

Diplomarbeit

Amiodaron in der Akut- und Langzeittherapie

eingereicht von

Nico Fugger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto-Loewi-Forschungszentrum

für Gefäßbiologie, Immunologie und Entzündung

Lehrstuhl Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19. Januar 2021

Nico Fugger eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Diplomarbeit und meiner Zeit in Graz unterstützt und begleitet haben.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Prof. Akos Heinemann, für die überaus angenehme und kompetente Betreuung dieser Arbeit. Ich habe die unkomplizierte Zusammenarbeit sehr genossen.

Der größte Dank gebührt meinen wunderbaren Eltern Wally und Josef, die mich auf meinem Lebensweg stets bedingungslos unterstützt haben. Es war für sie selbstverständlich, während dieser langen Studienzeit immer und in jeglicher Hinsicht für mich da zu sein. Ich kann mich unglaublich glücklich schätzen euch als Eltern und Jan als Bruder zu haben.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Christina, die mich immer motiviert und an meiner Seite steht. Du bist eine Bereicherung für mein Leben.

Zum Schluss danke ich noch meinen Freunden, insbesondere Marco, Yvonne, Benjamin, Christoph und Alina, die die Zeit in Graz zu einer wahnsinnig schönen gemacht haben, an die ich mich für immer gerne erinnern werde.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
1 Einleitung	9
2 Allgemeines über Amiodaron.....	11
2.1 <i>Zusammensetzung von Amiodaron Präparaten.....</i>	<i>11</i>
2.2 <i>Pharmakokinetik.....</i>	<i>11</i>
2.3 <i>Hämodynamische Auswirkungen.....</i>	<i>12</i>
2.4 <i>Elektrophysiologie.....</i>	<i>13</i>
2.4.1 <i>Orale Einnahme</i>	<i>13</i>
2.4.2 <i>Intravenöse Applikation.....</i>	<i>14</i>
3 Indikationen	15
3.1 <i>Vorhofflimmern.....</i>	<i>15</i>
3.2 <i>Kammerflimmern</i>	<i>16</i>
3.3 <i>Ventrikuläre Tachykardie</i>	<i>17</i>
3.4 <i>Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus</i>	<i>18</i>
3.5 <i>Ventrikuläre Extrasystolen bei herzinsuffizienten Patienten.....</i>	<i>19</i>
4 Dosierung/Anwendung.....	19
4.1 <i>Vorhofflimmern.....</i>	<i>19</i>
4.2 <i>Ventrikuläre Arrhythmien.....</i>	<i>20</i>
5 Advanced Life Support.....	20
6 Nebenwirkungen.....	21
6.1 <i>Lunge</i>	<i>22</i>
6.2 <i>Leber und Magen-Darm-Trakt.....</i>	<i>23</i>
6.3 <i>Schilddrüse</i>	<i>24</i>
6.4 <i>Augen</i>	<i>25</i>
6.5 <i>Haut</i>	<i>26</i>
6.6 <i>Neurologische Nebenwirkungen.....</i>	<i>26</i>
6.7 <i>Kardiovaskuläre Nebenwirkungen</i>	<i>27</i>
7 Monitoring	28
8 Übergang von der intravenösen zur oralen Therapie.....	29
9 Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Substanzen.....	29

9.1	<i>Grapefruitsaft</i>	29
9.2	<i>Digoxin</i>	30
9.3	<i>Warfarin und Coumarine</i>	31
9.4	<i>Simvastatin</i>	31
9.5	<i>Cyclosporin</i>	32
9.6	<i>Indinavir</i>	32
9.7	<i>Interaktion mit anderen Antiarrhythmika</i>	33
9.7.1	Dofetilid	33
9.7.2	Flecainid.....	33
9.7.3	Lidocain	34
9.7.4	Procainamid	34
9.7.5	Betablocker	34
9.7.6	Kalziumkanalantagonisten.....	35
10	Kontraindikationen	35
11	Material und Methoden	37
12	Diskussion	38
13	Literaturverzeichnis	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: p.a. Röntgen-Thoraxaufnahme sowie CT Thorax eines 63-jährigen Patienten nach Amiodarontherapie (62)..... 23

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: intravenöse Einmalgabe und chronische orale Therapie</i>	14
<i>Tabelle 2: Dosierungen von Amiodaron</i>	20

Zusammenfassung

Amiodaron ist ein Arzneimittel mit vielen Facetten. Aufgrund seines großen Nebenwirkungsprofils wurde der Vorläufer Benziodaron verworfen. Einige Jahre später entdeckte man als verträglicheren und potenteren Vasodilatator das heutige Amiodaron und die Popularität des Arzneimittels nahm ab 1975 zu. Bis heute wird das Arzneimittel regelmäßig verwendet und ist vor allem aus der Notfallmedizin nicht mehr wegzudenken.

Das stark lipophile Medikament besitzt einen Iodanteil von 37,7 Gewichtsprozent, was einerseits namensgebend ist, andererseits auch zu spezifischen Nebenwirkungen führen kann. Für die hepatische Metabolisierung sorgen die Enzyme CYP3A4 sowie CYP2C6, die Ausscheidung erfolgt biliär. Eine hohe Gewebeakkumulation bedingt eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit, die bei dem Einsatz des Arzneimittels stets im Hinterkopf behalten werden muss. Aufgrund des dadurch verzögerten Eintrittes der Wirkung von Amiodaron wird eine Loading-Phase am Beginn der Langzeittherapien gestartet, die Hauptindikation dazu ist das Vorhofflimmern.

Im Advanced Life Support kommt Amiodaron nach drei frustranen Schockabgaben des Defibrillators in einer Dosierung von 300 mg sowie in Kombination mit Adrenalin zum Einsatz. Nach zwei weiteren erfolglosen Defibrillationsversuchen wird zur erneuten Applikation von 150 mg geraten.

Das breite Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels umfasst Schädigungen fast aller Organe, am stärksten – aber nicht häufigsten – ist die Lunge betroffen. Lungenfibrosen bis hin zur Entwicklung eines ARDS wurden als Konsequenz einer Amiodaroneinnahme bereits beschrieben. Des Weiteren können Leber, Schilddrüse, Augen, Haut, sowie das Gehirn und die Gefäße von toxischen Wirkungen betroffen sein. Um dem entgegenzuwirken, wird ein strenges Monitoring bei Patienten und Patientinnen unter Langzeittherapie empfohlen.

Interaktionen mit Grapefruitsaft und anderen Medikamenten müssen im Hinterkopf des Arztes oder der Ärztin bleiben: hier geht es hauptsächlich um Hemmungen der für die Metabolisierung verantwortlichen Enzyme, woraus ein erhöhter Plasmaspiegel von Amiodaron oder den anderen beteiligten Arzneimitteln resultiert.

Aufgrund der Gefahr eines Stillstandes des Sinusknotens, ist Amiodaron bei schrittmacherlosen Patienten und Patientinnen mit AV-Block zweiten oder dritten Grades kontraindiziert. Durch die namensgebende strukturelle Ähnlichkeit des Arzneimittels mit Schilddrüsenhormonen, darf Amiodaron bei Patienten und Patientinnen die unter einer Hyper- bzw. Hypothyreose oder sowie Iodallergie leiden, nicht zum Einsatz kommen.

Abstract

Amiodarone is a multi-faceted medicine. The precursor benziodarone was discarded because of its large side effect profile. A few years later, today's amiodarone was discovered as a more tolerable and potent vasodilator, and the drug's popularity has increased from 1975 onwards. To this day, the drug is used regularly and has become an indispensable part of emergency medicine.

The highly lipophilic drug has an iodine content of 37.7 percent by weight, which not only gave it its name but is also responsible for specific side effects. The enzymes CYP3A4 and CYP2C6 are accountable for hepatic metabolism followed by excretion into the bile. A high tissue accumulation results in a prolonged elimination half-life, which must always be kept in mind when using the drug. Due to the delayed onset of the effect of amiodarone, a loading phase is started at the beginning of the long-term therapy, of which the main indication for this is atrial fibrillation.

In Advanced Life Support, amiodarone is used after three unsuccessful shock deliveries from the defibrillator in a dose of 300 mg and in combination with adrenaline. After two further unsuccessful attempts at defibrillation, it is advisable to reapply 150 mg of it.

The drug's broad side effect profile includes damage to almost all organs, mostly lungs. Lung fibrosis up to the development of ARDS has been described as a consequence of amiodarone intake. Furthermore, the liver, thyroid gland, eyes, skin as well as the brain and blood vessels can be affected by toxic effects. To counteract this process, strict monitoring of patients on long-term therapy is recommended.

Interactions with grapefruit juice and other drugs must remain in the back of the mind of the practitioner: This is caused mainly via inhibition of the enzymes responsible for the metabolism, which leads to an increased plasma level of amiodarone and/or the other drugs involved.

Due to the risk of an arrest of the sinus node, amiodarone is contraindicated in pacemaker-less patients with second or third degree AV block. Because of the structural similarity of the drug with thyroid hormones, amiodarone must not be used with patients who suffer from hyper- or hypothyroidism or who are allergic to iodine.

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte von Amiodaron

Schon seit der Antike werden Heilpflanzen für die Behandlung von Krankheiten herangezogen (1). Viele der gängigen Herz-Kreislauf-Medikamente, wie zum Beispiel Digoxin, Atropin, Chinidin und Amiodaron finden hier ihren Ursprung. Eine der Pflanzen ist das Bischofskraut, auch bekannt als *Ammi visnaga*, ein kurzlebigen, ein- oder zweijähriges Kraut, welches im Mittelmeerraum heimisch ist. Es wurde traditionellerweise sehr vielseitig eingesetzt, unter anderem zur Behandlung von Menstruationsschmerzen, Harnsteinen, Asthma und Brustschmerz (2). Die Inhaltsstoffe des Bischofskrauts besitzen zudem eine relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur von Blutgefäßen (3).

Ein Großteil der Experimente mit der Pflanze wurde in Ägypten durchgeführt, wo *Ammi visnaga* auch den Namen Khella trägt. 1879 wurde Khella von *Mostapha et al.* chemisch untersucht und schließlich extrahierte *Samaan et al.* sechs verschiedene kristalline Substanzen. Die Substanz, die pharmakologisch am aktivsten war, wurde Khellin getauft. Studien an Tieren ergaben, dass Khellin einen diuretischen Effekt besitzt und selektiv glatte Muskelzellen relaxiert (4). Diese selektive Vasodilatation durch Khellin ist der große Vorteil gegenüber anderen Substanzen, da sich die Wirkung auf die Koronargefäße beschränkt. Eine systemische Vasodilatation und der damit einhergehende Blutdruckabfall bleiben folglich aus (5, 6).

Um das Jahr 1960 war man verstärkt auf der Suche nach potenten Dilatoren der Koronargefäße. Im Zuge dessen extrahierte eine belgische Pharmafirma den Benzofuran-Anteil aus Khellin, was zu Benziodaron führte. Hierbei wurde allerdings eine zu starke Hepatotoxizität registriert und Benziodaron wurde wieder verworfen (7).

1967 wurde Amiodaron entwickelt, das als potenterer und verträglicherer Vasodilatator galt. Zwei Jahre später erkannte Singh im Zuge von Tierversuchen die antiarrhythmische Wirkung der Substanz (8). Klinische Experimente wurden durchgeführt und zeigten vielversprechende Ergebnisse: Positive Effekte traten bei Patienten und Patientinnen mit Wolf-Parkinson-White-Syndrom und anderen Arten von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien auf (9). Amiodaron wurde immer populärer. Anfangs verschrieben es in den Vereinigten Staaten aufgrund seiner möglichen toxischen Nebenwirkungen nur Kardiologen. Ab etwa 1975 wurde es als das ideale antiarrhythmische Mittel gehandelt. Es war sehr effektiv gegen ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und andere Arrhythmien, zudem traten wenig Nebenwirkungen auf und Amiodaron erzeugte keine nennenswerten negativ-inotropen Effekte.

Des Weiteren war Amiodaron das erste Medikament in diesem Einsatzgebiet, welches nur ein Mal pro Tag eingenommen werden musste (7, 10).

Obwohl bereits seit längerer Zeit bekannt war, dass Amiodaron ein breites und komplexes Spektrum an Wirkungen auf den Körper vorzuweisen hat, erfolgte die klinische Entwicklung des Medikamentes ohne zuvor die genauen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wirkungen untersucht und verstanden zu haben. Die Ärzte und Ärztinnen unterschätzten die unterschiedliche Absorption des Medikaments und die verlängerte Halbwertszeit. Sie initiierten hochdosierte Langzeittherapien, woraus ein großes Spektrum unerwünschter Nebenwirkungen resultierte. Davon betroffen war eine Vielzahl an Organen, darunter die Lunge, Leber, Augen, Haut und Schilddrüse, was dazu führte, dass sich der öffentliche Fokus auf die Toxizität des Medikaments legte. Amiodaron wurde ab diesem Zeitpunkt nur noch als Reservemedikament verwendet (7).

In den 1990er-Jahren wurde Amiodaron wiederentdeckt. Man verwendete niedrigere Dosierungen, was zu einem Rückgang der unerwünschten Nebenwirkungen führte, während die antiarrhythmische Wirkung gleich blieb (11). Nun wurde Amiodaron nicht mehr nur als *ultima ratio* verwendet, sondern konnte aufgrund des nun geringeren Nebenwirkungsprofils auch bei Patienten und Patientinnen eingesetzt werden, die an Krankheiten mit leichterem Schweregrad litten. Das Medikament wurde intravenös verabreicht und als Kurztherapie für Arrhythmien immer beliebter. Studien zeigten, dass die Mortalität der Patienten und Patientinnen mit vorhandener Herzinsuffizienz durch den Einsatz von Amiodaron nicht stieg (12), sondern bei niedriger Dosierung sank (13). Das Interesse an Amiodaron mehrte sich und das Medikament wurde zum bevorzugten Arzneimittel bei schweren Herzerkrankungen (14). Bis heute wird Amiodaron in der Notfallmedizin und zur Behandlung von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien eingesetzt (15).

2 Allgemeines über Amiodaron

2.1 Zusammensetzung von Amiodaron Präparaten

Amiodaron ist ein zweifach iodiertes Benzofuran-Derivat mit einer diethylierten tertiären Aminogruppe und einem Iodanteil von 37,7 Gewichtsprozent. Die Verbindung ist im wässrigen Milieu unlöslich und muss deshalb in Polysorbat 80, Ethanol und Benzylalkohol gelöst werden. Ein Milliliter Amiodaronlösung enthält 50 mg Amiodaron als Hydrochloridsalz, 20,2 mg Benzylalkohol, 100 mg Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke (16, 17). Höhere Konzentrationen an Amiodaron wurden getestet, daraus resultierten allerdings Ausfällungen oder Suspensionen (18).

2.2 Pharmakokinetik

Amiodaron ist ein stark lipophiles Arzneimittel, dessen Pharmakokinetik sich patientenabhängig massiv unterscheiden kann. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt im Mittel 40-50%, wird aber insgesamt zwischen 22 und 95% beziffert. Die höchste Konzentration nach oraler Einnahme erreicht Amiodaron im Serum innerhalb von drei bis sieben Stunden (19). Die Metabolisierung findet fast ausschließlich in der Leber statt (90%), nur ein geringer Anteil des Arzneimittels wird renal abgebaut (< 10%). Die renale Clearance ist demnach vernachlässigbar, daher muss die Dosis bei renaler Insuffizienz, einschließlich bei dialysepflichtigen Patienten und Patientinnen, nicht verändert werden (19).

Für die hepatische Metabolisierung sind die Enzyme CYP3A4 und CYP2C8 verantwortlich, Amiodaron wird zu Desethyl-Amiodaron umgewandelt und anschließend biliär ausgeschieden (16). Die Disposition von sowohl Amiodaron als auch Desethyl-Amiodaron wird durch verschiedene Grade von linksventrikulärer Dysfunktion (20) oder Nierenschädigung (21) nicht signifikant verändert.

Die Eliminationshalbwertszeit nach Langzeittherapie beträgt etwa 45 Tage, kann aber ebenfalls stark variieren. Lange Halbwertszeiten entstehen, weil Amiodaron im Gewebe akkumuliert und deshalb nur sehr langsam eliminiert werden kann. Ein sogenanntes *Drei-Kompartiment-Modell* wird verwendet, um die Gewebeakkumulation zu beschreiben, welches aus dem *zentralen*, dem *peripheren* und dem *tiefen Kompartiment* besteht. Mit dem Erstgenannten wird die systemische Zirkulation beschrieben, zum peripheren und tiefen gehören Haut, Muskeln und das Gehirn, beziehungsweise Lymphknoten, Leber, Lunge und Fettgewebe. Aufgrund seiner lipophilen

Eigenschaften lagert sich Amiodaron besonders in diesen Kompartimenten an und bildet Depots. Hieraus folgt eine Elimination, die sich über mehrere Phasen erstreckt, bestehend aus einer kurzen initialen Halbwertszeit und einer darauffolgenden, aufgrund der Umverteilung langsameren, Verstoffwechslung aus den peripheren und tiefen Kompartimenten. Der Verteilungseffekt ist verantwortlich dafür, dass die Amiodaronspiegel bei intravenöser Gabe nach Beendigung der Infusion innerhalb von 30–45 min um 90 % abfallen (22).

Wenn Amiodaron appliziert wird, steigt der Serumspiegel zunächst im zentralen Kompartiment stark an. Es folgt eine Verteilungsphase, in dessen Anschluss sich die höchsten Amiodaron- und Desethylamiodaron-Spiegel im tiefen Kompartiment wiederfinden. Im peripheren Kompartiment lassen sich die niedrigsten Werte nachweisen. Aufgrund der großen Verteilungsvolumina in den peripheren und tiefen Kompartimenten, steigt die Wirkstoffkonzentration deutlich verzögert an. Auch die Elimination aus den genannten Kompartimenten ist viel langsamer, da das Arzneimittel ein großes Verteilungsvolumen besitzt und eine vergleichsweise niedrige Gesamt-Clearance, was zu einer außergewöhnlich langen terminalen Eliminationshalbwertszeit führt (23).

2.3 Hämodynamische Auswirkungen

Die bedeutendste hämodynamische Auswirkung ist die negative Inotropie. Patienten und Patientinnen, die über einen Zeitraum von 20 Minuten Infusionen mit 5 mg/kg Amiodaron erhielten, sind davon am stärksten betroffen. Bei normaler Ejektionsfraktion kann die aufgetretene negative Inotropie durch eine Verringerung des systemischen Gefäßwiderstandes kompensiert werden, sodass das physiologische Herzzeitvolumen erhalten bleibt (16). Patienten und Patientinnen mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von mehr als 35 zeigten aufgrund von akuter und chronischer Vasodilatation eine verbesserte Herzleistung, während Patienten und Patientinnen mit einer geringeren Ejektionsfraktion als 35 unter einer Abnahme des Herzindex um 20% und einer klinisch signifikanten Erhöhung des Druckes im Rechten Herzen litten. Diese Veränderungen traten nach Verabreichung einer Bolusinjektion auf. Bei einer über drei bis fünf Tage andauernden kontinuierlichen intravenösen Verabreichung des Arzneimittels wurden die genannten Veränderungen durch eine periphere Vasodilatation kompensiert. Amiodaron kann also bei Patienten und Patientinnen mit einer bereits bestehenden linksventrikulären Dysfunktion zu einer signifikanten Beeinträchtigung der linksventrikulären Leistung führen (24). Orale Einnahme von Amiodaron führt viel seltener zu

einer hämodynamischen Verschlechterung, selbst bei Patienten und Patientinnen mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion (25).

2.4 Elektrophysiologie

Die elektrophysiologischen Eigenschaften von Amiodaron sind komplex und noch nicht zur Gänze verstanden. Weil das Arzneimittel Eigenschaften von allen nach Vaughan-Williams eingeteilten Antiarrhythmikaklassen besitzt, wird Amiodaron als „gemischtes“ Klasse-III-Antiarrhythmikum bezeichnet. Grund dafür sind die zusätzlichen Wirkungen des Arzneimittels über die Blockade der nach außen gerichteten Kaliumkanäle hinaus.

Der Kalium-Auswärtsstrom wird verzögert und die Repolarisationszeit verlängert, was folglich zu einer erhöhten Aktionspotentialdauer führt. Daraus resultiert eine längere Refraktärstrecke und kreisende Erregungen können mit Hilfe dieser Wirkung unterbrochen werden. Dies ist die Hauptkomponente von Amiodaron und der Grund, weshalb das Arzneimittel als Klasse III-Antiarrhythmikum klassifiziert wird (26). Das Arzneimittel besitzt noch weitere Eigenschaften, die man ebenso bei Antiarrhythmika anderer Klassen findet: Klasse I-Antiarrhythmika besitzen unter anderem die Eigenschaft, Natriumkanäle zu blockieren, wodurch die Leitungsgeschwindigkeit verringert wird. Bei hohen Herzfrequenzen hemmt Amiodaron inaktive Natriumkanäle und daraufhin den Natriumeinstrom. Dadurch wird die Depolarisation verlängert und die Reizweiterleitung verkürzt (15, 26). Zudem kommt es durch Amiodaron zu einer nicht-kompetitiven Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren, was der Wirkung von Klasse II-Antiarrhythmika entspricht (27). Die Reduktion der Aktivität der nach innen gerichteten Calciumkanälen vom L-Typ bescheinigen dem Medikament Eigenschaften, die den Klasse IV-Antiarrhythmika zugeschrieben werden (15).

Die Wirkungen bei oraler Einnahme unterscheiden sich wesentlich von den Wirkungen bei intravenöser Applikation (28). Tabelle 1 fasst diese Unterschiede zusammen.

2.4.1 Orale Einnahme

Die orale Einnahme von Amiodaron verlängert die Dauer des Aktionspotentials und die Refraktärzeit des atrialen und ventrikulären Gewebes, weshalb es als Antiarrhythmikum der Klasse III eingestuft wird. Amiodaron verlängert die QT-Zeit, jedoch weist das Arzneimittel im Gegensatz zu den meisten anderen Wirkstoffen der Klasse III eine sehr geringe

proarrhythmische Aktivität auf. Es hemmt außerdem inaktivierte Natriumkanäle, ein Effekt der hauptsächlich bei hohen Herzfrequenzen zu beobachten ist. Indem Amiodaron eine nichtkompetitive Beta-Rezeptor-Blockade induziert und somit die sympathische Aktivität hemmt, hat es Eigenschaften von Antiarrhythmika der Klasse II. Durch Blockade von spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanälen bewirkt die orale Einnahme des Arzneimittels auch antiarrhythmische Effekte, die zur Klasse IV gezählt werden (28).

2.4.2 Intravenöse Applikation

Die intravenöse Verabreichung von Amiodaron führt nicht überall zu den gleichen Ergebnissen wie die orale Langzeittherapie. Während die Veränderungen bezüglich des AV-Knotens relativ ähnlich sind wie die bei oraler Einnahme und es zu einer Verlängerung des AH-Intervalls kommt, ist die Wirkung von i.v.-Amiodaron auf die restlichen Herzgewebe nicht signifikant. Es kommt zu keiner Verlängerung der QT-Zeit oder des QRS-Komplexes, dies wird erst nach mehrfacher Applikation über einen längeren Zeitraum erreicht (16, 29).

Tabelle 1: intravenöse Einmalgabe und chronische orale Therapie

	Dosierung	
	5 mg/kg i.v. (1 Dosis)	orale Langzeiteinnahme
Herzfrequenz	nicht signifikante Änderung	-12% bis -15% (p < 0,01)
QRS-Intervall	nicht signifikante Änderung	nicht signifikante Änderung
QTc-Zeit	nicht signifikante Änderung	+20% bis +25% (p < 0,001)
AV-Knoten-Refraktärzeit	+21% (p < 0,01)	+45% (p < 0,001)
Ventrikuläre Refraktärzeit	nicht signifikante Änderung	+18% (p < 0,001)
AH-Intervall	+9% (p < 0,05)	+19% (p < 0,01)
HV-Intervall	nicht signifikante Änderung	nicht signifikante Änderung

Tabelle aus: Singh, B. N. (1983). Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile (30)

3 Indikationen

3.1 Vorhofflimmern

Um Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmerarrhythmie in den Sinusrhythmus zurückzuführen, kann eine Kardioversion elektrisch oder medikamentös erfolgen.

Die Rolle von Amiodaron bei der Kardioversion von Vorhofflimmern ist kontrovers. In mehreren kleinen randomisierten Studien wurde Amiodaron mit anderen Arzneimitteln oder Placebos verglichen. Zwei Studien ergaben, dass es keinen Unterschied in den Kardioversionsraten zwischen Amiodaron und einem Placebo gibt (31, 32), eine weitere beschrieb die identische Wirksamkeit von Amiodaron und Sotalol (33). Propafenon und Amiodaron können beide gleich effektiv für die Kardioversion von Vorhofflimmerarrhythmien verwendet werden, Propafenon erreicht jedoch schneller das gewünschte Ergebnis, ergab eine Studie von *Kochiadakis et al.* (34).

Patienten und Patientinnen, die hämodynamische Stabilität aufweisen, aber Symptome des Vorhofflimmerns besitzen (beispielsweise Synkopen oder Palpitationen), können mit Hilfe von Amiodaron kardiovertiert werden (35). Elektrische Kardioversionen haben akut eine hohe Erfolgsrate von 70 bis 90%. Ein Jahr später haben lediglich 23% der Patienten und Patientinnen einen Sinusrhythmus beibehalten. Zwei Jahre später sind es noch 16%. Ohne zusätzliche medikamentöse Therapie zeigt sich demnach eine hohe Rückfallrate (36). Nach einer Kardioversion kann Amiodaron, gleich wie andere Arzneimittel, verwendet werden, um den Sinusrhythmus mit einer Effektivität von 35 bis 65% aufrechtzuerhalten (37). *Gwag et al.* untersuchten verschiedene Antiarrhythmika, um das wirksamste herauszufinden. Hierfür wurden insgesamt 265 Patienten und Patientinnen in vier unterschiedliche Gruppen eingeteilt: Flecainid (n= 33), Propafenon (n= 64), Dronedaron (n= 40) und Amiodaron (n=128). Im ersten Jahr nach der Kardioversion war der rezidivfreie Zeitraum unter allen Arzneimittelgruppen ähnlich. Unter Flecainid verweilten 69,7% und unter Propafenon 67,2% im Sinusrhythmus, bei Dronedaron waren es 80%, bei Amiodaron 71,9% der Patienten und Patientinnen. Etwa die Hälfte aller Rezidive trat im ersten Monat auf. Aus dieser Studie ging hervor, dass Amiodaron keine überlegene Wirksamkeit gegenüber den anderen Arzneimitteln gezeigt hat (38).

Eine andere Studie ergab hingegen, dass Amiodaron wirksamer ist als andere Antiarrhythmika. *Roy et al.* führten eine prospektive, multizentrische Studie durch, die zum Ziel hatte, die Wirksamkeit zwischen Amiodaron einerseits und Sotalol bzw. Propafenon andererseits zu vergleichen. Patienten und Patientinnen, die in den letzten sechs Monaten unter mindestens einer Episode von Vorhofflimmern litten, wurden in diese Studie inkludiert. Von den 403

Patienten und Patientinnen, erhielten 201 Amiodaron und 202 Sotalol bzw. Propafenon (jeweils 101 Patienten). Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten trat bei 71 Patienten und Patientinnen unter Amiodarontherapie (35%) erneut Vorhofflimmern auf, während es bei 127 Patienten und Patientinnen unter Sotalol- oder Propafenontherapie (das entspricht 63%) zu Rezidiven kam. Aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen musste die Therapie bei 18% der Patienten und Patientinnen die regelmäßig Amiodaron einnahmen, abgebrochen werden, während bei 11% der Patienten und Patientinnen, die mit Sotalol oder Propafenon behandelt wurden, die Arzneimittelgabe gestoppt werden musste (39).

Di Biase et al. verglichen die Wirksamkeit von Amiodaron und Katheterablationen zur Behandlung von anhaltendem Vorhofflimmern bei Patienten und Patientinnen mit Herzinsuffizienz. Hierfür wurde eine offene, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie durchgeführt: Eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen mit persistierendem Vorhofflimmern, Zweikammer- oder Dreikammerschrittmachern, NYHA II bis III oder einer linksventrikulären Auswurffraktion von unter 40%. Während 102 Patienten und Patientinnen einer Katheterablation unterzogen wurden, erhielten 101 Patienten und Patientinnen Amiodaron. Die Studie beobachtete einen Zeitraum von zwei Jahren und ergab, dass eine Katheterablation wirksamer als eine Amiodarontherapie ist. Begründet wurde dies dadurch, dass sich am Ende der Nachuntersuchung 70% der Patienten und Patientinnen mit Katheterablation nach durchschnittlich 1,6 +/- 0,4 Eingriffen rezidivfrei zeigten, im Vergleich zu lediglich 34% der Patienten und Patientinnen unter Amiodarontherapie (40).

Amiodaron ist in der Lage die Herzfrequenz zu verlangsamen, auch wenn der Sinusrhythmus noch nicht wiederhergestellt werden konnte (31, 32, 37). Die Verlangsamung erfolgt unmittelbar nach intravenöser Applikation und ist gleich wirksam wie Diltiazem (41).

3.2 Kammerflimmern

Amiodaron kann erfolgreich zur Reanimation von Patienten und Patientinnen nach Kammerflimmern verwendet werden. *Kudenchuk et al.* führten eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit intravenösem Amiodaron bei Patienten und Patientinnen mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses durch. Wenn es nicht möglich war, Patienten und Patientinnen mit Kammerflimmern oder pulsloser elektrischer Aktivität mittels drei Schocks des Defibrillators und 1mg Epinephrin wiederzubeleben, erhielten 246 Patienten und Patientinnen 300 mg Amiodaron und 258 Patienten und Patientinnen ein Placebo. Es gab keinen signifikanten klinischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die

Reanimationszeit (42 +/- 16,4 bzw. 43 +/- 16,3 Minuten) und die abgegebenen Schocks (4 +/- 3 und 6 +/- 5) waren annähernd gleich. Die Überlebensrate der Empfänger und Empfängerinnen von Amiodaron war höher (44 % gegenüber 34 % der Placebogruppe, P = 0,03 (42).

Auch im Vergleich zu Lidocain führt Amiodaron zu besseren Ergebnissen. *Dorian et al.* führten eine Studie mit insgesamt 347 Patienten und Patientinnen durch, von denen 180 Patienten und Patientinnen Amiodaron und 167 Patienten und Patientinnen Lidocain verabreicht wurde. Nach der Behandlung mit Amiodaron überlebten 22,8 %, verglichen mit 12,0 Prozent der mit Lidocain behandelten Patienten und Patientinnen. Amiodaron führt also zu wesentlich höheren Überlebensraten bei Patienten und Patientinnen mit schockresistentem Kammerflimmern im präklinischen Setting außerhalb des Krankenhauses als Lidocain (43).

3.3 Ventrikuläre Tachykardie

Die Wirksamkeit von Amiodaron im präklinischen Setting wurde von *Foerster et al.* untersucht. Passende Patientendaten aus dem Bundesstaat Victoria in Australien wurden ausgewertet und 61 Patienten und Patientinnen entsprachen den Kriterien. Sie litten unter einer stabilen ventrikulären Tachykardie, welche von den Ambulance Victoria Clinical Practice Guidelines wie folgt definiert wird: es bestand eine QRS-Dauer von mehr als 0,12 Sekunden und eine Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute mit AV-Dissoziation oder der Abwesenheit von P-Wellen. Diese Kriterien mussten für die Dauer von zumindest 30 Sekunden erfüllt sein, erst dann war eine Behandlung erforderlich, welche aus der intravenösen Gabe von 5 mg/kg Körpergewicht Amiodaron, bei einem Maximum von 300 mg, bestand. Das Ende der Kammertachykardie wurde erreicht, wenn der Rhythmus wieder von den Vorhöfen ausging. Die Studie ergab, dass etwa die Hälfte (52 %) der Patienten und Patientinnen in den normalen Rhythmus von unter 100 Schlägen pro Minute zurückkehrten, eine Verschlechterung des Zustands der Patienten und Patientinnen wurde nicht beobachtet. Das Medikament wurde daher als stabil, aber mäßig wirksam beschrieben (44).

Die mittelmäßige Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Amiodaron bestätigte sich in einer weiteren retrospektiven Fallstudie von *Marill et al.* Acht von 28 Patienten und Patientinnen wurden unter der Gabe von zumindest 150 mg Amiodaron innerhalb von 15 Minuten nach einer Kammertachykardie wieder normofrequent, was einem Anteil von 29% entspricht (45).

Tomlinson et al. veröffentlichte ebenfalls eine Fallstudie, dessen Ergebnis den beiden vorhergenannten ähnelt. 41 Patienten und Patientinnen mit einer ventrikulären Tachykardie

wurden mit 300 mg Amiodaron behandelt, sechs Patienten und Patientinnen wurden innerhalb von 20 Minuten normofrequent, weitere zwölf Patienten und Patientinnen folgten innerhalb der restlichen Stunde (46).

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die intravenöse Verabreichung von Amiodaron zur akuten Behandlung einer Kammertachykardie zwar relativ sicher, aber nur mäßig wirksam ist.

Es zeigt sich, dass die Applikationsform einen großen Unterschied macht. *Singh et al.* beschreiben in ihrer doppelblinden und placebokontrollierten Studie, dass sich die orale Einnahme von Amiodaron deutlich positiv auf die Kammertachykardie auswirkt. Bei 336 Patienten und Patientinnen sank die durchschnittliche Herzfrequenz bereits nach zweiwöchiger Amiodarontherapie mit 800 mg täglich auf 70 +/- 12 Schläge pro Minute und blieb dort auch für die restliche Studiendauer. Vergleichbar dazu verweilte die Herzfrequenz der Placebogruppe nach derselben Zeit bei 79 +/- 13 Schlägen pro Minute ($P < 0,001$). Der Unterschied persistierte über den gesamten Zeitraum der Studie, also über 45 Monate (47).

3.4 Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus

Amiodaron ist das wirksamste Medikament zur Prävention des Vorhofflimmerns. Der direkte Vergleich zu Dronedaron, Sotalol und Propafenon zeigt die wesentlichere Effektivität von Amiodaron (48-50). Die durchschnittliche Dauer bis zum Wiederauftreten des Vorhofflimmerns betrug bei oraler Dauertherapie mit Amiodaron im Schnitt 487 Tage, während unter Sotaloltherapie der Schnitt bei 74 Tagen lag. Bei der Kontrollgruppe mit Placebo hielt der Sinusrhythmus für die Dauer von durchschnittlich sechs Tagen an, bevor sich erneut ein Vorhofflimmern einstellte (51).

In der Dionysos-Studie zeigte sich Amiodaron deutlich wirksamer als Dronedaron: die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug sieben Monate, es erhielten 249 Patienten 400 mg Dronedaron, und 255 Patienten 600 mg Amiodaron. Bei 158 Patienten und Patientinnen (63,5 %) kam es unter Dronedarontherapie zur Rückkehr des Vorhofflimmerns, 107 Patienten und Patientinnen (42,0 %) hingegen waren es unter Amiodarontherapie (52).

3.5 Ventrikuläre Extrasystolen bei herzinsuffizienten Patienten

In ihrer doppelblinden und placebokontrollierten Studie beleuchteten *Singh et al.* den Einfluss von oraler Amidoaroneinnahme auf ventrikuläre Extrasystolen bei Patienten und Patientinnen mit kongestiver Herzinsuffizienz. Vor der Randomisierung gab es durchschnittlich 254 +/- 370 Extrasystolen pro Stunde, wobei 77 % der Patienten und Patientinnen zumindest einmal eine Episode einer ventrikulären Tachykardie in diesem Zeitraum hatten. Nach zwei Wochen unter der Therapie von 800 mg täglich, sank die Anzahl der Extrasystolen pro Stunde auf 66 +/- 156, während sich die Placebogruppe kaum veränderte (266 +/- 412 Extrasystolen pro Stunde). Im Anschluss wurde die Amiodarondosierung auf 400 mg reduziert, woraufhin durchschnittlich noch weniger Extrasystolen in der Amiodarongruppe verzeichnet wurden; die Zahl sank auf 44 +/- 145 Extrasystolen pro Stunde (47).

4 Dosierung/Anwendung

Bei Patienten und Patientinnen, die eine orale Amiodarontherapie erhalten, kann es zu einer Verzögerung von zwei Wochen oder mehr kommen, bevor antiarrhythmische Wirkungen festgestellt werden. Eine Loading-Phase, also die Verwendung einer relativ hohen Dosierung zu Beginn der Therapie, kann zu einem schnelleren Eintritt der Wirkung führen. Da Dosierungen unter 300 mg pro Tag mit einer verringerten Inzidenz von pulmonalen Nebenwirkungen verbunden sind, sollten Ärzte und Ärztinnen eine langfristige Erhaltungsdosis von 200 mg pro Tag oder weniger anstreben (53).

4.1 Vorhofflimmern

In einer Metaanalyse von 18 Studien wurde die Wirksamkeit von Amiodaron bei Vorhofflimmern untersucht. Sie lag zwischen 34% und 69% mit Bolus (3 bis 7 mg/kg Körpergewicht) und zwischen 55% und 95%, wenn auf den Bolus eine kontinuierliche Infusion folgte (900 bis 3000 mg täglich). Die meisten Umwandlungen zum Sinusrhythmus erfolgten innerhalb von sechs bis acht Stunden nach Therapiebeginn. Prädiktoren für eine erfolgreiche Umwandlung sind eine kurze Dauer des Vorhofflimmerns, geringe Dilatation des linken Vorhofes und eine hohe Amiodaron-Dosis (54).

Die *ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation* schlagen eine Amiodarontherapie von 600 bis 800 mg pro Tag in geteilten Dosen vor, bis

insgesamt 10 g verabreicht wurden. Bei instabilen stationären Patienten und Patientinnen können eine höhere Anfangsdosis bzw. eine intravenöse Gabe angewendet werden. Im Anschluss sollte eine Erhaltungstherapie mit 200 mg täglich erfolgen (55).

4.2 Ventrikuläre Arrhythmien

Auch bei ventrikulären Arrhythmien soll initial eine Amiodarontherapie von 800 bis 1600 mg pro Tag in geteilten Dosen erfolgen, bis insgesamt 10 g verabreicht wurden. Im Anschluss beträgt die Erhaltungsdosis etwas mehr als beim Vorhofflimmern, nämlich 200 bis 400 mg täglich (53).

In der nachfolgenden Tabelle sind die Dosierungen zusammengefasst (53).

Tabelle 2: Dosierungen von Amiodaron

Indikation	Applikation	Dosierung
Vorhofflimmern	oral	600 bis 800 mg täglich in geteilten Dosen, bis insgesamt 10 g verabreicht wurden; danach 200 mg pro Tag
Kammerarrhythmien	oral	800 bis 1600 mg täglich in geteilten Dosen, bis insgesamt 10 g verabreicht wurden; danach 200-400 mg pro Tag

5 Advanced Life Support

Während des Advanced Life Support kann man zwischen defibrillierbaren und nicht defibrillierbaren Herzrhythmen unterscheiden, genauer gesagt zwischen pulsloser ventrikulärer Tachykardie und Kammerflimmern bzw. Asystolie und pulsloser elektrischer Aktivität. In 23,7% der Fälle kommt es bei einer Reanimation initial zu einem defibrillierbaren Herzrhythmus, abhängig von der vorgegangenen Laienreanimation (56). Die *American Heart Association* empfiehlt, zusätzlich zu den Standardreanimationsmaßnahmen, die Applikation von Amiodaron. Grundlage für diese Empfehlung ist die Studie von *Kudenchuk et al.*, welche ergab, dass die Überlebensrate von Patienten und Patientinnen, denen Amiodaron in oben genannter Situation verabreicht wurde, zumindest kurzfristig bis zum Eintreffen in der Notaufnahme um 10 Prozentpunkte steigt (44% der Patienten und Patientinnen überlebten bis

zum Eintreffen im Krankenhaus, wenn ihnen zuvor Amiodaron verabreicht wurde und 34% überlebten ohne Amiodaronapplikation, $P = 0,03$) (42, 57).

Liegt nun also der Fall vor, dass der Patient oder die Patientin reanimationspflichtig wird, muss mit der Thoraxkompression im Rhythmus 30:2 begonnen und die Pads des Defibrillators angebracht werden. Sollte nun ein schockbarer Rhythmus durch diesen bestätigt werden, wird der erste Schock ausgelöst und die Herzdruckmassage sofort fortgesetzt. Eine neuerliche Beurteilung des Herzrhythmus ist in diesem Stadium nicht notwendig. Selbst bei erfolgreicher Defibrillation ist eine Kompression notwendig, um die Zirkulation des Blutes zeitnah wiederherzustellen (58). Nach weiteren zwei Minuten der Herzdruckmassage und Beatmung des Patienten oder der Patientin, sollte die Reanimation für einen kurzen Zeitraum gestoppt werden, damit der Herzrhythmus erneut beurteilt werden kann. Liegt weiterhin ein defibrillierbarer Rhythmus vor, sollte ein zweiter Schock abgegeben und die Reanimation im Rhythmus von 30:2 für zwei Minuten fortgesetzt werden. Misst das Gerät im Anschluss erneut einen schockbaren Rhythmus, muss ein dritter Schock abgegeben werden. Über einen intravenösen Zugang sollte nun, nach dem dritten Schock, 1 mg Adrenalin, sowie 300 mg Amiodaron, gelöst in 5%iger Glukose, appliziert werden. Durch das Adrenalin wird die Durchblutung des Herzmuskels gefördert und die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Reanimation erhöht. Die Applikation von Adrenalin sollte während der Reanimation im Abstand von drei bis fünf Minuten wiederholt werden. Nach dem fünften Schock durch den Defibrillator, sollte erneut 150 mg Amiodaron gegeben und die Reanimation fortgesetzt werden. Aufgrund der Gefahr des Auftretens einer Thrombophlebitis, sollte das Arzneimittel nur über eine großlumige periphere Vene oder einen ZVK appliziert werden. Zu den akut auftretenden Nebenwirkungen nach Amiodarongabe bei erfolgreicher Reanimation gehören die Hypotension sowie die Bradykardie. Diese Symptomatik kann jedoch leicht mit Gabe von Volumen bzw. positiv inotrop wirkender Medikation behoben werden (59).

6 Nebenwirkungen

Der längere Gebrauch von Amiodaron, insbesondere bei Dosen von mehr als 400 mg pro Tag, wird mit der Entwicklung zahlreicher Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht, deren Schweregrad von leicht bis potenziell tödlich reichen kann. Aber auch niedrige Dosen mit etwa 200 bis 300 mg pro Tag können mit nachteiligen Wirkungen verbunden sein. Nebenwirkungen,

die zum Absetzen der Therapie führen, treten bei 13 bis 18 Prozent der Patienten und Patientinnen nach einem Jahr auf (49). Betroffen sind insbesondere die Lunge, das Herz, die Haut und die Augen, aber auch andere Organsysteme können in Mitleid gezogen werden. Viele dieser unerwünschten Wirkungen sind auf die Gewebeakkumulation des Arzneimittels bei oraler Langzeittherapie zurückzuführen und treten bei intravenöser Kurzzeittherapie nicht auf. Zusätzlich negativ dürfte sich die lange Halbwertszeit von Amiodaron auf die Nebenwirkungen auswirken (60, 61).

Im folgenden Teil werden die unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels nach Organsystem gegliedert und beleuchtet, häufig erfolgt auch eine Einteilung nach kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Nebenwirkungen.

6.1 Lunge

Nebenwirkungen, die sich auf die Lunge auswirken, treten bei etwa fünf Prozent der behandelten Patienten und Patientinnen auf und gehören somit zu den eher selten auftretenden Effekten. Aufgrund ihrer potenziell irreversiblen Schädigungen und tödlichen Folgen werden sie aber am meisten beachtet (62).

Begünstigend für die Entwicklung von Lungenkomplikationen scheint vor allem ein hohes Alter zu sein. Tatsächlich nimmt die pulmonale Toxizität des Arzneimittels ab dem 60. Lebensjahr alle zehn Jahre um das Dreifache zu. Insbesondere zeigen Änderungen der Lungenfunktion, vor allem die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, bei älteren Patienten und Patientinnen eine signifikante Verschlechterung ($P < 0,05$). Die Dauer der Behandlung, die Dosierung des Arzneimittels, sowie eine vorhergegangene kardiothorakale Operation, pulmonale Vorerkrankungen oder die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln scheinen beeinflussende Faktoren auf die pulmonalen Nebenwirkungen zu sein. Sie können sowohl in den ersten Behandlungstagen als auch erst Jahre später auftreten (62-65).

Erste Berichte von Patienten und Patientinnen, die mit hohen Amiodarondosen behandelt wurden (über 400 mg pro Tag), beschreiben eine fünf bis 15-prozentige Inzidenz von Lungentoxizität, von denen zehn bis 20 Prozent einen letalen Verlauf zeigten (66).

Das häufigste Symptom ist der akute oder subakute Husten: von einem akuten Husten spricht man bei einer Dauer von weniger als zwei Wochen, ein subakuter Husten persistiert zwei bis sechs Wochen. Leidet der Patient oder die Patientin länger als sechs Wochen an diesem Symptom, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich zusätzlich eine progressive Dyspnoe entwickelt, ebenso kann Fieber vorhanden sein (49). In schwerwiegenden Fällen zeigen

Lungenfunktionstests eine verminderte Diffusionskapazität, im CT werden Milchglaszeichnungen sichtbar, sowie Anzeichen einer Lungenfibrose. Selten kann es zur Ausbildung eines ARDS kommen (63).

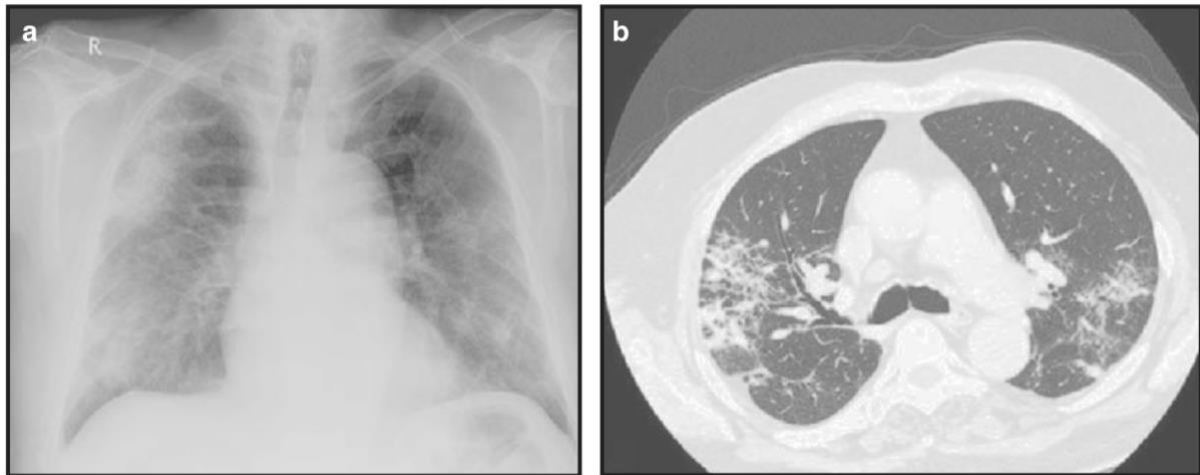


Abbildung 1: p.a. Röntgen-Thoraxaufnahme sowie CT Thorax eines 63-jährigen Patienten nach Amiodarontherapie (62).

Aufgrund von Vorhofflimmern wurde der Patient der Abbildung 1 in den letzten 14 Monaten mit 400 mg Amiodaron pro Tag behandelt. Klinisch zeigte sich eine progressive Dyspnoe bei Anstrengung, sowie Fieber, Zittern und Schwäche in den unteren Extremitäten. In der Abbildung a sieht man eine p.a. aufgenommene Röntgenaufnahme des Thorax, in welcher sich sowohl im oberen als auch im unteren Lappen des rechten Lungenflügels Konsolidierungen zeigen. Weiter sind bilaterale lineare Trübungen sichtbar. In der Abbildung b sieht man das Bild einer CT-Aufnahme, in welcher ebenfalls bilaterale Bereiche mit fokaler Konsolidierung sichtbar sind (62).

Die Diagnose der Amiodaron-induzierten Lungentoxizität ist häufig eine Ausschlussdiagnose. Eine konsequente klinische Untersuchung und die Disqualifikation anderer Ursachen (insbesondere Infektionen und Herzinsuffizienz) muss durchgeführt werden. Durch das Absetzen der Amiodarontherapie und in schwerwiegenden Fällen der Induktion einer Kortikosteroidtherapie werden die Lungenerkrankungen behandelt. Hierbei muss man beachten, dass sich die Therapiedauer auf viele Monate strecken kann, da Amiodaron langsam verstoffwechselt und ausgeschieden wird (63).

6.2 Leber und Magen-Darm-Trakt

Die Wahrscheinlichkeit von hepatischen Nebenwirkungen ist unter einer niedrig dosierten Amiodarontherapie gering. *Vorperian et al.* führten eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte

Studie durch, in welcher 1465 Patienten und Patientinnen, die über einen Zeitraum von zwölf Monaten maximal 400 mg Amiodaron pro Tag einnahmen, inkludiert waren. Die mittlere Dosis lag zwischen 152 und 330 mg, 738 Patienten und Patientinnen erhielten randomisiert Amiodaron und 727 Placebo. Es stellte sich heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für gastrointestinale bzw. hepatische Nebenwirkungen unter den Patienten und Patientinnen mit Amiodarontherapie ähnlich hoch war wie die der Patienten und Patientinnen unter Placeboeinnahme (67).

Wenn Symptome auftreten, dann geschieht dies hauptsächlich bei höheren Dosierungen. *Jashafari-Fesharaki et al.* berichten ebenfalls, dass gastrointestinale Störungen hauptsächlich dosisabhängig zu sein scheinen. Bei Applikationen, die 600 mg pro Tag überschreiten, treten bei bis zu 80% der symptomatischen Patienten und Patientinnen Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung und Anorexie auf. Dies ist hauptsächlich während der initialen Aufsättigungsphase zu beobachten. Andere seltenere gastrointestinale Nebenwirkungen in diesem Zusammenhang sind ein epigastrisches Völlegefühl, sowie abnorme Bauchschmerzen, Störungen des Speichelflusses und des Geschmackes. Ein Absetzen des Arzneimittels ist selten erforderlich, die Symptome bessern sich normalerweise durch eine Reduktion der Dosis (60).

6.3 Schilddrüse

Amiodaron enthält zwei Iodatome, welche etwa 37% des Molekulargewichts der Verbindung darstellen, was bedeutet, dass man in einer 200 mg Amiodarontablette etwa 75 mg organisches Iod findet, wovon etwa 6 mg verfügbar sind. Die täglich empfohlene Iodaufnahme beläuft sich für Erwachsene, die nicht stillen oder schwanger sind, auf 150 µg (68). 75 mg Iod liegen also weit über dem Normalwert der täglichen Aufnahme, was vor allem unter Langzeittherapie zu Problemen führt. Weiters bestehen strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Amiodaron und Schilddrüsenhormonen: Das Arzneimittel verringert die periphere Umwandlung von T₄ zu T₃ und hemmt die T₃-Bindung an die Schilddrüsenrezeptoren. Unter einer Amiodarontherapie kann sich sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose entwickeln. Die Gesamtinzidenz einer Schilddrüsenstörung aufgrund einer Therapie mit Amiodaron beträgt bei höheren Dosen bis zu 20%, das Risiko ist bei Verwendung niedriger Dosen aber deutlich geringer, etwa drei bis vier Prozent. Vor dem Beginn einer chronischen Amiodarontherapie sollten die Schilddrüsenparameter TSH, fT₃ und fT₄ bestimmt werden, da Schilddrüsenfunktionsstörungen als Kontraindikation gelten (22, 60, 67).

Die Amiodaron-induzierte Schilddrüsenfunktionsstörung umfasst also eine Amiodaron-induzierte Thyreotoxikose, sowie eine Amiodaron-induzierte Hypothyreose. In Gebieten mit Jodmangel entwickelt sich häufiger eine Thyreotoxikose, in Gebieten mit ausreichendem Iodaufnahme durch die Ernährung eine Hypothyreose (69).

Es gibt zwei Hauptformen der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose: Typ 1, eine Form der echten Jod-induzierten Hyperthyreose und Typ 2, eine medikamenteninduzierte destruktive Thyreoiditis. Erstere tritt normalerweise bei bereits vorerkrankten Schilddrüsen auf, während sich die Typ 2-Thyreotoxikose im Wesentlichen bei normalen Schilddrüsen entwickelt und zur Zerstörung von Schilddrüsengewebe durch eine Thyreoditis führt. Es können auch gemischte Typ 1- und Typ 2-Formen beobachtet werden, die mehrere Merkmale von beiden Typen umfassen (69-71) .

Zur Behandlung der Typ 1-Thyreotoxikose können Thioamide verwendet werden, welche die Thyreoperoxidase und so die Synthese von Schilddrüsenhormonen hemmen. Weil die Schilddrüse aber mit Iod gefüllt ist, spricht sie nicht gut auf die Thioamide an, weshalb Kaliumperchlorat verwendet werden kann, um durch die Hemmung der Iodaufnahme der Schilddrüse die Reaktion ebendieser auf die Thioamide zu erhöhen. Die Typ 2-Thyreotoxikose wird am besten mit oralen Glukokortikoiden behandelt. In manchen Fällen, bei Resistenz gegen eine medikamentöse Therapie, wird eine Thyreoidektomie in Betracht gezogen (72).

Die Amiodaron-induzierte Hypothyreose kann persistent oder vorübergehend sein. Im Allgemeinen entwickelt sie sich bei Patienten und Patientinnen mit Schilddrüsenanomalien, wie einem Kropf oder einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Die Behandlung der Hypothyreose erfordert selten ein Absetzen der Medikation oder eine Verringerung der Dosis. In den meisten Fällen reicht es aus, wenn man mit einer Schilddrüsenersatztherapie durch Levothyroxin beginnt. Hierbei muss man jedoch beachten, dass sich der Zustand von Patienten und Patientinnen mit vorbestehender Angina pectoris oder anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter der Ersatztherapie verschlechtern kann (60).

6.4 Augen

Amiodaron wird mit dem Sehverlust infolge einer Optikusneuropathie in Verbindung gebracht. Vor allem bei Patienten und Patientinnen, die sich einer längeren Therapie mit dem Arzneimittel unterzogen haben, besteht ein erhöhtes Risiko eine Optikusneuropathie zu entwickeln. Sie ist gekennzeichnet durch einen heimtückischen Beginn und ein langsames Fortschreiten, sowie eines bilateralen gleichzeitigen Sehverlustes (73). *Macaluso et al.*

untersuchten Berichte von 73 Patienten und Patientinnen, die während ihrer Amiodarontherapie eine Optikusneuropathie entwickelt haben. Sehschärfe und Störungen des Gesichtsfeldes scheinen sich in seiner Studie nach Absetzen des Medikamentes wieder zu stabilisieren (74). *Passman et al.* haben hingegen 296 Patienten und Patientinnen, die unter Amiodaron-induzierter Optikusneuropathie litten, untersucht und fanden heraus, dass lediglich 58% der Patienten eine verbesserte Sehschärfe nach Absetzen des Medikamentes wiedererlangen konnten. 21% blieben unverändert und 21% wiederum erlebten eine Verschlechterung des Visus. Aufgrund dieser Zahlen schlagen *Passman et al.* eine engmaschige ophthalmologische Überwachung der Patienten und Patientinnen während ihrer Amiodarontherapie vor (75).

6.5 Haut

Dermatologische Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Photosensibilität und blaugraue Verfärbungen der Haut, konnten unter Amiodarontherapie festgestellt werden. *Ammann et al.* beschreiben, dass die Photosensibilisierung relativ häufig (57%) vorkommt, während lediglich ein bis drei Promille der behandelten Patienten und Patientinnen das Bild der Amiodaronpigmentierung entwickeln. Sie berichten, dass Amiodaron gelegentlich zu einer schieferfarbenen Pigmentierung bei chronisch UV-exponierter Haut führen kann. Beispielhaft dafür nennen sie den Fall einer 63-jährigen Patientin, die nach einer über zwei Jahre andauernden Einnahme von 400 mg Amiodaron täglich, eine juckende und bläulich-violette Pigmentierung des Gesichts zeigte. Aufgrund der UV-induzierten Anreicherung von Lipofuscin in den dermalen Makrophagen, kommt es abhängig von der täglichen Dosis und der Therapiedauer, zur Amiodaronpigmentierung. Ein Absetzen der Therapie führt schlussendlich zu einer vollständigen Normalisierung der Hautfarbe (76).

6.6 Neurologische Nebenwirkungen

Coulter et al. bemerkten in ihrer Studie, dass neurologische Ereignisse während der Amiodarontherapie bereits früh aufgetreten sind und unerwartet häufig waren. Im Anschluss führten sie eine Umfrage unter Ärzten und Ärztinnen mit Hilfe von Fragebögen durch: es gab eine Rücklaufquote von 63,3 % und Fragebögen für 408 Patienten wurden ausgewertet. 192 neurologische Ereignisse wurden als Nebenwirkungen bei 112 Patienten und Patientinnen

bewertet. Am häufigsten waren Parästhesien, Ataxie, Schwindel und Zittern (7-9%). Die Gesamtrate neurologischer Reaktionen betrug 27,5% (77).

Orr et al. hingegen berichten von einer viel niedrigeren Wahrscheinlichkeit neurologischer Nebenwirkungen. In ihrer retrospektiven Studie erfassten sie insgesamt 707 Patienten und Patientinnen, die mit Amiodaron behandelt wurden. Unter diesen Patienten und Patientinnen betrug die kumulative Inzidenz wahrscheinlicher neurotoxischer Amiodaron-Wirkungen lediglich 2,8 %. 1,6 % aller mit dem Arzneimittel behandelten Patienten und Patientinnen wurden wegen einer neurotoxischen Reaktion an die neurologische Abteilung überwiesen. Die beschriebenen neurologischen Probleme sind Tremor, Gangataxie, periphere Neuropathie und kognitive Beeinträchtigungen. Der primäre Risikofaktor für neurotoxische Auswirkungen von Amiodaron war die Behandlungsdauer und nicht das Alter, die Dosis, das Geschlecht oder die Therapieindikation. Es wird zudem davon ausgegangen, dass höhere Therapiedosen ebenfalls vermehrt neurotoxische Nebenwirkungen hervorrufen (78).

6.7 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Wie alle Antiarrhythmika hat Amiodaron eine geringe proarrhythmische Wirkung. Dies beschreibt eine Zusammenfassung diverser Studien, die von *Hohenloser et al.* durchgeführt wurde: von 2878 Patienten und Patientinnen, welche zumindest sechs Monate lang mit Amiodaron behandelt wurden, zeigten 57 ein proarrhythmisches Ereignis während der Einnahme des Arzneimittels, was einer Gesamtinzidenz von zwei Prozent entspricht. Bei einem Drittel dieser Patienten und Patientinnen wurde eine Torsade de pointes-Arrhythmie beobachtet (0,7% Gesamtinzidenz). In den meisten Fällen trat die Arrhythmie bei Vorhandensein einer deutlichen QT-Verlängerung auf und verschwand wieder nach Absetzung des Arzneimittels (79). In sieben placebokontrollierten Studien, in denen das Medikament als Monotherapie verabreicht wurde, war Amiodaron nicht an proarrhythmischen Ereignissen beteiligt. Der genaue Mechanismus, der für die geringe Inzidenz von Amiodaron-assoziierten Proarrhythmien verantwortlich ist, bleibt ungeklärt (80).

Amiodaron hat sich als relativ sicheres Medikament erwiesen, insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit schwerer Herzerkrankung. Die zunächst großen Bedenken aufgrund der hohen Anzahl an extrakardialen Nebenwirkungen traten aufgrund der geringen kardiovaskulären Toxizität des Arzneimittels in den Hintergrund (79, 81).

Amiodaron weist eine geringere kardiovaskuläre Toxizität auf als andere Antiarrhythmika. Dieses Ergebnis basiert auf einer Analyse der Ergebnisse mehrerer placebokontrollierter

Studien mit Amiodaron und anderen Arzneimitteln. Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität konnte bei einem Medikament der Klasse I (Chinidin) und einem Medikament der Klasse III (Sotalol) festgestellt werden (82, 83). Bei Amiodaron hingegen liegt eine signifikante Verbesserung der Mortalität bei Patienten und Patientinnen mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz um 13% vor ($p = 0,030$) (84).

7 Monitoring

Mit Amiodaron behandelte Patienten und Patientinnen sollten regelmäßig überwacht werden, um den anhaltenden Bedarf an Amiodaron, die Wirksamkeit des Arzneimittels, die Angemessenheit der Dosierung, Nebenwirkungen sowie mögliche Wechselwirkungen mit dem Medikament beurteilen zu können. Ziel ist es, toxische Nebenwirkungen früh zu erkennen und zu behandeln. Die *North American Society of Pacing and Electrophysiology* hat Empfehlungen für den richtigen Umgang mit Amiodaron veröffentlicht. Eine routinemäßige Bewertung des Gesundheitsstatus des Patienten oder der Patientin erfordert unbedingt eine regelmäßige Vorstellung, um neue Symptome zu erkennen, die möglicherweise mit dem Arzneimittel zusammenhängen. Die erste Beurteilung sollte im ersten Jahr alle drei Monate erfolgen, um die Stabilität des Herzrhythmus und etwaige Auswirkungen beurteilen zu können. Danach folgt alle sechs Monate die Durchführung von Nachuntersuchungen. Nebenwirkungen sind teilweise dosisabhängig und nehmen mit der Expositionszeit zu (63).

Bei den Untersuchungen ist es wichtig die Vitalfunktionen, die Hautfarbe, den Puls, sowie eine potentielle Thyreomegalie bzw. ein trockenes pulmonales Rasseln zu dokumentieren. Der Patient oder die Patientin sollte ebenso auf Anzeichen von pulmonaler Hypertonie und linksventrikulärer Dysfunktion, Hepatomegalie sowie neurologische Störungen untersucht werden. Bei neu auftretenden visuellen Veränderungen muss der Patient oder die Patientin ophthalmologisch abgeklärt werden. Laborchemisch sollten der Elektrolythaushalt, sowie die Nieren- und Leberparameter im Auge behalten werden. Lungenfunktionstests (einschließlich der Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid) sorgen für die Früherkennung von pulmonalen Nebenwirkungen. Diese werden insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit einer zugrunde liegenden Lungenerkrankung empfohlen. Sofern keine neuen Beschwerden auftreten, kann man auf diese Tests bei Patienten und Patientinnen ohne pulmonale Vorerkrankung verzichten. Des Weiteren empfiehlt die *NASPE* mindestens ein EKG jährlich und ein Röntgen des Thorax durchzuführen. Das Schilddrüsenprofil (TSH, T3, T4) sollte halbjährlich

kontrolliert werden. Wenn Symptome vorliegen, die auf eine Amiodaron-Toxizität in einem bestimmten Organsystem hinweisen, müssen Labortests früher als geplant bestellt werden (63).

8 Übergang von der intravenösen zur oralen Therapie

Bei der Umstellung von intravenöser zur oraler Amiodarontherapie sollte die geringere Bioverfügbarkeit des Medikaments bei älteren sowie kardiorespiratorisch vorbelasteten Patienten und Patientinnen in Betracht gezogen werden. Ebenso muss man die Tatsache berücksichtigen, dass zwischen der Einnahme des oralen Arzneimittels und einer Erhöhung des Plasmaspiegels eine Verzögerung von vier bis fünf Stunden liegen kann. Je länger der Patient oder die Patientin im Vorfeld eine intravenöse Therapie erhalten hat, desto geringer ist im Allgemeinen der Bedarf an den üblichen großen oralen Ladungsdosen: Patienten und Patientinnen, die länger als zwei bis drei Wochen eine intravenöse Therapie erhalten haben, können direkt mit der Erhaltungsdosis von oralem Amiodaron (300 bis 400 mg pro Tag) beginnen. Diejenigen, die eine Woche oder kürzer intravenöses Amiodaron erhalten haben, sollten das übliche orale Ladungsschema von 800 bis 1200 mg pro Tag einnehmen, während bei Patienten und Patientinnen, die die intravenöse Amiodarontherapie zwischen einer und zwei Wochen erhalten haben, eine Zwischendosis von 400 bis 800 mg Amiodaron ausreichend sein könnte (63).

9 Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Substanzen

9.1 Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln und Grapefruitsaft kann die Bioverfügbarkeit der Medikamente deutlich erhöhen und die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter verändern. Der vorherrschende Mechanismus für diese Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 im Dünndarm, was zu einer signifikanten Veränderung des präsystemischen Metabolismus des Arzneimittels führt. Ein Glas Grapefruitsaft kann bereits zu der maximal möglichen Wechselwirkung zwischen Medikament und Saft führen (85).

Libersa et al. untersuchten die Interaktionen zwischen Amiodaron und Grapefruitsaft. Im Zuge dessen erhielten elf gesunde Probanden und Probandinnen eine orale Dosis Amiodaron (17 mg pro kg) und drei Gläser mit jeweils 200 ml Grapefruitsaft am selben Tag. Daraus resultierte, dass Grapefruitsaft die Produktion von Desethyl-Amiodaron, dem Hauptmetaboliten des Arzneimittels, bei allen Probanden und Probandinnen vollständig hemmte. Die Fläche unter der Kurve (AUC- *area under the curve*), welche die Bioverfügbarkeit des Medikaments angibt, wuchs um 50% und die maximale Konzentration von Amiodaron wurde um 84% erhöht. Dieser Anstieg fand im Vergleich zur Kontrollgruppe, welcher Wasser statt Grapefruitsaft verabreicht wurde, statt und ist signifikant ($P < 0,005$ bezüglich der AUC bzw. $P < 0,02$ bezüglich der maximalen Konzentration des Medikaments). Diese Hemmung der Desethyl-Amiodaronproduktion führte außerdem zu einer Verringerung der durch Amiodaron verursachten Veränderung der PQ- und QTc-Intervalle. Diese Wechselwirkungen sollten demnach bei der Verschreibung des Arzneimittels berücksichtigt werden (86).

9.2 Digoxin

Freitag et al. untersuchten auf ihrer Suche nach Interaktionen zwischen Amiodaron und Digoxin in Summe 19460 Patientenakten. Unter diesen Akten fanden sich 42 Patienten und Patientinnen, welche zeitgleich die beiden Arzneimittel eingenommen haben. 16 Patienten und Patientinnen davon erhielten eine Langzeittherapie mit Amiodaron und Digoxin. In 58% der Fälle wurde die Digoxin-Amiodaron-Dosierung modifiziert, da es zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Digoxin gekommen war. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron kann es noch Monate nach Absetzen der Therapie zur Beeinflussung der Digoxinkonzentrationen kommen (87).

Nademanee et al. berichteten über einen Anstieg der mittleren Serumdigoxinkonzentration von 0,97 auf 1,98 $\mu\text{g/l}$ nach Zugabe von oralem Amiodaron (600–1600 mg täglich) bei 28 Patienten und Patientinnen, die eine Langzeittherapie mit Digoxin erhielten. Bei vier Patienten und Patientinnen entwickelten sich ZNS-Toxizitäten, fünf litten unter kardiovaskulären Problemen und bei neun Patienten und Patientinnen kam es zu gastrointestinalen Beschwerden. Erhöhte Serumdigoxinkonzentrationen wurden in einer bis drei Wochen nach Beginn der Amiodarontherapie sichtbar (88).

9.3 Warfarin und Coumarine

In dieser Studie erhielten 43 Patienten und Patientinnen unter Warfarin-Therapie mindestens ein Jahr lang zusätzlich orales Amiodaron. Vor Beginn der Amiodarontherapie betrug die Warfarin-Dosis 5,2 +/- 2,6 mg pro Tag. Das Ausmaß der Wechselwirkungen zwischen den beiden Wirkstoffen erreichte nach sieben Wochen ihren Höhepunkt, sodass die Warfarin-Dosis um durchschnittlich 44% reduziert werden musste. Obwohl während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine therapeutische INR aufrechterhalten wurde, traten bei fünf Patienten und Patientinnen (12%) geringfügige Nasen- oder Zahnfleischblutungen auf. Das Ausmaß der Amiodaron-Warfarin-Wechselwirkung hängt stark von der Erhaltungsdosis des Amiodaron ab. Deshalb wird empfohlen, dass bei Patienten und Patientinnen, die Amiodaron-Erhaltungsdosen von 400, 300, 200 oder 100 mg pro Tag erhalten, die tägliche Warfarin-Dosis um etwa 40%, 35%, 30% bzw 25% reduziert wird (89).

Aufgrund der Hemmung des CYP2C9, welches für den Metabolismus von Coumarinen verantwortlich ist, kommt es bei simultaner Einnahme von Amiodaron und Coumarinen zu einer erhöhten Blutungsneigung. Weil es unter Amiodarontherapie zu einer Akkumulation des Arzneimittels im Fettgewebe kommt, kann diese Nebenwirkung auch noch Monate nach Absetzung von Amiodaron bestehen (90).

9.4 Simvastatin

Die Myopathie ist eine seltene, aber möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkung von Statinen. Neben hohen Statindosen sind die gleichzeitige Anwendung von Inhibitoren des CYP3A4 wichtige zusätzliche Risikofaktoren, weil Statine überwiegend durch dieses Isoenzym metabolisiert werden. Amiodaron ist ein starker Inhibitor mehrerer verschiedener CYP-Isoenzyme, einschließlich CYP3A4 und kann somit den Plasmaspiegel von Statinen erhöhen. Aufgrund dessen sollte die Simvastatindosis bei gleichzeitiger Amiodarontherapie 20 mg pro Tag nicht überschreiten (91, 92).

9.5 Cyclosporin

Erhöhte Cyclosporinkonzentrationen können auftreten, wenn Amiodaron gleichzeitig während einer Cyclosporintherapie angewendet wird. *Nicoleau et al.* berichten über eine mehr als 50 prozentige Abnahme der Cyclosporin-Clearance bei einem 47-jährigen Mann mit Herztransplantation nach 44-tägiger gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron (dies geschah im Zeitraum von 303 bis 347 Tage nach der Transplantation). Vor Beginn der Amiodarontherapie war die Cyclosporin-Clearance des Patienten stabil geblieben. Amiodaron wurde wieder abgesetzt und daraufhin kehrte die Cyclosporin-Clearance bei dem Patienten wieder zu den Ausgangswerten vor der Amiodarontherapie zurück. Als ursächlich für diese Wechselwirkung wird eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cyclosporin durch die Hemmung von CYP3A4 aufgrund der Amiodaroneinnahme angenommen. Des Weiteren vermutet man eine durch Amiodaron induzierte Abnahme der Magenentleerung. Diese Wechselwirkung erforderte jedenfalls eine signifikante Dosisreduktion, um die Cyclosporinkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten. *Nicoleau et al.* empfehlen deshalb eine häufige Überwachung der Cyclosporinspiegel, wenn Amiodaron gleichzeitig mit Cyclosporin angewendet werden muss (93, 94).

9.6 Indinavir

Ein 38-jähriger Mitarbeiter eines Operationssaales wurde bei einem Nadelstichunfall mit dem Blut eines HIV-positiven Patienten oder einer HIV-positiven Patientin gestochen. Aufgrund eines paroxysmalen Vorhofflimmerns erhielt der Mitarbeiter eine Amiodarontherapie mit einer Dosis von 200 mg täglich. Die Postexpositionsprophylaxe wurde wegen des Unfalls gestartet, welche aus Zidovudin (200 mg dreimal täglich), Lamivudin (150 mg zweimal täglich) und Indinavir (800 mg dreimal täglich) bestand. Die Dauer der antiretroviralen Therapie betrug vier Wochen, die Amiodarondosis blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes konstant. Blutproben wurden vor Beginn der Postexpositionsprophylaxe, sowie an den Tagen 4, 10, 20, 26, 32, 40 und 105 nach Beginn der Postexpositionsprophylaxe entnommen, wobei die Serumkonzentration von Amiodaron gemessen wurde. Die Amiodaronkonzentration im Serum stieg von 0,9 mg/l vor Beginn der Postexpositionsprophylaxe auf 1,3 mg/l während der Therapie, was einer Erhöhung von 44 % entspricht. Nach Abschluss der Postexpositionsprophylaxe sank die Serumkonzentration 77 Tage danach allmählich auf 0,8 mg/l. Aufgrund der bisherigen Kenntnisse der Autoren und Autorinnen des Berichtes über den

Metabolismus der anderen beiden in der Postexpositionsprophylaxe verwendeten Arzneimittel, wird vermutet dass Indinavir den Amiodaron-Metabolismus verlangsamt, wobei die Amiodaron-Serumkonzentration bei diesem Probanden nie Werte über dem therapeutischen Bereich erreicht hat. Bei Patienten und Patientinnen, die auf höhere Basiskonzentrationen eingestellt sind, kann die Kombination von Indinavir und Amiodaron jedoch zu einem Anstieg in einen toxischen Bereich führen, weshalb die Überwachung der Amiodaron-Toxizität während einer simultanen Therapie mit Indinavir dringend zu empfehlen ist (95).

9.7 Interaktion mit anderen Antiarrhythmika

9.7.1 Dofetilid

Die gleichzeitige Anwendung von Dofetilid und Amiodaron wird nicht empfohlen, da gezeigt wurde, dass Dofetilid die korrigierten QT-Intervalle verlängert. Die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel kann daher zu einer pharmakodynamischen Wechselwirkung führen, welche in einer QT-Verlängerung, Torsade de Pointes-Arrhythmie oder einem Herzstillstand resultieren kann (93).

9.7.2 Flecainid

Funck-Brentano et al. führten eine dreistufige Crossover-Studie an zwölf gesunden Freiwilligen durch. Die Dosierungen von oralem Flecainid betragen in der ersten und zweiten Periode zweimal täglich 50 bzw. 100 mg. In der dritten Periode erhielten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen ebenfalls zweimal täglich 50 mg orales Flecainid und 200 mg Amiodaron. Die gleichzeitige Anwendung von Flecainid und Amiodaron führte zu einem Anstieg der Flecainid-Plasmakonzentration um bis zu dem doppelten Wert im Vergleich zu Flecainid alleine (192 gegenüber 180 µg / l; $P < 0,05$ bei sieben Probanden und Probandinnen und 282 gegenüber 226 µg / l; $P < 0,05$ bei fünf Probanden und Probandinnen). Außerdem wurde bei allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen eine Verlängerung der QRS-Dauer beobachtet. Die Forscher und Forscherinnen gaben an, dass die Verlängerung des QRS-Komplexes auf die

erhöhten Flecainid-Konzentrationen im Plasma zurückzuführen war, welche vermutlich durch die gleichzeitige Verabreichung von Amiodaron und Flecainid verursacht wurden (96).

9.7.3 Lidocain

Zwei Fallberichte beschreiben eine Abnahme der Lidocain-Clearance bei zeitgleicher Anwendung mit Amiodaron: *Keider et al.* berichten von einem 64-jährigen Patienten, der eine schwere Bradykardie, gefolgt von einem Herzstillstand erlitt, nachdem er bei intravenöser Verabreichung von Lidocain zusätzlich 600 mg orales Amiodaron erhielt (97). *Siegmund et al.* berichten über einen Fall von Toxizität unter Lidocaintherapie, die auf eine Wechselwirkung mit Amiodaron zurückzuführen sein könnte. Der toxische Lidocain Spiegel sowie eine verringerte Lidocain-Clearance wurden 65 Stunden nach Zugabe von Amiodaron (600 mg zweimal täglich in der Ladephase) zum Behandlungsschema dokumentiert. Bereits zwölf Stunden nach der Amiodarongabe stieg der Lidocain Spiegel im Serum auf 5,4 mg/l bei einem therapeutischen Wert zwischen 1,5 und 5 mg/l. Nach 65 Stunden erreichte er schlussendlich 12,6 mg/l, woraufhin die Gabe des Medikaments bei diesem Patienten gestoppt wurde und nach etwa 13 weiteren Stunden der Lidocain Spiegel auf 2 mg/l sank (98).

9.7.4 Procainamid

Die Plasmakonzentration von Procainamid kann sich bei gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron um bis zu 57% erhöhen, was zu einer toxischen Reaktion in Form von Herzrhythmusstörungen führen kann. Um dies zu vermeiden, wird eine 20-prozentige Reduktion der Procainamiddosis empfohlen, um die Plasmakonzentration zu normalisieren (93).

9.7.5 Betablocker

Leor et al. berichteten über eine schwere Sinusbradykardie bei einer 64-jährigen Patientin mit hypertropher Kardiomyopathie, der Amiodaron in Kombination mit Metoprolol verabreicht wurde. Die Patientin nahm täglich 1200 mg Amiodaron ein und drei Stunden nach Erhalt der ersten Dosis Metoprolol (100 mg), trat eine Bradykardie auf. Weitere Symptome waren Benommenheit, Schwäche und ein verschwommener Visus. Die Patientin präsentierte sich blass und kaltschweißig, die Herzfrequenz lag bei etwa 20 Schlägen pro Minute. Diese

Symptomatik ließ 24 Stunden nach Absetzen von Metoprolol vollständig nach. Der genaue Mechanismus der Wechselwirkung ist unklar, jedoch gehen die Forscher und Forscherinnen von einem additiven β -Adrenozeptor-Blockierungseffekt aus (99).

Im Gegensatz dazu untersuchte *Boutitie et al.* zwei ähnliche randomisierte klinische Studien, die Europäische Amiodaron-Myokardinfarktstudie und die kanadische Amiodaron-Myokardinfarktstudie. Es wurden vier Gruppen von Patienten und Patientinnen mit post-myokardialen Infarkt definiert: Betablocker und Amiodaron, Betablocker alleine, Amiodaron alleine und keine Medikation. Daraus resultierte, dass die Risiken für die Gesamtmortalität, arrhythmischen und nichtarrhythmischen Herztod oder Herzstillstand bei Patienten und Patientinnen, welche die Kombinationstherapie aus Amiodaron und Betablockern erhielten, geringer seien als bei den anderen drei Testgruppen (100).

9.7.6 Kalziumkanalantagonisten

Bei der gleichzeitigen Verwendung von Amiodaron und einem Kalziumkanalantagonisten kann es zu einer signifikanten Bradykardie oder einer Verschlechterung des atrioventrikulären Blocks kommen. *Lee et al.* berichten über den Fall einer 61-jährigen Frau mit kompensierter Herzinsuffizienz und paroxysmalem Vorhofflimmern, sowie ventrikulären Arrhythmien. Als Amiodaron zu ihrer bestehenden Therapie mit Diltiazem und einem Diuretikum hinzugefügt wurde, entwickelte sie einen Stillstand des Sinusknotens und ein lebensgefährlich niedriges Herzzeitvolumen. Die Patientin hatte keine dieser Symptome unter der Monotherapie mit Verapamil oder Diltiazem. Die Gabe von Diltiazem wurde unterbrochen und die Patientin zeigte keinerlei Symptomatik unter der Amiodarontherapie. Dies legt nahe, dass Diltiazem und Amiodaron additive nachteilige Auswirkungen auf die Sinusknotenfunktion und die Kontraktilität des Myokards hatten und die Kombinationstherapie gefährlich sein kann (101).

10 Kontraindikationen

Bei schrittmacherlosen Patienten mit AV-Block zweiten oder dritten Grades ist Amiodaron kontraindiziert, da es zu einem Stillstand des Sinusknotens kommen kann. Aus demselben Grund sollten Patienten und Patientinnen mit einer vorbekannten Sinusbradykardie das Arzneimittel nicht einnehmen. Eine Hyperkaliämie und die gleichzeitige Einnahme des

Arzneimittels können Arrhythmien hervorrufen, die einer ventrikulären Tachykardie ähneln, was zu einem hämodynamischen Kollaps führen kann (102).

Die strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron mit Schilddrüsenhormonen, einschließlich des Vorhandenseins von Iodresten im inneren Benzolring, kann zu einer Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose und einer Amiodaron-induzierten Hypothyreose führen, aber ebenso kann es zu einer allergischen Reaktion auf das Arzneimittel kommen, wenn es von Patienten und Patientinnen eingenommen wird, die eine bestehende Iodallergie haben. Deshalb ist Amiodaron bei Patienten und Patientinnen, die unter einer Hyper- oder Hypothyreose, sowie einer Allergie gegen Iod leiden, kontraindiziert (69).

Entgegen mancher Auflistungen im Internet stellen vorhergehende Lungenerkrankungen keine absolute Kontraindikation dar. *Olshansky et al.* haben in ihrer AFFIRM-Studie nachgewiesen, dass pulmonale Toxizität zwar häufiger bei Patienten und Patientinnen mit pulmonaler Vorerkrankung aufgetreten ist (14 von 238 Patienten und Patientinnen, 5,9 %) als bei Patienten und Patientinnen ohne entsprechender Vorerkrankung (38 von 1230 Patienten und Patientinnen, 3,1 %), die Gesamtmortalität sich aber nicht signifikant erhöhte. Aus diesem Grund ist die vorsichtige Anwendung von Amiodaron zur Behandlung von Vorhofflimmern bei älteren Patienten und Patientinnen akzeptabel, selbst wenn bereits eine Lungenerkrankung vorliegt (103).

11 Material und Methoden

Die vorliegende Diplomarbeit soll eine Übersichtsarbeit über Amiodaron darstellen. Um ein grundlegendes Wissen zu schaffen, wurden Lehrbücher und andere Internetseiten herangezogen, in der weiteren vertiefenden Vorgehensweise wurde während der Literaturrecherche hauptsächlich auf die Datenbanken „PubMed“, sowie „UpToDate“ zurückgegriffen, womit schlussendlich alle unterschiedlichen Facetten des Arzneimittels beleuchtet werden konnten.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen breiten Gesamtüberblick über das Arzneimittel zu geben.

12 Diskussion

Schon in der frühen Anwendung von Amiodaron wurde klar, dass sich hinter dem Arzneimittel viele verschiedene Wirkungen und auch Nebenwirkungen verbargen. Diese Nebenwirkungen sorgten auch dafür, dass das Medikament zunächst keine Verwendung fand. Erst ab den 1990er Jahren kam es zur Renaissance von Amiodaron.

Das Nebenwirkungsprofil ist sehr breit gefächert und zunächst mag man als behandelnder Arzt oder behandelnde Ärztin deshalb vor der Verwendung des Arzneimittels zurückschrecken. So geschah es auch in den Jahren von 1975 bis 1990, als erste ernste Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Medikament auftraten. In dieser Zeit wurde Amiodaron als Reservemedikament gehandelt und in die zweite Reihe zurückgestellt.

Hier ist es wichtig zu erwähnen, dass das Auftreten der vielen Nebenwirkungen mit der Dosierung zusammenhängt. Hohe chronische Amiodarondosierungen von weit über 800 mg täglich führten in der Vergangenheit dazu, dass viele Organsysteme unter toxischen Nebenwirkungen litten. Das Spektrum war vielfältig, die Lunge am stärksten betroffen. Lungenfibrosen und das Auftreten eines ARDS gehörten zu den gefürchtetsten Nebenwirkungen des Arzneimittels. Auch andere Organsysteme können von den unerwünschten Nebenwirkungen des Medikaments stark betroffen sein. Es gibt Berichte über die Entwicklung von Amiodaron-induzierten Thyreotoxikosen und Hypothyreosen, Optikusneuropathien und sogar von Pigmentierungen der Haut nach Amiodarontherapien.

Im Zuge der Recherchen wurde deutlich, dass es zwei Möglichkeiten gibt, das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu verringern. Einerseits sollte man nach der initialen Ladungsphase, welche so lange andauert, bis insgesamt zehn Gramm verabreicht wurden, eine Erhaltungsdosis verschreiben, die – je nach Indikation - nicht mehr als 400 mg täglich vorsieht. Die meisten Nebenwirkungen treten erst nach der dauerhaften Einnahme einer viel höheren Dosis auf.

Andererseits ist das kontinuierliche Monitoring der Patienten und Patientinnen unabdingbar. Hierbei müssen in regelmäßigen Abständen die Parameter, die auf das Auftreten von Nebenwirkungen hinweisen, kontrolliert werden sowie etwaige auftretende Symptomatik des Patienten richtig zugeordnet werden. Auf Bildgebungen darf ebenso nicht verzichtet werden, beispielsweise ist ein Röntgen des Thorax jährlich durchzuführen.

Wenn man also die Dosierungsgrenzen einhält und den Patienten oder die Patientin kontinuierlich überwacht, kann der Behandelte immens von diesem Arzneimittel profitieren. Der Anwendungsbereich reicht von der erfolgreichen Therapie des Vorhofflimmerns bis hin

zum Einsatz in der Notfallmedizin. Die intravenöse Gabe von Amiodaron ist ein Fixpunkt bei Reanimationen und führt nachweislich zu einem häufigeren Überleben der Patienten und Patientinnen.

Die Entwicklung von Amiodaron erfolgte im Jahr 1967. Etwa zehn Jahre später wurde es als das ideale antiarrhythmische Mittel gehandelt, was sich auch in der Literatur bemerkbar machte: Sucht man in der Internetplattform „PubMed“ nach dem Schlagwort „Amiodarone“ und sortiert die Ergebnisse nach dem Erscheinungsdatum, so wächst die Anzahl der Publikationen zu diesem Thema bis zum Jahr 1984 stark an und verweilt seitdem auf einem konstant hohen Niveau. Zwischen 1984 und 2020 wurden 10351 Artikel publiziert, die zumindest einen Zusammenhang mit dem Arzneimittel haben, im Durchschnitt ergibt das 287 Artikel jährlich.

Im Zeitraum von 2005 bis 2015 ist die Verschreibung des Arzneimittels in Deutschland um 30% gestiegen. Im Jahr 2015 wurde Amiodaron in Summe 47 Millionen Mal verordnet, deutlich öfter als Flecainid (19 Millionen Verschreibungen), Propafenon (6 Millionen Verschreibungen) oder Dronedaron (7,2 Millionen Verschreibungen).

Diese hohe Anzahl an Verschreibungen, sowie die Häufigkeit an Publikationen im Zusammenhang mit Amiodaron lassen darauf schließen, dass das Arzneimittel sehr gut erforscht ist und man über genügend gesicherte Informationen in Bezug auf Nutzen und Schaden von Amiodaron besitzt.

Im Vergleich dazu ergibt die Suche nach Clopidogrel in „PubMed“ in Summe 14874 Treffer, im Zusammenhang mit Betablockern konnte die Plattform 94886 Ergebnisse liefern, bei Statinen waren es 58648 Resultate. Die Häufigkeit der Treffer war bei Amiodaron demnach am geringsten, daraus sollte aber nicht die Schlussfolgerung gemacht werden, dass das Klasse-III-Antiarrhythmikum unzulänglich erforscht wurde. Korrekt eingesetzt und monitorisiert ist es eine Bereicherung für die kardiovaskuläre Therapie.

13 Literaturverzeichnis

1. Balunas MJ, Kinghorn AD. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* 2005;78(5):431-41.
2. Khalil N, Bishr M, Desouky S, Salama O. Ammi Visnaga L., a Potential Medicinal Plant: A Review. *Molecules.* 2020;25(2).
3. Al-Snafi AE. A Review of Medicinal Plants with Broncho-Dilatory Effect-Part 1. *Scholars Academic Journal of Pharmacy.* 2016;5(7):297-304.
4. Anrep GV BG, Kenawy MR, Misrahy G. Ammi visnaga in the treatment of the anginal syndrome. *Br Heart J.* 1946.
5. Dewar HA GT. Khellin in the treatment of angina of effort. *Br Heart J* 1950;12(1):54-60. 1950.
6. Tavolinejad H, Soltani D, Zargaran A, Rezaeizadeh H, Vasheghani-Farahani A. The Story of Amiodarone. *Eur Heart J.* 2019;40(33):2758-9.
7. Timothy Pollak MD, Ph.D. Oral Amiodarone- Historical Overview and Development. *PHARMACOTHERAPY* Volume 18, Number 6. 1998.
8. Singh BN VN, Nademanee K, Josephson MA, Kannan R. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis*;31(4):249-80. 1989.
9. Rosenbaum MB CP, Ryba D, Elizari MV. Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol*;34(2):215-23. 1974.
10. Howard PA. Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother*;29:596-602. 1995.
11. Phillips BG, Bauman JL. Prescribing trends and pharmacoeconomic considerations in the treatment of arrhythmias. Focus on atrial fibrillation and flutter. *Pharmacoeconomics.* 1995;7(6):521-33.
12. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med.* 1995;122(9):689-700.
13. Camm AJ, Kautzner J. Assessment of arrhythmias after myocardial infarction in the post-CAST era. *Can J Cardiol.* 1996;12 Suppl B:9B-19B; discussion 27B-8B.
14. Singh BN. Expanding indications for the use of Class III agents in patients at high risk for sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(10 Pt 2):887-900.
15. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *Jama.* 2007;298(11):1312-22.
16. Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother.* 1996;30(6):637-43.
17. Freedman MD SJ. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol.* 1991.
18. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 1997;35(1):13-29.
19. Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:465-72.
20. Vadiiei K, O'Rangers EA, Klamerus KJ, Kluger J, Kazierad DJ, Leese PT, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Amiodarone in Patients with Impaired Left Ventricular Function. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1996;36(8):720-7.
21. Ujhelyi MR, Klamerus KJ, Vadiiei K, O'Rangers E, Iazard M, Neeffe DL, et al. Disposition of intravenous amiodarone in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(2):122-30.
22. Haverkamp W, Israel C, Parwani A. [Clinical aspects of treatment with amiodarone]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2017;28(3):307-16.

23. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GC. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):840-7.
24. Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, LeLand OS, Jr. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):565-70.
25. Heger JJ, Prystowsky EN, Miles WM, Zipes DP. Clinical use and pharmacology of amiodarone. *Med Clin North Am.* 1984;68(5):1339-66.
26. Mankad P, Kalahasty G. Antiarrhythmic Drugs: Risks and Benefits. *Med Clin North Am.* 2019;103(5):821-34.
27. Sohns C, Zabel M. [Current role of amiodarone in antiarrhythmic therapy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2010;21(4):239-43.
28. Elsa-Grace Giardina M, MS, FACC, FACP, FAHA, Rod Passman, MD, MSCE. Amiodarone: Clinical Uses. UpToDate. 2019.
29. Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T, Steiert K, Jahnchen E, Zehender M, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J.* 1991;121(1 Pt 1):89-95.
30. Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):788-97.
31. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, Dobb GJ, Lee KY. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1995;75(10):693-7.
32. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, García-Dorado D, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: Results of a randomized, controlled study. *Journal of the American College of Cardiology.* 1996;27(5):1079-82.
33. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(18):1861-72.
34. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Simantirakis EN, Marketou ME, Parthenakis FI, Mezilis NE, et al. Intravenous propafenone versus intravenous amiodarone in the management of atrial fibrillation of recent onset: a placebo-controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(11 Pt 2):2475-9.
35. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
36. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1231-66.
37. Chevalier P, Durand-Dubief A, 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(2):255-62.
38. Gwag HB, Chun KJ, Hwang JK, Park SJ, Kim JS, Park KM, et al. Which antiarrhythmic drug to choose after electrical cardioversion: A study on non-valvular atrial fibrillation patients. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197352.
39. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med.* 2000;342(13):913-20.
40. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With

- Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44.
41. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1149-53.
 42. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341(12):871-8.
 43. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;346(12):884-90.
 44. Foerster CR, Andrew E, Smith K, Bernard S. Amiodarone for sustained stable ventricular tachycardia in the prehospital setting. *Emerg Med Australas*. 2018;30(5):694-8.
 45. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, Stair TO, Setnik GS, Ruskin JN. Amiodarone is poorly effective for the acute termination of ventricular tachycardia. *Ann Emerg Med*. 2006;47(3):217-24.
 46. Tomlinson DR, Cherian P, Betts TR, Bashir Y. Intravenous amiodarone for the pharmacological termination of haemodynamically-tolerated sustained ventricular tachycardia: is bolus dose amiodarone an appropriate first-line treatment? *Emerg Med J*. 2008;25(1):15-8.
 47. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in Patients with Congestive Heart Failure and Asymptomatic Ventricular Arrhythmia. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(2):77-82.
 48. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(13):913-20.
 49. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007;356(9):935-41.
 50. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329-45.
 51. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1861-72.
 52. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(6):597-605.
 53. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician*. 2003;68(11):2189-96.
 54. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2003;89(2-3):239-48.
 55. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. [ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary]. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(4):383-446.
 56. McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW, et al. Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ*. 2011;60(8):1-19.
 57. Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, Del Rios M, Hirsch KG, Link MS, et al. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2018;138(23):e740-e9.

58. Sunde K, Eftestøl T, Askenberg C, Steen PA. Quality assessment of defibrillation and advanced life support using data from the medical control module of the defibrillator. *Resuscitation*. 1999;41(3):237-47.
59. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. Erweiterte Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“). *Notfall + Rettungsmedizin*. 2017;20(1):25-88.
60. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1 Pt 1):108-20.
61. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 1):158-71.
62. Papis SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010;33(7):539-58.
63. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1250-9.
64. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA, Scott PP, Guarnieri T, Levine JH, et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med*. 1989;86(1):4-10.
65. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(1):82-7.
66. Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*. 1987;316(8):455-66.
67. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):791-8.
68. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):136-42.
69. Danzi S, Klein I. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*. 2015;30(4):179-85.
70. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, Pach D, Ruchała M, Kamiński G, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176-86.
71. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol*. 2008;33(3):213-28.
72. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2529-35.
73. Wang AG, Cheng HC. Amiodarone-Associated Optic Neuropathy: Clinical Review. *Neuroophthalmology*. 2017;41(2):55-8.
74. Macaluso DC, Shults WT, Fraunfelder FT. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(5):610-2.
75. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, Kapur R, Johnson LN, Raisch DW, et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med*. 2012;125(5):447-53.
76. Ammann R, Braathen LR. [Amiodarone pigmentation]. *Hautarzt*. 1996;47(12):930-1.
77. Coulter DM, Edwards IR, Savage RL. Survey of neurological problems with amiodarone in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J*. 1990;103(885):98-100.
78. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol*. 2009;66(7):865-9.
79. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*. 1999;100(19):2025-34.
80. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*. 1994;121(7):529-35.

81. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS, et al. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J.* 1993;125(1):109-20.
82. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1990;82(4):1106-16.
83. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, et al. 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(9019):7-12.
84. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet.* 1997;350(9089):1417-24.
85. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability--mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(1):1-9.
86. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, Caron JF, Guédon-Moreau LM, Humbert L, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):373-8.
87. Freitag D, Bebee R, Sunderland B. Digoxin-quinidine and digoxin-amiodarone interactions: frequency of occurrence and monitoring in Australian repatriation hospitals. *J Clin Pharm Ther.* 1995;20(3):179-83.
88. Nademanee K, Kannan R, Hendrickson J, Ookhtens M, Kay I, Singh BN. Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(1):111-6.
89. Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarin interaction: dosing relationships with long-term therapy. *Chest.* 2002;121(1):19-23.
90. Zagermann-Muncke P. Der Zeitfaktor bei Wechselwirkungen [Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-502007/der-zeitfaktor-bei-wechselwirkungen/>].
91. Roten L, Schoenenberger RA, Krähenbühl S, Schlienger RG. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother.* 2004;38(6):978-81.
92. Prom R, Umscheid CA, Kasbekar N, Spinler SA. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert on appropriate prescribing. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(21):1878-9.
93. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003;26(6):421-38.
94. Nicolau DP, Uber WE, Crumbley AJ, 3rd, Strange C. Amiodarone-cyclosporine interaction in a heart transplant patient. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11(3 Pt 1):564-8.
95. Lohman JJ, Reichert LJ, Degen LP. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacother.* 1999;33(5):645-6.
96. Funck-Brentano C, Becquemont L, Kroemer HK, Bühl K, Knebel NG, Eichelbaum M, et al. Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(3):256-69.
97. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J.* 1982;104(6):1384-5.
98. Siegmund JB, Wilson JH, Imhoff TE. Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21(4):513-5.
99. Leor J, Levartowsky D, Sharon C, Farfel Z. Amiodarone and beta-adrenergic blockers: an interaction with metoprolol but not with atenolol. *Am Heart J.* 1988;116(1 Pt 1):206-7.
100. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, Camm AJ, Cairns JA, Julian DG, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct

Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*. 1999;99(17):2268-75.

101. Lee TH, Friedman PL, Goldman L, Stone PH, Antman EM. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am Heart J*. 1985;109(1):163-4.

102. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(7):597-602.

103. Olshansky B, Sami M, Rubin A, Kostis J, Shorofsky S, Slee A, et al. Use of amiodarone for atrial fibrillation in patients with preexisting pulmonary disease in the AFFIRM study. *Am J Cardiol*. 2005;95(3):404-5.