

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Dofetilid bei Vorhofflimmern bzw. -flattern

Das Auftreten von Vorhofflimmern oder -flattern ist bei Herzinsuffizienz und nach Myokardinfarkt prognostisch ungünstig. Die antiarrhythmische Therapie ist bei diesen Patienten problematisch (s.a. 1). Neben Beta-Blockern und Digitalis kann aus heutiger Sicht nur Amiodaron sicher verabreicht werden.

Dofetilid ist ein neueres Klasse-III-Antiarrhythmikum (wie Amiodaron oder Sotalol), das durch seine Wirkung auf die Kaliumkanäle die Refraktärzeit verlängert und nicht in die Sinusknoten- oder Überleitungsfunktionen eingreift (s.a. 2). Außerdem gilt es als hämodynamisch neutral und hat, z.B. im Vergleich mit Amiodaron und soweit bisher bekannt, weniger extrakardiale unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In mehreren kleineren Studien konnte gezeigt werden, daß Dofetilid Vorhofflimmern in Sinusrhythmus konvertieren und den Sinusrhythmus erhalten kann. Daß es auch bei Patienten mit erheblicher organischer Herzerkrankung eingesetzt werden kann, hat die dänische DIAMOND-Studiengruppe gezeigt. In zwei parallelen Studien wurden multizentrisch 1518 Patienten mit manifester Herzinsuffizienz (DIAMOND-CHF; 3) und 1510 Patienten mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion nach Myokardinfarkt (DIAMOND-MI; 4) prospektiv und plazebokontrolliert mit Dofetilid behandelt. Beide Studien ergaben, daß bei den gewählten Risikopatienten mit Dofetilid im Vergleich zu Plazebo häufiger ein Sinusrhythmus gehalten werden konnte, bzw. bei bereits bestehendem Vorhofflimmern oder -flattern (12% bzw. 8% der Patienten) häufiger wieder ein stabiler Sinusrhythmus hergestellt werden konnte. In keiner der beiden Studien senkte der rhythmusstabilisierende Effekt von Dofetilid jedoch die Sterblichkeit gegenüber Plazebo (30% in DIAMOND-MI und 40% in DIAMOND-CHF bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten). Der wichtigste faßbare klinische Nutzen der Rhythmusstabilisierung waren seltenere Krankenhausaufnahmen. Diesem Nutzen standen jedoch lebensbedrohliche Torsade-de-pointes-Tachykardien gegenüber mit einer Häufigkeit von 3-3,3%. Dofetilid scheint also hinsichtlich proarrhythmischer Effekte etwas gefährlicher zu sein als Beta-Blocker (ausschließlich Sotalol) und Amiodaron (um 2% Torsade de pointes).

In einer Posthoc-Analyse der DIAMOND-Daten (5) hatten die Autoren (und Pfizer) die Hoffnung, wenigstens bei einer kleinen Untergruppe von Patienten, nämlich denjenigen, die zu Beginn der Studien bereits Vorhofflimmern oder -flattern hatten (ca. 500 Patienten), eine Verbesserung der Prognose durch Dofetilid finden zu können. 90% dieser Patienten waren zu Studienbeginn mit einem Digitalis-Präparat und erstaunlich wenige (12%) mit einem Beta-Blocker behandelt. Es finden sich in den Publikationen leider keine Angaben, inwieweit diese Nicht-Studienmedikation verändert wurde. Bei 4 Patienten traten unter Dofetilid Torsade-de-pointes-Tachykardien auf (1,6%), die in keinem Fall tödlich verliefen. Die Arrhythmie wurde bei 2 Patienten am 2. Therapietag, bei jeweils einem Patienten an Tag 8 bzw. Tag 13 registriert.

Nach einem Monat waren 12% in der Dofetilid- und 2% in der Plazebo-Gruppe in den Sinusrhythmus konvertiert. Weitere 15% im Dofetilid-Arm und 20% im Plazebo-Arm wurden erfolgreich elektrisch in den Sinusrhythmus kardiovertiert (die Entscheidung zur Elektrokonversion lag beim behandelnden Arzt und den Patienten). Im Studienverlauf kam es zu weiteren Spontankonversionen, so daß schließlich 59% im Dofetilid-Arm und 34% im Plazebo-Arm einen Sinusrhythmus hatten. Von diesen konvertierten Patienten blieben dann unter Dofetilid 79% und unter Plazebo 42% ein Jahr lang im Sinusrhythmus. Dies sind beides vergleichsweise sehr hohe Werte. Als unabhängige Prädiktoren für die Wiederherstellung eines Sinusrhythmus wurde neben der Gabe von Dofetilid eine geringer ausgeprägte linksventrikuläre Insuffizienz und eine hohe Herzfrequenz zu Beginn errechnet. Die Patienten, die wieder in den Sinusrhythmus gerieten, hatten eine bessere Prognose (RR: 0,4). Dies galt aber für beide Behandlungsarme, war also unabhängig von der medikamentösen Intervention mit Dofetilid.

Fazit: Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Dofetilid erwies sich in diesen Studien bei herzinsuffizienten Patienten als ein effektives Pharmakon zur Rhythmusstabilisierung. Unter der Therapie mit Dofetilid waren weniger Krankenhausaufnahmen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz erforderlich. Die Sterblichkeit wurde jedoch nicht gesenkt. Die Häufigkeit proarrhythmischer Effekte liegt bei 3% und ist damit höher als beim etablierten Amiodaron. Dofetilid hat jedoch weniger extrakardiale UAW als Amiodaron. Allerdings wurde Dofetilid gegen Plazebo und nicht gegen Amiodaron getestet, und in der Plazebo-Gruppe waren offensichtlich nur wenige Patienten nach den Leitlinien mit Beta-Blockern und/oder Digitalis behandelt. Dies ist ein Defizit im Studiendesign, das möglicherweise Dofetilid (gewollt?) günstiger aussehen läßt. Ob Dofetilid bei schwer herzkranken Patienten mit Vorhofflimmern bzw. -flattern eine sichere Alternative zum Amiodaron darstellt, müssen daher prospektive vergleichende Studien zeigen.

Literatur

1. [AMB 2000, 34, 89.](#)
2. [AMB 2001, 35, 60.](#)
3. Torp-Pedersen, C., et al. (DIAMOND-CHF = **D**anish **I**nvestigations of **A**rrhythmia and **M**ortality **ON** **D**ofetilide in **C**ongestive **H**eart **F**ailure): N. Engl. J. Med. [XAMB 2001, 35, 60.](#)
4. Køber, L., et al. (DIAMOND-MI = **D**anish **I**nvestigations of **A**rrhythmia and **M**ortality **ON** **D**ofetilide – **M**yocardial **I**nfarction): Lancet, [2000, 356, 2052.](#)
5. Pedersen, O.D., et al.: Circulation [2001, 104, 292.](#)