Amiodarontherapie aus Sicht des Kardiologen

H. Keller

KA Rudolfstiftung – 2.Med. Abt.

ÖSTERREICHISCHE SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION

Herbstfortbildung
15. und 16.11.2019

Agenda

- Was ist Amiodaron ?
- Warum brauchen wir nach wie vor Amiodaron ?
- Welche Alternativen gibt es dazu ?
- Was tun, wenn aus thyreologischer Sicht Amiodaron zu risikoreich bzw. nicht möglich ist ?

„The Story of Amiodarone“

- **Ammi visnaga - Das Bischofskraut** (Zahnstocherkraut, Khella im arabischen Raum) aus der Familie der Doldenblüter;
- Heilpflanze in Eurasien und Nordafrika
- Decoctum, getrocknete Blätter, Fruchttinktur

- Historisch: Ägypten „Steinleiden“
- 1879 Isolation der kristallinen Substanz (Mostapha et al.)
- 6 kristalline Grundsubstanzen, **Visammin** am stärksten wirksam, später **Khellin** genannt (Fantl und Salim et al., 1930)

Benzofuran

„The Story of Amiodarone“

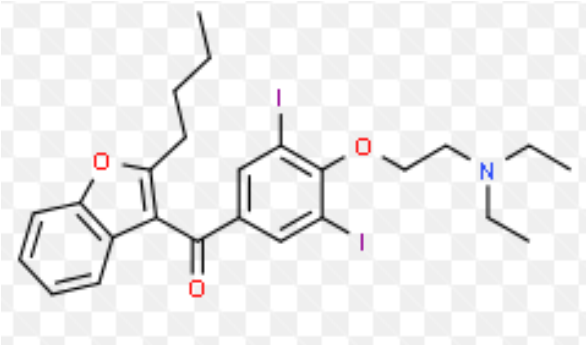
- Nachweis der relaxierenden Wirkung an der glatten Muskulatur
- **1940** Anrep et al: **Vasodilatation** selektiv an den **Koronarien**
- **Antianginosum**
- 1961 Labaz Group/Belgien (später Sanofi®) bringt mehrere Substanzen basierend auf **Benzofuran**anteil des Khellin auf den Markt, beste Wirksamkeit bei „Amiodaron“ („geringe NW“)
- 1969 Hinweis auf **antiarrhythmische Wirkung** im Tierversuch
- **1970** Singh und Vaughan Williams: Untersuchungen der Wirksamkeit am Herzmuskel – **Amiodaron und Sotalol** als potente AAD aufgrund ihres **Effektes auf das Aktionspotential**

Benzofuran

„The Story of Amiodarone“

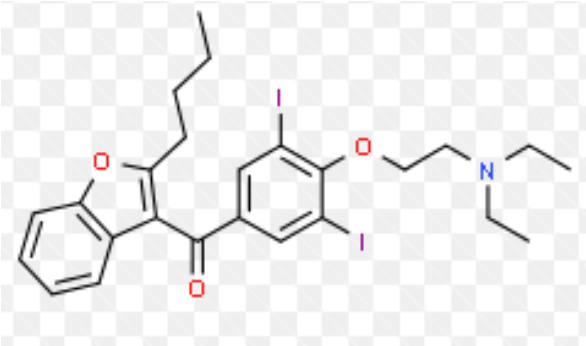
- 1970s klinische Erprobung i.v. und oral; Rosenbaum et al. (Argentinien): Amiodaron effektiv beim WPW-Syndrom, supraventr. und ventrikulärer Arrhythmie; weltweite Verwendung mit Ausnahme US
- US-Elektrophysiologen behandeln 10.000 Patienten mit potentiell letalen Arrhythmien erfolgreich mit Amiodaron
- **1985 als AAD** durch die FDA **nur für lebensbedrohliche Arrhythmien zugelassen** (ohne Datenlage/Effektivität u . Sicherheit); bizarres NW-Spektrum bald offensichtlich.
- Keine randomisierten Studien für die Verwendung bei supraventr. Arrhythmien/Vorhofflimmern – „off label use“

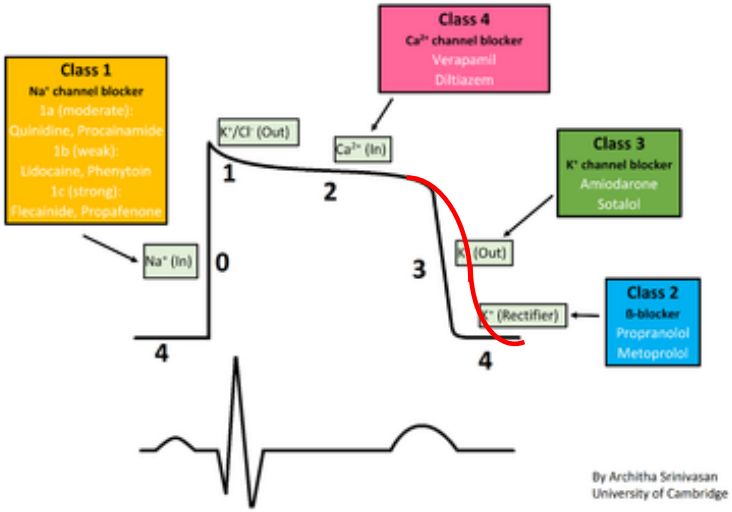
Pharmakokinetik



- Jodiertes Benzofuranderivat
- Geringe negativ inotrope Wirkung
- Geringe ventrikulärer Proarrhythmie, auch bei herzinsuff. Pat.
- Relativ hohe Nebenwirkungsrate
- Inkomplett absorbiert (30-70%) nach oraler Einnahme
- Langsame Verteilung in Fett, Muskel, gut durchblutete Organe
- Orales Amiodaron stark lipophil (hohes Verteilungsvolumen)
- Lange Aufsättigungszeit (oral 10 Tage)
- HWZ nach längerer oraler Einnahme 60-142 Tage
- Geringe Korrelation Plasmakonzentration - Effektivität oder Toxizität
- i.v. Amiodaron wirkt innerhalb von Minuten nach Bolusgabe, Wirkdauer 1-3 Stunden

Elektrophysiologie



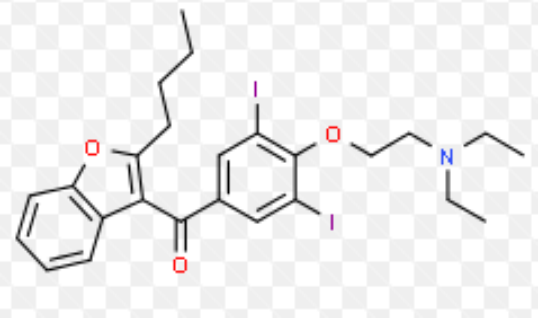


- Elektrophysiolog. Eigenschaften von Amiodaron komplex:
- Wirkung Nach Vaughan-Williams:
  - **<u>Klasse III</u>** <u>(K-Kanalblocker)</u>
  - **Klasse I** (Na-Kanalblocker)
  - **Klasse II** (antiadrenerger Effekt)
  - **Klasse IV** (Ca-Kanalblocker)

- **Orales Amiodaron**: verlängert das Aktionspotential und die Refraktärzeit von atrialem und ventrikulärem Myokard; verlängert QT Intervall (vgl. Sotalol, Ibutilid, Dronedaron)

- **Intravenöses Amiodaron**: verlängert Aktionspotential und Refraktärzeit weniger (QRS-Breite, QT-Intervall); Geringer Effekt auf den Sinusknoten; stärkere antiadrenerge Wirkung (Hypotension)

Atriale Arrhythmien-oral



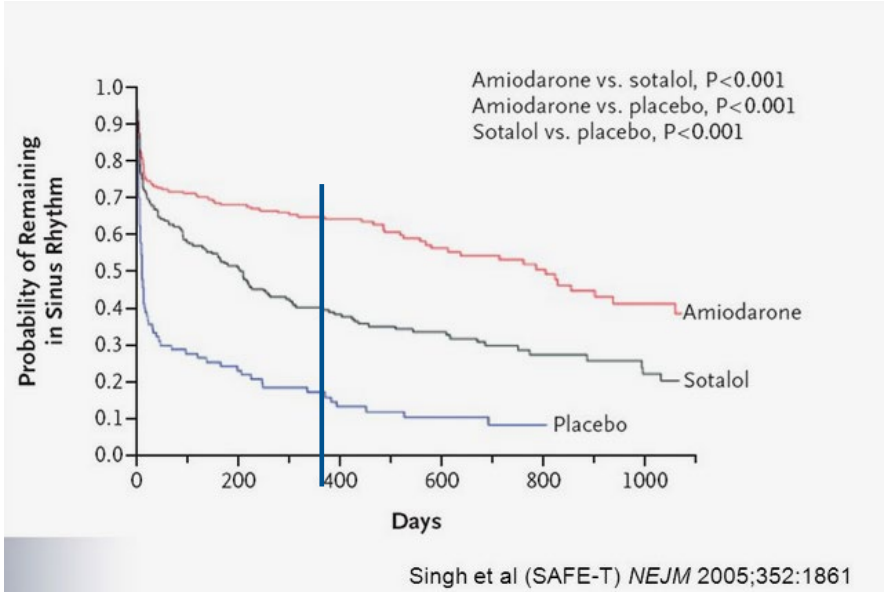
- Effektivste med. Therapie für Erhalt des SR bei Vorhofflimmern
- Niedriges proarrhythmogenes Risiko, erhöht nicht die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- Einfacher Therapiebeginn auch im niedergelassenen Bereich
  - Dosierung 400-1200mg/d bis kumulative Dosis 6-10g
  - Erhaltungsdosis: niedrigste effektive Dosis: 100-200mg/die
- Medikamentöse Kardioversion: max. 25%
- Vorbehandlung vor Kardioversion (ECV) oder Katheterablation
  - 2-6 Wochen vor geplanter ECV
  - Bei längerer Wartezeit auf die Pulmonalvenenisolation (PVI)
- Nach Herzchirurgischen Eingriffen, wenn KI gegen Betablocker

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation

Bramah N. Singh, M.D., D.Sc., Steven N. Singh, M.D., Domenic J. Reda, Ph.D., X. Charlene Tang, M.D., Ph.D., Becky Lopez, R.N., Crystal L. Harris, Pharm.D., Ross D. Fletcher, M.D., Satish C. Sharma, M.D., J. Edwin Atwood, M.D., Alan K. Jacobson, M.D., H. Daniel Lewis, Jr., M.D., Dennis W. Raisch, Ph.D., et al., for the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators*



Singh et al (SAFE-T) *NEJM* 2005;352:1861

- doppelblind, placebo-kontrolliert
- persistierendes Vorhofflimmern
- Randomisierung im Vorhofflimmern
- elektrische Kardioversion unter Therapie
- wöchentliche Rhythmuskontrolle
- Standarddosierung
- nach 1 Jahr 70% SR unter Amiodaron

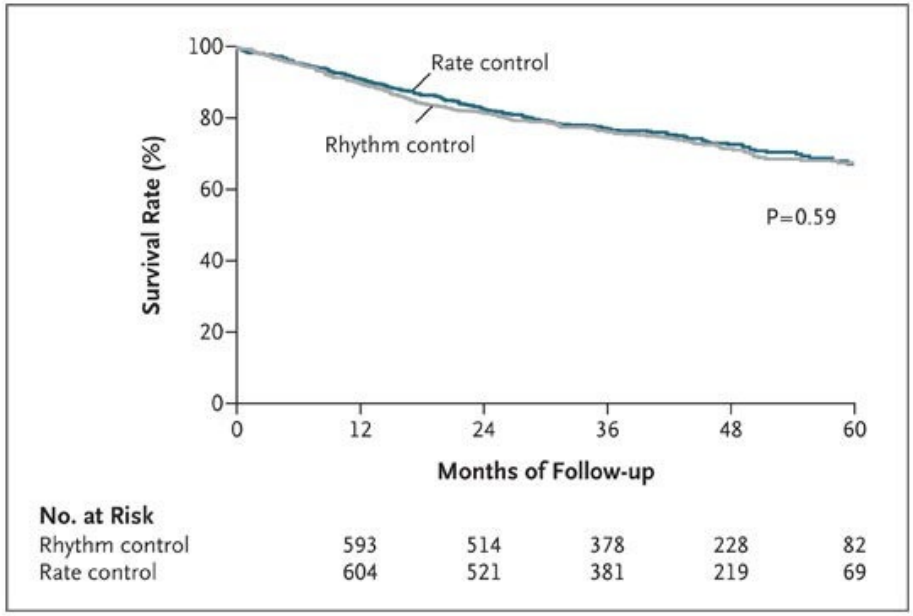
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Rudolfstiftung
StaDt+Wien

ORIGINAL ARTICLE

Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure

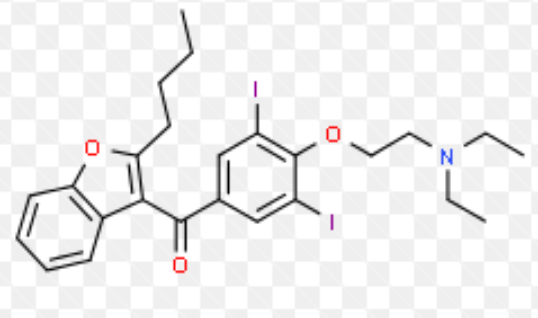
Denis Roy, M.D., Mario Talajic, M.D., Stanley Nattel, M.D., D. George Wyse, M.D., Ph.D., Paul Dorian, M.D., Kerry L. Lee, Ph.D., Martial G. Bourassa, M.D., J. Malcolm O. Arnold, M.D., Alfred E. Buxton, M.D., A. John Camm, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Marc Dubuc, M.D., et al., for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators*



Multicenter, randomisiert
Rhythm vs. rate control, 1376 Pat., FU 37 Mo
LVEF <35%, AF, prim. EP kardiovask. Tod
27% rhythm control vs. 25% rate control

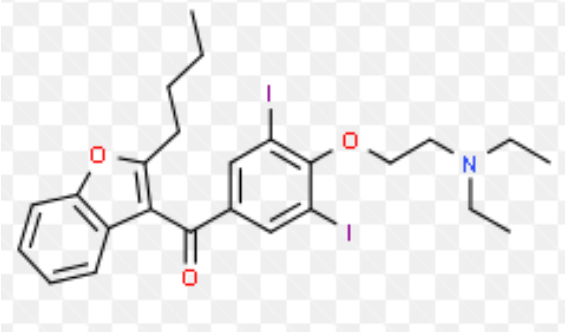
Denis Roy et al; N Engl J Med 2008; 358:2667-2677

Atriale Arrhythmien-oral



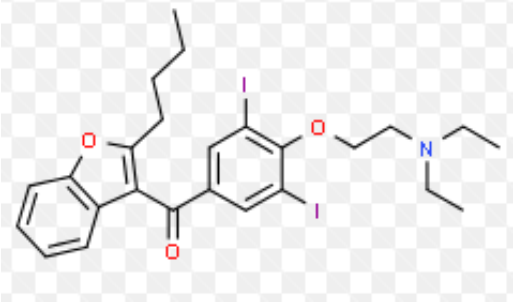
- Effektivste med. Therapie für Erhalt des SR bei Vorhofflimmern
- Niedriges proarrhythmogenes Risiko, erhöht nicht die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz
- Einfacher Therapiebeginn auch im niedergelassenen Bereich
  - Dosierung 400-1200mg/d bis kumulative Dosis 6-10g
  - Erhaltungsdosis: niedrigste effektive Dosis: 100-200mg/die
- Medikamentöse Kardioversion: max. 25%
- Vorbehandlung vor Kardioversion (ECV) oder Katheterablation
  - 2-6 Wochen vor geplanter ECV
  - Bei längerer Wartezeit auf die Pulmonalvenenisolation (PVI)
- Nach Herzchirurgischen Eingriffen, wenn KI gegen Betablocker

Atriale Arrhythmien-i.v.



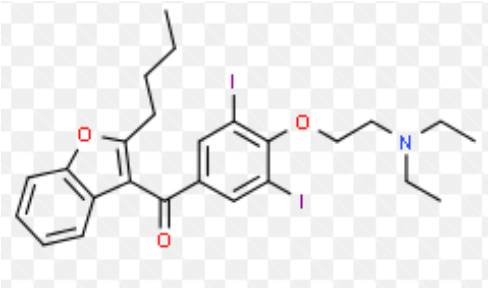
- 1) Erzielen und Erhalt des SR bei kritisch Kranken bei hämodynamisch instabilem Vorhofflimmern
- 2) Herzfrequenzkontrolle bei kritisch Kranken, wenn tachykardes Vorhofflimmern Ausdruck der red. hämodyn. Situation
- Amiodaron in 5% Glucose verdünnt (< 2mg/ml) bei peripherer Gabe (Phlebitis)
- Unverdünnt nur via ZVK, Hypotension in 26%
- Inkompatibel mit anderen Medikamenten, z.B. Heparin
- Ad 1) 150mg/10 min, dann 1mg/min/6h, danach 0,5mg/min

Ventrikuläre Arrhythmien



- Anwendung bei VES, nicht anhaltende VTs (NSVTs), anhaltende VTs (SMVTs) oder Kammerflimmern VF
  - CAMIAT (VES und VT Supression vs. Placebo bei MI Patienten 86% vs 50%
  - CHF-STAT (VES und VT/Holter; Amio vs. Placebo bei HI 33% vs 76%)
- Oral meist in der Sekundärprävention von VTs bei Pat. mit ICD (Reduktion von ICD-Schock); Amiodaron meist mit BB
- Amiodaron erhöht nicht Mortalität bei Pat. mit HI

Ventrikuläre Arrhythmien

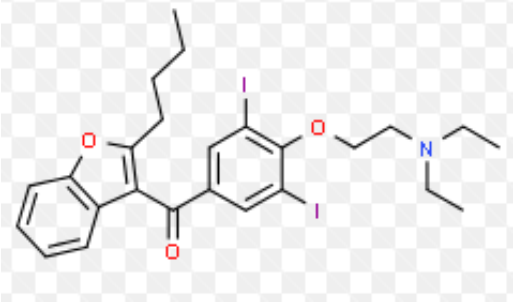


- **Primärprevention** des plötzlichen Herztodes (SCD)
  - Nur für Pat. mit red. LVF, die keine ICD-Kandidaten sind (Erhaltungsdosis 200-400mg/d)
- **Sekundärprävention** des SCD:
  - ICD allen AAD incl. Amiodaron überlegen; Amiodaron nur, wenn ICD nicht indiziert oder abgelehnt.
- **Prävention** ventrikulärer Arrhythmien **bei Pat. mit ICD**
  - ICD-Schocks bei fast VT´s (>200/min) reduzieren Prognose [1)]
  - Amiodaron plus BB reduziert ICD-Schocks (OPTIC study) [2)]
- i.v. Amiodaron beim „**Electric storm**“ und „incessant VT“
- i.v. Amiodaron bei der **CPR** (rez. Kammerflimmern) 300mg i.v.

1) Biton et al; Prognostic Importance of Defibrillator-Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Patients with Mild Heart Failure; JAHA; 10.1161

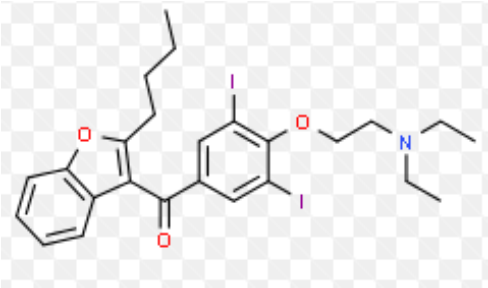
2)Connolly et al.; Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of nshocks from implantable cardiovrter defibrillators: the OPTIC Sudy: a randomized trial; JAMA 2006; Jan 11; 295(2): 165-71

Spezifische Überlegungen



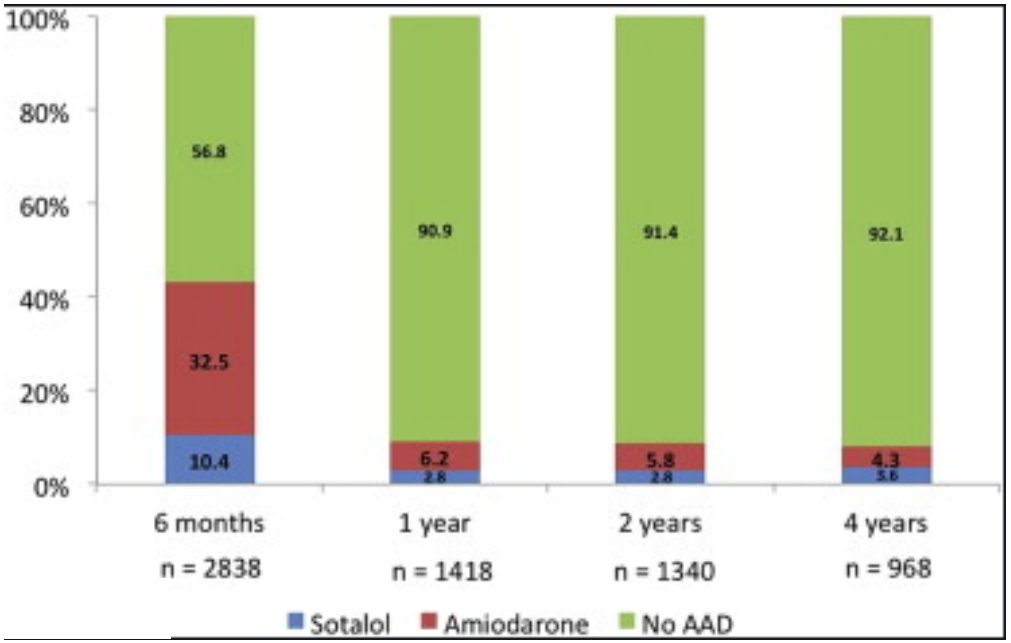
- **Übergang von der i.v. zur oralen Therapie**
  - i.v. Therapie < 1 Woche: loading dose 7-10 g, dann Erhaltungsdosis
  - i.v. Therapie > 2 Wochen: sofort Erhaltungsdosis
  - I.v. und oral gleichzeitig für einige Tage möglich (GI Trakt)
- **Dosisanpassung**
  - Hepataler Metabolismus; Dosisreduktion bei Lebererkrankungen
- **Interaktionen** (Amiodaron >96% Plasma gebunden)
  - Dig(it)oxin
  - Warfarin

Spezifische Überlegungen



- Nebenwirkungsspektrum (mit Ausnahme SD dosisabhängig)
  - **Toxizität** – Lunge, SD, Leber, Cornea, Haut
  - Ausschlaggebend für extrakardiale NW: **Gesamtdosis** und Höhe der Plasmakonzentration von Muttersubstanz und Metabolit (Desethylamiodaron)
  - Bei akut toxischer Wirkung Höhe der Aufsättigungsdosis relevant
  - Therap. Wirkung ab 6-10g, volle Wirkung nach 4 Wochen
  - Therap. Plasmakonzentration 0,5-1,0µg/ml für Amiodaron und Desethylamiodaron; patientenabhängige **variable Bioverfügbarkeit** (20-70%, ∅ 50%)
  - Kardiale NW: selten; Proarrhythmie seltener als bei anderen AAD; Verlängerung des QT-Intervalls um bis zu 10% bzw. bis auf max. 0,5 sec tolerabel

The American Journal of Cardiology

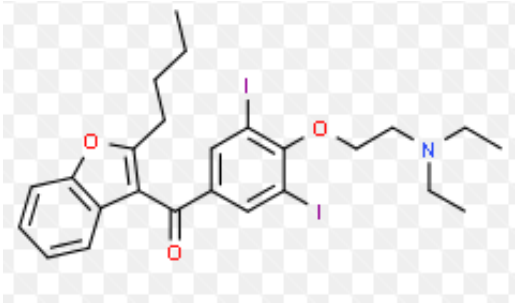


Duke Medical Database
2838 Patienten mit AF und KHK
Sotalol n =226
Amiodaron n = 856
Kein AAD n = 1756
mittleres FU 4,2 Jahre

Amiodaron von 32,5% auf 4,3%

Piccini JP et al., Comparison of safety of sotalol versus amiodarone in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease; Am J Cardiol 2014 Sep 1; 114(5) 716-22

Phototoxische Hautreaktion



Übelkeit, Brechreiz,
Geschmacksinn gestört

Cornea: Microdeposits

Hypothyreose
(blockiert T3 zu T4 Konversion)
Hyperthyreose
(durch Jod-Einlagerung)

Bradykardie
AV-Blockierung
Proarrhythmie (TdP)
QT-Verlängerung

Interstitielle
Lungenfibrose

Hepatitis

Epididymitis

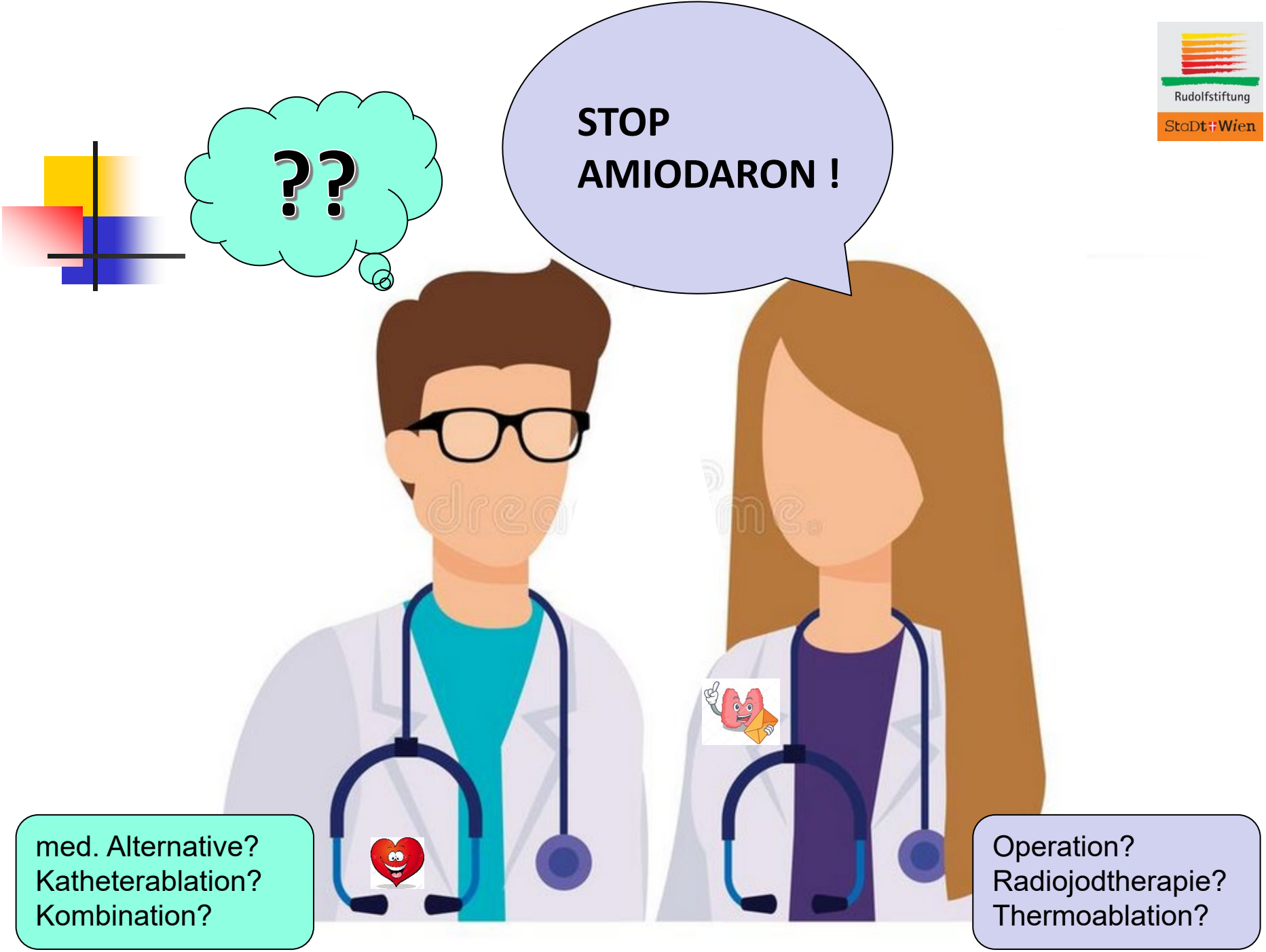
Amiodaron – NW Spektrum

15% 1. Jahr, bis 50% im FU, meist extrakardial

Table 1. Adverse Reactions to Amiodarone

Reaction	Incidence, %	Diagnosis*	Management
Pulmonary	1-20	Cough, especially with local or diffuse infiltrates on chest x-ray film, suggesting interstitial pneumonitis; and decrease in D_LCO from baseline	Usually discontinue drug; corticosteroids may be considered; occasionally, can continue drug if levels high and abnormalities resolve; rarely, continue amiodarone with corticosteroid if no other option
Gastrointestinal tract	30	Nausea, anorexia, and constipation	Symptoms may decrease with decrease in dose
	15-50	AST or ALT level greater than 2 times normal	If hepatitis considered, exclude other causes
	<3	Hepatitis and cirrhosis	Consider discontinuation, biopsy, or both to determine whether cirrhosis is present
Thyroid	1-22	Hypothyroidism	Thyroxine
	<3	Hyperthyroidism	Corticosteroids, propylthiouracil or methimazole, and may need thyroidectomy
Skin	<10	Blue discoloration	Reassurance and sunblock
	25-75	Photosensitivity	Sunblock
Central nervous system	3-30	Ataxia, paresthesias, peripheral polyneuropathy, sleep disturbance, impaired memory, and tremor	Often dose dependent, and improve or resolve with dose adjustment
Ocular	<5	Halo vision, especially at night	Corneal deposits the norm; if optic neuritis occurs, discontinue
	1	Optic neuritis	
	>90	Photophobia, visual blurring, and microdeposits	
Heart	5	Bradycardia and AV block	May need permanent cardiac pacing
	<1	Proarrhythmia	May need to discontinue the drug
Genitourinary	<1	Epididymitis and erectile dysfunction	Pain may resolve spontaneously

Nora Goldschlager, Andrew E. Epstein et al; Practical Guidelines for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone
Arch. Intrn Med/Vol 160, June 26, 2000


??
STOP
AMIODARON !
med. Alternative?
Katheterablation?
Kombination?
Operation?
Radiojodtherapie?
Thermoablation?

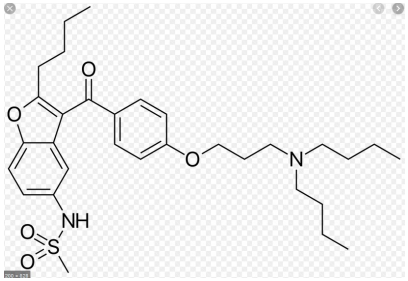
Amiodaron – Alternativen bei VT

- **i.v. Gabe Electric Storm und CPR:**
  - Keine med. Alternative, evt. akute Katheterablation
- **i.v. Gabe VES,VT:**
  - Elektrische Kardioversion
  - Ajmalin (Gilurytmal®) Klasse Ia (chinidinartig)
  - Sotalol (Klasse III)
  - Evt. Na-Perchlorat (Irenat®) vor/während Amiodaron
- **orale Gabe VES,VT:**
  - Katheterablation
  - Mexiletin (Mexitil®) Klasse IB (lidocainartig)
  - Sotalol (Sotacor®)

Amiodaron – Alternativen bei AF

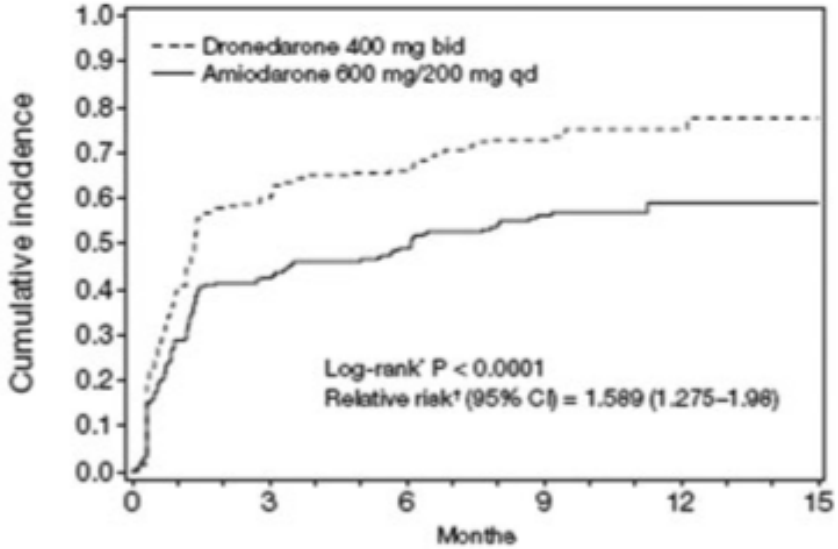
- **i.v. Gabe atriale Arrhythmien (HF-Senkung/Vorhofflimmern):**
  - Metoprolol (Beloc®)/BB Klasse II
  - Esmolol (Breviblock®)/BB Klasse II
- **i.v. Gabe Vorhofflimmern (med. Kardioversion/Vorhofflimmern):**
  - Vernakalant (Brinavess®)
  - Flecainid (Aristocor®)
  - Ibutilid (Corvert®)/Klasse III AAD
- **orale Gabe atriale Arrhythmien (Rhythmuserhalt/Vorhofflimmern):**
  - Bei erhaltener LVEF, keine KHK: Flecainid (Aristocor®) und Propafenon (Rytmonorma®), Sotalol (Sotacor®), Dronedaron (Multaq®), Katheterablation (PVI)
  - Bei red. LVEF: Katheterablation (PVI)

Journal of Cardiovascular Electrophysiology



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

JEAN-YVES LE HEUZEY, M.D.,* GAETANO M. DE FERRARI, M.D.,† DAVID RADZIK, M.D.,‡
MASSIMO SANTINI, M.D.,§ JUNREN ZHU, M.D.,¶ and JEAN-MARC DAVY, M.D.#



Patients at risk:						
Dronedarone	249	99	84	40	12	0
Amiodarone	255	146	126	61	13	0

Heuzey J. JCE 2010

N=504, Randomisierung
Dronedaron 400mg 2x/d vs.
Amiodaron 200mg/d
6 Monate
<u>AF Rezidiv nach 12 Monaten</u>:
Dronedaron 63%
Amiodaron 42%
Dronedaron weniger effektiv als Amiodaron, sicherer als Amiodaron

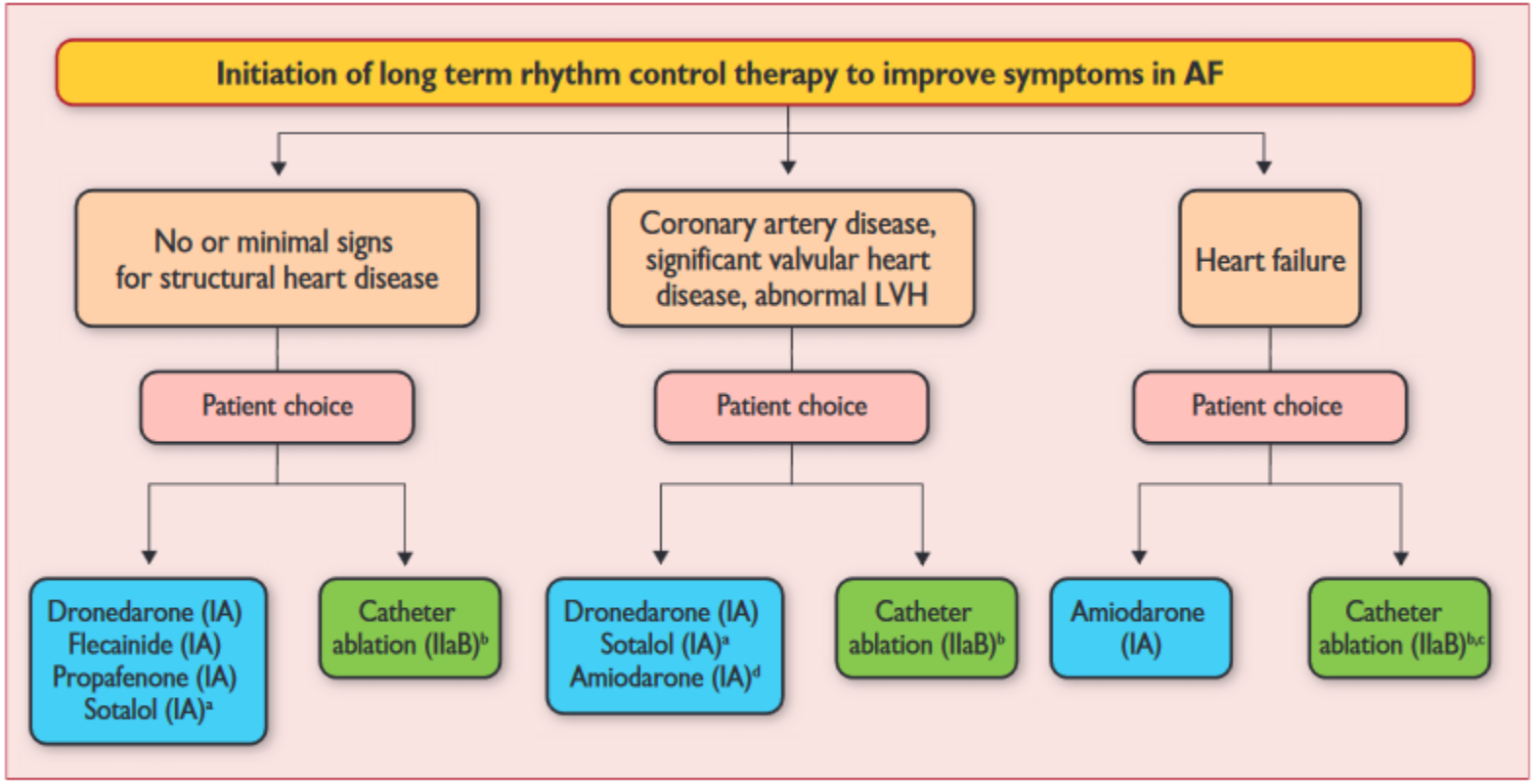
European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962
doi:10.1093/eurheartj/ehw210

ESC GUIDELINES

Rudolfstiftung
StaDt+Wien

2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)



AF = atrial fibrillation; HF = heart failure; LVH = left ventricular hypertrophy;
[a]Sotalol requires careful evaluation of proarrhythmic risk.
[b]Catheter ablation should isolate pulmonary veins and can be performed using radiofrequency or cryoballoon catheters.
[c]Catheter ablation as a first-line therapy is usually reserved for heart failure patients with tachycardiomyopathy.
[d]Amiodarone is a second-choice therapy in many patients because of its extracardiac side-effects.

Kirchhof P et al.; Europ Heart J 2016

Amiodaron - Zusammenfassung

- wirksamste orale medikamentöse Therapie zum Erhalt des Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern – Alternative → Pulmonalvenenisolation ± AAD mit geringem NW-Spektrum
- parenteral bei hämodynamisch instabilen Patienten zur Kardioversion und Erhalt des SR bei Vorhofflimmern bzw. zur Herzfrequenzsenkung - Alternative → bedingt Esmolol
- parenteral bei ventrikulären Tachykardien, „electric storm“
- parenteral bei der CPR (rez. Kammerflimmern)
- oral zur Prävention ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit ICD – Alternative → Katheterablation
- Nebenwirkungsprofil bei oraler Dauertherapie

Firma EBEWE in Unterach am Attersee

1934 in Wien als **E**mil **Be**rtalanffy **We**rke, EBEWE, gegründet

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

ÖSTERREICHISCHE SCHILDDRÜSENGESELLSCHAFT
AUSTRIAN THYROID ASSOCIATION

Herbstfortbildung
15. und 16.11.2019