

AMB 2007, 41, 45b

Amiodaron: Unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen

Amiodaron (A) ist ein wirksames und heutzutage häufig eingesetztes Antiarrhythmikum. Besonders bei der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, wird es vermehrt verordnet, da es auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung (KHK, Linkshypertrophie, Kardiomyopathien, Vitien) und bei Herzinsuffizienz nicht negativ inotrop ist (vgl. 1).

Betroffen vom Vorhofflimmern und damit der Verordnung von A sind häufig ältere Patienten. In einem laufenden Register zur Polypharmakotherapie bei stationär aufgenommenen älteren Patienten (≥ 75 Jahre) in Salzburg sind derzeit 5% mit A behandelt (2). Auch in Deutschland wird es erstaunlich oft verordnet. Amiodaron-ratiopharm[®] hat Position 1603, AminoHexal[®] Position 1622 unter den 3000 am häufigsten verordneten Arzneimitteln (3).

Der Sicherheit einer Langzeitanwendung von A, insbesondere bei älteren, polymorbiden Patienten, widmete das N. Engl. J. Med. kürzlich einen Übersichtsartikel (4). Die besonderen Probleme mit Amiodaron beruhen im wesentlichen auf seinen pharmakokinetischen Besonderheiten. Die extrem hohe Lipophilie führt zu einem sehr großen Verteilungsvolumen. A lagert sich in nahezu allen Geweben auch dauerhaft ab. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 6 Monaten extrem lang. Die Elimination erfolgt nahezu ausschließlich durch die Leber. Besonders anfällig für die Entwicklung unerwünschter Organwirkungen ist daher auch die Leber und wegen des hohen Jodgehalts auch die Schilddrüse. Weitere Organe, die durch A geschädigt werden können, sind Lunge, Haut, Nervensystem und Augen. Die schwersten und am meisten gefürchteten Komplikationen sind Lungenfibrose, zum Teil irreversible Polyneuropathien und Thyreopathien. Die Häufigkeit der Komplikationen und die empfohlenen Überwachungsmaßnahmen bzw. -intervalle sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Da bei alten Patienten der relative Fettanteil an der Gesamtkörpermasse erhöht ist und die Eliminationsmechanismen eingeschränkt sind, sind diese besonders häufig

von den UAW betroffen. Das erfordert gerade bei älteren Patienten eine Dosisreduktion (empfohlen wird 100 mg/d).

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei Beginn und Überwachung einer Therapie mit A sind Arzneimittelwechselwirkungen. A wird über CYP 3A4 in seinen aktiven Metaboliten Desethylamiodaron umgewandelt. Jede Hemmung dieses Enzyms (z.B. durch Grapefruitsaft, Simvastatin, Omeprazol, Verapamil, Valproinsäure, Propofol, Metronidazol, Azol-Antimykotika u.v.m.) kann die antiarrhythmische Wirkung abschwächen. Andererseits hemmt A über seinen Metaboliten Desethylamiodaron mehrere Zytochrome und erhöht dadurch die Serumkonzentration und Toxizität vieler Medikamente. In der Literatur finden sich Berichte über klinisch relevante Konzentrationserhöhungen von oralen Antikoagulanzen, Metoprolol, Simvastatin, Fluvastatin, Clonazepam, Theophyllin, Digoxin, Phenytoin, Diltiazem, Valproinsäure, Makrolidantibiotika, Propofol, Metronidazol, Azol-Antimykotika, Fluvoxamin und Clonazepam (5). Da Desethylamiodaron drei Zytochrome hemmt (CYP 2C8/9, CYP 2D6 und CYP 3A4), sind aber auch bei allen anderen Substraten dieser Enzyme höhere Konzentrationen mit verstärkter Wirkung bzw. gehäuft UAW zu erwarten (Tab. 2).

Ein dritter wichtiger Punkt muss aus Sicht der Arzneimittelsicherheit bei Anwendung von A beachtet werden. A verlängert die QT-Zeit, induziert aber eher selten Torsade-de-pointes-Tachykardien. In Kombination mit anderen die QT-Zeit verlängernden Medikamenten (z.B. Psychopharmaka, Makrolidantibiotika etc.) kann es aber sehr wohl häufiger zu Torsaden und Plötzlichem Herztod kommen.

Fazit: Amiodaron ist zwar ein wirksames, aber auch ein mit vielen UAW belastetes Antiarrhythmikum, dessen Einsatz wohl bedacht sein sollte und dessen Anwendung ständiger Aufmerksamkeit für UAW und Wechselwirkungen bedarf. Als starker Enzymhemmer greift es in die Metabolisierung vieler Arzneimittel ein und kann deren Wirkung und Toxizität steigern (z.B. orale Antikoagulanzen, ein häufiger Kombinationspartner bei Vorhofflimmern). Ältere Menschen sind besonders häufig von den UAW betroffen, da sie häufiger Amiodaron verordnet bekommen und auch langsamer eliminieren. Bei ihnen sollte - wenn überhaupt verordnet - generell die Dosis herabgesetzt werden.

Literatur

1. AMB 2000, **34**, 89.
2. Schuler, J., persönliche Mitteilung.
3. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2006. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
4. Zimetbaum, P.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 935.
5. Stockley, I.H.: Drug Interactions. 6th Ed. Pharmaceutical press, 2002.

Tabelle 1
Häufigkeit von UAW unter Amiodaron. Empfohlene Überwachungsmaßnahmen
(nach 2)

UAW/Organ	Inzidenz	Empfohlene Überwachung	Anmerkungen
Herz Bradykardie QT-Zeit-Verlängerung Torsades de pointes	5% > 90% < 1%	Ausgangs-EKG vor Therapiebeginn, mind. jährliche Kontrollen; bei vorbestehenden Überleitungsstörungen (AV-Block, Schenkelblock) häufiger	Geringere Loading-Dose bei älteren Patienten und bei vorbestehenden Überleitungsstörungen erwägen; Dosisreduktion oder Therapiestopp bei QT-Zeit > 550 msec
Leber	15%	SGOT (AST) und SGPT (ALT) vor Therapiebeginn bestimmen, Kontrollen alle sechs Monate	Nicht bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung anwenden!
Schilddrüse Hyperthyreose Hypothyreose	3% (Jodmangelgeb. 20%) 20%	Schilddrüsenfunktionstests vor Therapiebeginn, 2-3 Kontrollen jährlich	Nicht bei Patienten mit vorbestehenden Schilddrüsenknoten anwenden! Höhere Inzidenz von Funktionsstörungen bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse
Lunge Lungenfibrose	< 3%	Lungenfunktionstest vor Therapiebeginn und wenn Symptome auftreten. Röntgen-Thorax vor Therapiebeginn und jährliche Kontrollen	Sofortiges Absetzen, wenn der Verdacht auf pulmonale UAW besteht
Haut (Photosensibilität, Hautverfärbung)	25-75%	Keine besonderen Überwachungsempfehlungen	Sonnenschutz, Sun-Blocker mit hohem Lichtschutzfaktor
Nervensystem Ataxie, Tremor, Schlafstör., Polyneuropathie	3-30%	Keine besonderen Überwachungsempfehlungen	Bei verdächtigen Symptomen Dosisreduktion
Augen Hornhautablagerung Neuritis N. optici	100% < 1%	Augenärztliche Untersuchung vor Therapiebeginn, Folgeuntersuchungen bei Symptomen	Nicht bei Pat. mit vorbestehender Neuritis N. optici

Tabelle 2
Wichtige Substrate der Zytochrome CYP 2C8/9, CYP 2D6 und CYP 3A4, die in Kombination mit Amiodaron toxischer werden können (Auswahl)

Indikationen	2C8/9	2D6	3A4
Kardiaka, Antihypertensiva	Irbesartan, Losartan, Torasemid, Valsartan, Verapamil	Carvedilol, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Propranolol	Amlodipin, Carvedilol, Digoxin, Diltiazem, Eplerenon, Lercanidipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Verapamil
Gerinnungshemmer	Acecoumarol, ASS, Phenprocoumon		ASS, Clopidogrel
Schmerzmittel	Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Meloxicam, Naproxen, Piroxicam	Codein	Diclofenac, Meloxicam
Statine	Fluvastatin		Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin
Antidiabetika	Glimepirid, Glipizid, Pioglitazon, Repaglinid		Repaglinid
Psychopharmaka	Amitriptylin, Fluoxetin	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Duloxetin, Fluoxetin, Haloperidol, Imipramin, Maprotilin, Mianserin, Nortriptylin, Paroxetin, Perphenazin, Promethazin, Risperidon, Trimipramin, Venlafaxin	Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clonazepam, Nortriptylin, Pimozid, Risperidon, Sertralin, Trazodon, Venlafaxin
Sedativa			Alprazolam, Brotizolam, Diazepam, Triazolam, Zolpidem
Neurologika	Phenytoin		Bromocriptin, Carbamazepin, Donepezil, Valproinsäure
Antiinfektiva			Clarithromycin, Erythromycin, Ketoconazol, Metronidazol, Roxithromycin
Sonstige	Paclitaxel, Propofol, Terbinafin	Azelastin, Clemastin, H ₁ -Blocker, Ondansetron	Ciclosporin, Dihydroergotamin, Lansoprazol, Loratadin, Methylprednisolon, Prednison, Salmeterol, Sildenafil, Tacrolimus, Tamsulosin, Terfenadin, Theophyllin