

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Forum Rhythmologie

**Amiodaron: Effektivität und
Sicherheit**

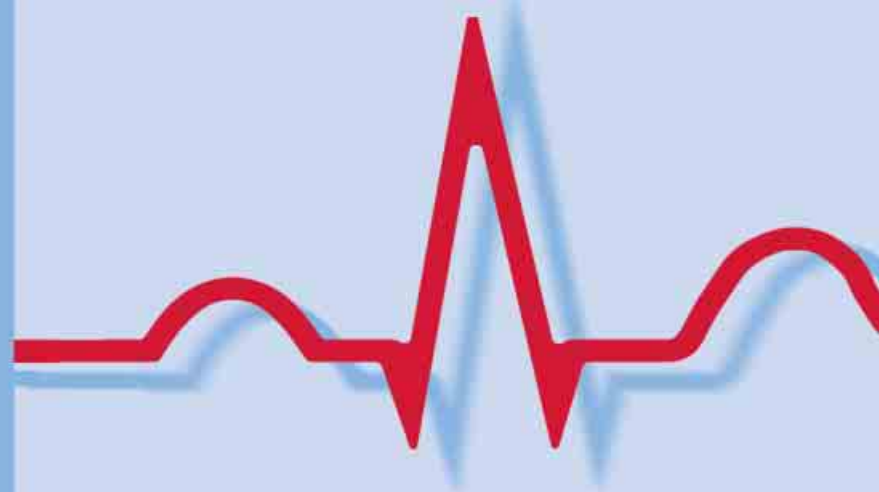
Hofmann R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(Supplementum A - Forum

Rhythmologie), 7-9



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

Amiodaron: Effektivität und Sicherheit

R. Hofmann

Kurzfassung: Aufgrund neutraler Nettoeffekte auf Herz-Kreislaufparameter hat sich Amiodaron wie kein konventionelles oder neu entwickeltes Antiarrhythmikum zur Behandlung verschiedener Tachyarrhythmien bewährt. Intravenöses Amiodaron ist guidelinekonform das Antiarrhythmikum der Wahl zur Behandlung von bedrohlichen ventrikulären Tachyarrhythmien. Patienten mit hoher Ventrikelfrequenz bei Vorhofflimmern profitieren von einer unmittelbaren Frequenzkontrolle sowie einem Potenzial zur Kardioversion ohne wesentliche Kompromittierung der Hämodynamik.

Orales Amiodaron hat eine symptomatische Bedeutung bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien, eine Beeinflussung der Prognose konnte nicht nachgewiesen werden. Bei Patienten mit nicht-

permanentem Vorhofflimmern ist Amiodaron das wirksamste Antiarrhythmikum und vor allem bei bestehender Herzinsuffizienz die einzige medikamentöse Option.

Die Inzidenz klinisch relevanter Nebenwirkungen wurde historisch überbewertet und reduziert sich abgesehen von Einzelfällen auf Haut- und funktionelle Schilddrüsenveränderungen.

Abstract: Amiodarone: Efficacy and Safety. Amiodarone exhibits neutral effects on cardiac function and therefore has emerged as the first-choice antiarrhythmic agent for the treatment of various arrhythmias.

According to current guidelines, intravenous amiodarone is the first-line treatment for malignant

ventricular tachyarrhythmias. In patients with atrial fibrillation, amiodarone immediately reduces the ventricular rate without compromising hemodynamic parameters. Conversion into sinus rhythm can be observed in a considerable percentage of patients.

Oral amiodarone is effective in reducing ventricular arrhythmias but does not improve life expectancy. Amiodarone is the most effective drug for patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. In patients with congestive heart failure, amiodarone is the single medical option.

The incidence of side effects is lower than previously expected. Apart from infrequent cases, skin erythema and thyroid dysfunction have to be expected. **J Kardiol 2009; 16 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 7–9.**

■ Einleitung

Die Geschichte der Pharmakotherapie von Arrhythmien ist im Allgemeinen nicht mit durchschlagenden Erfolgen gepflastert. Eine Serie klinischer Studien mit negativem Ausgang hat bewirkt, dass die Reihe der Antiarrhythmika, die in der Routine Verwendung finden, lichter wurde, anstatt dass sie durch neue Entwicklungen bereichert worden wäre. Insbesondere die Suche nach „Designer-Drogen“ mit kalkulierbaren Laboreffekten hat im klinischen Alltag nicht überzeugt [1], und so wurden in den vergangenen Jahren mehr Substanzen vom Markt genommen als zugelassen. Dazu kommt, dass für verschiedene Arrhythmieprobleme effektive interventionelle Verfahren wie die Katheterablation und die Defibrillatorthherapie entwickelt wurden, die den Stellenwert der Pharmakotherapie relativiert haben.

Umgekehrt steht mit Amiodaron eine effektive Substanz zur Verfügung, die nach der Etablierung als Antiarrhythmikum (primär wurde die Substanz als Antianginosum entwickelt) äußerst kritisch gesehen und erst im Laufe der Zeit in ihrem günstigen Nutzen/Risikoprofil besser verstanden wurde. So wurden über viele Jahre auch in Fachkreisen primär kolportierte Berichte über die Toxizität der Substanz unkritisch perpetuiert. Der nachfolgende Artikel stellt ein Update bezüglich Effektivität und Sicherheit dar.

■ Amiodaron ist nicht gleich Amiodaron

Obwohl sich intravenös injizierbares Amiodaron chemisch nicht von oral verwendbarem Amiodaron unterscheidet, bestehen aufgrund der spezifischen antiarrhythmischen Eigenschaften erhebliche Unterschiede bezüglich der klini-

schen Effekte. Amiodaron beinhaltet als klassische „Dirty Drug“ antiarrhythmische Effekte aller Substanzklassen der Vaughan-Williams-Klassifikation. Entsprechend der Applikationsform (intravenös bzw. peroral), der Infusionsgeschwindigkeit und auch in Abhängigkeit von der individuellen Ausgangslage des Patienten können unterschiedliche, oder zumindest in der Reihenfolge unterschiedliche Effekte erwartet werden. So resultieren beispielsweise die hämodynamischen Effekte von einer komplexen Interaktion von Preload, Afterload, Kontraktilität und Herzfrequenz [2].

■ Parenterales Amiodaron

In Analogie zum globalen Wirkspektrum sind sowohl ventrikuläre Tachyarrhythmien als auch Vorhofflimmern wichtige Indikationen für intravenöses Amiodaron.

Amiodaron ist das Notfallantiarrhythmikum zur Behandlung von ventrikulären Tachyarrhythmien schlechthin. Obwohl zumindest in Österreich mit Ajmalin ein alternatives wirksames Präparat zur Verfügung steht, hat sich aufgrund der breiten Anwendung vor allem im angloamerikanischen Raum und der entsprechenden Datenlage Amiodaron durchgesetzt [3]. Die wesentlichen Vorteile liegen neben der relativ hohen Effektivität in den geringen kardialen Interaktionen, die den Einsatz vor allem sicher machen. Die potenzielle ekstrakardiale Toxizität ist im Akuteinsatz sowohl aus theoretischer als auch aus pragmatischer Sicht bedeutungslos.

Die antiarrhythmische Potenz zur Kardioversion von Vorhofflimmern war lange Gegenstand von Diskussionen. Auch entsprechend eigener Untersuchungen kann diese Frage heute als geklärt gelten [4, 5]. Die klinisch wesentliche Wirkung bei Vorhofflimmern ist jedoch die unmittelbare Reduktion der Herzfrequenz vor allem infolge der beta-antagonistischen Wirkung auf den AV-Knoten. Aufgrund der komplexen Interaktionen (siehe oben) ist im Gegensatz zu reinen Betablockern nicht zwangsläufig mit einer Beeinträchtigung der

Eingelangt und angenommen am: 24. März 2009.

Aus der I. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Robert Hofmann, I. Medizinische Abteilung, Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9; E-Mail: robert.hofmann@akh.linz.at

Hämodynamik zu rechnen und Amiodaron kann unter entsprechendem Monitoring auch bei Patienten mit Lungenödem oder im kardiogenen Schock angewendet werden, auch wenn es sich dabei um eine „Off-label“-Indikation handelt [6]. Die in der Fachinformation empfohlene Dosierung kann dabei auch überschritten bzw. die Substanz schneller als empfohlen injiziert werden. Die vereinzelt auftretende Hypotonie ist vor allem bei primär dehydrierten Patienten zu beobachten und im Regelfall nach Volumensubstitution reversibel. In Analogie zu ventrikulären Tachyarrhythmien steht mit intravenösem Amiodaron somit eine wirksame Substanz für die Akutsituation zu Verfügung, in der die unmittelbare Wirkung hinsichtlich Frequenzkontrolle oder sogar Kardioversion von entscheidender Bedeutung ist. Im Gegensatz dazu sollte Amiodaron nicht intravenös bei klinisch stabilen und nicht antikoagulierten Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern von einer Dauer über 48 Stunden angewendet werden, bei denen die gängigen Richtlinien der Embolieprophylaxe berücksichtigt werden können.

■ Orales Amiodaron

Die ursprüngliche Vorstellung, mit Amiodaron eine wirksame Substanz zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes zu haben, wurde durch die Ergebnisse einschlägiger Studien widerlegt [7, 8]. In dieser Indikation ist der implantierbare Defibrillator zum „State of the Art“ avanciert, an dem sich jede andere Therapie zu messen hat. Darüber hinaus aber ist Amiodaron eine etablierte Substanz zur Reduktion von Arrhythmie rezidiven bei Patienten, die bereits einen Defibrillator implantiert haben [9].

Vorhofflimmern ist die Arrhythmie, die global gesehen sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt den größten Leidensdruck erregt. Gleichzeitig ist es jene Arrhythmie, für die alternative Verfahren wie vor allem die Katheterablation nur in begrenztem Ausmaß anwendbar sind. Konnte man vor wenigen Jahren noch davon ausgehen, dass Patienten mit asymptomatischem Vorhofflimmern keiner Rhythmuskontrolle, sondern lediglich einer Frequenzkontrolle bedürfen [10], kann das heute nicht mehr widerspruchsfrei stehen bleiben, wenngleich bezüglich der rein prognostischen Komponente von Vorhofflimmern noch vieles im Fluss ist [11]. Wie bei kaum einem anderen Begriff in der Medizin steht hinter der deskriptiven EKG-Diagnose „Vorhofflimmern“ eine ungewöhnliche Heterogenität aus Symptomatik, kardialer Grundkrankheit, Prognose etc.

Auch der Versuch einer Klassifizierung in paroxysmales, persistierendes und permanentes Flimmern deckt nicht alle Spielarten ab. Dementsprechend verwirrend ist die Datenlage hinsichtlich Effektivität verschiedener Behandlungsstrategien, eine detaillierte Abhandlung sämtlicher Aspekte würde den Rahmen der vorliegenden Zusammenfassung sprengen. Im „Head-to-Head“-Vergleich verschiedener antiarrhythmischer Substanzen in Form randomisierter Studien mit Amiodaron vs. andere Antiarrhythmika ist jedoch, weitgehend unabhängig vom untersuchten Patientenkollektiv, die Effektivität von Amiodaron unbestreitbar [12–14]. Inwieweit dies durch vor Marktzulassung stehende Substanzen relativiert werden kann, bleibt abzuwarten [15].

Ohne Berücksichtigung seltener Varianten liegen für Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit Amiodaron die besten Daten vor. Aufgrund der fehlenden Kontraindikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann vor allem für dieses wichtige Patientenkollektiv Amiodaron als Mittel der Wahl gelten. Diesbezüglich gibt es auch keinen Silberstreifen am Horizont der vor Marktzulassung befindlichen Antiarrhythmika [16].

Bezüglich Patienten mit rezidivierendem persistierendem Vorhofflimmern ist die Datenlage vergleichbar, letztendlich wird in vielen Studien zwischen diesen beiden Kollektiven nicht scharf getrennt [17]. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit frustriertem elektrischen Kardioversionsversuch durchaus ein zweiter Versuch nach Aufsättigung mit Amiodaron erfolgversprechend ist. In Einzelfällen kann sogar in der Aufsättigungsphase bis zum geplanten zweiten Kardioversionsversuch eine „spontane“ Kardioversion unter Amiodaron beobachtet werden. Die Zeitspanne bis zum Auftreten des ersten Rezidivs kann durch die antiarrhythmische Therapie jedenfalls verlängert werden. Inwieweit gerade in dieser Indikation die Katheterablation die antiarrhythmische Therapie verdrängen kann, muss abgewartet werden.

Patienten, bei denen aus welchen Gründen auch immer eine Kardioversion nicht angestrebt wird, sind üblicherweise keine Kandidaten für eine Amiodarontherapie. Sollte eine akkurate Kontrolle der Ventrikelfrequenz (vor allem auch unter Belastung) mit den üblichen Mitteln wie Betablockern mit oder ohne Digitalis nicht gelingen, sollte eher ein Konzept im Sinne von „Ablate & Pace“ angestrebt werden. Letztendlich kann in Einzelfällen die AV-Knoten-blockierende Wirkung von Amiodaron zur Frequenzkontrolle genutzt werden.

Die Quelle mancher „Therapieversager“ liegt vermutlich auch in der Pharmakokinetik der Substanz, die eine Aussage hinsichtlich Effektivität erst nach Wochen zulässt. Bei anderen Antiarrhythmika übliche Hilfsbefunde wie Spiegelbestimmungen oder EKG-Kontrollen sind weitgehend ohne prädiktiven Wert.

■ Amiodaron und Sicherheit

Die weitgehend neutralen Nettoeffekte auf Herz-Kreislaufparameter und speziell die kardiale Pumpleistung sind ein wesentliches Kennzeichen der Substanz. Die Inzidenz von Tachyarrhythmien verhält sich umgekehrt proportional zur Pumpleistung und erklärt damit die klinische Bedeutung von Amiodaron. Darüber hinaus können im Gegensatz zu allen anderen Antiarrhythmika proarrhythmische Effekte wie Torsade de pointes-Tachykardien als ausgesprochene Raritäten gelten. Häufiger kann mit Bradyarrhythmien, vor allem bei Patienten mit vorgeschädigtem Reizleitungssystem, gerechnet werden. Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion neigen unter chronischer Amiodarontherapie durchaus dazu, symptomatisch zu werden.

Im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika, deren Nutzen/Risiko-Profil durch die kardialen Risiken definiert sind, ist bei Amiodaron das extrakardiale Nebenwirkungsspektrum von Bedeutung. Der zunehmend breite Einsatz von Amiodaron hat aber die tatsächliche Inzidenz von Problemen in ein realistisches Licht gerückt. Die gleichen Autoren, die primär von

einer zweistelligen pulmonalen Toxizität berichtet haben, relativieren Jahre später diese Zahlen in den unter einprozentigen Bereich [18, 19]. Es verbleibt dennoch eine Reihe potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen im Langzeitverlauf, die einer routinemäßigen Fahndung im Rahmen einer geordneten Nachsorge verdienen:

Neben der pulmonalen Toxizität, die als Rarität gelten kann, ist vor allem die Schilddrüse als jodspeicherndes Organ zu beachten. Es können sowohl klinisch wenig dramatische Hypothyreosen als auch Hyperthyreosen beobachtet werden, wobei letztere aufgrund des spezifischen Pathomechanismus mit Thyreostatika schlecht behandelbar sind und daher mit einem langwierigen Verlauf gerechnet werden muss. Davon klar abzugrenzen ist eine klinisch nicht relevante Erhöhung des fT4, die *per se* keinen Therapieabbruch erfordert. Weniger bekannt ist die potenzielle Neurotoxizität, die in Einzelfällen zu einem unangenehmen Tremor führen kann.

Die häufigste unerwünschte Begleiterscheinung ist eine Photosensibilität, die zumindest teilweise durch den prophylaktischen Einsatz geeigneter Lichtschutzcremes verhindert werden kann.

Die in 100 % nachweisbaren, und daher als Complianceüberprüfung bestens geeigneten Ablagerungen in der Kornea führen nur in seltenen Fällen zu objektivierbaren Einschränkungen.

Prinzipiell sind sämtliche Nebenwirkungen reversibel, die lange biologische Halbwertszeit trägt aber unbestreitbar zur klinischen Relevanz bei.

■ Zusammenfassung

Parenterales Amiodaron ist zur Akuttherapie von ventrikulären Tachyarrhythmien guidelinekonform etabliert. Der Stellenwert beim Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung liegt in der unmittelbaren Frequenzkontrolle mit einem Potenzial zur Kardioversion. Aufgrund der überwiegend extrakardialen Nebenwirkungen kumulativer Dosen sind bei der parenteralen Anwendung keine entsprechenden Risiken zu beachten.

Orales Amiodaron ist bei nichtpermanentem Vorhofflimmern das wirksamste Antiarrhythmikum mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil und bei Patienten mit Herzinsuffizienz auch in naher Zukunft die einzig mögliche medikamentöse Option.

Literatur:

- Waldo AL, Camm AJ, deRuiter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet* 1996; 348: 7–12.
- Ammar A, Wong M, Singh BN. Divergent effects of chronic amiodarone administration on systolic and diastolic function in patients with heart disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 465–9.
- Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871–8.
- Chevalier P, Durand-Dubief, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 255–62.
- Hofmann R, Steinwender C, Kammner J, Kypta A, Leisch F. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006; 110: 27–32.
- Hofmann R, Steinwender C, Kypta A, Wimmer G, Kammner J, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 744–9.
- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet* 1997; 349: 667–74.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
- Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Couto B, Gronefeld GC, Hohnloser SH. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165–71.
- The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
- Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A, PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 778–85.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné 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.
- Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raich DW, Ezekowitz MD. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–72.
- London B. Amiodarone and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1321–2.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.
- Köber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Dronedrone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–87.
- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719–28.
- Nademanee K, Singh BN. Amiodarone and ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 110–1.
- Singh BN. Amiodarone: a multifaceted antiarrhythmic drug. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8: 349–55.

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](#)