



## Dronedaron

Dronedaron darf nur bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF) eingesetzt werden, um nach einer erfolgreichen Kardioversion den Sinusrhythmus zu erhalten. Dronedaron ist hinsichtlich der antiarrhythmischen Wirkung Amiodaron unterlegen und darf im Gegensatz zu Amiodaron nicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewandt werden. Bei Patienten mit permanentem VHF mit einer Dauer des VHF  $\geq 6$  Monate (oder unbekannter Dauer) ist Dronedaron kontraindiziert. Seit der Zulassung von Dronedaron wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen wie Lebersversagen und interstitielle Lungenerkrankungen (Pneumonitis und Lungenfibrose) sowie über schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, systemische arterielle Embolie, Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) berichtet. Die Hinweise des Herstellers zur Einschränkung der Anwendung von Dronedaron sind deshalb genau zu beachten (Rote-Hand-Briefe). Bei Versagen der „First-Line“-Therapie eines nicht-permanenten VHF ist die Indikation für eine Verordnung des teuren Dronedaron alternativ zu Amiodaron trotz fehlender Thyreotoxizität und besserer Steuerbarkeit (Halbwertszeit von 25–30 Stunden bei Dronedaron vs. 20–100 Tage bei Amiodaron) streng zu stellen.

### Indikation

Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern (VHF). Unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils sollte Dronedaron nur verschrieben werden, nachdem alternative Behandlungsoptionen in Erwägung gezogen wurden. Dronedaron sollte nicht bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion oder bei Patienten mit bestehender oder in der Vergangenheit aufgetretener Herzinsuffizienz angewendet werden.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Nach erstmalig durchgeführter Kardioversion ist eine Rezidivprophylaxe insbesondere bei Patienten ohne oder mit nur minimaler struktureller Herzerkrankung nicht zwingend erforderlich. Bei Fehlen von Kontraindikationen kann eine Frequenzkontrolle mit selektiven Beta-1-Rezeptorenblockern eingeleitet werden. Eine weitergehende Rezidivprophylaxe richtet sich nach dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. koronare Herzerkrankung, Myokardschaden, Vitien, hypertensive Herzerkrankung, etc.).
- Bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung auf der Basis einer Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie oder auf der Basis einer koronaren Herzerkrankung sind Amiodaron und Dronedaron als initiales Mittel geeignet – Dronedaron jedoch nur, wenn eine eingeschränkte Myokardfunktion und Herzinsuffizienz ausgeschlossen sind. Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen beider Wirkstoffe und die höheren Kosten von Dronedaron sind zu beachten.
- Liegt keine oder nur eine minimale strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome einer Herzinsuffizienz (NYHA I = keine Belastungsdysspnoe) vor, kann die Rezidivprophylaxe (Rhythmuskontrolle) mit einem Klasse-Ic-Antiarrhythmikum (Flecainid, Propafenon) oder Klasse-III-Antiarrhythmikum (Amiodaron, Dronedaron) durchgeführt werden. Die potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaron und Dronedaron (Lebersversagen, interstitielle Lungenerkrankungen, Thyreotoxizität [Amiodaron]) sind dabei zu beachten.  
Das Klasse-III-Antiarrhythmikum Sotalol sollte aufgrund der starken proarrhythmischen Wirkung (Torsades de pointes) nur in Ausnahmefällen Verwendung finden (z. B. bei Therapieversagen, Kontraindikation oder Nicht-Tolerieren anderer Antiarrhythmika und gleichzeitig begründeter Indikation zur Rezidivprophylaxe). Dies gilt auch für Hypertoniker ohne linksventrikuläre Hypertrophie.
- Bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung und konsekutiver Herzinsuffizienz ist Amiodaron Mittel der Wahl. Dronedaron ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert.
- Unter der Therapie mit Dronedaron muss (wie auch bei anderen antiarrhythmischen Arzneimitteln) regelmäßig geprüft werden, ob im Verlauf ein permanentes VHF vorliegt. Bei permanentem VHF ist Dronedaron abzusetzen. Auch bei Rezidiven mit VHF sollte ein Absetzen von Dronedaron erwogen werden. Die Einleitung einer Therapie mit Dronedaron sollte kardiologisch und rhythmologisch erfahrenen Ärzten überlassen werden.
- Dronedaron sollte nicht als Ersatz bei Patienten mit Amiodaron-induzierten Nebenwirkungen angewendet werden, da Dronedaron (thyreotoxische Wirkungen ausgenommen) dieselben schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweist.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben in mg <sup>1</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Tag [€] <sup>3</sup>
<b>Antiarrhythmika Klasse III</b>				
Dronedaron	Multaq® 400 mg Filmtabletten	800	800	2,77
Amiodaronhydrochlorid	Cordarex® 200 mg Tabletten	200	200 <sup>5,6</sup>	0,87 <sup>6</sup>
	Cordarone® 200 mg Tabletten <sup>4</sup>			0,56 <sup>6</sup>
Amiodaronhydrochlorid	Generikum, 200 mg Tabletten	200	200 <sup>5,6</sup>	0,46 <sup>6</sup>
Sotalolhydrochlorid	Sotalex® mite 80 mg / 160 mg, Tabletten	160	160 – 320	0,42 – 0,53
Sotalolhydrochlorid	Generikum, 80 mg / 160 mg Tabletten	160	160 – 320	0,31 – 0,39
<b>Beta-1-Rezeptorenblocker</b>				
Metoprololsuccinat	Beloc-Zok® 95 mg / forte 190 mg, Retardtabletten	150 <sup>7</sup>	95 – 190	0,27 – 0,32
Metoprololsuccinat	Generikum, 95 mg / 190 mg Retardtabletten	150 <sup>7</sup>	95 – 190	0,13 – 0,16
<b>Antiarrhythmika Klasse Ic</b>				
Flecainidacetat	Tambacor® 100 mg Tabletten	200	200 – 400	0,95 – 1,89
Flecainidacetat	Generikum, 100 mg Tabletten	200	200 – 400	0,73 – 1,46
Propafenonhydrochlorid	Rytmonorm® 150 mg / 300 mg, Filmtabletten	500	450 – 900	0,58 – 0,90
Propafenonhydrochlorid	Generikum, 150 mg / 300 mg Filmtabletten	500	450 – 900	0,44 – 0,67
Propafenonhydrochlorid	Rytmonorm® SR 225 mg / 425 mg Hartkapseln, retardiert	500	450 – 850	0,54 – 0,85

Stand Lauerstaxe: 01.10.2012

<sup>1</sup>Nach (6); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import; gesetzl. Pflichtabgabe der Apotheken und pharmazeut. Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Import des Originalpräparates; <sup>5</sup>Erhaltungsdosis; <sup>6</sup>an 5 Tagen pro Woche; <sup>7</sup>bezogen auf Metoprololtratarat.

## Wirkungsweise

Dronedaron, ein Benzofuranderivat (im Vergleich zu Amiodaron nicht Jod-substituiert), ist ein Mehrkanalblocker, der vorwiegend den Kaliumausstrom (Klasse-III-Effekt) hemmt und damit die Refraktärzeit verlängert. Durch die Reduktion des schnellen Natriumeinstroms (Klasse-I-Effekt) wird außerdem die Geschwindigkeit der Erregungsleitung vermindert. Darüber hinaus blockiert Dronedaron die Kalziumkanäle (Klasse-IV-Effekt). Nicht zuletzt ist Dronedaron ein nicht kompetitiver Inhibitor von Alpha-, Beta-1- und Beta-2-Adrenorezeptoren (Klasse-II-Effekt). Infolge dieser Wirkmechanismen vermindert Dronedaron die Herzfrequenz, ver-

zögert die sinuatriale und atrioventrikuläre Überleitung und verlängert das QT-Intervall. Weiterhin wirkt Dronedaron negativ inotrop und über die Freisetzung von NO vasodilatatorisch (Koronararterien und periphere Arterien), so dass es zu einer Senkung des Blutdrucks und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs kommt. Dronedaron wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 vorwiegend zu einem N-Debutyl-Metaboliten abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit von Dronedaron liegt bei 25–30 Stunden und die seines N-Debutyl-Metaboliten bei ungefähr 20–25 Stunden. Dronedaron wird vorwiegend (84 %) über die Fäzes ausgeschieden (7;8).

## Wirksamkeit

Zwei parallel durchgeführte, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien (EURIDIS/ADONIS) untersuchten die Rhythmusstabilität nach Konversion von VHF/Vorhofflattern (AF/AFL) in Sinusrhythmus. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Wiederauftreten von AF/AFL. In der „gepoolten“ Analyse beider Studien kam es innerhalb von 12 Monaten unter Dronedaron nach 116 Tagen und unter Placebo nach 53 Tagen erneut zu AF/AFL (Rückfallrate 64,1 % unter Dronedaron, 75,2 % unter Placebo;

Hazard Ratio [HR] 0,75; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65–0,87;  $p < 0,001$ ). Die Häufigkeit des kombinierten Endpunkts aus Krankenhausaufnahmen oder Todesfällen lag in Post-hoc-Analysen unter Dronedaron bei 22,8 % und bei 30,9 % unter Placebo (HR 0,73; 95 % CI 0,57–0,93;  $p = 0,01$ ), die Mortalität allein unterschied sich nicht (Dronedaron  $n = 8$  [1,0 %], Placebo  $n = 3$  [0,7 %],  $p = 1,00$ ). Da Dronedaron nur gegen Placebo, nicht jedoch gegen eine zugelassene Vergleichssubstanz wie Amiodaron verglichen wurde, sind

auf der Basis dieser Studien Aussagen zur Wirksamkeit gegenüber der bisherigen Standardtherapie nicht möglich (8;9).

Eine Testung von Dronedaron gegenüber einer zugelassenen Vergleichssubstanz erfolgte in der DIONYSOS-Studie. Hier wurde Dronedaron (2 x 400 mg tgl., n = 249) gegen Amiodaron (600 mg tgl. für 28 Tage, gefolgt von 200 mg tgl., n = 255) geprüft. Der primäre Endpunkt (Kombination aus AF-Rezidiv oder Studienbeendigung wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit) wurde unter Dronedaron häufiger erreicht als unter Amiodaron (75,1 % vs. 58,8 % der jeweiligen Population; HR 1,59; 95 % CI 1,28–1,98; p < 0,0001). Nach 6 Monaten waren VHF-Rezidive unter Dronedaron häufiger (63,5 % vs. 42,0 %). Dies betraf insbesondere auch die Rezidive nach Kardioversion (Dronedaron: 36,5 %; Amiodaron: 24,3 %) (8;10).

In ANDROMEDA, einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblind-Studie, wurde die Wirkung von Dronedaron bei Patienten untersucht, die wegen zunehmender Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Vormonat mindestens einmal in Ruhe oder unter leichter Belastung Dyspnoe zeigten (NYHA-Stadium III oder IV). 310 Patienten erhielten zweimal täglich 400 mg Dronedaron, 317 Patienten erhielten Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Tod oder bis zur Krankenhauseinweisung wegen sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Die Studie wurde 2003 nach zwei Monaten vorzeitig abgebrochen, weil unter Dronedaron signifikant mehr Todesfälle auftraten als unter Placebo (Dronedaron: 25 [8,1 %] vs. Placebo: 12 [3,8 %]; HR = 2,13; p = 0,03) (8;11).

In der ATHENA-Studie, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 4628 klinisch stabile Risikopatienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF untersucht. Primärer Endpunkt war die Kombination aus Tod oder erster Krankenhauseinweisung wegen kardiovaskulärer Ereignis-

se. Der Endpunkt trat unter Dronedaron im Vergleich zu Placebo signifikant seltener auf (HR 0,76; 95 % CI 0,69–0,84; p < 0,001). Die kardiovaskuläre Mortalität war in der Dronedaron-Gruppe knapp, aber signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (HR 0,71; 95 % CI 0,51–0,98; p = 0,03). In der Gesamtmortalität zeigte sich jedoch kein Unterschied (HR 0,84; 95 % CI 0,66–1,08; p = 0,18) (8;12).

Die PALLAS-Studie, eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung des klinischen Nutzens von Dronedaron 400 mg zweimal täglich zusätzlich zur kardiovaskulären Basistherapie bei Patienten mit permanentem VHF und zusätzlichen Risikofaktoren (Dronedaron n = 1572; Placebo n = 1577), wurde aufgrund eines signifikant häufigeren Auftretens des kombinierten primären Endpunkts der Studie (Schlaganfall, Myokardinfarkt, systemische Embolien oder kardiovaskulärer Tod) vorzeitig beendet (HR 2,29; 95 % CI 1,34–3,94; p = 0,002). Kardiovaskulär bedingte Todesfälle waren in der Dronedaron-Gruppe ebenso häufiger wie Arrhythmie-bedingte Todesfälle (kardiovaskulärer Tod: Dronedaron n = 21, Placebo n = 10 [HR 2,11; 95 % CI 1,00–4,49; p = 0,046]; Arrhythmie-bedingte Todesfälle: Dronedaron n = 13, Placebo n = 4 [HR 3,26; 95 % CI 1,06–10,00; p = 0,03]) (13).

In der PALLAS-Studie lag der Anteil der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei 67,6 % (NYHA-Stadien I–III) gegenüber 21,2 % (NYHA-Stadien II–III) in der ATHENA-Studie (12;13).

Aufgrund dieser Daten hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) die Zulassung eingeschränkt: Dronedaron darf seitdem nur noch bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF zum Erhalt des Sinusrhythmus nach einer erfolgreichen Kardioversion eingesetzt werden. Außerdem ist Dronedaron bei Patienten mit Herzinsuffizienz in allen Stadien (NYHA I–IV) kontraindiziert (13;14).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7;8;13–17)\*

### □ Kontraindikationen

- Patienten mit permanentem VHF mit einer Dauer des VHF von ≥ 6 Monaten (oder unbekannter Dauer), sowie Patienten bei denen die Wiederherstellung von Sinusrhythmus nicht länger in Betracht gezogen wird
- Patienten in einem hämodynamisch instabilen Zustand, einschließlich Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III–IV)
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegenüber sonstigen Bestandteilen der Tablette
- nicht durch Schrittmacher geschützte Patienten mit AV-Block Grad II oder III, komplettem Schenkelblock, distalem Block, Sinusknotendysfunktion, Vorhofüberleitungsstörungen oder Sick-Sinus-Syndrom
- Patienten mit einer Bradykardie < 50/Min
- Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und/oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz aktuell oder in der Vorgeschichte
- Patienten mit leber- und lungentoxischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer vorherigen Anwendung von Amiodaron
- bei gleichzeitiger Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit erhöhtem Risiko einer Torsades de pointes, wie Phenothia-

zine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika sowie Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika

- QTc-Bazett-Intervall ≥ 500 msec
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- regelmäßige kardiologische Überwachung
- Regelmäßige Prüfung, ob mittlerweile ein permanentes VHF vorliegt, es zu einer Herzinsuffizienz gekommen ist, oder andere Kontraindikationen aufgetreten sind. Für permanentes VHF besteht keine Indikation.
- Während der Behandlung mit Dronedaron sorgfältige Überwachung des Patienten durch regelmäßige Prüfung der Lungen- und Herzfunktion (u. a. QTc-Intervall).
- Vor Beginn der Behandlung mit Dronedaron Leberfunktionstests durchführen und anschließend monatlich über einen Zeitraum von sechs Monaten, im Monat 9 und 12 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen wiederholen. Bei Anstieg des ALT- bzw. GPT bis zum ≥ 3-Fachen des oberen Normalwertes innerhalb von 48 bis 72 Stunden wiederholt kontrollieren. Bei Bestätigung des Anstiegs Dronedaron absetzen.
- Vor und sieben Tage nach Behandlungsbeginn mit Dronedaron

\*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

daron den Serumkreatininwert messen. Bei Erhöhung des Serumkreatinins nach weiteren sieben Tagen erneut bestimmen. Bei anhaltender Erhöhung weitere Untersuchungen oder Abbruch der Behandlung.

- Kalium- oder Magnesiummangel vor Beginn und während der Behandlung mit Dronedaron ausgleichen.

## □ Wechselwirkungen

- Medikamente mit hemmendem Effekt auf den Sinus- und Atrioventrikularknoten (z. B. Kalziumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem) zusammen mit Dronedaron mit Vorsicht anwenden.
- Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und anderen potenten CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da sie die Exposition gegenüber Dronedaron senken.

- Im Gegenzug sollten auch starke CYP3A4-Inhibitoren wie Azolantimykotika, Proteaseinhibitoren und Grapefruitsaft während der Einnahme von Dronedaron gemieden werden.
- Dronedaron ist selbst ein moderater Inhibitor von CYP3A4, ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 und ein starker Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp).
- Somit kann es die Exposition gegenüber Statinen, die Substrate von CYP3A4 und/oder P-gp-Substrate sind, erhöhen. Da hohe Statindosen das Risiko einer Myopathie erhöhen, sollte die gleichzeitige Therapie mit Statinen mit Vorsicht durchgeführt werden.
- Außerdem kann Dronedaron die Exposition gegenüber durch CYP2D6 metabolisierte Betablocker erhöhen.
- Klinisch relevante P-gp-Interaktionen können z. B. mit Digoxin oder Dabigatran auftreten (jeweils Erhöhung der Exposition).

## Nebenwirkungen

sehr häufig (≥1/10)	Herzinsuffizienz, QTc-Bazett verlängert, Serumkreatinin erhöht
häufig (≥1/100, < 1/10)	Bradykardie, vom Normwert abweichende Leberfunktionstests, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Ausschlag (generalisiert, makular, makulo-papulös), Müdigkeit, Asthenie
gelegentlich (≥1/1000, < 1/100)	Interstitielle Lungenerkrankungen (einschließl. Pneumonitis und Lungenfibrose), Erytheme (einschließl. erythematöser Hautausschlag), Juckreiz, Photodermatose, allerg. Dermatitis, Geschmacksstörungen
selten (≥1/10.000 bis < 1/1000)	hepatozelluläre Leberschädigungen (einschließlich lebensbedrohlichen akuten Leberversagens)

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten	Bei älteren Patienten ≥ 75 Jahre mit mehreren Begleiterkrankungen ist Vorsicht geboten.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht bis mäßig eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwer eingeschränkte Leberfunktion: Kontraindiziert.
Patienten, die unter der Behandlung ein permanentes VHF entwickeln	Es wird empfohlen, regelmäßig EKGs durchzuführen, zumindest alle 6 Monate. Wenn mit Dronedaron behandelte Patienten ein permanentes VHF entwickeln, sollte die Behandlung mit Dronedaron beendet werden.
Patienten mit in der Vergangenheit aufgetretener oder bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion	Dronedaron ist kontraindiziert bei Patienten mit hämodynamisch instabilem Zustand, in der Vergangenheit aufgetretener oder bestehender Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion. Patienten sollten sorgfältig auf Symptome einer Herzinsuffizienz überprüft werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Herzinsuffizienz entwickeln oder wahrnehmen, wie z. B. Gewichtszunahme, periphere Ödeme oder zunehmende Kurzatmigkeit. Wenn sich eine Herzinsuffizienz entwickelt, sollte Dronedaron abgesetzt werden.  Patienten sollten während der Behandlung auf die Entwicklung einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion untersucht werden. Wenn sich eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion entwickelt, sollte Dronedaron abgesetzt werden.
Patienten mit koronarer Herzerkrankung	Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ist Vorsicht geboten.
Schwangerschaft und Stillzeit	Die Anwendung von Dronedaron während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.  Es ist nicht bekannt, ob Dronedaron beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung darüber, das Stillen fortzusetzen oder abzubrechen oder die Behandlung fortzusetzen oder abzubrechen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Frau getroffen werden.

1. National Institute for Clinical Excellence: TA197 Atrial fibrillation - dronedarone: guidance (25.08.2010): <http://guidance.nice.org.uk/TA197/Guidance/pdf/English>. Zuletzt geprüft: 26. September 2012.
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: 2369-2429.
3. National Institute for Clinical Excellence: CG 36 Atrial fibrillation: guideline (2006): <http://guidance.nice.org.uk/CG36>. Zuletzt geprüft: 26. September 2012.
4. Püntmann I, Wille H, Mühlbauer B: Evaluation innovativer therapeutischer Alternativen (EVITA): Bewertung von Dronedaron zur Vorhofflimmer-Rezidivprophylaxe bzw. zum Sinusrhythmus erhalten nach Kardioversion bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanentem Vorhofflimmern: [http://www.hta.uni-bremen.de/uploads/evita/EVITA-Bewertung\\_Dronedaron\\_VHF-REZIDIVPROPHYLAXE\\_V02.pdf](http://www.hta.uni-bremen.de/uploads/evita/EVITA-Bewertung_Dronedaron_VHF-REZIDIVPROPHYLAXE_V02.pdf). HTA-Zentrum der Universität Bremen in Kooperation mit der NEPI-Foundation der Lund-Universität Malmö, Schweden. Stand: Juni 2010, Version 3.0. Zuletzt geprüft: 26. September 2012.
5. Haass M, Zugck C, Rauch B: Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz – heute. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2010; 37: 98-101.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Berlin: DIMDI, 2012.
7. Sanofi Aventis: Fachinformation MULTAQ® 400 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2011.
8. EMA: Multaq®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) (public assessment report): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human\\_med\\_001207.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001043/human_med_001207.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). Stand: 16. Dezember 2009. Zuletzt geprüft: 26. September 2012.
9. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al.: Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987-999.
10. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al.: 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: 597-605.
11. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al.: Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-2687.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al.: Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-678.
13. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al.: Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2268-2276.
14. EMA: Multaq®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) (public assessment report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001043/WC500121610.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001043/WC500121610.pdf). Stand: 22. Dezember 2011. Zuletzt geprüft: 26. September 2012.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Informationen zu Multaq® (Dronedaron) in Folge vorläufiger Studienergebnisse, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110727.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 27. Juli 2011.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Information über eine Einschränkung der Anwendung von Multaq® (Dronedaron): <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110930.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 30. September 2011.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Informationen über schwere Leberschädigungen, die mit der Anwendung von Multaq® (Dronedaron) in Verbindung gebracht werden: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110123.pdf>. Rote-Hand-Brief vom 21. Januar 2011.