

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Forum
Rhythmologie**

**Amiodaron: Unersetzliches
Rhythmusmittel oder "Teufelszeug"?**

Meinertz T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2015; 22

(Supplementum A - Forum

Rhythmologie), 4-7

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

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



Homepage:

www.kup.at/kardiologie

www.forum-rhythmologie.at

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

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Cardio Update Europe 2023

Livestream available!
The event is live on-site
and also completely virtual!

9th European Update Congress in Cardiology

30 June - 1 July 2023, Vienna, Hotel Savoyen & Virtual

Anti-Atherosclerotic Targets: Inflammation, Lipids, Glucose

John Deanfield (UK)

Cardiomyopathies / Myocarditis

Andre Keren (Israel)

Hypertension

Felix Mahfoud (Germany)

Heart Failure

Michael Böhm (Germany)

Ventricular Arrhythmias & Prevention of Sudden Cardiac Death

Robert Hatala (Slovakia)

Hot Topic: Acute Pulmonary Embolism / Pulmonary Hypertension

Irene Lang (Austria)

Imaging

Udo Sechtem (Germany)

Atrial Fibrillation & Stroke Prevention

John Camm (UK)

Hot Topic: Acute Cardiac Care

Alexandre Mebazaa (France)

Hot Topic: Cardio-Oncology

Teresa Lopez-Fernandez (Spain)

Hot Topic: Digital Health, Artificial Intelligence, Applications

Christian Müller (Switzerland)

Valvular Heart Disease and Congenital Defects

Helmut Baumgartner (Germany)

Acute & Chronic Coronary Syndromes – Interventional and Conservative Treatments

Kurt Huber (Austria)



Scientific Board:

Michael Böhm (Germany)
Kurt Huber (Austria)
Andre Keren (Israel)

National Chair:

Jolanta Siller-Matula

Registration and further information
www.cardio-update-europe.eu



Media Partners:

STREAMED UP



Host:

medupdate
europe

Amiodaron: Unersetzliches Rhythmusmittel oder „Teufelszeug“?

T. Meinertz

Kurzfassung: Die Probleme der Amiodaron-Therapie beruhen auf Handhabungsfehlern. Bei korrekter Handhabung (niedrige Dosierung, engmaschige Überwachung des Patienten) ist die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen gering. Wichtig ist die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion, von Hautveränderungen, Augenveränderungen, Leberfunktionsstörungen, neuromuskulären Nebenwirkungen sowie Lungenschäden. Hauptindikation für Amiodaron sind therapierefraktäres Vorhofflimmern sowie maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die zu häufigen ICD-Entladungen führen.

Schlüsselwörter: Amiodaron, schwerwiegende Nebenwirkungen, therapierefraktäres Vorhofflimmern, therapierefraktäre ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Abstract: Amiodarone. The most Effective or the most Toxic Antiarrhythmic agent? The problem of amiodarone is not related to the drug itself but to its use in clinical practice. If the drug is prescribed correctly (low dose, close follow up of the patient) serious side effects are rare. Pa-

tients treated with amiodarone should be regularly check for thyroid function, skin changes, disorders of the eyes, increases in liver enzymes, neuromuscular disorders and lung fibrosis. Amiodarone is indicated for atrial fibrillation refractory to other antiarrhythmic agents and in patients with frequent ICD shocks due to ventricular arrhythmias. **J Kardiologie 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 4–7.**

Key words: amiodarone, serious side effects, atrial fibrillation refractory to antiarrhythmic agents, frequent ICD shocks

■ Einleitung

Über Amiodaron kursieren einige falsche Vorstellungen unter Kollegen, ja selbst unter Fachleuten. Daher läuft einiges in der Behandlung mit Amiodaron schief. Auch aus diesem Grund muss man heutzutage über Amiodaron reden. Immerhin ist es neben Flecainid das am häufigsten eingesetzte Antiarrhythmikum. Auch in der Ära der Ablationstherapie von Vorhofflimmern und im Zeitalter des ICD zur Behandlung maligner ventrikulärer Arrhythmien ist Amiodaron unersetzlich.

■ Wo liegt das Problem?

Obwohl Amiodaron seit Jahrzehnten im klinischen Einsatz ist und eine Unmenge wissenschaftlicher Publikationen zur Therapie mit Amiodaron vorliegt, ist die Handhabung dieses Medikaments alles andere als einfach und selbst für Spezialisten häufig eine Herausforderung. Die meisten Probleme der Amiodaron-Therapie beruhen auf Handhabungsfehlern und gehen damit auf das Konto der Ärzte.

Viel zu dieser falschen Handhabung von Amiodaron hat die vor allem in den USA praktizierte „Hochdosistherapie“ beigetragen. Nach dem Motto „viel hilft viel“ wurden aus heutiger Sicht sowohl zur Aufsättigung als auch zur Erhaltungstherapie unvernünftige und toxische Dosen von Amiodaron verordnet. Die Folge waren unbefriedigende therapeutische Resultate (nicht besser als bei niedriger Dosierung) und vor allem eine unglaubliche Zahl schwerer Nebenwirkungen.

Aus diesen Erfahrungen hat man gelernt: Heute wird Amiodaron nur noch in „niedriger“ Dosierung (Tagesdosis 200 mg im Mittel, Dosisbereich zwischen 100 und 300 mg) eingesetzt.

■ Wann ist heutzutage der Einsatz von Amiodaron indiziert?

1. Symptomatisches paroxysmales Vorhofflimmern bei Patienten mit schwerer struktureller Herzkrankheit sowie bei betagten Patienten.
2. Rezidivprophylaxe von Vorhofflimmern nach DC-Kardioversion bei diesen Patientengruppen.
3. Immer dann, wenn sich bei Vorhofflimmern durch andere Antiarrhythmika keine ausreichenden therapeutischen Wirkungen erzielen lassen.
4. Monomorphe oder polymorphe Kammertachykardie bei schwerer struktureller Herzkrankheit.
5. Häufige adäquate ICD-Entladungen trotz Optimierung der ICD-Programmierung.
6. Rezidivierend auftretendes Kammerflimmern in der Reanimationssituation.

Dosierung

Fast alle Nebenwirkungen von Amiodaron sind Dosisabhängig (Ausnahme: Schilddrüsenfunktionsstörungen). Ausschlaggebend für die extrakardialen Nebenwirkungen sind die über die Zeit verabreichte Gesamtdosis sowie die Höhe der Plasmakonzentration von Muttersubstanz und Metabolit bei Dauertherapie. Bei akut toxischen Wirkungen spielt zusätzlich die Höhe der Aufsättigungsdosis eine Rolle. Es kommt darauf an, die Dosierung von Amiodaron möglichst niedrig zu halten. Dies gilt sowohl für die Aufsättigungs- als auch die Erhaltungsdosis (siehe Therapieschema, Tab. 1).

Therapeutische Wirkungen treten bei oraler Aufsättigung bei einer Gesamtdosis zwischen 6 und 10 g auf (d. h. z. B. 3 × 200 mg für 10 Tage, anschließend 2 × 200 mg für 10 Tage). Mit der vollen therapeutischen Wirkung ist bei dieser Art der Aufsättigung erst etwa 4 Wochen nach Einleitung der Therapie zu rechnen. Die Erhaltungsdosis liegt auf Dauer zwischen 100 und 300 mg tägl., die mittlere Dosis bei 200 mg tägl. Der therapeutische Plasmakonzentrationsbereich liegt bei 0,5–1,0 µg/ml für Muttersubstanz und Hauptmetabolit (Desethylamiodaron). Damit liegen sowohl die Erhaltungsdosis als auch die Plasmakonzentration deutlich niedriger als früher

Eingelangt und angenommen am 17. Dezember 2014

Aus dem Klinikum Stephansplatz, Hamburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Klinikum Stephansplatz, Alte Oberpostdirektion, D-20354 Hamburg, Stephansplatz 3; E-Mail: meinertz@ks-hamburg.de

häufig üblich. Der Dosisbedarf variiert von Patient zu Patient. Das liegt nicht nur an der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Rhythmusstörungen, sondern auch an der variablen Bioverfügbarkeit (im Mittel 50 %, Bereich zwischen 20 und 70 %).

Praktisch hat sich bei der elektiven Therapieeinleitung das in Tabelle 1 dargestellte Dosierungsschema bewährt. Eine schnelle Aufsättigung sollte nur dann durchgeführt werden, wenn hierzu die klinische Notwendigkeit besteht. Bei der schnellen Aufsättigung ist mit erheblich mehr Nebenwirkungen zu rechnen als bei der langsamen Aufsättigung.

Der Nutzen der Bestimmung der Plasmakonzentration von Amiodaron und dessen Hauptmetaboliten ist umstritten. Aus meiner Sicht steht der Nutzen in bestimmten Situationen außer Frage.

Die Bestimmung der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten im Plasma ist nur nach Aufsättigung sinnvoll. Für das Erreichen der Aufsättigung spricht eine Plasmakonzentration beider Substanzen im ähnlichen Größenordnungsbereich (0,5–1 µg/ml). Bestimmt man die Plasmakonzentration z. B. 3 Monate nach Beginn der Therapie, sollte der Wert für beide Substanzen in diesem Bereich liegen. Liegt der Wert deutlich > 1,0 und wird die therapeutische Wirkung erzielt, kann die Dosis von Amiodaron erniedrigt werden.

Durch die Bestimmung der Plasmakonzentration können folgende Fragen beantwortet werden:

- Nimmt der Patient Amiodaron wie verordnet ein?
- Liegt die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich?
- Liegen die Plasmakonzentration der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten in der gleichen Größenordnung (spricht für Erreichen des Gleichgewichtes)?

■ Nebenwirkungen von Amiodaron

Kardiale Nebenwirkungen sind bei Anwendung des oben genannten Dosisschemas selten. Proarrhythmische Effekte treten deutlich seltener auf als bei anderen Antiarrhythmika (ebenso selten wie bei Dronedaron). Eine Verlängerung des QT-Intervalls um bis zu 10 % bzw. des QT-Intervalls bis auf 0,5 sec. kann bei Amiodaron in Kauf genommen werden.

Früher dachte man, Amiodaron würde die linksventrikuläre Funktion nicht beeinträchtigen. Diese Vorstellung war falsch. Amiodaron hat betablockierende und kalziumantagonistische Wirkungen und kann so insbesondere bei rascher Aufsättigung durchaus zu einer relevanten Beeinträchtigung der Hämodynamik führen. Zu deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion kann es hierzu auch bei der niedrigen Dosierung kommen.

Klinisch relevanter als die kardialen sind die extrakardialen Nebenwirkungen von Amiodaron. Bei der früher geübten (insbesondere in den USA) Hochdosistherapie (z. B. 400–600 mg Tagesdosis) waren sie so häufig und schwerwiegend, dass Amiodaron oftmals wenige Monate nach Therapiebeginn abgesetzt werden musste.

Tabelle 1: Aufsättigung orale Amiodaron-Therapie

Modus	Dosierung
Langsame Aufsättigung	600 mg/d für 10 Tage, dann 400 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)
Schnelle Aufsättigung	1000 mg/d für 10 Tage, dann 200 mg/d (bzw. individuell 100–300 mg)

Doch auch bei der heutzutage gebräuchlichen Niedrigdosistherapie (Erhaltungsdosis 100 bis max. 300 mg tägl.) spielen die Nebenwirkungen gerade unter Langzeitbedingungen eine therapielimitierende Rolle. Nebenwirkungen mit Todesfolge oder bleibenden Schäden lassen sich bei sorgfältiger Überwachung jedoch vollständig oder nahezu vollständig vermeiden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Hypothyreosen treten bei 3–22 % und Hyperthyreosen bei 0–12 % der mit Amiodaron Behandelten auf. Die Häufigkeit ist u. a. von der Jodversorgung in der entsprechenden Region abhängig. Bei hoher Jodversorgung finden sich häufiger Hypothyreosen, bei niedriger Jodversorgung häufiger Hyperthyreosen. Die Schilddrüsenfunktionsstörungen sind weitgehend dosisunabhängig.

Klinisch sind sie schwierig zu diagnostizieren. Die Kontrolle der Schilddrüsen-typischen Laborwerte ist daher unerlässlich. Viele Patienten haben unter Amiodaron eine Erhöhung der T_4 -Werte um 20–40 % und eine Erniedrigung der T_3 -Werte. Gleichzeitig sind die TSH-Werte erhöht (10–20 µg/ml).

Um Schilddrüsenprobleme frühzeitig zu erfassen, empfiehlt es sich, das „Reverse T_3 “ (rT_3 , die inaktive Form des T_3) zu messen. Wenn dieser Wert das 2- bis 3-Fache der Norm beträgt, liegt die Dosierung bezüglich der Schilddrüsenfunktion im vernünftigen Bereich.

Bei einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose sind die TSH-Werte deutlich erhöht (> 20 µg/ml). Unter diesen Umständen muss Amiodaron nicht abgesetzt, sondern zusätzlich L-Thyroxin verordnet werden.

Die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose ist klinisch meist durch einen Anstieg der Sinusfrequenz, erneut auftretendes Vorhofflimmern oder erneut auftretende maligne ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet. Ebenso finden sich weitere Zeichen der Hyperthyreose. Allerdings kann das klinische Bild durch die gleichzeitige Gabe des Amiodarons auch maskiert sein. Laborchemisch ist TSH erniedrigt oder der TRH-Test pathologisch.

Eine Amiodaron-induzierte Hyperthyreose entwickelt sich meist erst Monate nach Beginn der Amiodaron-Therapie. Grundsätzlich werden 2 Formen dieser Hyperthyreose unterschieden: Die Typ-I-Hyperthyreose beruht wahrscheinlich auf den hohen Jodmengen des Amiodarons und einer vorbestehenden Schilddrüsenkrankung (z. B. latente Autonomie). Deshalb spricht die Typ-I-Hyperthyreose auf Thyreostatika an. Eine vorbestehende Schilddrüsenkrankung sollte defini-

tiv saniert werden, z. B. durch Operation oder Radio-Jod-Therapie, bevor Amiodaron verabreicht wird.

Die Typ-II-Hyperthyreose gründet auf einer direkten destruktiven Wirkung von Amiodaron auf das Schilddrüsengewebe und wird mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Kombination von Thyreostatika und Glukokortikoiden eignet sich, falls keine sichere Unterscheidung zwischen Typ-I- und Typ-II-Amiodaron-induzierter Hyperthyreose gelingt.

Hautveränderungen

Die Häufigkeit von Hautveränderungen wird durch folgende Faktoren beeinflusst: Pigmentstatus des Patienten (hellhäutige Patienten sind vermehrt betroffen), Tagesdosis von Amiodaron, Intensität der Sonneneinstrahlung bzw. der Gebrauch von Lichtschutzfaktoren.

Die Hautveränderungen manifestieren sich in flüchtigen Exanthenen, Photosensibilität (am häufigsten) und Hautverfärbungen. Effektivste Maßnahme gegenüber allen Hautveränderungen ist eine hochwirksame Lichtschutztherapie (Lichtschutzfaktor 50) und eine Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung.

Augenveränderungen

Bei länger dauernder Behandlung mit Amiodaron (z. B. > 1 Jahr) finden sich bei > 90 % der Patienten Mikroablagerungen in der Hornhaut. Diese sind teils schon mit bloßem Auge, mit Sicherheit aber durch die Untersuchung mit der Spaltlampe erkennbar. Sie sind in der Regel asymptomatisch, bei ausgeprägten Einlagerungen finden sich jedoch Sehstörungen in Form von Blendungsempfindlichkeit, Farbsehen und Lichthöfen. Nach Dosisreduktion bzw. Absetzen bilden sich diese Veränderungen regelmäßig zurück. Bei einer asymptomatischen Hornhauteinlagerung ist ein Absetzen von Amiodaron nicht notwendig. Andere, durch Amiodaron induzierte Augenveränderungen sind extrem selten, zu diesen gehört die Nervus-opticus-Neuropathie.

Leberveränderungen

Asymptomatische Anstiege der Transaminasen, der Gamma-GT und in einigen Fällen auch der alkalischen Phosphatase (jeweils bis zum 2–3-Fachen der oberen Norm) finden sich insbesondere in der Aufsättigungsphase. Sie bleiben trotz Fortsetzung der Therapie folgenlos. Ausgeprägtere Anstiege, häufig mit einem gleichzeitigen Anstieg des Bilirubins verbunden, sind meist die Folge einer aggressiveren Aufsättigungsstrategie und zwingen zum passageren Aussetzen der Aufsättigung, zum Teil auch zum Absetzen von Amiodaron.

Neuromuskuläre Nebenwirkungen

In seltenen Fällen treten bei einer Langzeittherapie Zeichen einer peripheren Polyneuropathie auf. Beim Auftreten erster klinischer Zeichen (Verdacht!) sollte die Amiodaron-Therapie sofort abgesetzt werden. In der Regel sind die klinischen Folgen dieser Polyneuropathie nicht reversibel. Eine wirksame Therapie existiert nicht.

Lungenschäden

Die Lungenfibrose als Folge einer Amiodaron-Therapie ist eine gefürchtete Komplikation. Sie ist bei frühzeitiger Erkennung

in den allermeisten Fällen vermeidbar. Bei normaler Dosierung von Amiodaron ist die Lungenschädigung extrem selten. Eine vorbestehende Lungenerkrankung (mit Ausnahme der Lungenfibrose) stellt keine Kontraindikation für eine niedrigdosierte Amiodaron-Therapie dar.

Die Diagnose einer drohenden Lungenfibrose muss vor Auftreten klinischer Symptome gestellt werden. Allerdings gibt es kein spezifisches Testverfahren, um eine solche Diagnose im asymptomatischen Stadium zu stellen. Diesbezüglich empfindlich, aber nicht spezifisch ist die Bestimmung der CO-Differenzierungskapazität. Diese ist schon in den Frühstadien einer Lungentoxizität vermindert. Im weiteren Verlauf treten bei Fortsetzung der Therapie eine eingeschränkte Vitalkapazität und restriktive Lungenfunktionsstörungen auf. Im Verdachtsfall einer Amiodaron-induzierten beginnenden Lungenfibrose sollte das Medikament abgesetzt werden.

■ Häufige Fehler im Umgang mit Amiodaron

- Unnötig hohe Dosierung (dies betrifft sowohl die Aufsättigung als auch die Erhaltungsdosis)
- Zu seltene Kontrolluntersuchungen (seltener als in 3-monatigen Abständen)
- Übereiltes Absetzen von Amiodaron wegen
 - Veränderungen der Schilddrüsenlaborwerte
 - Anstieg der Transaminasen
 - Corneaablagerungen

■ Amiodaron bei Vorhofflimmern

Die Indikation zum Einsatz von Amiodaron wurde bereits besprochen. Zwei spezielle Indikationen bei der Amiodaron-Therapie bei Vorhofflimmern sollen erwähnt werden:

Bei sehr alten Patienten ist bei symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern durchaus eine niedrigdosierte Langzeittherapie zu empfehlen. Ich habe ältere Patienten, die Amiodaron problemlos schon über 5–8 Jahre einnehmen; dies meist mit einer Wochendosis von 1 g oder weniger. Eine solche Therapie würde ich in Anbetracht der potenziellen Nebenwirkungen bei einem 45-Jährigen beispielsweise nicht über mehrere Jahre durchführen. Hier besteht eine Indikation zum Einsatz von Amiodaron z. B. dann, wenn eine Wartezeit bis zu einer Ablationstherapie überbrückt werden muss.

In einer weiteren Situation ist Amiodaron ebenfalls nützlich. Dazu ein Beispiel: Ein Patient hat seit vermutlich etwa einem Jahr persistierendes Vorhofflimmern. Mehrfache DC-Kardioversionen waren trotz Vorbehandlung mit Flecainid nur für maximal 1–2 Tage erfolgreich. Vermutlich durch Vorhofflimmern bedingt, fühlte sich der Patient zunehmend schlecht und leistungsgemindert. Nach einer Vorbehandlung mit Amiodaron (für etwa 4 Wochen) gelingt häufig eine DC-Kardioversion mit nachfolgendem Sinusrhythmus und fortlaufender Amiodaron-Therapie über Wochen und Monate. Unter diesen Bedingungen kann der Patient selbst beurteilen, inwieweit seine vermutlich durch Vorhofflimmern bedingten Beschwerden nachlassen. Kommt es jetzt unter Sinusrhythmus zu einer durchgreifenden Besserung der Beschwerden, ist eine Ablation

tionstherapie von Vorhofflimmern durchaus indiziert, um eine Langzeittherapie mit Amiodaron, gerade bei jungen Patienten, zu vermeiden. Bei einem Patienten jenseits des 75. Lebensjahres kann dagegen die niedrigdosierte Amiodaron-Therapie durchaus über Jahre fortgeführt werden.

■ **Interessenkonflikt**

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur: beim Verfasser

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)