DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 45, S. 24; Ausgabe 03 / 2011

# Leberschäden unter Dronedaron (Multaq®)

**Über die im November erteilte europäische Marktzulassung des Antiarrhythmikums Dronedaron und die zugrundeliegende, nach unserer Beurteilung mangelhafte Datenlage haben wir berichtet (1, 2).** Die Indikation umfasst laut Zulassung „bestehendes oder in der Vergangenheit dokumentiertes nicht-permanentes Vorhofflimmern (VHF) bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit dem Ziel der Rezidivprophylaxe oder ventrikulären Frequenzkontrolle". Kontraindikation ist eine „instabile Symptomatik in den NYHA-Stadien III und IV". Bei „kürzlich zurückliegender Dekompensation (NYHA III in den vergangenen drei Monaten) oder einer eingeschränkten LVEF 35%" wird die Anwendung „nicht empfohlen". Die wenigen vorliegenden Daten zeigten eine dem Amiodaron klar unterlegene antiarrhythmische Wirkung bei VHF, aber ein günstigeres UAW-Profil. Häufigste Ursache für ein vorzeitiges Absetzen von Dronedaron waren unspezifische gastrointestinale Beschwerden.

Nun weisen EMA (3) und FDA (4) in einer „Drug Safety Communication" auf seltene Fälle schwerer Leberschäden im Zusammenhang mit Dronedaron hin. Bei zwei ca. 70 Jahre alten Frauen kam es 4,5 und 6 Monate nach Therapiebeginn zu ausgedehnten hepatozellulären Nekrosen, so dass bei ihnen eine Lebertransplantation erforderlich wurde. Da es sich bei den UAW von Dronedaron um freiwillige Meldungen aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe handelt, sind Angaben zum absoluten Risiko für Leberschäden nicht möglich. Wie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in einer „Drug Safety Mail" mitteilt, sind auch im Rahmen des deutschen Spontanmeldesystems Fälle von Leberschäden unter Dronedaron erfasst worden (5). Dabei wurde vor allem über Erhöhungen von Leberenzymen, aber auch über einzelne Fälle von Hepatitiden und Leberversagen berichtet.

Die FDA empfiehlt den Patienten, bei Auftreten von Juckreiz, Gelbverfärbung von Haut oder Skleren, dunklem Urin, Appetitverlust oder hellem Stuhl Kontakt mit dem Arzt aufzunehmen. Ärzten wird empfohlen, Dronedaron bei Verdacht auf eine Leberschädigung unverzüglich abzusetzen sowie Leberenzyme und Bilirubin zu messen. Insbesondere während der ersten sechs Behandlungsmonate sollten wiederholt Leberenzyme und Bilirubin im Serum gemessen werden. Ob dadurch schwere Leberschäden verhindert werden können, sei allerdings nicht bekannt. Die AkdÄ unterstützt diese Empfehlungen der FDA. In einem mittlerweile versandten Rote-Hand-Brief (6) wird empfohlen, bei Patienten, die mit Dronedaron behandelt werden, die Leberwerte vor Behandlungsbeginn und anschließend monatlich in einem Zeitraum von sechs Monaten zu messen. Danach werden Kontrollen im Monat 9 und 12 der Behandlung und nachfolgend in periodischen Abständen empfohlen. Patienten, die zurzeit mit Dronedaron behandelt werden, sollten innerhalb des nächsten Monats kontaktiert werden, um die Leberwerte zu kontrollieren. Wenn die Alanin-Aminotransferase (ALT = GPT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts ansteigt, sollte der Wert innerhalb von 48-72

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Stunden kontrolliert werden. Bestätigt sich der Wert, sollte Dronedaron abgesetzt werden.

**Fazit:** Nach Markteinführung von Dronedaron (Multaq®) betreffen die ersten Meldungen über schwerwiegende UAW nicht wie erwartet kardiovaskuläre oder Amiodaron-typische UAW, sondern Leberschäden mit teilweise transplantationsbedürftigem akutem Leberversagen. Patienten unter Therapie mit Dronedaron sollten ab sofort auf diese potenziellen UAW aufmerksam gemacht und engmaschig die Leberwerte kontrolliert werden. Unsere Empfehlungen für eine zurückhaltende Anwendung von Dronedaron sehen wir bestätigt.

**Literatur**


1. AMB 2009, **43**, 49. Link zur Quelle
2. AMB 2010, **44**, 08. Link zur Quelle
3. http://www.ema.europa.eu/… Link zur Quelle
4. FDA: Severe liver injury associated with the use of dronedarone(marketed as Multaq): Link zur Quelle.Drug Safety Communication vom 14. Januar 2011.
5. http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/… Link zur Quelle
6. **http://www.bfarm.de/… Link zur Quelle**


Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.