

Korta Läke­medelsnyheter Hjärta-kärl

Läke­medelsspecialist: Nima Salari

Behandling med Multaq vid permanent förmaksflimmer visade sig vara skadlig

En studie med det rytmreglerande preparatet dronedaron (Multaq) hos högriskpatienter med permanent förmaksflimmer fick hastigt avbrytas redan efter 4 månader p.g.a. signifikant ökad risk för allvarliga hjärt-kärlhändelser hos de dronedaronbehandlade patienterna.

Det rytmreglerande medlet dronedaron har i en tidigare studie, *ATHENA*, hos patienter med paroxysmalt eller persisterande förmaksflimmer visats sig ha gynnsamma kardiovaskulära effekter. En annan studie, *ANDROMEDA*, hos patienter med svår hjärtsvikt (varav 38% med förmaksflimmer) fick avbrytas redan efter 2 månader p.g.a. signifikant ökad mortalitet i dronedaronerimen.

Frågan om huruvida dronedaron kan påverka prognosen vid permanent förmaksflimmer var föremål för den numera avbrutna *PALLAS*-studien. Studien hann randomisera 3 236 patienter innan den, efter knappt 4 månaders uppföljning, fick avbrytas p.g.a. ökad risk för hjärt-kärlhändelser i dronedarongruppen. De randomiserade patienterna skulle vara minst 65 år gamla och förutom permanent förmaksflimmer skulle ha minst en annan riskfaktor såsom hjärtsvikt, tidigare hjärtinfarkt eller stroke. Över hälften av patienterna hade hjärtsvikt NYHA II-III. 88% av patienterna stod på frekvensreglerande läke­medel varav cirka 30% på digoxin och 84% behandlades med Waran. Patienterna var i snitt 75 år gamla, 64% var män och hjärtfrekvensen låg på 77 slag/min vid start. Studiens primära effektmått var risken för hjärt-kärldöd, hjärtinfarkt, stroke och systemisk embolism.

Behandling med dronedaron resulterade i 8 slag/min lägre hjärtfrekvens jämfört med placebo. QT-intervallet, som låg på 426 m.s. vid start, ökade med 8 m.s. i dronedarongruppen och med 2 m.s. i placebogruppen. Händelser i studiens primära endpoint förekom hos 43 patienter i dronedarongruppen mot 19 i placebogruppen vilket motsvarade en relativ risk på 2,29 (signifikant riskökning). Signifikanta riskökningar noterades avseende hjärt-kärldöd, stroke, totalmortalitet, rytmrelaterad död, hospitalisering för hjärtsvikt och hospitalisering för alla kardiovaskulära orsaker.

Mekanismen för den ökade risken i *PALLAS*-studien är inte helt klar. Forskarna bakom studien spekulerar bland annat i interaktion mellan dronedaron och digoxin som en möjlig orsak. Halterna av digoxin hos de dronedaronbehandlade patienterna hade ökat med cirka 33% vid mätning 7 dagar efter påbörjad behandling. Andra forskare tror dock inte på att denna skillnad i serum-digoxinhalter ensamt kan förklara den markanta riskökningen i studien. Förutom skillnad i typ av förmaksflimmer hade patienterna i *PALLAS* en generellt högre kardiovaskulär riskprofil än deltagarna i *ATHENA*-studien.

Utifrån resultaten av de hittills gjorda studierna med dronedaron bör denna undvikas hos patienter med permanent förmaksflimmer samt övriga flimmerpatienter med hög kardiovaskulär risk, särskilt vid hjärtsvikt av alla svårighetsgrader. Regelbunden översyn av behandling med dronedaron rekommenderas. Vid progress av sjukdomen samt eventuell utveckling av hjärtsvikt bör en utsättning

av preparatet ske, enligt forskarna. (Presenterad under American Heart Association 2011 Scientific Sessions i Orlando och publicerad i NEJM on-line)