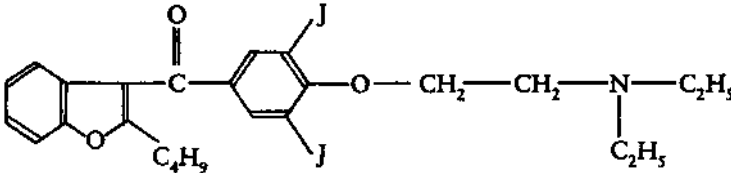


Amiodaron

Synonyma:

2-n-Butyl-3-(beta-diethyl-amino-4-ethoxy-3,5-dijodo-benzoyl)benzofuran-hydrochlorid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

weißes bis hellbeiges, feines, fast geruchloses Pulver; sehr stark lipophil; Molekulargewicht 681,8

Handelspräparate:

betapharm:

Amiobeta 200 Tabletten

Sanofi Winthrop:

Amiodarex Tabletten

Cordarex Injektionslösung, Tabletten

Hexal:

Amiohexal 200 Tabletten

ASTA Medica AWD:

Tachydaron Tabletten

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser,

Indikation:

tachykarde Arrhythmien, die therapierefraktär sind oder bei denen andere Antiarrhythmika nicht angewendet werden können.

Gegenanzeigen:

Sinusbradykardie (unter 55 Schläge/min.); SA- und AV-Block; Schilddrüsenerkrankungen, Frauen im gebärfähigen Alter; Jodallergien; Behandlung mit MAO-Hemmern;

zusätzlich für parenterale Anwendung: kardiovaskulärer Kollaps, schwere arterielle Hypotonie, akute Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem, Kardiomegalie mit Herz-Thorax-Quotient größer als 0,6.

Schwangerschaft, Stillzeit

Wirkungscharakter:

1982 eingeführtes Antiarrhythmikum der Klasse III nach Vaughan-Williams; es verlängert die Repolarisationsphase des Aktionspotenzials durch Hemmung des Kaliumausstroms in der Phase 3 des Aktionspotenzials; der Natrium- und Calciueinstrom wird nicht beeinflusst. Dadurch wird die Frequenz des Sinusknotens gesenkt, die Automatie des AV-Knotens vermindert, die Leitungsgeschwindigkeit oberhalb des His-Bündels verzögert und die spontane Automatie von Ischämie-geschädigten Purkinje-Fasern gesenkt. Im

EKG zeigt sich QRS unverändert, QT absolut und relativ verlängert, eine U-Welle tritt neu auf oder eine vorbestehende wird verstärkt.
Darüber hinaus wirkt Amiodaron antianginös durch eine dosisabhängige, nicht kompetitive Hemmung der Alpha- und Beta-Rezeptoren sowie eine Senkung des koronaren und systemischen Gefäßwiderstandes. Negativ inotrop wirkt Amiodaron nicht.

Interferenzen:

- Verstärkung der negativ chronotropen und kardiodepressiven Wirkung von anderen frequenzsenkenden Medikamenten (z. B. Verapamil, Antiarrhythmika, Betablocker). Mit Nifedipin kann A. miodaron kombiniert werden.
- die Digoxin-Plasmakonzentration wird duch A. erhöht, eine Gykosid-bedingte Bradykardie verstärkt.
- die gerinnungshemmende Wirkung von oralen Antikoagulantien kann verstärkt werden.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

A. wird langsam und zu ca. 50 % resorbiert; je nach Höhe der Initialdosis dauert es zwischen 4 Tagen und 2-3 Monaten bis zum Wirkungseintritt. Unterhalb einer Gesamtdosis von ca. 15 g ist keine nennenswerte elektrophysiologische Wirkung zu erwarten.
Bei parenteraler Applikation wird die Wirkung nicht durch die Kumulation bestimmt und tritt schnell ein. Wegen schneller und starker Einlagerung in die Gewebe wird ein konstanter Plasmaspiegel nur sehr langsam erreicht und übersteigt nicht 0,3-1,5 µg/ml bei der empfohlenen Dosierung.

Metabolismus:

A. wird zu einem großen Teil deodiert; ansonsten ist der Metabolismus noch unklar. Die Plasmaproteinbindung ist sehr hoch.

Ausscheidung:

sehr langsam mit einer Halbwertszeit von 2 Wochen bis zu mehreren Monaten, zu 85-90% über Leber und Galle, der Rest renal in metabolisierter Form.

Toxizität:

akute ToxizitätLD (mg/kg KG):

Applikationsart	Tierart	D ₀	LD ₅₀	LD ₉₅
iv	Ratte	100	150	195
ip	Ratte	350	610	900
ip	Maus	75	450	1400
oral	Ratte	LD über 3000 mg/kg		
oral	Maus	LD a` 2000 mg/kg, LD a` 3000 mg/k g		

chronische Toxizität:

Bei einer Dosis von 200 mg/kg/d bei Ratten über 3 Monate starben 75 % der weiblichen und 11 % der männlichen Tiere, die alkalische Phosphatase stieg um 175 bzw. 83 %, das Serumcholesterin um 24 bzw. 19 % und das Nebennierenrindengewicht um 35 % .
Beim Hund zeigten sich bei einer Dosis von 50 mg/kg/d über bis zu 9 Monate Magen-Darm-Störungen und ein Anstieg der Leberenzyme, beim Schwein bei 60 mg/kg/d histologische Veränderungen im Sinne einer Steatose der Leber und Zeichen einer endokrinen Überfunktion.

Mitteilung der Arzneimittelkommissionderdeutschen Ärzteschaft:

Es sind der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mehrere Berichte über Lungenveränderungen im Zusammenhang mit einer Amiodaron-Therapie zugegangen. Amiodaron ist derzeit neben Sotalol das einzige Klasse-III-Antiarrhythmikum. Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen kann auf seine Anwendung nicht verzichtet werden, so dass dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Nicht näher eingegangen wird in

dieser Mitteilung, die sich lediglich mit pulmonalen Störungen beschäftigt, auf die möglichen Änderungen der Schilddrüsenfunktion, proarrhythmogene Effekte, neurologische Symptome sowie auf Ablagerungen in die Cornea und Hautreaktionen.

Lungenerkrankungen werden nach neueren Studien bei 5,8 Prozent der behandelten Patienten beobachtet, wenn die täglichen Erhaltungsdosen 300 mg überschreiten. In den erst kürzlich veröffentlichten plazebo-kontrollierten EMIAT- und CAMIAT-Studien werden Lungenveränderungen bei 3,8 bzw. 5,2 Prozent der behandelten Patienten beschrieben. Die Pathogenese der Befunde ist insofern noch unklar, als eine direkt toxische sowie eine indirekt immunologische Reaktion diskutiert werden. Das Auftreten der UAW scheint eher mit der kumulativ verabreichten Dosis als mit der Höhe des Plasmaspiegels zu korrelieren. Es sollten deshalb Tagesdosen von 200 bis 300 mg angestrebt werden, weil die Gabe von >300 mg die Häufigkeit für diese gefährvollen und potentiell tödlich endenden UAW erhöht.

Beobachtet wurden

- eine chronisch-interstitielle Pneumonitis,
- eine Pneumonie mit Bronchiolitis obliterans,
- ein akut auftretendes respiratorisches Atemnotsyndrom (häufig nach chirurgischen oder angiographischen Eingriffen im Thoraxraum) sowie
- solitäre Lungenherde (DD: Tumorverdacht).

Bei Amiodaron-induzierten Lungenerkrankungen treten auf: Reizhusten und Dyspnoe bei zumeist fehlendem Auskultationsbefund in 50 bis 75 Prozent der Fälle sowie pleuritische Schmerzen, Gewichtsverlust und Fieberreaktionen bei 30 bis 50 Prozent der Betroffenen. Bei den Patienten finden sich eine Leukozytose, eine erhöhte LDH und eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Die Diagnose einer Amiodaron-induzierten Lungenerkrankung ist nur durch Ausschluß anderer Erkrankungen wie einer Herzinsuffizienz, infektiösen Pneumonie, Lungenembolie oder eines Lungentumors möglich. Als typische Zeichen sind zu beachten:

- akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes,
- neu aufgetretene Befunde im Thorax-Röntgenbild,
- brüske Abnahme der Lungenkapazität um >15 Prozent,
- Nachweis von Phospholipiden in den Lungenzellen,
- deutliche CD8-Lymphozytose (Bronchialsputflüssigkeit) sowie der Nachweis diffuser alveolärer Schäden bei der Bronchoskopie.

Im Röntgenbild sieht man häufig diffuse oder lokalisierte interstitielle Verschattungen. Das Computertomogramm kann in den Lungen, der Leber und Milz solide Herde zeigen, die aus der Iod-Aufnahme in die Makrophagen resultieren. Diese Ablagerungen tragen jedoch nicht zur Diagnose einer Amiodaron-induzierten Lungenerkrankung bei. Ein Marker für das Vorliegen einer Amiodaron-induzierten Pneumonitis ist in einer erhöhten Galliumaufnahme zu sehen, jedoch wird sich dieser kosten- und zeitaufwendige Test nicht als Routinemethode durchsetzen. Lungenfunktionstests sind nicht beweisend, weil sie bei mit Amiodaron behandelten Patienten ohnedies verändert sind. Eine Abnahme der CO-Diffusionskapazität (DLCO) um >20 Prozent kann als ergänzender Befund gewertet werden.

Bei Auftreten der angeführten Lungenbefunde ist das sofortige Absetzen von Amiodaron zu erwägen, dessen UAW jedoch wegen der langen Eliminations-Halbwertszeit (20 bis 100 d) nur langsam abklingen. Alternativ kommen danach, in Abhängigkeit von der Art der Herzrhythmusstörung, entweder Sotalol, eine Katheterablation oder ein Kardioverter-Defibrillator in Frage. Zusätzlich ist die Gabe von 40 bis 60 mg Prednisolon(äquivalent) erforderlich, das bei etwa drei Viertel der Patienten zur Rückbildung der Lungenbefunde führt.

Die Prognose einer Amiodaron-induzierten Lungenerkrankung ist bei rechtzeitigem Erkennen des Zusammenhangs mit Amiodaron im allgemeinen günstig. Bei 75 Prozent der Patienten kam es nach Absetzen des Antiarrhythmikums und der Gabe eines Kortikosteroids zu deutlichen Besserungen. An einer durch Amiodaron ausgelösten Pneumonitis starben 10 Prozent der Patienten, während unter der Ausbildung eines Atemnot-Syndroms jeder zweite Patient verstarb.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (quantitativ)

Symptome:

Schilddrüse: Hypo- oder Hyperthyreose infolge des hohen Jodgehaltes;

Auge: Mikroablagerungen auf der Cornea (reversibel), die bei ca. 6% der Patienten zu Sehstörungen in Form von Schleiersehen und Farbhöfen um Lichtquellen führen;

Haut: Photosensibilität; Pseudocyanose (schwarz-violette bis schiefergraue Verfärbung) unbedeckter Hautpartien durch Lipofuszeineinlagerungen in die Histozyten der Haut (sehr langsam reversibel);

ZNS: Ataxie, Intentionstremor, Kopfschmerzen, Polyradikuloneuropathie, Schlafstörungen;

Gastrointestinal: Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Erhöhung der Leberwerte;

Lunge: diffuse interstitielle Lungenerkrankungen.

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Glaubersalz und Medizinalkohole.

Literatur:

ANDREASEN, F., et al.: Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. Eur. J. Clin. Pharmacol. 19 (1981) 293–299

D'AMICO, D. J., et al.: Amiodarone keratopathy. Drug-induced lipid storage disease. Arch. Ophthalmol. 99 (1981) 257–261

DELAGE, C., et al.: Pseudocyanotic pigmentation of the skin induced by amiodarone: a light and electron microscopic study. Canad. med. Assoc. 112 (1975) 1205–8

FLANAGAN, R. J., et al.: Rapid high performance liquid chromatographic method for the Measurement of amiodarone in blood plasma or serum at the concentrations attained during therapy. J. Chromat. 87 (1980) 391–398

JONCKHEER, M. H.: Amiodarone and the thyroid gland. A review. Acta cardiologica 36 (1981) 199–205

MEIER, C., et al.: Neuromyopathy during chronic amiodarone treatment. J. Neurol. 220 (1979) 231–239

RIVA, E., et al.: Pharmacokinetics of A. in man. J. Cardiovasc. Pharmacol. 4 (1982) 264–269