som inkluderade patienter med svåra symptom av hjärtsvikt (men inte nödvändigtvis FF) avslutades i förtid på grund av ökad dödlighet i dronedaronedelen. Eftersom Dronedaron huvudsakligen tas upp i levern, bör det undvikas hos patienter med signifikant leversjukdom Vilka är bieffekterna och hur kan de hanteras?

Dronedaron tolereras i allmänhet väl utan någon ökning av allvarliga biverkningar jämfört med

placebo. Vanliga biverkningar är diarré, magbesvär, illamående och kräkningar. Det finns en ökad förekomst av hudutslag, bradykardi och förlängt QT-intervall på EKG, även om den senare är sällsynt. De flesta biverkningar försvinner inom de första två veckorna med läkemedlet, men hos en del av patienterna avbryts behandlingen med Dronedaron på grund av intolerans.

### Metabolism och läkemedelsinteraktioner?

Dronedaron bör tas i samband med måltider och administreras i en dos på 400 mg två gånger dagligen. Det har en halveringstid på cirka 30 timmar, metaboliseras av cytokromet CYP3A4 och själv är en måttlig hämmare av enzymet.

Således kommer potenta hämmare av CYP3A4 såsom ketokonazol, makrolidantibiotika, cyklosporin och proteashämmare att öka plasmakoncentrationen av Dronedaron. Å andra sidan kan Dronedaron höja blodkoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4, såsom verapamil och simvastatin. Det kan också öka koncentrationer av digoxin. I större kliniska studierna, tilläts dock de vanliga hjärtmedicinerna och det här ökade inte de negativa effekterna. Dronedaron ska inte tas tillsammans med grapefruktjuice eller vissa växtbaserade produkter såsom johannesört. Dronedaron kan öka serumkreatinin genom att sänka den renala tubulära utsöndringen utan att påverka njurfunktionen.

För närvarande finns det inte tillräckligt säkra bevis för att kunna använda läkemedlet under graviditet eller amning.

Patienter bör uppmanas att konsultera sin läkare om de utvecklar symtom på förvärrad hjärtsvikt.

### Slutsatser

Dronedaron är ett mycket efterlängtat läkemedel. Det har fördelen av att ha färre och i allmänhet mindre allvarliga biverkningar än Amiodaron, men är bevisligen inte lika effektivt. En försiktigt introduktion i klinisk praxis välkomnas, men kräver visserligen att andra läkemedel bibehåller viktiga roller. Eftersom alternativen för FF-hanteringens fortsätter att öka, uppstår ett mer akut behov av sakkunniga specialistråd för att hjälpa patienter att göra välgrundade beslut.

Författare: Dr Cheewan Lee,  
specialicerad sjukhusläkare i hjärtelektrofysiologi  
Dr Andrew Grace, konsulterande kardiolog  
Författare: Dr Thomas Fåhraeus, elektrofysiologi  
Med hjälp av: Dr Matthew Fay, allmänläkare  
Mrs Jayne Mudd, specialiserad arytmsköterska