

Amiodaron

Lars Hummitzsch, Patrick Meybohm, Ruwen Böhm

In dieser Beitragsreihe stellen wir die verschiedenen Arzneimittel/Arzneimittelgruppen, die gegenwärtig durch den Notfallsanitäter verabreicht werden dürfen, vor.

Das Antiarrhythmikum Amiodaron wird in der Notfallmedizin zur Akuttherapie ventrikulärer und supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen eingesetzt und hat weiterhin einen festen Platz im ALS-Algorithmus der kardiopulmonalen Reanimation. Amiodaron weist eine besondere Pharmakokinetik und weitreichende Nebenwirkungen auf, die insbesondere für die Langzeittherapie eine besondere Rolle spielen und dagegen in der Notfallsituation meist zu vernachlässigen sind.

Galenik und Pharmakokinetik. Amiodaron ist ein stark lipophiles jodiertes Benzofuran, welches strukturell dem Schilddrüsenhormon Thyroxin und dem Antiarrhythmikum Procainamid sehr ähnelt. Es wird nur mäßig aus dem Magen-

Darm-Trakt resorbiert und besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 30–50%. In der Notfallmedizin steht Amiodaron nur zur i. v. Applikation zur Verfügung (Cordarex®). Um das fettlösliche Amiodaron in Lösung zu bekommen enthält die Ampulle zur i. v. Applikation den Lösungsvermittler Polysorbat 80. Für die intravenöse Applikation in Notfallsituationen wird die langsame Injektion des unverdünnten Ampulleninhalts über mindestens 3 min empfohlen. Aufgrund der ausgeprägten Lipophilie erfolgt eine Umverteilung/Anreicherung des Amiodarons im Fettgewebe. Nach intravenöser Infusion/Injektion tritt das Wirkmaximum nach ca. 15 min ein. Nach ca. 4 h fällt die Plasmakonzentration durch eine Umverteilung in lipophile Kompartimente stark ab. Amiodaron wird überwiegend hepatisch über das Zytochrom-P450-System (Isoform CYP3A4) in den aktiven Hauptmetabolit Desethylamiodaron verstoffwechselt und bilär ausgeschieden, sodass eine Dosisanpassung bei reduzierter Nierenfunktion nicht vorzunehmen ist. Durch die extreme Fettlöslichkeit und das außerordentlich hohe Verteilungsvolumen sowie die individuell sehr unterschiedliche Metabolisierung besitzt Amiodaron eine stark schwankende Halbwertszeit von 10–100 Tagen.

Pharmakodynamik. Die Klassifizierung der Antiarrhythmika (Klasse I–IV nach Vaughan Williams) erfolgt aufgrund der Blockade unterschiedlicher Ionenkanäle/Rezeptoren und deren Auswirkung auf das Aktionspotenzial. Amiodaron wirkt überwiegend über eine Blockade spannungsabhängiger Kaliumkanäle (Klasse III) und verlängert somit die Repolarisationsdauer und Refraktärperiode des Aktionspotenzials, was zu einer Unterdrückung von Ektopien und Reentry-Mechanismen in atrialen und ventrikulären Abschnitten

Fit für den Notfallsanitäter

Der im Pyramidenkongress erarbeitete Medikamentenkatalog stellt den Mindestumfang für die Medikamente dar, die während der Ausbildung zum Notfallsanitäter von den Schülerinnen und Schülern erlernt werden sollen. Das Ampullarium von A bis Z stellt alle 25 Medikamente dieser Liste sukzessiv vor.

des Myokards führt. Zusätzlich führt Amiodaron auch in geringerem Ausmaß zu einer Hemmung von Natriumkanälen (Klasse I), Betarezeptoren (Klasse II) und Kalziumkanälen (Klasse IV) und weist somit Eigenschaften aller Antiarrhythmikaklassen auf. Darüber hinaus bewirkt Amiodaron dosisabhängig über eine nicht kompetitive Hemmung alpha- und betaadrenerger Rezeptoren eine Koronardilatation am Herzen sowie eine Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes. Aufgrund der nur sehr gering ausgeprägten negativ inotropen Wirkung ist Amiodaron in der Akuttherapie ventrikulärer/supraventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion Mittel der Wahl. Eine Übersicht über Antiarrhythmika, Dosierung und HWZ gibt Tab. 1.

Klinische Anwendungsgebiete

Amiodaron kommt in der Notfallmedizin zur Behandlung von therapieresistentem (trotz Defibrillation und Adrenalingabe persistierendem) Kammerflimmern oder pulslosen Kammertachykardien zum Einsatz. Auch nach den neuen ERC-Leitlinien wird weiterhin die Gabe von 300 mg Amiodaron nach dem 3., nicht erfolgreichen Schock sowie eine wiederholte Gabe von

Glossar

Ektopie: eine elektrische Erregungsbildung an untypischer Stelle

Torsade-de-pointes-Arrhythmie (auch Torsade de pointes): Die „Spitzenumkehrtachykardie“ ist eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie, die durch ein wellen- bzw. spindelförmiges EKG-Bild gekennzeichnet ist und in ein Kammerflimmern übergehen kann.

Long-QT-Syndrom: QT-Zeit = Gesamtdauer des Kammeranteils im EKG (Beginn vom Q bis zum Ende des T); eine Verlängerung der QT-Zeit kann angeboren oder durch Arzneimittel verlängert sein und ist mit dem Auftreten lebensbedrohlicher Kammertachykardien assoziiert.

150 mg nach dem 5. nicht erfolgreichen Schock empfohlen. Amiodaron scheint durch ein Absenken der Defibrillationsschwelle den Erfolg der Defibrillation bei schockrefraktärem Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie zu erhöhen. Es konnte ein besseres Kurzzeitüberleben (Überleben bis in die Klinik) durch die Gabe von Amiodaron bei schockrefraktärem Kammerflimmern nachgewiesen werden. Ebenso kann Amiodaron auch den Erfolg der Kardioversion bei instabilen Kammertachykardien erhöhen. Bleibt nach dem 3. Kardioversionsversuch eine Konversion in den Sinusrhythmus aus, sollte nach einer Kurzinfusion von 300 mg Amiodaron ein erneuter Kardioversionsversuch erfolgen. Der Initialdosis kann eine Dauerinfusion von 900 mg/24 h folgen.

Tachykardien. Amiodaron kann ebenfalls zur Therapie hämodynamisch stabiler Kammertachykardien und anderer andauernder Tachykardien (Vorhofflimmern, Vorhofflattern bei instabilem Kreislauf) zum Einsatz kommen.

Intoxikation, Kontraindikationen und UAW, Besonderheiten

Die Nebenwirkungen von Amiodaron lassen sich üblicherweise in kardiale und extrakardiale Wirkungen unterteilen. Die schwerwiegenden extrakardialen Nebenwirkungen wie Schilddrüsenfunktionsstörungen, Lungenfibrose, Hepatitis, Kornealablagerungen und ZNS-Störungen treten überwiegend in der Langzeitbehandlung auf und spielen in der akutmedizinischen Therapie keine Rolle. Grundsätzlich besitzen alle Antiarrhythmika neben der gewünschten antiarrhythmischen Wirkung einen unterschiedlich stark ausgeprägten proarrhythmogenen Effekt und können somit selbst Arrhythmien auslösen bzw. verstärken. Dieser proarrhythmogene Effekt wird durch eine elektrische Inhomogenität der Erregungsausbreitung und -rückbildung insbesondere am strukturell vorerkrankten Myokard durch Faktoren wie Hypoxie, Katecholamingabe, Elektrolytstörungen und pH-Wert-Veränderungen

Tabelle 1

Antiarrhythmika

Wm: Blockade kardialer Ionenkanäle und adrenerger Rezeptoren

Wi: Sinusrhythmusstabilisierung

UAW: Arrhythmie, Hyperthyreose, Tremor, Lungenfibrose, Hepatitis, Pigmentablagerungen am Auge

KI: Schilddrüsenerkrankungen, kardiale Leitungsverzögerung (z. B. AV-Block, Long-QT-Syndrom), Hypokaliämie, Jodallergie; AV-Block II°/III°

AMI: QT-Verlängerung durch Neuropharmaka und Antibiotika (Makrolide, Gyrasehemmer); alle hypokaliämisch wirkenden Pharmaka

Amiodaron	HWZ 10–100 d
Cordarex® Injektionslösung 150 mg	300 mg langsam titriert i. v.

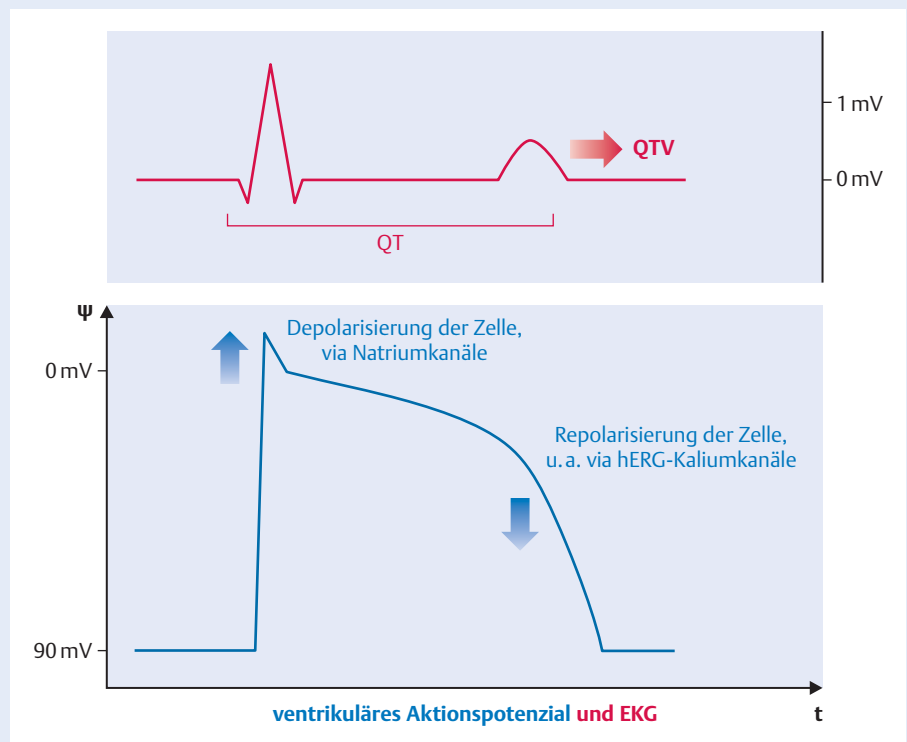


Abb. 1 Zusammenhang von Ionenkanalblockade und QT-Zeit-Verlängerung. Zu Beginn der Erregung eines Kardiomyozyten öffnen sich Natriumkanäle (Pfeil nach oben). Der Myozyt depolarisiert und kontrahiert, anschließend öffnen sich spannungsabhängige Kaliumkanäle (Pfeil nach unten). Das EKG (obenstehend) visualisiert die Veränderung des Myozytenpotenzials. Die Depolarisation imponiert als QRS-Komplex, das Ende der Repolarisation entspricht der T-Welle. Arzneistoffe, die den Kaliumstrom blockieren, verlängern die Repolarisationsphase, was sich im EKG als Verlängerung der QT-Zeit darstellt. „Dirty drugs“ wie Amiodaron blockieren Natrium- und Kaliumkanäle, sodass es nicht zwingend zu einer QT-Zeit-Verlängerung kommen muss („multi channel block“). Arzneistoffe wie z. B. Citalopram blockieren dosisabhängig kardiale Kaliumkanäle und führen immer zu einer QT-Zeit-Verlängerung mit Gefahr von Torsade-de-pointes-Arrhythmien. QTV: QT-Zeit-Verlängerung, hERG: Human Ether-a-go-go related Gene (kardialer Kaliumkanal).

begünstigt. Allerdings ist dieser proarrhythmogene Effekt bei Amiodaron geringer ausgeprägt als bei anderen Antiarrhythmika.

Bradykardie und Hypotension. Häufige Nebenwirkungen in der Akuttherapie mit Amiodaron sind Bradykardie (insbesondere bei Kombination mit anderen bradykardisierenden Medikamenten) und Hypotension. Da das Ausmaß der Hypotension mit der Injektionsgeschwindigkeit zusammenhängt, sollte bei Patienten mit Spontankreislauf auf eine Bolusgabe verzichtet werden und die übliche Dosis von 300 mg über einen Zeitraum von 10–20 min verdünnt in 250 ml einer 5%igen Glukoselösung verabreicht werden.

Ventrikuläre Tachykardien. Bei gleichzeitiger Gabe von weiteren Antiarrhythmika der Klasse I (Ajmalin, Lidocain) und Klasse III (Sotalol) oder anderen die QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln (Erythromycin, Ondansetron, Amitriptylin, Haloperidol, Risperidon u. v. m.) kann durch eine QT-Zeit-Verlängerung das Auftreten von ventrikulären Tachykardien einschließlich Torsade-de-pointes-Tachykardien begünstigt werden (Abb. 1).

Fazit

Amiodaron ist ein gut wirksames Antiarrhythmikum zur Behandlung ventrikulärer und supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen und wird zur Therapie von schockrefraktärem Kammerflimmern während der kardiopulmonalen Reanimation eingesetzt. Die unvorhersehbare Pharmakokinetik und die erheblichen extrakardialen Nebenwirkungen sind in der Notfallmedizin meist zu vernachlässigen.

Interessenkonflikt: keine/unabhängig. Die Autoren haben keine Beziehungen zu den Herstellern und sind nicht am Verkauf der erwähnten Produkte beteiligt. Handelsnamen sind hier genannt, um dem Notarzt einen schnellen Zugriff auf die beschriebenen Medikamente zu erlauben.

Korrespondenzadresse

Lars Hummitzsch
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
Haus 12
24105 Kiel



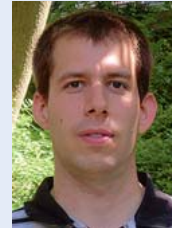
Lars Hummitzsch ist Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel.

E-Mail: lars.hummitzsch@uksh.de



Prof. Dr. med. Patrick Meybohm ist Leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main.

E-Mail: patrick.meybohm@kgu.de



Dr. med. Ruwen Böhm ist Facharzt am Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

E-Mail: ruwen.boehm@pharmakologie.uni-kiel.de