

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Forum Rhythmologie

**Vorhofflimmern-Rezidive während
Langzeitbehandlung mit Amiodaron:**

**Versagen der Therapie oder
unzureichende Dosierung?**

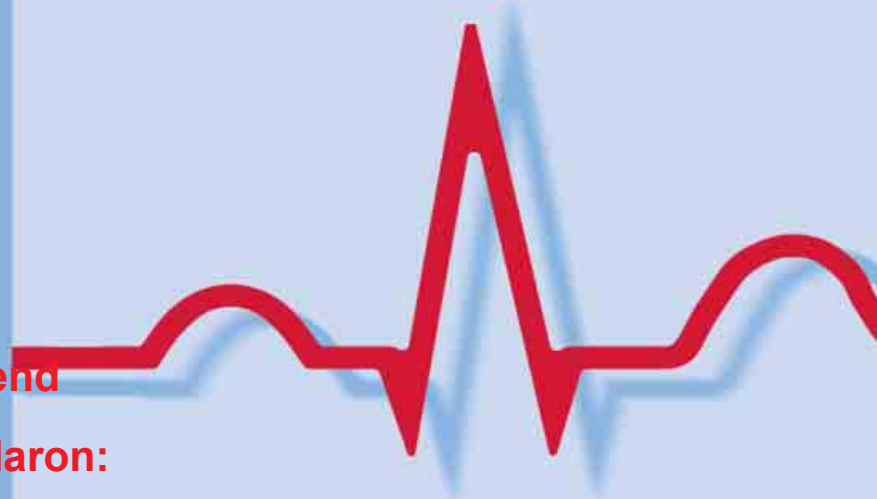
Haverkamp W, Dietz R, Rolf S

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(Supplementum A - Forum

Rhythmologie), 11-12



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

**www.kup.at/kardiologie
www.forum-rhythmologie.at**

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Vorhofflimmern-Rezidive während Langzeitbehandlung mit Amiodaron: Versagen der Therapie oder unzureichende Dosierung?

W. Haverkamp, S. Rolf, R. Dietz

■ Der aktuelle Fall

Ein 65-jähriger männlicher Patient stellt sich vor, nachdem in den Wochen zuvor mehrfach Episoden von unregelmäßigem Herzrasen, die jeweils mehrere Stunden anhielten, aufgetreten waren. Das aktuelle EKG zeigt Vorhofflimmern mit tachykarder atrioventrikulärer Überleitung; die resultierende Kammerfrequenz beträgt 130/Min. Seit zwei Jahren nimmt der Patient Amiodaron ein. Die Tagesdosis beträgt 200 mg; bei Einleitung der Therapie war eine Aufsättigung erfolgt (1 g/Tag Amiodaron über 7 Tage). Nach Therapieeinleitung waren für 1 Jahr keine Rhythmusstörungen mehr aufgetreten. Der Patient ist bei Vorhofflimmern in seinem Wohlbefinden deutlich beeinträchtigt, auch wenn die Rhythmusstörung jetzt im Vergleich zu früher langsamer ist. Zeitweise tritt Schwindel auf; die körperliche Belastbarkeit ist schlechter als bei Sinusrhythmus. Mehrere Jahre zurück liegt ein Vorderwandinfarkt, eine zuletzt vor 2 Jahren durchgeführte Herzkatheteruntersuchung hatte eine koronare 2-Gefäßerkrankung ohne interventionspflichtige Veränderungen sowie eine regional eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (Vorderwandhypokinesie) bei guten Kontraktionen der übrigen Ventrikelanteile ergeben. Aktuell findet sich ein grenzwertiger TSH-Wert (4,0 mU/l, Normalbereich 0,27–4,2 mU/l), T_4 und T_3 normal.

Fragen:

1. Sprechen die neu aufgetretenen Arrhythmie-Rezidive dafür, daß Amiodaron wirkungslos geworden ist?
2. Wie würden Sie den Patienten behandeln?

■ Auflösung des aktuellen Falles

Im vorliegenden Fall sind unter Langzeittherapie mit Amiodaron symptomatische Rezidive von Vorhofflimmern aufgetreten. Ist die Substanz unwirksam geworden, oder ist die Dosierung unzureichend? Bei Unwirksamkeit sollte die Behandlung mit Amiodaron beendet werden, im Falle einer unzureichenden Dosierung wäre zu prüfen, inwieweit eine Optimierung der Dosis möglich ist. Um diese Frage zu beantworten, ist eine Kenntnis der komplexen Pharmakokinetik von Amiodaron notwendig [1, 2].

Die orale Bioverfügbarkeit von Amiodaron beträgt 40–50 %. Im Plasma wird Amiodaron zu ca. 95 % an Eiweiße gebunden. Der therapeutische Plasmaspiegel liegt für Amiodaron und den Hauptmetaboliten Desethyl-Amiodaron bei 1–2,5 g/ml. Die Substanz wird zu 80–90 % hepatisch metabolisiert und nur zu ca. 10 % renal ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit schwankt zwischen 20 und 100 Tagen. Der Grund für diese langsame Elimination ist die Verteilung von Amio-

daron im Körper. Sie läßt sich am besten durch ein „Drei-Kompartiment-Modell“ beschreiben. Neben dem „zentralen Kompartiment“ (systemische Zirkulation) sind ein „peripheres“ (Muskel, Gehirn) und ein „tiefes“ (Lymphknoten, Leber, Lunge, Fettgewebe) Kompartiment zu unterscheiden. Amiodaron häuft sich aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften besonders im tiefen Kompartiment an. Dies erklärt die mehrphasische Elimination mit einer kurzen initialen Halbwertszeit (1–2 Wochen) und einer deutlich langsameren Elimination, wenn eine Redistribution aus tiefen Kompartimenten erfolgt. Wird Amiodaron in niedriger Dosierung ohne Aufsättigungsphase verabreicht, erfolgt der Wirkungseintritt erst sehr verspätet (oder wird gar nicht erreicht), da zunächst eine Auffüllung tiefer Kompartimente erfolgt. Eine Reduktion der Dosis muß nur bei schwerster Leberinsuffizienz erfolgen. Bei mäßiger Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder auch im Alter ist eine Dosisreduktion nicht notwendig. Eine Beschleunigung der Elimination von Amiodaron durch Dialyseverfahren ist nicht möglich.

Zu Beginn einer Therapie mit Amiodaron ist eine Aufsättigung notwendig, bevor auf die Erhaltungsdosis für die Dauertherapie reduziert wird (Tab. 1) [3, 4]. Normalerweise werden 1000(–1200) mg/Tag verteilt auf 2–3 Einzeldosen über 10–14 Tage verabreicht; die initiale Gesamtdosis sollte 12–17 g betragen. Auch bei ausreichender Aufsättigungsdosis setzt die antiarrhythmische Wirkung erst nach einigen Tagen ein. Für weitere 4–6 Wochen beträgt die Dosierung dann 400–600 mg/Tag, nachfolgend kann auf die Erhaltungsdosis von 200–300(–400) mg/Tag übergegangen werden. Erfolgt die Aufsättigung mit Tagesdosen von 1000 mg, ist eine Einstellung unter stationären Bedingungen zu empfehlen. Erfolgt die Einstellung unter ambulanten Bedingungen, sollte eine geringere tägliche Dosis gewählt werden. Empfehlenswert ist eine Tagesdosis von 600–800 mg über 2–4 Wochen. Die anzustrebende Gesamtdosis während der Aufsättigungsphase ent-

Tabelle 1: Mögliche Dosierung von Amiodaron bei oraler Behandlung

- Aufsättigung mit 1000(–1200) mg/Tag verteilt auf 2–3 Einzeldosen über 10–14 Tage (bevorzugt zumindest initial Einstellung unter stationären Bedingungen)
- Für weitere 4–6 Wochen 400–600 mg/Tag*
- Erhaltungsdosis: 200–300 mg/Tag*

Alternativ (z. B. bei ambulanter Einstellung)

- Aufsättigung mit 600–800 mg über 2–4 Wochen
- Erhaltungsdosis: 200–300 mg/Tag*

* Bei Vorhofflimmern als Therapieindikation kann direkt auf die Erhaltungsdosis übergegangen werden.

Bei Vorhofflimmern sind im Einzelfall noch niedrigere Erhaltungsdosen ausreichend.

spricht der bei Aufsättigung mit höherer Tagesdosis. Die Erhaltungsdosis beträgt 200–300 mg/Tag. Bei der Behandlung von Vorhofflimmern werden zum Teil auch niedrigere Dosierungen eingesetzt. Grundsätzlich gilt zwar, daß zur Vermeidung von Nebenwirkungen die niedrigste wirksame Dosierung von Amiodaron verwendet werden sollte, auf eine adäquate Aufsättigung sollte aber nicht verzichtet werden. Auch nach ausreichender Aufsättigung kann es bis zu 3 Monate dauern, bis die Wirkung voll erreicht wird. Nach Beendigung einer Langzeittherapie kann die Wirkung 3–4 Monate anhalten.

Es besteht keine strenge Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln von Amiodaron bzw. seines Hauptmetaboliten Desethyl-Amiodaron und der antiarrhythmischen Wirksamkeit. Plasmaspiegelbestimmungen sind daher zur Therapiesteuerung nicht geeignet. Schon eher läßt sich eine Korrelation zwischen der antiarrhythmischen Wirkung von Amiodaron und der Höhe der Sättigungsdosis bzw. der Gesamtmenge der aufgenommenen Substanz feststellen.

Im vorliegenden Fall waren im Rahmen der Aufsättigung mit Amiodaron nur 7 g Substanz gegeben worden. Bei einer Erhaltungsdosis von 200 mg/Tag dürfte die am Zielorgan wirksame Amiodaronkonzentration niedrig gewesen sein. Hierfür spricht auch die im vorliegenden Fall relativ schnelle atrioventrikuläre Überleitung mit hoher Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern. Wir führten eine erneute Aufsättigung mit Amiodaron durch. Hierzu wurden 600 mg/Tag Amiodaron über 4 Wochen verabreicht. Als Erhaltungsdosis wurden später, wie zuvor, 200 mg/Tag gegeben. Während der erneuten Aufsättigung kam es zu einer Konversion in Sinusrhythmus, symptomatische Arrhythmieepisoden traten nachfolgend nicht mehr auf.

Wir entschieden uns zu einer erneuten Aufsättigung mit Amiodaron, da der Patient unter Vorhofflimmern eine bedeutende Symptomatik angab. Auf eine vorherige Bestimmung der Amiodaron-Plasmakonzentration wurde verzichtet (siehe oben). Amiodaron ist ein sehr potentes Antiarrhythmikum, und es erscheint sinnvoll, vor einem Wechsel der Therapie den Dosierungsspielraum auszunutzen. Hinsichtlich seiner anti-

arrhythmischen Wirksamkeit bei Vorhofflimmern ist Amiodaron anderen Antiarrhythmika (z. B. Sotalol, Propafenon oder Flecainid) deutlich überlegen [5, 6]. Allerdings wird die Substanz aus Furcht vor extrakardialen Nebenwirkungen (Hyper- oder Hypothyreose, Photosensibilisierung der Haut, selten Lungen- oder Lebertoxizität) oft unterdosiert. Im vorliegenden Fall wurde die Substanz gut vertragen, der grenzwertige TSH-Wert ist kein Grund, keine erneute Aufsättigung durchzuführen. Natürlich sollten im Verlauf Kontrollen der Schilddrüsenfunktion erfolgen. Wir bevorzugen bei ambulanter Aufsättigung mit Amiodaron eine Dosierung im Bereich von 600 mg bis max. 800 mg täglich. Hierbei sind gastrointestinale Nebenwirkungen, wie sie häufiger bei einer Tagesdosis von 1 g oder gar 1,2 g beobachtet werden können, selten. Niedrigere tägliche Sättigungsdosen erleichtern auch die elektrokardiographische Therapiekontrolle unter ambulanten Bedingungen.

Literatur

1. Mason JW. Amiodarone. N Engl J Med 1987; 316: 455–66.
2. Andreasen F, Agerbaek H, Bjerregaard P, Gotzsche H. Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. Eur J Clin Pharmacol 1981; 19: 293–9.
3. Singh BN. Amiodarone: the expanding antiarrhythmic role and how to follow a patient on chronic therapy. Clin Cardiol 1997; 20: 608–19.
4. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch Intern Med 2000; 160: 1741–8.
5. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000; 342: 913–20.
6. The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 20–9.

Korrespondenzadresse:

*Priv.-Doz. Dr. med. Wilhelm Haverkamp
Med. Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Campus Virchow-Klinikum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
D-13353 Berlin, Augustenburger Platz 1
E-Mail: wilhelm.haverkamp@charite.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)