

Amiodaron*-Symposium, Wien, 13. September 1986

Unter der Patronanz des American College of Chest Physicians, Austrian Chapter, wurden im Rahmen einer vor-mittägigen Veranstaltung die Perspektiven der Therapie mit Amiodaron einem kardiologisch interessierten Hörerkreis nahegebracht. Unter dem Vorsitz von *W. Reiterer*, Poliklinik Wien, referierten *P. Probst*, *W. Schützenberger*, *G. Steinbeck* und *H. A. Tritthart*.

Die Therapie mit einer sehr wirksamen antiarrhythmischen Substanz setzt voraus, daß prinzipielle Überlegungen angestellt wurden: Sicherung der Diagnose einer Arrhythmie (Tab. 1), Auswahl eines Risikopatienten für plötzlichen Herztod (Tab. 2), Beachtung sonstiger therapeutischer Möglichkeiten in der Therapie von Rhythmusstörungen (Tab. 3) und Beachtung der Auswirkungen auf die Hämodynamik (Ventrikelfrequenz, Myokardfunktion, Gefäßstatus) (Tab. 4).

Tab. 1. Diagnose der Arrhythmie.

Anamnese
Rhythmusstreifen, Skope (tragbar)
LZ-EKG (Überwachung, *Holter*), Averaging Technik (Spätpotentiale)
Ergometrie, Telemetrie
i. c. EKG (programmierte Stimulation)

Tab. 2. Risikopatienten für plötzlichen Herztod (*Morganroth*, 1983).

Überlebende nach Herzstillstand
instabile Koronarerkrankung und VES
Postmyokardinfarkt mit CHF und VES (komplex)
Kardiomyopathie, Herzklappenfehler und VES
QT-Verlängerung und VES

Tab. 3. Therapie der Rhythmusstörungen (*Ektopien, Tachykardien*).

Medikamente
antitachykarde PM
implantierbarer Defibrillator
Kardiochirurgie (Ventrikulotomie, Resektion, Herztransplantation)
His-Bündel-Ablation

Herzrhythmusstörungen beruhen auf Abnormitäten der Impulsbildung und/oder Leitung. Die abnorme elektrische Impulsbildung resultiert aus einer Automatie oder aus einer getriggerten Aktivität (Afterdepolarisation). Eine verlangsamte Erregungsausbreitung (anisotrope Myokardstrukturen)

*) SEDACORON®, Hersteller: EBWE ARZNEIMITTEL GMBH, A-4866 Unterach am Attersee.

Korrespondenzanschrift: Doz. Dr. W. Reiterer, Allgemeine Poliklinik der Stadt, Mariannengasse 10, A-1090 Wien.

und/oder ein unidirektionaler Leitungsblock führen zur Reentry-Exzitation, wobei auch akzessorische Leitungswege bahrend wirken. Die Verlängerung der Depolarisation und die Verlängerung der Refraktärphase stellen den wirksamsten Mechanismus aus elektrophysiologischer Sicht dar, abnorme Erregungsbildungen und -leitungen zu beeinflussen. Diesen Vorstellungen wird der K-Antagonist Amiodaron (Tab. 5) (Einteilung der Antiarrhythmika nach *Vaughan Williams*) voll gerecht.

Amiodaron, ein Benzofuran-Derivat wurde bereits 1961 synthetisiert und vorerst als antianginöse Substanz in die Therapie eingeführt. Die Beschreibung von relevanten antiarrhythmischen Eigenschaften (*Rosenbaum* 1970) veränderte das Indikationsspektrum. Bislang ist Amiodaron als die wirkungsvollste – allerdings nicht nebenwirkungsfreie – antiar-

Tab. 4. Rhythmusstörungen und Hämodynamik.

Auswirkungen auf *Fluss (Q, SV)* und *Perfusionsdruck*
Herzfrequenz unter 45–60 bzw. über 180 b/min totaler
AV-Block
salvenartige, ventrikuläre Arrhythmie
Vorbofsaktion und Pumpfunktion
Anstieg von LVEDP, Abfall von BPpm
Perfusionsstörungen (Koronarien, Hirngefäße)
Ventrikelfrequenz
Myokardfunktion
Gefäß-Status

Tab. 5. Einteilung der Antiarrhythmika (*Vaughan Williams*).

I *Na-Antagonisten*
I a Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Ajmalin
I b Lidocain, Tocainid, Mexiletin, Phenytoin
I c Flecainid, Propafenon, Aprindin, Lorcaïnid
II *Beta-Rezeptorenblocker*
z. B.: Propranolol, Metoprolol, Carazol
III *K-Antagonisten*
Amiodaron, Sotalol, Bretylium
IV *Ca-Antagonisten*
Verapamil, Diltiazem, Gallopamil

rhythmische Substanz anzusehen. Das Wirkspektrum umfaßt supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen, somit alle Formen tachykarder Rhythmusstörungen. Die Erfolgsquoten in der Dauertherapie für die Unterdrückung schwerwiegender Rhythmusstörungen und die Beeinflussung von Extrasystolen liegen bei über 90%. Eine eingeschränkte Myokardfunktion (Herzinsuffizienz) stellt keine Kontraindikation dar.

Das Wirkungsprofil von Amiodaron umfaßt somit die Unterdrückung der Spontanautomatie in ischämischen Pur-

kinje-Zellen, den Einfluß auf Folgepotentiale und die Verlängerung der Refraktärzeit aller Gewebe. Slow-Response-Zellen des Sinus- und AV-Knotens zeigen eine Verminderung der diastolischen Depolarisationsgeschwindigkeit, der Aktionspotentialhöhe und eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Fast-Response Zellen (Purkinje-Fasern) zeigen bei unverändertem Ruhemembranpotential und maximaler Anstiegsgeschwindigkeit (V_{max}) eine deutliche Zunahme der Aktionspotentialdauer.

Dies führt im Sinusknoten zur Abnahme der Frequenz und Verhinderung von Sinusknoten-Reentry-Mechanismen, im Vorhof resultiert eine langsamere Vorhofsaktion (Vorhofflattern) mit Übergang zum Sinusrhythmus, durch Einfluß auf die akzessorischen Bahnen kommt es zu einer Verlangsamung der Kammerfrequenz z. B. bei Vorhofflimmern bei WPW-Syndrom, neben einer gleichartigen Wirkung im AV-Knoten-Bereich wird in der Kammer die Unterdrückung repetitiver ventrikulärer Rhythmusstörungen begünstigt. Für die klinische Anwendung ist neben der i.v. Bolusinjektion (5 mg/kg KG; 150 mg als Kurzinfusion und Testdosis in einem zentralvenösen Katheter) die orale Applikation der gebräuchliche Weg. Auf Grund der komplexen Pharmakokinetik ist der Sofort-Effekt der i.v. Anwendung schwer erklärbar (nur Wirkung im Bereich des AV-Knotens?) und abzutrennen von der sich allmählich entwickelnden Wirkung der p.o. begonnenen Therapie (allmähliche Zunahme der effektiven Refraktärzeit des Ventrikels, Verlängerung der QT-Zeit).

Bei der i.v. Anwendung von Amiodaron ist neben der hämodynamischen Eigenwirkung der Effekt des Lösungsvermittlers Polysorbat 60 zu berücksichtigen, dem eine passagere hypotensive und kardiodepressive Nebenwirkung bei hoher Dosierung und zu rascher Anflutung zugeschrieben wird. Der langsame Wirkungseintritt bei oraler Applikation (Effekt nach 4 bis 8 Tagen) ist durch die Akkumulation im Gewebe mit u. a. Bindung von Amiodaron in Myokardzellen zu erklären. Somit hält die Wirkung nach Absetzen der Medikation noch mindestens 10 bis 20 Tage an.

Das hämodynamische Wirkungsspektrum von Amiodaron (mit dem Lösungsvermittler) weist eine gefäßdilierende Eigenschaft (an den Koronargefäßen stärker als an den

peripheren arteriellen Gefäßen) mit einer Abschwächung katecholaminbedingter Effekte im Sinne einer nichtkompetitiven Hemmung der Alpha- und Beta-Rezeptorenblocker auf. Die Analyse der zentralen Hämodynamik läßt bei der akuten Anwendung neben einer flüchtigen Herzfrequenzsteigerung mit Abnahme des systolischen Blutdruckes, der Volumenleistung (Herzindex) und der Ejection Fraction einen deutlicheren Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes erkennen. Unter der Dauertherapie resultiert neben der Frequenzsenkung (8 bis 9%) und der Konstanz der arteriellen Blutdruckwerte eine geringe Zunahme der Volumenleistung (unter Belastung +7%) und der Ejection Fraction (+16 bis 18%) und des linksventrikulären Füllungsdruckes (PCW: +10 bis 18%). Unter körperlicher Belastung bei Koronarkranken wurde eine Steigerung der maximal tolerierten Belastungsstufe (+25%) und eine Abnahme der ST-Senkung auf vergleichbaren Belastungsstufen (-41%) beschrieben.

Aus den vorliegenden hämodynamischen Daten läßt sich die bekannte antianginöse Wirkung mit einer guten Toleranz bei kardialer Vorschädigung ableiten.

Die pharmakokinetischen Charakteristika von Amiodaron sind eine Resorptionsquote von 40 bis 50%, eine fast vollständige Eiweißbindung, eine extrem lange Halbwertszeit in der oralen Dauertherapie mit 30 bis 120 Tagen (Beta-2-Phase). Der therapeutische Bereich des Serumspiegels liegt bei 1 bis 2 g/ml, der toxische Bereich bei Werten über 2,5 g/ml. Der hohe Jodgehalt von Amiodaron ist teilweise für die möglichen Komplikationen von seiten der Schilddrüse verantwortlich. Bei der intravenösen Bolusinjektion ist ein Effekt bereits während der Injektion zu erwarten, die Wirkdauer ist mit 20 bis 60 Minuten anzunehmen. Bei der i.v. Dauerinfusion (1500 mg pro 24 Stunden) wird nach 2 bis 4 Stunden bereits eine Suppression von ventrikulären Rhythmusstörungen in einer Rate von/zu 90% erreicht.

Für die orale Medikation stehen Tabletten à 200 mg zur Verfügung: Die initiale Dosis sollte bei 4 bis 6 g pro Woche liegen, für die Dauertherapie (ab 2. Woche) ist eine Dosierung von 1,0 bis 1,5 g pro Woche ausreichend.

Bei einer wirkungsvollen Substanz ist allerdings mit einer gewissen Nebenwirkungsrate zu rechnen, wobei im Einzelfall die Vor- und Nachteile in Anbetracht der Präven-

tion des plötzlichen Herztodes infolge Herzrhythmusstörungen abzuwägen sind.

Durch die Ablagerung im Gewebe werden Kornea-Ablagerungen (praktisch bei allen Patienten; reversibel), seltener eine Photosensibilität (Hautschutzcreme), ein Anstieg der T4-Werte infolge einer Konversionshemmung von T4 zu T3 und extrem selten pulmonale Veränderungen (Alveolitis), Anstieg der Leberenzyme und gastrointestinale sowie Nebenwirkungen von seiten des Nervensystems beobachtet (letztere Nebenwirkungen sind Ausdruck einer Überdosierung).

Bei i.v. Anwendung von hohen Dosen (10 mg/kg KG) ist mit kardiodepressiven Nebenwirkungen zu rechnen. Venenreizungen werden durch Verwendung eines zentralvenösen Katheters vermieden.

Durch Kontrolle des EKGs sind folgende Effekte zu erfassen: Abnahme der Sinusfrequenz um 10 bis 15%, PQ und QRS-Intervalle unverändert, Verlängerung von QT um etwa 25%.

Weiters sind Interaktionen mit anderen Medikamenten von Bedeutung. Die frequenzsenkende Wirkung von Amiodaron wird verstärkt durch die zu überprüfende Kombination mit Antiarrhythmika der Gruppe II (Beta-Blocker) und Gruppe IV (Ca-Antagonisten). In der Dauertherapie wäre die Dosierung der Digitalisglykoside zu reduzieren, ebenso die Dosierung von Antikoagulantien. Zur Überprüfung der antiarrhythmischen Wirksamkeit sind die in Tabelle 1 genannten Methoden (Langzeit-EKG, i.e. EKG, programmierte Stimulation) bei Bedarf einzusetzen. In der Verlaufskontrolle des Patienten ist eine genaue Dokumentation hinsichtlich der genannten Nebenwirkungen eine prinzipielle Notwendigkeit zur sicheren Betreuung des Erkrankten.

Die genaue Kenntnis des pharmakologischen und elektrophysiologisch-hämodynamischen Wirkprofils einer äußerst wirkungsvollen antiarrhythmischen Substanz ist eine unabdingbare Voraussetzung für den sicheren Einsatz in Klinik und Praxis.