



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen von
Cytochrom P450 Inhibitoren am Beispiel von Amiodaron“

verfasst von

Andrea C. Zedlacher

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

a.o. Univ.-Prof. Mag. Dr. Walter Jäger

„If it were not for the great variability among individuals, medicine might as well be a science and not an art. “

Sir William Osler, 1892

Mediziner, Kanada

(1849-1919)

(1)

Für Alexander, Hildegard, Natalie, Paul, Reinelde und Simone

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Walter Jäger und Frau Mag. Birgit Böhmendorfer besonderen Dank aussprechen. Sie haben mich während dem Verfassen meiner Arbeit mit sehr viel Enthusiasmus und fachlicher Expertise betreut. Weiters möchte ich mich beim gesamten Team der Anstaltsapotheke Hietzing für die Unterstützung und die nette gemeinsame Zeit in der Apotheke bedanken.

Natürlich bedanke ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden, durch deren Hilfe mein Studium überhaupt erst möglich wurde.

INHALTSVERZEICHNIS

1	PROBLEMSTELLUNG	1
2	EINLEITUNG	2
2.1	Polypharmazie und Arzneimittelwechselwirkungen	2
2.1.1	Medikamentationsmanagement	3
2.1.2	Naranjo Algorithmus und WHO-UMC	4
2.1.3	Die klinische Pharmazie	4
2.2	Therapie spezieller Personengruppen/Personalisierte Medizin	5
2.2.1	Gender Medizin	5
2.2.2	Kinder	23
2.2.3	Schwangere und Stillende	23
2.2.4	Geriatrische Patienten	24
2.2.5	Pharmakogenomics	24
2.3	Nutzen-Risikoanalyse eines problematischen Wirkstoffes (Amiodaron)	25
2.4	Amiodaron	29
2.4.1	Pharmakokinetik (LADME)	29
2.4.1.1	Resorption und Bioverfügbarkeit	30
2.4.1.2	Distribution	32
2.4.1.3	Aktiver Transport - P-Glykoprotein	34
2.4.1.4	Metabolismus	35
2.4.1.5	Biotransformation	35
2.4.1.6	Ausscheidung	38
2.4.2	Pharmakodynamik	38
2.4.2.1	Wirkprinzip	39
2.4.2.2	Indikation	41
2.4.2.3	Dosierungsempfehlungen/Dosis-Richtwerte	42
2.4.2.4	Loading Dose	43
2.4.2.5	Therapeutische Breite/Therapeutischer Index	43
2.4.2.6	Nebenwirkungen	44
2.4.2.7	Kontraindikationen	46
2.4.2.8	Aktuelles Forschungsgebiet von Amiodaron: Ebola-Therapie	47
3	DATENERFASSUNG	49
3.1	Eingesetzte Programme und Methoden	49
3.2	Patientenkollektiv – Eigenschaften	51
3.2.1	Alter der Patienten	52
3.2.2	Anteil Männer/Frauen	52

3.2.3	Anzahl der eingenommenen Medikamente	53
3.2.4	Indikationen und Dosis Amiodaron im Patientenkollektiv	54
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	55
4.1	Wechselwirkungen durch CYP-Inhibition und P-Glykoprotein.....	56
4.2	Wechselwirkungen im Hinblick auf das kardiale System	60
4.2.1	QT-verlängernde Wirkstoffe	60
4.2.2	Herzwirksame Glykoside	68
4.2.3	Betablocker	70
4.3	Wechselwirkungen im Hinblick auf die Blutgerinnung	73
4.3.1	Phenprocoumon.....	74
4.3.2	Dabigatran	75
4.4	Wechselwirkungen im Hinblick auf die Schilddrüse.....	76
4.4.1	Levothyroxin.....	76
4.5	Wechselwirkungen im Hinblick auf die Lunge.....	80
4.5.1	COPD und Asthma Patienten	80
4.6	Wechselwirkungen im Hinblick auf die Muskulatur.....	81
4.6.1	Statine	81
4.7	Wechselwirkungen im Hinblick auf Lebertoxizität	84
4.8	Wechselwirkungen im Hinblick auf die Haut.....	85
5	MONITORING	85
5.1	Checkliste Amiodarontherapie	85
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	90
7	ABSTRACT.....	91
8	LITERATURVERZEICHNIS	92
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	101
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	102
11	LEBENS LAUF	103
12	GENDERKLAUSEL.....	104
13	ANHANG.....	105

1 PROBLEMSTELLUNG

Amiodaron wurde 1961 synthetisiert und gehört zur Klasse III der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams. Der Wirkstoff wird heute, mangels alternativer Therapiemöglichkeiten, noch häufig eingesetzt. Amiodaron weist eine große Anzahl an Nebenwirkungen sowie Interaktionen mit anderen Wirkstoffen auf. Es führt zu einer Inhibierung vieler Cytochrom-P450-Subfamilien und zu einer Hemmung des P-Glykoproteins. Aufgrund dieser Interaktionen können die Plasmaspiegel anderer Wirkstoffe, welche über diese Systeme abgebaut bzw. ausgeschieden werden, stark ansteigen. Dies äußert sich in Nebenwirkungen durch Wirkungsverstärkung sowie höheren Plasmaspiegeln der betroffenen Arzneistoffe.

Diese unerwünschten Wirkungen sind für den Patienten sehr gefährlich und eine engmaschige Überwachung der Therapie ist durchzuführen. Diese muss auch nach Therapieende fortgesetzt werden, weil Amiodaron lange im Körper verbleibt. Nebenwirkungen können nach dem Ende der Einnahme von Amiodaron noch im Zeitraum von einigen Monaten auftreten. Der Wirkstoff zeigt sehr komplexe pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften. Dadurch ist Amiodaron ein schwer steuerbarer Wirkstoff und ein umfangreiches Wissen über die Eigenschaften dieses problematischen Wirkstoffes ist wichtig, um die Sicherheit des Patienten gewährleisten zu können.

In dieser Diplomarbeit soll eine Nutzen-Risiko-Analyse von Amiodaron vorgenommen werden, wobei der Schwerpunkt der Analyse auf den möglichen Arzneimittelinteraktionen von Amiodaron mit anderen Wirkstoffen liegt. Trotz der deutlichen Kontraindikationen und Wechselwirkungsangaben in der Fachliteratur kommt es vor allem bei multimorbiden Patienten oft zur Kombination von Amiodaron mit Arzneistoffen, welche zu Interaktionen führen. Es soll eine Analyse der Interaktionen durchgeführt sowie statistisch ausgewertet werden, um die am häufigsten auftretenden Probleme zu identifizieren und Verbesserungsvorschläge zu formulieren. Außerdem reagieren Patienten sehr variabel auf diesen Wirkstoff und mögliche Gründe für diese Variabilität sollen aufgezeigt werden.

2 EINLEITUNG

2.1 Polypharmazie und Arzneimittelwechselwirkungen

Man unterscheidet Wechselwirkungen auf pharmakodynamischer Ebene, wie beispielsweise Effekte an Rezeptoren durch Konkurrenz zweier Wirkstoffe oder auf pharmakokinetischer Ebene, wie beispielsweise das Steigen oder Sinken von Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen durch gegenseitige Beeinflussung von Abbaumechanismen. Diese Wechselwirkungen entstehen beispielsweise durch gegenseitige Abbauphemmung (z. B. Cytochrom Inhibierung durch Amiodaron) oder Abbaubeschleunigung (z. B. Cytochrom Induktion durch Carbamazepin). (2) Arzneimittelwechselwirkungen sind ein ernst zu nehmendes Problem und treten vor allem bei multimorbiden und älteren Patienten auf. Heutzutage kommt es zu einem starken Anstieg der Multimorbidität in der Bevölkerung, da der Anteil der Personen über 80 Jahre schneller steigt als jede andere Bevölkerungsgruppe. (3)

Im Alter kommt es zu Veränderungen der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik des Körpers und dadurch zu vermehrten Nebenwirkungsreaktionen. Weiters sind auftretende Wechselwirkungen oft untypisch. Sie werden deshalb oft nicht als solche erkannt und bleiben unbehandelt. Außerdem steigt die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen mit der Anzahl der eingenommenen Medikamente und dem Auftreten von Polypharmazie. (4)

Wenn ein Patient mehr als fünf Medikamente gleichzeitig einnimmt, bzw. eine unpassende Verschreibung oder falsche Dosis eines Wirkstoffes erhält, spricht man von Polypharmazie. Laut Statistik wird eine von drei älteren Personen, welche mehr als fünf Medikamente einnimmt, und somit in den Bereich der Polypharmazie fällt, eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung erleiden. (5)

Allerdings darf hier nicht außer Acht gelassen werden, dass komplizierte, meist chronische Erkrankungen nur mit einer Kombination aus vielen Wirkstoffen gut behandelt werden können und Polypharmazie somit oft nicht vermeidbar ist. (4) Durch die komplexen Krankheitsbilder in der Schmerztherapie, Kardiologie und bei geriatrischen Syndromen (wie z. B. Delirium) kommt es gerade in diesen Bereichen oft zu Polypharmazie. (5)

Dabei entstehen unter Umständen „Verschreibungs-Kaskaden“, bei welchen die Nebenwirkungen eines Medikaments mit einem anderen Medikament behandelt werden.

Die Anzahl der Wirkstoffe, die der Patient einnimmt, steigt ständig, weil Nebenwirkungen oft nicht als solche erkannt, sondern als neue Symptome interpretiert werden. (3)

Ein wichtiger Punkt bei dem Auftreten von Arzneimittelwechselwirkungen ist der Begriff Non-Adherence. Dieser Begriff beschreibt die Problematik, dass ein Patient sein Medikament nicht oder nicht in der vorgeschriebenen Dosis einnimmt und damit keinen therapeutischen Erfolg erlebt. Non-Adherence hat viele Ursachen wie z. B. eine schwere Handhabung bei der Einnahme des Medikaments oder eine Verschlechterung der Symptome am Anfang der Therapie z. B. durch Betablocker. Mit der steigenden Anzahl an Medikamenten steigt auch die Anzahl der Non-Adherence beim Patienten, außerdem erhöhen auch kognitive Probleme und eine hohe Anzahl an verschiedenen unterschiedlichen Ärzten, die Wahrscheinlichkeit eine Nebenwirkung zu erleiden. (4)

Der Patient muss auf die Wichtigkeit der Einnahme des Wirkstoffes und über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden um eine Non-Adherence zu vermeiden.

Ein weiteres Problem ist die Verschreibung unpassender Medikamente, wobei hier zwischen falscher Verschreibung und der Verschreibung falscher Dosierungen unterschieden werden muss. Verschreibungen an älteren Patienten sind oft problematisch, da sie meist ohne „evidence-based“ Ansätze durchgeführt werden, weil es hierzu häufig keine Daten gibt. (6) Dadurch erhalten gerade geriatrische Patienten in vielen Fällen ein für sie nicht optimal passendes Medikament. Die Problematik liegt allerdings nicht nur in der Gesundheitsgefährdung des Patienten, sondern auch in der Kostenbelastung des Gesundheitssystems. (4) Rund 20 % der Gesundheitsausgaben in Österreich werden für Medikamente getätigt. Dieser Prozentsatz steigt weiter an. (5) Es müssen Systeme etabliert werden, welche das weitere Ansteigen der Gesundheitskosten durch Arzneimittelnebenwirkungen verhindern. Beispiele für die Verhütung von Nebenwirkungen sind beispielsweise das Medikamentationsmanagement, die stärkere Etablierung von klinischer Pharmazie in den Krankenhausbetrieb und die Verwendung von Beurteilungsschemata, um Nebenwirkungen besser detektieren zu können.

2.1.1 Medikamentationsmanagement

Ein Lösungsansatz der Polypharmazie und eine Methode zur Vermeidung von Arzneimittelnebenwirkungen sowie dem besseren Erkennen und Management von Interaktionen ist das Medikamentationsmanagement. Im Mittelpunkt steht die Medikationsanalyse des Patienten. Bei dieser wird die Gesamtmedikation untersucht und

dabei auftretende Probleme detektiert und passende Lösungen gesucht. Die Ziele sind hier die Erhöhung der Therapieeffektivität und die Risikominimierung für den Patienten. (7)

Das Management wird durch multidisziplinäre Teams bewerkstelligt und gewährleistet die bestmögliche Betreuung des Patienten. Der Apotheker soll damit zum Management von Arzneimittelwechselwirkungen beitragen. Dieser Bereich gliedert sich in das Auswerten und Verstehen klinischer Daten und das direkte Gespräch mit dem Patienten, um z. B. Non-Adherence oder Unzufriedenheit mit der Therapie festzustellen. Werden alle diese Punkte bestmöglich miteinbezogen und ein Therapieplan für den Patienten aufgestellt, wird das Risiko des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen stark verringert. (7)

2.1.2 Naranjo Algorithmus und WHO-UMC

Eine der Schwierigkeiten der Medikationsanalyse ist die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten der Krankheitssymptome eines Patienten und der eingenommenen Medikamente.

Für die Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen wurden verschiedene Kriterien entwickelt, um diese Effekte nach ihrer Art und Wahrscheinlichkeit zu beurteilen.

Am Beginn der Beurteilung von Arzneimittelnebenwirkungen steht der Naranjo Algorithmus. Der Naranjo Algorithmus ist ein Fragebogen aus zehn Fragen für die bestimmte Punkte vergeben werden. Über die Gesamtpunktzahl wird dann die Bewertung der Arzneimittelnebenwirkung definiert. Mit dieser Auswertung wird festgestellt, ob es sich bei dem Symptom des Patienten um eine Arzneimittelnebenwirkung oder ein anderes Symptom handelt. (5) Neben dem Naranjo Algorithmus wurde auch der WHO-UMC (World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre) Bewertungsbogen entwickelt. Mit dieser Methode sollen Fallbeispiele der täglichen klinischen Praxis beurteilt werden. (4) Es werden die Symptome des Patienten nach bestimmten Kriterien beurteilt und festgestellt wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass es sich hier um eine Arzneimittelwirkung handelt. Dabei spielen zum Beispiel der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Auftreten von Symptomen oder Veränderungen der Laborparameter eine Rolle. (8)

2.1.3 Die klinische Pharmazie

„Die klinische Pharmazie ist die Disziplin der Pharmazie, die aufbauend auf pharmazeutisch-naturwissenschaftlichen Kenntnissen die Optimierung der Arzneimittelanwendung am und durch den Patienten zum Inhalt hat.“ (DPhG, ABDA, 1997) (9)

Zurzeit gibt es in Österreich 46 Krankenhausapotheken in denen Pharmazeuten mit dem speziellen Fachbereich der klinischen Pharmazie konfrontiert werden. (10) Das Rollenbild des Apothekers hat sich im Laufe der Zeit stark gewandelt und entwickelt sich zunehmend in Richtung der klinischen Pharmazie und Mitarbeit an multidisziplinären Teams. Der Patient steht heute im Mittelpunkt der Betrachtung und individuelle Beratung wird immer wichtiger. (11) Der Pharmazeut ist so nicht nur, wie in der Vergangenheit, für die Bereitstellung und Rezeptur von Medikamenten verantwortlich, sondern auch für die Verhütung von Nebenwirkungen sowie für die Erzielung von Wirkungen am Patienten. Diese neue Rolle erfordert neue Kompetenzen im Bereich der klinischen Pharmazie und des Medikamentationsmanagement. Vor allem durch die gezielte Beratung des Kunden in Bezug auf seine individuelle Therapie und der Erfassung von möglichen Nebenwirkungen kann der Apotheker heute auch dazu beitragen eine Kostenersparnis im Gesundheitssystem zu bewirken und die individuelle Therapie zu optimieren. (9) (4) (6)

2.2 Therapie spezieller Personengruppen/Personalisierte Medizin

2.2.1 Gender Medizin

Gender Medizin ist ein spezieller Bereich der Medizin, der sich mit den geschlechtsspezifischen Unterschieden zwischen Mann und Frau auseinandersetzt, um diese in der medizinischen Praxis anzuwenden. Die WHO widmet sich seit Mitte der 90er Jahre verstärkt der Gender-Problematik. Durch spezielle Arbeitsgruppen wurden Gender-Thematiken zunehmend in die WHO Programme integriert und gewonnen somit an Beachtung. (12) Vor allem im Bereich der Kardiologie kommt es oft zur Ausprägung von Unterschieden zwischen Mann und Frau, da Faktoren die das Herz beeinflussen häufig geschlechtsabhängig modifiziert sind. Daher ist auch bei der Therapie mit Herzmedikamenten wie z. B. Amiodaron auf diese Effekte zu achten. Die Gender Medizin führt zu einer personalisierten Medizin, welche es somit ermöglicht besser auf den Patienten einzugehen und die Effektivität der Therapie zu steigern, während die Nebenwirkungen gesenkt werden. Es gibt zahlreiche Unterschiede der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Mann und Frau, auf welche bei der Auswahl des Medikaments geachtet werden sollte. (13) Es sollte auch beachtet werden, dass Patientinnen, welche orale Kontrazeptiva einnehmen, anders betrachtet werden müssen, als jene die keine einnehmen.

Durch die Einnahme der Hormonpräparate kommt es häufig zu einer Verschiebung der Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe. (14)

Allgemeine Unterschiede zwischen Mann und Frau

➤ Lebenserwartung

Frauen haben durchschnittlich eine längere Lebenserwartung und höhere Anzahl an beschwerdefreien Jahren, während bei Männern im Alter die Anzahl der chronischen Erkrankungen stark zunimmt. Faktoren, welche die männliche Lebenserwartung senken, sind Rauchen, Stress und fettreiche Ernährung, während bei Frauen vor allem die Inaktivität im höheren Alter zu der Entstehung von Erkrankungen beiträgt. (15) In Zahlen ausgedrückt ist die Lebenserwartung von Frauen im Durchschnitt 4,2 Jahre länger. Laut Prognose soll dieser Wert mit dem Jahr 2050 auf 4,8 Jahre ansteigen. (16) Nur in 8 Entwicklungsländern, in welchen es z. B. eine hohe Müttersterblichkeit gibt, wie beispielsweise Simbabwe, weisen Frauen heute noch eine Übersterblichkeit auf. (15)

➤ Arztbesuche

Frauen suchen sich tendenziell lieber Ärzte ihres eigenen Geschlechts aus, da sie sich dort verstanden fühlen. Die Behauptung, dass Frauen häufiger den Arzt aufsuchen ist statistisch allerdings nicht belegt, da hier auch die erhöhte Lebenserwartung und die damit vermehrten Besuche der Frauen im hohen Alter einen Einfluss haben. Allerdings nehmen Frauen häufiger das Angebot der Vorsorgeuntersuchung in Anspruch (17) Laut der Statistik Austria Erhebung im Jahr 2010 nahmen 396.279 Männer und 458.134 Frauen das Angebot der Vorsorgeuntersuchung in Österreich in Anspruch. Der Unterschied zwischen Mann und Frau geht weiter zurück. Heute lassen sich 10,6 % der Frauen und 9,7 % der Männer bei Vorsorgeuntersuchungen behandeln. (18) Die Tatsache der vermehrten Vorsorgeuntersuchungen bei Frauen wirkt sich positiv auf ihre Lebenserwartung aus, weil Erkrankungen vorzeitig erkannt werden und damit auch die höhere Lebenserwartung erklärt werden kann.

Unterschiede von Mann und Frau in der Medizin

Es gibt in der Medizin **geschlechtsabhängige** und **geschlechtsspezifische** Unterschiede bei Mann und Frau, welche man berücksichtigen sollte. Sie haben einen Einfluss auf die Wirkung und Nebenwirkung von Arzneistoffen. (19)

Geschlechtsabhängige Faktoren sind z. B.

- Größe
- Gewicht
- Körperfett- bzw. Muskelanteil
- Metabolismus (19)

Geschlechtsspezifische Faktoren sind z. B.

- Menstruationszyklus
- Sexualhormone
- Unterschiedliche Rezeptorempfindlichkeit beim Einsatz verschiedener Wirkstoffe
- Unterschiedliche Cytochromaktivität
- Unterschiedliche Neurotransmitterkonzentrationen (19)

Geschlechtsabhängige Faktoren

➤ **Körperaufbau**

Frauen haben einen höheren Körperfettanteil als Männer. Das führt zu einem größeren Verteilungsvolumen und einer längeren Verweildauer von lipophilen Wirkstoffen. Es kommt auch zu einem geringen Verteilungsvolumen für Alkohol (und einer geringeren Aktivität der Alkohol-Dehydrogenase), was zu einem höheren Blutalkoholspiegel bei Frauen führt. (20)

Höhere Körperfettanteile bei Frauen stehen auch im Zusammenhang mit einer schnelleren und länger dauernden neuromuskulären Blockade z. B. durch Vencuronium. (20) (19)

Es kommt zu einer unterschiedlichen Anlagerung von Fettdepots im Körper: Während Männer vor allem viszerale Fettdepots aufweisen, haben Frauen vor allem subkutane Fettdepots. (21) Bei der Ausprägung der unterschiedlichen Körperformen spricht man auch vom Apfelpfyp bei Männern und Birnentyp bei Frauen. Außerdem sind Frauen im Schnitt zehn Kilogramm leichter und auch kleiner als Männer. Das wirkt sich auch auf den Plasmaspiegel von Wirkstoffen aus. (14) Frauen haben, durch ihre geringere Körpergröße, eine höhere Wahrscheinlichkeit eine Amiodaron induzierte Arrhythmie zu entwickeln als Männer. Die Dosierung des Wirkstoffes wird üblicherweise nicht an das Geschlecht angepasst, was zu einem höheren Risiko an Nebenwirkungen führen kann. (22)

➤ **Oxidativer Stress**

Freie Radikale und reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) führen zu oxidativen Stress. Dieser führt zu Zellschäden und wird deshalb mit der Alterung in Verbindung gebracht. ROS entstehen bei der Zellatmung in Mitochondrien und bei Entzündungsprozessen. Stoffe, welche diesem Prozess entgegenwirken sind z. B. die Glutathion Peroxidase, die Katalase und die Superoxid Dismutase (SOD). Der oxidative Stress sollte sich mit den oben genannten protektiven Mechanismen die Waage halten. Mitochondrien von Frauen produzieren weniger Hydrogenperoxid und enthalten mehr antioxidativ wirkende Substanzen, wie beispielsweise Glutathion Peroxidase. Der Schaden an der mitochondrialen DNA durch oxidativen Stress ist bei Männern viermal so hoch als bei Frauen. Auch Östrogen spielt hier, durch die Expression von antioxidativen Enzymen, Superoxid Dismutase und Glutathion Peroxidase, eine Rolle. (16)

➤ **Telomere**

Frauen haben längere Telomere (8,67 Kilo-Basenpaare) als Männer (8,37 Kilo-Basenpaare). Telomere sind protektive nicht-codierende repetitive Enden (TTAGGG) der Chromosomen, welche diese vor Schäden schützen und die bei jeder Teilung abgebaut werden. Beim Menschen gehen pro Zellteilung rund 100 Basenpaare der Telomere verloren und die Zellteilung kann deshalb rund 50-80 Mal erfolgen. Das Enzym Telomerase (DNA-Polymerase) steht diesem Abbauprozess gegenüber und verlängert die Telomere nach der Zellteilung wieder. Telomere sind ein protektiver Faktor des Alterungsprozesses der Zelle und wichtig für die Regeneration der Organe. Zellen, welche eine zu geringe Telomerlänge aufweisen, können sich nicht mehr regenerieren. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten ein Grund für die unterschiedliche Lebenserwartung von Mann und Frau sein. (16)

➤ **Immunsystem**

Studien haben gezeigt, dass männliche Hormone die Antikörper-Produktion hemmen, während weibliche diese steigern. Frauen haben höhere Serumspiegel von Immunglobulin M (IgM) und produzieren schneller Antikörper als Männer. Dadurch leiden sie an weniger viralen und bakteriellen Infekten als Männer, aber häufiger an Autoimmunerkrankungen. (16) Auch die anderen Arten der Immunglobuline sind bei Frauen im Vergleich zu Männern erhöht. (19)

➤ **Proteinbindung**

Das Hauptplasmaprotein für den Transport von Wirkstoffen im Körper ist Albumin. Wirkstoffe werden reversibel gebunden und wirken, wenn sie wieder frei werden. Die Konzentrationen von Albumin sind bei Männern und Frauen ident. Allerdings kommt es durch endogene und exogene Östrogene zu Unterschieden von Alpha-1-Glykoprotein und Alpha-Globulinen. (20)

➤ **Stoffwechsel und Biotransformation**

Die metabolische Kapazität ist bei Männern im Vergleich zu Frauen erhöht. Dadurch kommt es bei Frauen bei der Einnahme der gleichen Dosis eines Wirkstoffes zu einer geringeren Clearance und damit zu einer erhöhten Plasmakonzentration. Das kann mit einer höheren Rate an Nebenwirkungen einhergehen. (24)

➤ **Phase 1 Metabolismus: Cytochrom P450**

Sexualhormone sind nicht nur Substrate der CYP450 sondern spielen auch eine Rolle bei der Expression und Funktionalität dieser Enzyme. (24) Frauen weisen eine höhere Enzymaktivität auf und damit eine höhere Biotransformation von CYP450 metabolisierten Wirkstoffen. Auch im Herzen findet ein Cytochrom-abhängiger Metabolismus statt. Es wurden die Cytochrome CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, CYP1A1 und CYP2E1 in Cardiomyocyten gefunden. (24) Durch die geschlechtsspezifische Variation der Cytochromaktivität, kann es zu unterschiedlichen Plasmakonzentrationen von z. B. Blocker von Kaliumkanälen (Amiodaron) am Herzen kommen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede spielen womöglich auch eine Rolle beim medikamenten-induzierten Long-QT-Syndrom und dem unterschiedlichen Ansprechen auf Klr-Blocker. (24)

CYP1A2: Frauen haben eine verringerte Aktivität dieses Enzyms, über welches z. B. Coffein und Theophyllin metabolisiert werden. Durch diesen geschlechtsspezifischen Unterschied weisen Frauen eine rund 35 % höhere Plasmakonzentration von Clozapin auf. (14) Es ist hier generell ein höherer Spiegel der Substanzen zu erwarten, welche über CYP1A2 abgebaut werden und eine Plasmaspiegelkontrolle der Wirkstoffmenge im systemischen Kreislauf durchzuführen.

CYP2D6: Die Leber von Frauen enthält rund 15 % weniger CYP2D6, als die der Männer. Das führt zu Unterschieden der Plasmakonzentrations-/Zeitkurven zwischen Männern und Frauen. Betablocker werden vorwiegend über dieses Cytochrom verstoffwechselt. Frauen

haben deshalb bei z. B. einer Dosis von 100 mg Metoprolol eine 40 % höhere maximale Plasmakonzentration und auch die Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve ist doppelt so hoch. Die Effekte auf Herz und Blutdruck sind somit deutlich ausgeprägter. Werden zusätzlich orale Kontrazeptiva eingenommen steigt der Metoprolol Plasmaspiegel um weitere 50 %. (14) Bei Propranolol (CYP2D6 und CYP2C19 Substrat) kommt es zu 80 % höheren Plasmakonzentrationen bei Frauen (Ergebnisse der Betablocker Heart Attack Studie). (14) Man beginnt bei Betablockern standardmäßig einschleichend, sodass geschlechtsspezifische Effekte in der Therapie keine große Rolle spielen dürften, weil Frauen dadurch mit niedrigeren Dosen behandelt werden. (14) Nimmt allerdings eine Frau Betablocker ein und entscheidet sich schließlich für eine hormonelle Verhütung, können diese Unterschiede, von z. B. Metoprolol, relevant sein.

CYP2C19: Unterliegt starken Schwankungen bei der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (vor allem Östrogen-Gestagen Kombinationen). Dies ist beispielsweise bei einer Therapie mit Omeprazol zu beachten. Der Unterschied zwischen Mann und Frau ist jedoch gering. (14)

CYP3A4: Wird bei Frauen stärker exprimiert als bei Männern, daher zeigen Frauen einen schnelleren Abbau der Wirkstoffe, welche über dieses Cytochrom abgebaut werden wie z. B. Nifedipin und Verapamil. (14)

➤ Phase 2 Metabolismus

Phase 2 Reaktionen unterliegen hormonellen Einflüssen und zeigen viele geschlechtsspezifische Unterschiede.

Der Metabolismus von Acetylsalicylsäure verläuft bei Frauen um 30-40 % langsamer als bei Männern. Nehmen Frauen orale Kontrazeptiva ein, wird dieser Metabolismus allerdings beschleunigt und ist mit dem der Männer vergleichbar. (14)

Auch 5-Fluorouracil zeigt bei Frauen einen verminderten Phase 2 Metabolismus von 20 % und führt so meist zu mehr Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Leukopenie. (14)

Tabelle 1: Beispiele für genderspezifische Unterschiede der Phase 2 Enzyme (20)

Enzym	Substrat	Clearance
Thiopurin-Methyl-Transferase	6-Mercaptopurin	↑ bei Männern
Glucuronidierung	Paracetamol	↑ bei Männern
N-Acetyltransferase	Coffein	Keine Unterschiede

➤ **Transporter P-Glykoprotein**

Es wird berichtet, dass die Expression des P-Glykoproteins in der Leber bei Männern zweimal so hoch ist als bei Frauen. Dies führt zu unterschiedlicher Wirkung von Arzneistoffen bei Mann und Frau. (24) Hormone dürften eine Wirkung auf die Expressionsraten des Transporters haben. Allerdings gibt es sehr viele unterschiedliche Ergebnisse und Studienlagen und weitere Forschungsarbeiten auf dem Gebiet müssen durchgeführt werden, um signifikante Beweise für diese Unterschiede zu finden. (14)

➤ **Anionen- und Kationen Transporter**

Sie spielen eine große Rolle bei der Aufnahme, Wirkung und Metabolisierung von Wirkstoffen, vor allem auch am Herzen. Die Expression dieser Transporter ist abhängig von den Sexualhormonen und somit auch vom Geschlecht. (24)

➤ **Glukosetransporter**

Bei Frauen ist der Transport von Zucker in den Skelettmuskel effizienter. Dieser Unterschied ist sowohl bei normalen als auch erhöhten Blutzuckerspiegel gegeben. (14)

Unterschiede zwischen Mann und Frau bei Erkrankungen

Auch beim Auftreten von Erkrankungen gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Während Frauen häufiger an rheumatoider Arthritis, Reizdarmsyndrom und Multipler Sklerose leiden, kommt es bei Männern häufiger zu Lungenkrebs und Schizophrenie.

Da Mann und Frau auch in Bezug auf Wirkungen und UAWs von Wirkstoffen unterschiedlich sind, muss auch bei Therapiekonzepten das Geschlecht berücksichtigt werden. (14) Zudem weisen Frauen im Durchschnitt mehr UAWs als Männer auf. Diese sind durch höhere Plasmakonzentrationen aufgrund unterschiedlicher Abbaumechanismen begründet.

Bei den meisten Wirkstoffen liegen keine Daten zur Kinetik im weiblichen Körper vor, weil Frauen aufgrund einer möglichen Schwangerschaft oft aus Phase I Studien ausgeschlossen werden. (14) Aber auch andere exogene Faktoren müssen beachtet werden, wie beispielsweise Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, welche geschlechtsspezifisch variieren, weil auch diese einen Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten haben. (21) Einen Auszug der unterschiedlichen Wirkungen von Arzneimitteln bei Mann und Frau wird in der Tabelle 2 (14) dargestellt. Die Wirkstoffe werden nach Wirkstoffklassen geordnet und anhand

unterschiedlicher klinischer Parameter beurteilt. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede dieser Parameter werden mit Kommentaren begründet.

Tabelle 2: Unterschiede Arzneimittelwirkungen Mann und Frau (14)

Wirkstoff	Parameter	Frauen vs. Männer	Kommentar
Kardiologie			
ASS	Cl	↓	Glycinkonjugation bei F ↓
Digoxin	Cl	↓	15 % ↓ bei F
Heparin	Cl	↓	Mechanismus nicht bekannt
Metoprolol/Propranolol	Cl	↓	Bei F 50 %/ 40 % ↓ (CYP 2D6/ CYP2D6+CYP2C19)
Verapamil	Cl	↑	F 10-15 % ↑ (CYP3A4)
HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren			
Atorvastatin	Cmax, AUC	↓;↑	F: 15 % ↑; F: 10 % ↓
Antiinfektiva			
Ciprofloxacin	Cmax, Cl	↑;↓	F: Cmax 30 % ↑; Cl 30 % ↓
Erythromycin	Cl	↑	Bei Frauen ↑ (CYP3A4)
ZNS-Wirkstoffe			
Clozapin	Konzentration	↑	Bei F: 35 % ↑ (CYP1A2)
Fluvoxamin	Cmax	↑	F: 70-100 % ↑ (CYP1A2+CYP2D6)
Benzodiazepine			
Midazolam	Cl	↑	F: 20-40 % ↑
Oxazepam	Cl	↓	F: 25-30 % ↓
Zytostatika			
Fluoro-uracil	Cl	↓	F: 13 % ↓
Ciclosporin	Cl	↑	
Andere			
Theophyllin	Vd, T _{1/2}	↓	F: Vd 10-20 % ↓, T _{1/2} 15 % ↓
Paracetamol	Cl	↓	F: 22 % ↓
Ondansetron	AUC, Cmax	↑	F: AUC 129 % ↑ und Cmax 13 % ↑

↓: vermindert, ↑: erhöht; **F**: Frau, **M**: Mann; **Cl**: Clearance des Wirkstoffes; **AUC**: Area under the curve; **Cmax**: Maximale Plasmakonzentration des Wirkstoffes; **Vd**: Verteilungsvolumen; **T_{1/2}**: Halbwertszeit (terminal); **ASS**: Acetylsalicylsäure

Metabolisches Syndrom

Faktoren wie Diabetes, erhöhte Blutfettwerte, Übergewicht und Bluthochdruck werden als Begriff des „Metabolischen Syndrom“ zusammengefasst und sind mit einem erhöhten Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln verbunden.

Männer sind häufiger übergewichtig als Frauen, wobei sich dieser Unterschied im höheren Alter zurückbildet. (17)

Es gibt wichtige Unterschiede zwischen dem viszeralen und subkutanen Fett. Im viszeralen Fettgewebe kommt es vermehrt zur Produktion von freien Fettsäuren und Entzündungsmediatoren. Diese wirken auf den Glucose- und Fettmetabolismus in der Leber und haben Einfluss auf die Entstehung einer hepatischen Insulinresistenz. (25) Leptin (steuert Appetit und Nahrungsaufnahme) wird im Gegensatz dazu vor allem vom subkutanen Fettgewebe gebildet. Dadurch sind Leptin Konzentrationen im weiblichen Körper höher. Dies steht in Verbindung mit der Entwicklung von Übergewicht bei Männern. Weißes Fettgewebe spielt auch eine Rolle beim Hormonstatus von Mann und Frau und ist außerdem die Hauptquelle von Östrogen bei älteren Frauen und Männer, durch die Umwandlung im Fettgewebe von Testosteron zu Estradiol. (25) Übergewichtige Männer zeigen aufgrund dieser Umwandlung einen verminderten Testosteronspiegel und erhöhte Spiegel an Cortisol, Wachstums- und weiblichen Hormonen. (25)

➤ **Hyperglykämie**

Studien zeigen, dass Hyperglykämie bei älteren Frauen im Gegensatz zu älteren Männern das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Weibliche Diabetiker haben ein drei- bis sechsmal höheres Risiko eines Myokardinfarkts, während männliche Diabetiker nur ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko aufweisen. (25)

➤ **Hyperurikämie**

Hier gibt es sehr große Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei einer Erhebung in Österreich wiesen 20 % der Männer und nur 3 % der Frauen erhöhte Harnsäurewerte auf, das korreliert auch mit der Tatsache, dass 90 % der Gichtpatienten männlich sind. (17)

➤ **Hypertonie**

Prämenopausale Frauen leiden seltener an Hypertension als gleichaltrige Männer, dieser Vorteil bildet sich aber mit zunehmenden Alter zurück und ab einem Alter von 69-75 Jahren leiden 72 % der Frauen und 69 % der Männer an einem erhöhten Blutdruck. (25) Dieser

Blutdruckanstieg bei Frauen wird vor allem durch häufiges Übergewicht im Alter und einer erhöhten Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nach der Menopause erklärt. (25) Das RAAS wird bei Männer und Frauen unterschiedlich reguliert. (25) (26) Bei Frauen wird die blutdruckerhöhende Wirkung des RAAS durch verschiedene Mechanismen vermindert. Dazu zählt die Suppression am Angiotensin-1-Rezeptor, die Hemmung der Renin-Produktion, die Hemmung der ACE-Produktion und den dadurch verminderten Angiotensin II Spiegel. Diese Suppression geschieht durch endogenes Östrogen. (25) (26) Diese Wirkungen sind in Tabelle drei dargestellt. Durch sinkende Spiegel von Östrogen ab der Menopause lässt sich die Blutdruckzunahme bei älteren Frauen erklären, da hier das RAAS an Aktivität gewinnt. (25) Durch die Wirkung von RAAS und den Sexualhormonen auf die Ausscheidung von Natrium werden Frauen nach der Menopause zunehmend sensibler gegenüber der Salzaufnahme. Sie haben einen damit assoziierten höheren Blutdruck. (25) (27)

Tabelle 3: Wirkung der Geschlechtshormone auf RAAS (26)

Angiotensinogen (Leber) ↓ Renin (Niere)	+	Östrogen stimuliert Testosteron stimuliert
Angiotensin I (Vorstufe A.II) ↓ ACE (Lunge)	+	Östrogen hemmt Renin-Wirkung und damit Angiotensin I Produktion Testosteron stimuliert Renin-Wirkung
Angiotensin II (Hochwirksam und bindet an AT1-R) ↓	-	Östrogen hemmt ACE (hemmt somit Angiotensin II Synthese)
AT1-Rezeptor (Niere, Herz, Gehirn, Gefäße)	-	Östrogen hemmt Rezeptor

➤ **Hyperlipidämie**

Männer weisen im Vergleich zu Frauen häufiger pathologisch erhöhte Werte der Triglyceride und Leberwerte auf. Im Wiener Gesundheitsbericht (1999) wurden die erhöhten Leberschäden bei Männern in 90 % der Fälle mit einem erhöhten Alkoholkonsum in Verbindung gebracht. (17)

Die verschiedenen Blutfettparameter variieren geschlechtsspezifisch:

Frauen (prämenopausal) haben ein niedrigeres Total-Cholesterin, Triglyceride (TG), Low-Density Lipoprotein (LDL) und höheres High-Density Lipoprotein (HDL) als Männer. (25) Diese Unterschiede stehen vor allem im Zusammenhang mit Östrogenkonzentrationen. Frauen weisen auch eine höhere Lipoproteintransportrate und einen höheren Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) Abtransport aus dem Plasma auf als Männer. (25) Nach der Menopause kommt es zum Anstieg von LDL und TG sowie zum Absinken von HDL. Durch die Zunahme des viszeralen Fettanteils im Alter kommt es auch zu einem Anstieg von VLDL. (25)

Apolipoprotein E: Es gibt 3 unterschiedliche Allele des Apolipoproteins E (Apo E), welche eine besondere Rolle spielen: E4, E3, E2. (21)

Das Auftreten dieser Allele wird mit unterschiedlichen Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung gebracht. Das Allel E4 zeigt den höchsten, E3 einen mittleren und E2 den niedrigsten Spiegel von LDL, TG und Apolipoprotein B. (21)

Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und dem Auftreten von speziellen Allelen des Apo E. Laut der Framingham Studie steht das Auftreten eines E2 oder E4 Allels von Apo E bei Männern in Verbindung mit einem höheren Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Während bei Frauen das E2 Allel als Schutzfaktor gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und nur das E4 als Risikofaktor gilt. (21)

Es gibt also unterschiedliche Wirkungen der Apo E Allele in Mann und Frau und ein damit verbundenes unterschiedliches Risiko für Erkrankungen. Laut der Framingham Studie wurden auch Interaktionen zwischen der LDL-Konzentration und dem Alkoholkonsum bei Männern festgestellt. Bei Männern, welche Alkohol konsumieren, steht das Apo E4 in Verbindung mit erhöhten LDL-Konzentrationen durch eine ApoE4-Alkohol-LDL-Interaktion. Diese Interaktion wird bei Frauen nicht festgestellt. (21)

Kardiologie

Gerade in der Kardiologie kommt es zu sehr vielen geschlechtsspezifischen Unterschieden.

Diese Unterschiede werden deutlich, wenn man sich die Krankheitsbilder typischer Herzerkrankungen ansieht, wie z. B. das Long-QT-Syndrom, Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Nicht nur die Häufigkeit der Erkrankungen variiert zwischen Mann und Frau, sondern auch die typischen Symptome sind unterschiedlich. Die Physiologie und Anatomie des Herzens unterscheiden sich geschlechtsspezifisch. Das Herz einer Frau ist um ein Drittel kleiner, als das Herz eines Mannes. Auch die Koronararterien der Frau sind kleiner. (28) Bei einem Verschluss der Koronararterien zeigen Frauen auch häufiger eine Vagus-Aktivierung, dadurch neigen sie zu Erbrechen und Übelkeit. Das wird durch die erhöhte Parasympathikus-Aktivität ausgelöst. (28) Es gibt auch Unterschiede betreffend der Vasodilatation und Vaskokonstriktion. Ein hoher Östrogenspiegel führt zu erhöhter Vasodilatation, denn es wird mehr vasodilatierendes Stickstoffmonoxid (NO) produziert. Dadurch könnte auch der verminderte Brustschmerz der Frauen beim Myokardinfarkt erklärt werden. (29)

Tabelle 4: Unterschiede von Mann und Frau in der Kardiologie (24) (29) (30) (31) (32)

Symptom	Unterschied	Auswirkung
Long-QT-Syndrom	F haben ↑QT-Intervall	F ↑Long-QT-Syndrom, F ↑TdP Arrhythmien
Plötzlicher Herztod	M haben ↑ Streuung der QT-Längen	M ↑ Auftreten ventrikulärer Tachykardien
Arrhythmien	F ↑AP durch weibliche Hormone; M ↓ AP durch DHT	F ↑ Risiko einer Arrhythmie, v.a. auch in und nach Schwangerschaft
Ventrikuläre Extrasystolen	F ↑ Risiko durch Einnahme orale Kontrazeptiva	F ↑ Risiko einer Extrasystole
Vorhofflimmern	M ↑ Risiko (auch bei Herzoperationen)	-
Kardiovaskuläre Erkrankungen	F haben ↑NO-Vasodilatation durch Östrogen, wirkt kardioprotektiv	F ↓ Risiko vor und Risiko ↑ nach der Menopause
Akuter Myokardinfarkt	↓Brustschmerz durch NO-Vasodilatation bei Frauen	F haben atypische Symptome, Auftreten im höheren Alter

➤ **Kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein**

Seit den 1980er Jahren wurde durch verbesserte Therapiemöglichkeiten die Sterberate von Männern an kardiovaskulären Erkrankungen stark gesenkt, während die Rate der Frauen angestiegen ist. (33) Dies ist auf starke Unterschiede in der Verabreichung der Medikamente zurückzuführen. Frauen bekommen seltener Statine, Betablocker und Aspirin zur Behandlung einer kardiovaskulären Erkrankung verschrieben als Männer. Sie werden häufig unzureichend behandelt. (33)

Allerdings zeigen einige Studien einen signifikant höheren Nutzen einer Statintherapie bei Frauen im Vergleich zu Männern. Bei der Gabe von ASS profitieren Frauen aber erst ab einem Alter von 65 Jahren von einer präventiven Therapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure (bezogen auf Herzinfarkte und Gesamtsterblichkeit). Davor wird das Risiko eines Herzinfarktes durch die Gabe von ASS in der Primärprävention nicht reduziert, während bei Männern das Herzinfarktrisiko signifikant gesenkt wird. (14)

Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei Frauen rund 15 Jahre später auf als bei Männern, allerdings ist die Rate an kardiovaskulären Todesfällen bei Frauen über 75 Jahren viel höher als jene der Männer. Außerdem präsentieren sich diese Erkrankungen bei Frauen eher untypisch. (32) Durch die starke Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen der Frauen nach der Menopause liegt es nahe, dass die kardioprotektive Rolle des Östrogens, das nach der Menopause stark abnimmt, eine Rolle spielen dürfte. Wird Östrogen exogen zugeführt, wirkt es sich positiv auf die Blutfettwerte ($\text{HDL} \uparrow$ und $\text{LDL} \downarrow$) und die Endothelfunktion aus, während allerdings die Triglyceride und die Thromboseneigung dadurch steigen. Wird allerdings Östrogen mit Progesteron kombiniert eingesetzt kommt es zur Abschwächung der positiven Blutfettveränderungen. Aufgrund der negativen Studienlage, bezüglich der schweren Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie, ist von dieser Therapieform zur Primär- und Sekundärprävention einer kardiovaskulärer Erkrankungen abzuraten. (32)

Aufgrund der NO Produktion und der damit verbundenen Vasodilatation durch 17-Beta-Estradiol kommt es zu einer protektiven Wirkung auf die Endothelfunktion der Frau, und dadurch zu einem verminderten kardiovaskulärem Risiko. (16) Endotheliale Dysfunktion tritt bei Frauen meist erst nach der Menopause auf und wird mit einem verringerten Spiegel an 17-Beta-Estradiol in Verbindung gebracht. (16) Generell treten vaskuläre Erkrankungen bei Männern dreimal so häufig auf als bei Frauen. (16)

➤ Long-QT-Syndrom

Laut der internationalen Aufzeichnung des angeborenen Long-QT-Syndroms sind 70 % der betroffenen Patienten Frauen. (24) Es gibt unterschiedlichste Formen des angeborenen Long-QT-Syndroms, welche auf verschiedenen Mutationen von Ionenkanälen, wie z. B. das angeborene Long-QT-Syndrom 1 (LQT1) auf einer Mutation des hERG-Kanals, beruhen. Sie können alle zu einer Torsade de pointes (TdP) Arrhythmie führen. Diese Arrhythmien sind sehr gefürchtet, da sie in weiterer Folge zum Tod des Patienten führen können. (30)

Die Elektrophysiologie des Herzens variiert bei Mann und Frau. In der Kindheit unterscheidet sich die Herzfrequenz kaum, aber ab der Pubertät erhöht sich die Herzfrequenz der Frauen zunehmend. Außerdem weisen Frauen generell ein längeres QT-Intervall als Männer auf, darum ist das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor bei der Entwicklung einer TdP Arrhythmie. (22) (24) (31) (32)

Frauen haben auch ein größeres Risiko ein medikamenten-induziertes long-QT-Syndrom zu entwickeln. (24) Sexualhormone spielen hier eine Rolle. Androgene führen zu einer verringerten Wirkung von Medikamenten auf die Repolarisation am Herzen, während Östrogene die Entstehung von Arrhythmien fördern. Rezeptoren für die Sexualhormone wurden auch im Myokard gefunden. Studien haben gezeigt, dass Östrogene das Aktionspotential durch Interaktion mit diesen Rezeptoren verlängern, während Dihydrotestosteron es verkürzt. (24) (31) Durch hormonelle Effekte kommt es ab einem Alter von >65 Jahren zur Zunahme der QT-Zeit bei Männern. Die QT-Zeit der Frauen bleibt allerdings konstant. (24) Durch diese Effekte ist auch das Ansprechen von Mann und Frau auf Kalium-Kanal-Blocker (wie z. B. Amiodaron) unterschiedlich – in Tierversuchen kam es bei der Gabe von Estradiol in Verbindung mit einem Kaliumkanalblocker zu einer stärkeren QT-Verlängerung, als durch die Kombination mit Dihydrotestosteron. (24)

Die Effekte der Hormone auf das QT-Intervall zeigen sich auch bei der hormonellen Verhütung. Nehmen Frauen orale Kontrazeptiva ein, kommt es zu einem erhöhten Risiko einer ventrikulären Extrasystole. (24) Dies spiegelt sich in EKG Veränderungen, welche bei 53 % der Frauen mit oraler Kontrazeption und nur bei 12 % ohne oraler Kontrazeption, in der Form von frühzeitigen Kontraktionen, auftreten. (24) Auf der anderen Seite, wurde bei Sportlern, welche hohe Dosen von Anabolika einnahmen, eine Verkürzung des QT-Intervalls beobachtet. (24) Leiden Frauen bereits an einem angeborenen Long-QT-Syndrom, sollte der Einsatz von hormonellen Kontrazeptiva überdacht werden.

Durch die Expression der Sexualhormone wird auch die Dichte der Ionenkanäle gesteuert und es kommt zu veränderten pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaliumkanal-Blockern durch Unterschiede im Transport und Metabolismus der Wirkstoffe und somit zu unterschiedlichen intra- und extrazellulären Konzentrationen. (24) Weitere Studien auf diesem Gebiet müssen noch durchgeführt werden. (24)

➤ **Plötzlicher Herztod**

Ein Risikofaktor bei der Entstehung des plötzlichen Herztodes ist eine große Streuung der QT-Längen im EKG. Männer zeigen hier eine stärkere Streuung als Frauen. Diese Daten korrelieren mit der erhöhten Anzahl an plötzlichen Herztoden bei Männern, weil eine erhöhte Streuung des QT-Intervalls das Auftreten von ventrikulären Tachykardien erhöht. (24)

➤ **Vorhofflimmern und Arrhythmien**

Laut der Framingham Heart Studie tritt Vorhofflimmern bei Männern 1,5-mal häufiger auf als bei Frauen und nimmt mit dem Alter zu. Das Risiko der Frauen bleibt mit dem Alter hingegen konstant. Auch bei Herzoperationen haben Männer ein erhöhtes Risiko ein Vorhofflimmern zu entwickeln. (31)

In der Schwangerschaft und nach der Geburt ist das Risiko einer supraventrikulären Tachykardie erhöht. Gründe dafür sind beispielsweise Hormone und ein erhöhtes intravaskuläres Volumen. Es wird außerdem vermutet, dass schwangere Frauen stärker auf Symptome reagieren und früher den Arzt aufsuchen. (31)

➤ **Herzinsuffizienz**

Die Auslöser einer Herzinsuffizienz sind unterschiedlich. Laut Framingham und SOLVD Studie dürfte das weibliche Myokard anders auf die Zunahme der Nachlast reagieren als das männliche. Demnach erhöht Hypertonie bei Frauen das Risiko einer Herzinsuffizienz dreifach und bei Männern nur zweifach. (32) Bei Männern liegen dafür häufiger frühere Myokardinfarkte und koronare Herzkrankheiten als Ursachen vor. Auch Diabetes erhöht das Risiko einer Herzinsuffizienz bei Frauen stärker. (32)

Die Therapie mit Digitalisglykoside bringt Männern einen größeren Nutzen als Frauen und sollte bei Frauen nur in Einzelfällen verschrieben werden. (32) Bei der Therapie mit Betablockern ziehen beide Geschlechter den gleichen Nutzen. Eventuell gibt es

geschlechtsspezifische Unterschiede in der Na-K-ATPase, welche bei der Digitalisglykosidwirkung eine große Rolle spielen. (32)

➤ **Akuter Myokardinfarkt**

Die Wahrnehmung eines kardiovaskulären Ereignisses, wie beispielsweise eines Herzinfarkts, ist von Mann und Frau unterschiedlich. Männer sehen den Infarkt als Ergebnis ihrer Leistung und Stress und Frauen sehen ihn als Ergebnis einer persönlichen Niederlage. (28)

Auch die Symptomatik unterscheidet sich stark. Frauen haben eher Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Appetitlosigkeit. Männer haben stärkere Schmerzen im Brustkorb und schwitzen stark. Zum Auftreten des typischen Brustschmerzes beim akuten Myokardinfarkt gibt es viele unterschiedliche Studienergebnisse. (29)

Bei Befragungen zu Symptomen führen Frauen meist mehr Symptome an als Männer. Frauen erleiden den Myokardinfarkt im Durchschnitt 5-10 Jahre später als Männer. (29) Dies kann auch im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Symptomatik stehen, da ältere Personen meist atypische Symptome bei Infarkten aufweisen. (29)

➤ **Antikoagulative Therapie**

Hier gibt es Effekte bei allen gerinnungshemmenden Wirkstoffen. Bei der gleichen Form der antikoagulativen Therapie, kam es bei Frauen zu einer höheren Rate an Blutungen als bei Männern. (31) (32) Gründe hierfür sind oftmals zu hohe Dosen, bezogen auf Körpergewicht und Kreatinin-Clearance und hohe Komorbidität bei älteren Frauen. (32)

➤ **Depression durch koronare Herzkrankheit (KHK)**

KHK-Patienten sind dreimal häufiger von einer Depression betroffen als Gesunde, wobei Frauen gesamt und im Bezug auf KHK doppelt so oft betroffen sind, und es zu einer erhöhten Gesamtmortalität kommt. Durch die Depression kommt es bei Patienten zu Veränderungen der physiologischen Herzfunktion, wie zu einer geringeren Herzfrequenzadaption, zu einer gestörten Vaguskontrolle, zu vermehrter Cortisol und ACTH Ausschüttung und zu einer gestörten Thrombozytenfunktion. (28) Bei der Ausschüttung von Cortisol gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede: Männer schütten Cortisol vor allem bei dem Erreichen eines Ziels und Frauen eher bei Ablehnung aus. (28) Das Vorhandensein von Depression, Schlafproblemen und geringer sozialer Interaktion, führt dadurch bei Frauen

häufig zur Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, vor allem in Verbindung mit einem ungesunden Lebensstil. (28)

➤ **Intensivmedizin in der Kardiologie**

Eine Untersuchung an 31 österreichischen Intensivstationen (1998-2000) zeigte, dass Frauen mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung ins Krankenhaus eingeliefert werden und auch eine höhere Mortalität nach der Entlassung aufweisen. Erkrankungen wie der Myokardinfarkt werden bei Männern früher behandelt als bei Frauen, da dieser als „typisch männliche“ Erkrankung gilt und bei Frauen falsch oder nicht diagnostiziert wird. (19)

Außerdem gibt es auch geschlechtsspezifische Unterschiede im Bereich der Narkose, welche durch eine unterschiedliche Empfindlichkeit des GABA-Rezeptors bei Mann und Frau begründet werden können. Nach einer Narkose erwachen Frauen früher und leiden öfter an Übelkeit. (14) Orale Kontrazeptiva, welche Progesteron enthalten, wirken auf die Rezeptorbindung von Benzodiazepinen. Es kommt bei Frauen, welche orale Kontrazeptiva einnehmen, zu einer stärkeren Wirkung von intravenös applizierten Triazolam. (14)

Anämie

Frauen leiden doppelt so oft an einer Anämie wie Männer. Möglicher Auslöser dafür ist die Menstruation der Frau. (17)

Schmerzbehandlung

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Frauen eine niedrigere Schmerzschwelle haben als Männer. Auch die Schmerzwahrnehmung variiert stark zwischen den Geschlechtern. Bei der Anamnese von Schmerzen müssen Männer gezielt danach gefragt werden, während Frauen meist von selbst darauf hinweisen. (17)

Auch in der Schmerztherapie selbst, z. B. mit Morphin, gibt es, bezogen auf die Reaktionen auf das Medikament, Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Männer benötigen hier im Durchschnitt rund 40 % höhere Dosen, begründet durch eine geringe Rezeptorsensitivität. Allerdings sind dadurch auch die Nebenwirkungen der Opiode bei Frauen erhöht. Durch unterschiedliche Wahrnehmung der Schmerzintensität und Response auf die Wirkstoffe, wird die direkte Herstellung einer Korrelation zwischen Schmerz und Analgetika-Dosis erschwert. (17) (14)

Statistik chronischer Erkrankungen bei Mann und Frau in Österreich

Laut der Statistik Austria Befragung im Jahr 2006/2007 haben mehr als ein Drittel der über 15-Jährigen eine oder mehrere chronische Erkrankungen. (34) Diese Erkrankungen steigen mit dem Alter, und Frauen sind, unabhängig von der Altersgruppe, häufiger betroffen als Männer (1,2 Mio. Männer vs. 1,4 Mio. Frauen). Bei den über 75-Jährigen haben etwa zwei Drittel der Bevölkerung ein gesundheitliches Problem, wobei hier auch wieder stärker Frauen als Männer betroffen sind. (140.000 Männer vs. 300.000 Frauen). Frauen in Österreich leiden öfter an erhöhtem Blutdruck und Herzerkrankungen als Männer. Der Anteil an Herzinfarkten ist bei Männern um das Doppelte erhöht im Vergleich zu Frauen, wobei der Gesamtanteil an chronischen Erkrankungen bei Frauen erhöht ist. (34)

2.2.2 Kinder

Da klinische Studien an Kindern meist weitgehend fehlen, ist diese Personengruppe besonders problematisch. Wirkstoffe werden im „off-label-use“ eingesetzt. Es gibt meist keine genauen Dosierungsvorschriften für Kinder und sie können auf atypische Weise auf Wirkstoffe, welche an Erwachsenen zugelassen wurden, reagieren. Die Organe (Leber, Niere, GIT) sind noch nicht richtig entwickelt und ihre Krankheitsbilder unterscheiden sich von jenen der Erwachsenen. Auch der Anteil an Fett, Muskelmasse und Wasser ist im kindlichen Körper noch stark unterschiedlich und die Darreichungsformen müssen angepasst werden, weil Kinder häufig noch keine großen Tabletten schlucken können. (35)

Seit dem Jahr 2002 gibt es eine EU-Initiative, welche die Studien an Kindern unter speziellen Voraussetzungen zulässt, da auch Kinder vom medizinischen Fortschritt profitieren sollen. Die Firma Bayer® führt zurzeit Studien an Kindern für die Behandlung der Hämophilie A und der Behandlung von Infektionen im Bauchraum und Venenthrombosen durch. Diese Studien werden 2015/2016 fertiggestellt und sollen bessere Dosierungsvorschriften für Kinder hervorbringen. (35)

Generell kann die Studienlage für Wirkstoffe zum Einsatz am Kind als relativ schlecht beurteilt werden und Forschung in diesem Feld muss forciert werden.

2.2.3 Schwangere und Stillende

Da viele Wirkstoffe die Plazentaschranke passieren können und somit auch auf das ungeborene Kind wirken, ist bei dieser Personengruppe immer eine genaue Nutzen-Risiko-

Abwägung durchzuführen. Es wird angestrebt Wirkstoffe zu verwenden, welche keine schädigende Wirkung auf den Fötus haben und diesen in seiner Entwicklung nicht beeinflussen. Spezielle Krankheitsbilder, wie z. B. Epilepsie, machen das Absetzen der Therapie jedoch unmöglich und hier muss eine genaue Überwachung erfolgen, um Schäden an Mutter und Kind zu vermeiden. Stoffe müssen vor der Zulassung auf ihre teratogene Wirkung getestet werden.

Auch während der Stillzeit sind verschiedenste Wirkstoffe kontraindiziert, weil diese in die Muttermilch übergehen und vom Kind aufgenommen werden und in weiterer Folge zu Schäden am Kind führen können.

2.2.4 Geriatrische Patienten

Bei dieser Patientengruppe ist darauf zu achten, dass Dosierungsvorschläge und Studienergebnisse bezüglich der Anwendung von Arzneistoffen selten vorliegen. Der geriatrische Patient hat einen verminderten Metabolismus von Arzneistoffen und es müssen aufgrund von Nieren- und Lebererkrankungen oft Dosierungsänderungen vorgenommen werden. (4) Im Alter nimmt auch die Aktivität von Cytochrom P450 Enzymen ab, das führt zu erhöhter Toxizität und Nebenwirkungen. Ein Parameter, der vor allem bei Herzerkrankungen eine große Rolle spielt, ist dass die Auswurfleistung des Herzens sinkt. (4) Es kommt zu einer Zunahme des Fettanteils und zur Abnahme des Wassergehalts im Körper. Diese Faktoren haben Auswirkungen auf das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffes und müssen bei der Dosierung mitberücksichtigt werden. Vor allem lipophile Arzneistoffe, wie auch Amiodaron, können sich dadurch verstärkt im Körper anlagern und zu Nebenwirkungen führen. (4)

Geriatrische Patienten können empfindlicher auf Medikamente reagieren, vor allem auch auf kardiovaskuläre Wirkstoffe, daher ist ein striktes Monitoring dieser Patientengruppe wichtig. Aufgrund der Abnahme der Cytochrom-Aktivität im Alter, ist der Einsatz eines zusätzlich inhibierend wirkenden Stoffes, wie Amiodaron, kritisch zu betrachten.

2.2.5 Pharmakogenomics

Biomarker sind sehr hilfreich um Therapieerfolge bei Patienten zu prognostizieren. (1) Das Wissen über die verschiedenen Polymorphismen beim Menschen sollte für die individuelle Therapieverbesserung herangezogen werden, da dadurch auch die Sicherheit und Effektivität einer Therapie steigt. (36) Es ist auch wichtig auf die Vorteile spezieller

Patientengruppen von einem Medikament einzugehen. Es wurden schon Medikamente mit einem guten Nutzen für spezielle Patientengruppen vom Markt genommen, weil sie an dem falschen Kollektiv eingesetzt wurden. (1) Eine große Varianz der Patienten tritt auch bei dem Metabolismus über Cytochrome auf.

Die meisten Wirkstoffe werden über Cytochrom P450 abgebaut und hier kann es zu Mutationen und unterschiedlichen Polymorphismen beim Menschen kommen. Man unterscheidet normale, schnelle, ultraschnelle und langsame Metabolisierer. Die schnellen und ultraschnellen Metabolisierer erzielen meist keinen therapeutischen Spiegel, da sie den Wirkstoff sofort oder sehr schnell abbauen. Die langsamen Metabolisierer leiden oft an Nebenwirkungen, da ihr Plasmaspiegel sehr langsam sinkt und es zu Kumulation kommen kann. (36) (37) Wird der Abbau durch einen Inhibitor, z. B. Amiodaron, zusätzlich gehemmt, kann das schwerwiegende Nebenwirkungen durch zu hohe Wirkstoffkonzentrationen hervorrufen oder zu Wirkungsverlust bei Prodrugs führen. Polymorphismen der Cytochrome sind allerdings nur dann von klinischer Relevanz, wenn mindestens 30 % eines Wirkstoffes über sie abgebaut werden. (37) (38)

Auch körpereigene Substanzen, wie z. B. Steroidhormone und Arachidonsäuren, werden über diese Enzyme verstoffwechselt und es kann zu einer Wirkungsveränderung durch Polymorphismen kommen. Besonders problematisch sind Polymorphismen, wenn Substanzen mit geringer therapeutischer Breite verabreicht werden. (36)

Auch Mutationen am P-Glykoprotein können vorliegen, was zu einer verringerten Wirkstoffaufnahme und zum Verlust der Wirkung führen kann. (37) Die Wirkung eines Arzneistoffes kann auch deshalb ausbleiben, wenn bestimmte Wirkstrukturen, wie Rezeptoren, nicht oder nicht ausreichend vorhanden sind. Ein Beispiel dafür ist die fehlende Wirkung von Tamoxifen bei nicht vorhandener Östrogenrezeptorexpression eines Mammakarzinoms. (37)

2.3 Nutzen-Risikoanalyse eines problematischen Wirkstoffes (Amiodaron)

Vor der Markteinführung eines neuen Wirkstoffes und der Anwendung am Patienten muss eine genaue Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. Häufig werden auch Medikamente mit einem schlechten Nutzen-Risikoverhältnis bei speziellen Indikationen zugelassen oder an bestimmten Patienten angewendet. Dies ist auf einem Mangel an fehlenden

Therapiemöglichkeiten bei bestimmten Erkrankungen zurückzuführen. Der Nutzen der Therapie muss hier für jeden Patienten genau analysiert werden und die Risiken übersteigen. Patienten glauben, dass zugelassene Medikamente mit dem Nutzen ihre Risiken weit übersteigen, dies gilt jedoch nicht für die Anwendung an jedem Patienten. Patienten ziehen nicht alle denselben Nutzen aus einer Therapie und erleiden unterschiedliche Nebenwirkungen. (1)

➤ **Evidence Based Medicine (EBM)**

EBM ist eine wichtige Grundlage um nach bester wissenschaftlicher Beweisführung die richtige Therapie für eine Krankheit sicherzustellen. EBM bedeutet, dass klinische Erfahrung und auch externe Evidenz aus neuesten Studien kombiniert und für die bestmögliche Therapie individueller Patienten herangezogen werden. Ein wichtiger Punkt der EBM ist die ständige Neubewertung von bewährten Behandlungsverfahren, umso immer am neuesten Stand der Medizin zu sein und die bestmögliche Therapie sicherzustellen. (39)

Laut des Strafgesetzbuch V des Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz in Deutschland ist laut §137f „die Verfügbarkeit von evidenzbasierten Leitlinien“ bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen zu berücksichtigen. (40)

Die Verwendung von EBM Richtlinien ist hiermit auch gesetzlich verankert und damit ein wichtiger Punkt bei der Auswahl der Therapie. (41)

Es gibt hier natürlich auch negative Komponenten wie beispielsweise die Einschränkung der Therapiefreiheit, Behinderung von Innovationen und eine falsche Standardisierung des Patientenkollektivs. (41) Die Therapie mit EBM Medikamenten ist für Patienten mit einer einzelnen Erkrankung gut erforscht und angezeigt, beim multimorbiden Patienten kann jedoch die Kombination mehrerer EBM-Therapien zu Wechselwirkungen führen. (3)

➤ **Richtlinien der Studienbewertung der EBM**

Studien sollten randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt werden, um die Ergebnisse reproduzierbar zu machen. Außerdem ist darauf zu achten, dass Studien nicht von Pharmakonzernen oder anderen Interessensgruppen finanziert werden, um unabhängige Ergebnisse zu erhalten. Eine Möglichkeit, Prozentsätze aussagekräftiger zu machen und Studien zu vergleichen, ist die Errechnung der Number needed to treat (NNT).

Die Number needed to treat gibt an, wie viele Patienten man mit einem speziellen Medikament behandeln muss, um ein erwünschtes Ereignis zu erzielen. Sie ist eine

Nenngröße der EBM (Evidence based Medicine). Dem gegenüber steht die Number needed to harm (NNH). Hier wird berechnet wieviele Patienten man behandeln muss, bis statistisch eine bestimmte unerwünschte Wirkung im Patientenkollektiv auftritt. Die NNT berechnet sich aus der Absoluten Risikoreduktion (ARR).

ARR: (41)

$$ARR = (EER - CER)$$

EER = experimental event rate

CER = control event rate

NNT: (41)

$$NNT = 1/ARR \%$$

Bei der Beurteilung von Studienergebnissen ist auch darauf zu achten, dass die Nutzen-Risikoanalyse eines Medikaments an einem speziellen Patientenkollektiv durchgeführt wird und aufgrund der Heterogenität der Patienten nicht direkt auf die Praxis übertragbar ist. (1) Neben pharmakokinetischen und -dynamischen Faktoren, welche berücksichtigt werden müssen, muss auch auf Faktoren wie Begleiterkrankungen, Kontraindikationen, Compliance und Dosisanpassungen geachtet werden. Je unterschiedlicher diese Faktoren sind, desto mehr gewinnt das Patientenkollektiv an Variabilität, welche zu einem Anstieg der Risiken und zu einem Verlust des Nutzens in der Praxis führen kann. (1) In Studien kann auf diese starke Variabilität der Patienten schwer eingegangen werden, da eine erhöhte Variabilität dazu führt, dass tatsächliche Wirkungen von Medikamenten nicht erkannt oder überbewertet werden. (1)

Gerade Patienten mit Multimorbidität oder hohem Alter werden aus Studien ausgeschlossen und so gibt es häufig keine Daten über mögliche Wechselwirkungen und den Nutzen der Therapie für geriatrische Patienten. (3)

Diese Punkte sollten bei der Nutzen-Risiko-Analyse eines Medikaments aufgrund von klinischen Studien zusätzlich beachtet werden.

Die Risiko-Nutzen-Beurteilung von Amiodaron muss sehr sorgfältig durchgeführt werden, da es hier unterschiedlichste Studienergebnisse gibt und sich durch die Berechnung der NNT eine große Streuung zeigt:

Laut der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten PAPABEAR Studie von 2005 an Patienten, welche sich einer Koronararterienbypass-Operation unterzogen, wurde das Auftreten von supraventrikulären Tachykardien durch die prophylaktische Gabe von

Amiodaron um 50 % reduziert (16,1 % bei Placebo vs. 29,5 % bei Amiodaron entspricht einer NNT von 8) (42)

Es kam jedoch zu einem erhöhten Auftreten von Bradykardien und der Notwendigkeit eines temporären Schrittmachers (5,7 % vs. 2,0 % entspricht einer NNH von 27) und QT Verlängerung (1,3 % vs. 0 % entspricht einer NNH von 77) (42)

Angesichts der erhöhten Kosten, Wechselwirkungen und gesundheitsschädlichen Effekten, wie postoperatives Kammerflimmern, muss eine genaue Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden, wenn Amiodaron für die Herzoperation Prophylaxe eingesetzt werden soll. (42)

Auch weitere Studien zeigten keine signifikante Verbesserung durch die Amiodarontherapie, und auch eine Abwägung der möglichen Nebenwirkungen fiel negativ aus. (43) Im Gegensatz dazu kam es bei einer anderen Studie bei 92 % der Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden, innerhalb von 24 Stunden zu einer Herstellung des Sinusrhythmus, im Vergleich zu der Digoxin Kontrollgruppe mit 71 %. (das entspricht einer NNT von 5) (44)

Der Vergleich von mehreren Studien zeigt, dass es bei der Herstellung des Sinusrhythmus durch Amiodaron zu einer starken Schwankung in der Erfolgsrate von 16 % (das entspricht einer NNT von 6) zu bis zu 92 % (das entspricht einer NNT von 1) kommt. Diese Studien sind aber oft nicht randomisiert und unterschieden sich auch in anderen Parametern voneinander. (45)

Die Auswertung ergibt also eine große Varianz, welche auf die große individuelle Ansprechbarkeit dieses Wirkstoffes bei verschiedenen Patienten hinweist. Vor dem Einsatz von Amiodaron muss für jeden Patienten eine Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. (46) Eine andere Möglichkeit das Risiko eines Arzneistoffes abzuwägen, ist die genaue Betrachtung seiner pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen welche daraus resultieren können, wobei hier auch auf spezielle Patientengruppen geachtet werden muss. (47) Vor allem beim Einsatz mit Wirkstoffen, welche auch zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, muss eine genaue Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden. (48) Auch wenn die NNT niedrig ist, muss das Ausmaß der Nebenwirkungen berücksichtigt werden und wie sich diese auf den Patienten auswirken. Eine Unterstützung der EBM im Alltag stellen Programme dar, welche wie zum Beispiel uptodate.com®, auf Interaktionen hinweisen und neue Erkenntnisse aufarbeiten, um sie den Ärzten zur Verfügung zu stellen. Mithilfe dieser Programme soll eine evidenz-basierte Beurteilung von Arzneistoffen erfolgen. (49)

2.4 Amiodaron

2.4.1 Pharmakokinetik (LADME)

Die Pharmakokinetik beschreibt alle Einflüsse, welche der Organismus auf das Pharmakon hat. Dazu zählen die Resorption, Distribution und Elimination. (50)

Im Mittelpunkt der Biopharmazie und Pharmakokinetik steht das LADME-Modell. Dieses Modell gliedert sich in die zwei Unterpunkte, Invasion (Anfluten) und Elimination (Abfluten), sowie in fünf Teilbereiche.

Jeder dieser fünf Teilbereiche hat direkte Wirkung auf den therapeutischen Effekt eines Wirkstoffes. (50)

L Liberation (Freisetzung)

A Absorption (Resorption)

D Distribution (Verteilung)

M Metabolismus (Verstoffwechslung)

E Exkretion (Ausscheidung)

➤ Ideale Kinetische Modelle

Kinetik

Die zwei idealen kinetischen Modelle sind die **Kinetik nullter Ordnung** und die **Kinetik erster Ordnung**. Bei der Kinetik nullter Ordnung wird eine **konstante Menge** Arzneistoff pro Zeiteinheit eliminiert. (50) Bei der Kinetik erster Ordnung wird ein **konstanter Teil** des Arzneistoffes pro Zeiteinheit eliminiert. Somit kommt es bei der Kinetik nullter Ordnung zu einem linearen Abfall der Wirkstoffkonzentration, während es bei der Kinetik erster Ordnung zu einem exponentiellen Abfall kommt. (50)

Ein-Kompartiment-Modell

Es handelt sich hier um ein offenes System, das aus nur einem Kompartiment besteht. Die Abnahme des Arzneistoffes geschieht nur durch Metabolismus. (50) Komplexe Umverteilungsprozesse werden hier nicht berücksichtigt. Der Plasmaspiegel des Medikaments sinkt meist nach einer Kinetik erster Ordnung ab. (50)

Zwei/Mehr-Kompartiment-Modell

Bei den meisten Pharmaka reicht ein Ein-Kompartiment-Modell nicht aus, um die Kinetik zu beschreiben. (50) Meist kommt es im Körper zu Umverteilungsprozessen, beispielsweise zur Anreicherung im Fettgewebe und verschiedenen Organen, welche von den Eigenschaften des jeweiligen Arzneistoffes abhängen. Die Eigenschaften des Wirkstoffes müssen in einem Mehrkompartimentmodell beschrieben werden. (50)

➤ Reale Kinetische Modelle

Da bei idealen kinetischen Modellen viele Aspekte des Arzneistoffmetabolismus nicht berücksichtigt werden können, sind diese nur bedingt einsetzbar und dienen der vereinfachten Darstellung von Prozessen im Körper. Vor allem Problemарzneistoffe, wie Amiodaron, weisen eine sehr komplexe Pharmakokinetik auf, die sie zu sehr schwer steuerbaren Wirkstoffen macht.

2.4.1.1 Resorption und Bioverfügbarkeit

Die Resorption und Bioverfügbarkeit eines Stoffes sind ausschlaggebend für seine Wirkung am Patienten. Durch die Bioverfügbarkeit wird angegeben, zu welchem Teil und wie schnell ein Wirkstoff resorbiert wird und dann im systemischen Kreislauf erscheint. (50)

Geringe Bioverfügbarkeit kann durch eine verringerte Aufnahme des Wirkstoffes im GIT durch z. B. schlechte Löslichkeit oder auch durch die Elimination aus dem systemischen Kreislauf, durch Ausscheidung oder Einlagerung in Gewebe, zustande kommen. (47)

➤ Resorption und Bioverfügbarkeit Amiodaron

Die Bioverfügbarkeit von Amiodaron beträgt 35-65 % und ist damit schlecht und sehr variabel. (47)

Die therapeutischen Effekte von Amiodaron zeigen sich erst nach ein bis drei Wochen, obwohl die höchste Plasmakonzentration bereits nach drei bis sieben Stunden erreicht wird. (42) (51) Das ist wahrscheinlich durch starke Umverteilungsprozesse im Körper und starken hepatischen Metabolismus erklärbar, allerdings noch nicht ganz verstanden. (51)

Die gleichzeitige Aufnahme von Amiodaron und fettem Essen kann zu viermal so hohen Konzentrationen des Wirkstoffes führen und die maximale Plasmakonzentration wird um 40 % schneller erreicht. (42) Dies ist bei der oralen Gabe zu berücksichtigen, um konstante Wirkstoffaufnahmen zu gewährleisten.

Die Abbildung zwei zeigt den Plasmaspiegel von acht Patienten, welche eine orale Einmaldosis von 800 mg Amiodaron erhielten. Auf der x-Achse ist die Zeit und auf der y-Achse die Plasmakonzentration, gemessen via HPLC-Analytik, aufgetragen. Es ist deutlich zu sehen, dass es große Unterschiede der maximalen Serumkonzentrationen gibt. Amiodaron erscheint nach rund 1,44 Stunden nach der Applikation im Serum und zeigt danach einen rapiden Abfall. Die Variabilität ist auch nicht gut durch die unterschiedliche Körpergröße und das unterschiedliche Gewicht der Patienten nachvollziehbar. (52)

Das schnelle Abfluten von Amiodaron zeigt vor allem die starke Umverteilung im Körper und ist nicht mit der Elimination gleich zu setzen. (53)

Die Messung des Plasmaspiegels von Amiodaron und seinem Metabolit kann herangezogen werden, um die Compliance des Patienten zu überprüfen oder nach Ende der Therapie den Spiegel festzustellen. Sie korreliert allerdings nicht mit dem therapeutischen Effekt des Wirkstoffes. (54) (55) Liegt bei Patienten eine schlechte Compliance vor, zeigt sich das in der niedrigen Plasmakonzentration des Metaboliten. (51)

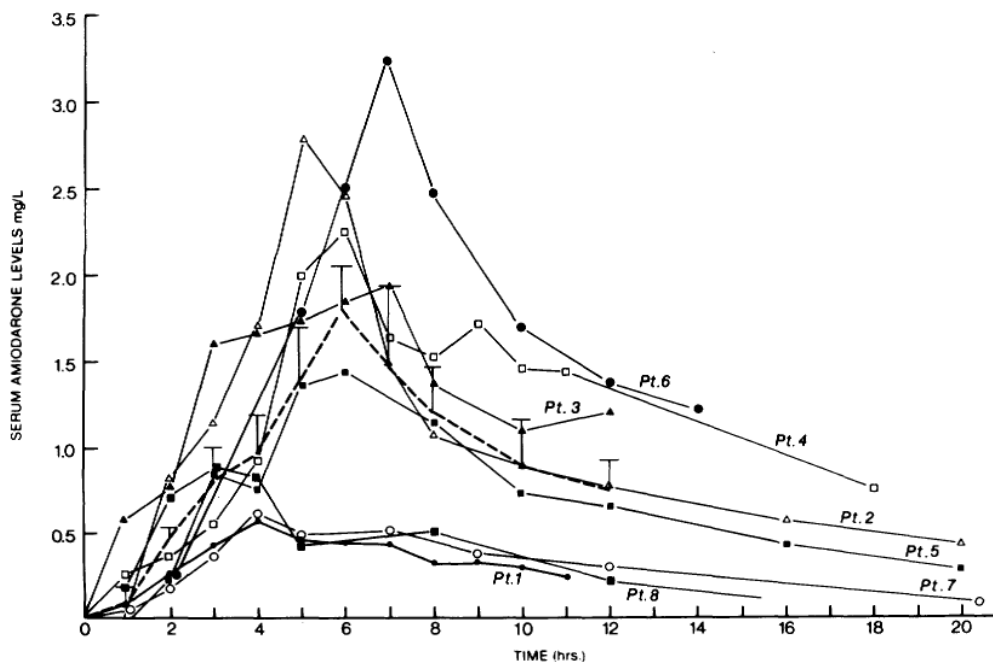


Abbildung 2: Konzentrations-Zeit-Verlauf einer oralen Amiodaron Dosis (52)

Bei Patienten, die eine Langzeittherapie von Amiodaron erhielten, wurde in verschiedenen Patienten beziehungsweise in verschiedenen Geweben des Myokards derselben Patienten, Variabilitäten der Konzentration gefunden, welche sich um das Siebenfache unterschieden.

In anderen Kollektiven wurde wiederum eine Korrelation zwischen Dosis und Plasmaspiegeln beschrieben. (51) Die Resorption und Bioverfügbarkeit von Amiodaron ist somit schwer zu verallgemeinern.

2.4.1.2 Distribution

Organdurchblutung und Speicherung in Geweben

Nach der Verabreichung verteilt sich der Arzneistoff zuerst in den stark durchbluteten Organen, danach kommt es zur Umverteilung in andere Gewebe. Durch eine höhere Affinität des Arzneistoffes zu peripheren Kompartimenten kann es zu einem Wirkungsverlust durch Umverteilung kommen, ohne dass eine Elimination aus dem zentralen Kompartiment stattfindet. (50) Außerdem haben lipophile Wirkstoffe ein größeres Verteilungsvolumen und eine hohe Affinität zum Fettgewebe. Hydrophile Wirkstoffe verbleiben zum Großteil im Blut und haben so ein geringeres Verteilungsvolumen. (50)

Plasmaproteinbindung

Der Teil des Arzneistoffes, der an Plasmaproteine gebunden ist, ist unwirksam. Er muss erst frei werden um wirken zu können. Je höher der freie Anteil, desto stärker die Wirkung des Arzneistoffes. Das wichtigste Plasmaprotein im menschlichen Körper ist das Albumin.

Blut-Hirnschranke:

Es handelt sich um eine Art Lipidmembran, welche von lipophilen Arzneistoffen leicht und von hydrophilen Arzneistoffen schwer oder gar nicht passiert werden kann. Arzneistoffe, die die Blut-Hirnschranke passieren und deren Wirkung nicht im ZNS erwünscht ist, führen oft zu ZNS Nebenwirkungen. (50)

Plazentaschranke:

Auch die Plazentaschranke ist eine Barriere für Wirkstoffe, welche allerdings von den meisten passiert wird. Dosen welche für die Mutter im therapeutischen Bereich liegen, sind für den Fötus schon toxisch.

➤ Gewebeaffinität Amiodaron

Amiodaron ist ein lipophiler Arzneistoff und reichert sich deshalb vor allem im tiefen peripheren Kompartiment an. Das Verteilungsvolumen beträgt rund 66l/kg. (53) (56) Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es zur Anreicherung des Wirkstoffes im Fettgewebe, der Leber, der Muskeln, in der Lunge und der Haut. (2) (51) (52) (57)

Die Konzentrationen von Amiodaron in Geweben sind bei Patienten bis zu 300mal höher als die Plasmakonzentrationen. (52) Diese hohen Konzentrationen in den Organen führen zu Leber- und Lungentoxizität.

Durch die komplexe Verteilung zwischen dem zentralen Kompartiment (systemische Zirkulation), dem flachem peripherem Kompartiment (Muskel, Gehirn) und dem tiefen Kompartiment (Lunge, Leber, Lymphknoten, Fettgewebe), ist Amiodaron ein schwer steuerbarer Wirkstoff. Amiodaron reichert sich vor allem im tiefen Kompartiment an. (54) (55)

➤ **Plasmaproteinbindung Amiodaron**

Amiodaron ist zu 95-96 % an Plasmaproteine gebunden. Wird es mit Arzneimitteln kombiniert, welche eine höhere Affinität zu den Plasmaproteinen haben, wird es aus der Bindung verdrängt. Durch die Verdrängung kommt es zu höheren Wirkkonzentrationen und dem Auftreten von Nebenwirkungen. (42) (55) (56) (51)

Der Metabolit N-Desethylamiodaron hat im Gegensatz zu Amiodaron eine geringere Plasmaproteinbindung, dadurch wirkt er stärker am Herzen. Bei Langzeittherapie steigt die Konzentration des Metaboliten stark an und in Tierstudien war der Metabolit für 70 % der antiarrhythmischen Wirkung verantwortlich. (51)

➤ **Bluthirn- und Plazentaschranke Amiodaron**

Amiodaron ist lipophil und führt zu neurologischen Nebenwirkungen durch die Passage der Bluthirnschranke.

Amiodaron passiert auch zu 10-50 % die Plazentaschranke. (58)

Die Plasmakonzentration beim Neugeborenen liegt bei 10-25 % der mütterlichen Plasmakonzentration von Amiodaron und Desethylamiodaron. Durch die Gabe von Amiodaron während der Schwangerschaft, wird bei betroffenen Kindern von Wachstumsstörungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen und dem erhöhten Risiko einer Frühgeburt berichtet. Seltener kommt es zu Bradykardie, zerebraler Retardierung, Herzgeräuschen und QT-Verlängerung des Kindes. Amiodaron darf in der Schwangerschaft, aufgrund dieser Wirkungen nur mit strenger Indikationsstellung verwendet werden. (58) (59)

Bei einer geplanten Schwangerschaft wird empfohlen, das Präparat ein Jahr vor der Konzeption abzusetzen, um eine Exposition des Kindes zu vermeiden. Durch die lange

Plasmahalbwertszeit des Präparates ist ein Jahr nach Beendigung der Therapie noch eine sichere Kontrazeption nötig. Dies gilt auch für männliche Patienten. (59)

2.4.1.3 Aktiver Transport - P-Glykoprotein

Das P-Glykoprotein (ABC-Transporter) spielt eine große Rolle beim Transport von Arzneistoffen im Körper. Wirkstoffe diffundieren nicht nur passiv durch Zellmembranen sondern werden auch aktiv unter ATP-Verbrauch, entgegen ihres Konzentrationsgefälles, aufgenommen. (47)

Das P-Glykoprotein gehört zu der Subfamilie B der ABC-Transporter und trägt auch die MDR1 (Multi Drug Resistance) Funktion. Insgesamt gibt es 7 Subfamilien dieser Transporter. Diese Funktion führt zum Ausschleusen von Wirkstoffen aus der Zelle und der Transporter spielt eine große Rolle bei der Verteilung und Elimination von Wirkstoffen. (38)

Durch die Bindung von ATP kommt es zu einer Konformationsänderung und zum Ausschleusen von Wirkstoffen aus der Zelle. Diese P-Glykoproteine sind in verschiedenen Zelltypen im Körper exprimiert wie z. B. Enterocyten, Hepatocyten und renalen epithelialen Zellen der Niere, aber auch in der Bluthirnschranke. (60) Die Abbildung drei zeigt die unterschiedlichen Transportwege und -richtungen des P-Glykoprotein im Körper.

Es gibt eine Vielzahl von Arzneistoffen, welche über P-Glykoprotein transportiert werden (Digoxin, Warfarin, Verapamil, Clopidogrel, Propranolol, etc.). Moleküle, die an den Transporter binden, zeigen keine besonderen strukturellen Muster, allerdings sind sie meist kationisch und hydrophob. (60)

Auch die Applikationsform spielt hier eine Rolle, da es hier je nach oraler oder intravenöser Gabe zu unterschiedlichen Konzentrationen an den P-Glykoproteinen kommt. Die orale Gabe führt meist zu höheren Wechselwirkungen mit P-Glykoprotein. (60) Der P-Glykoproteintransport spielt vor allem auch bei kardiologischen Wirkstoffen und Antikoagulantien eine große Rolle, weil diese oft mit P-Glykoprotein interagieren und meist eine geringe therapeutische Breite aufweisen. (60)

Auch von Tumorzellen wird der Transport genützt um Chemotherapeutika aus den Tumorzellen auszuschleusen und sich so vor dem Zelltod zu schützen. (60) Stoffe die mit P-

Glykoprotein wechselwirken, sind auch oft ein Modulator von CYP3A4 und wirken über diese Wege ergänzend. (38)

➤ **Transport Amiodaron**

Der Wirkstoff ist ein Substrat des P-Glykoproteins, während sein Metabolit (Desethylamiodaron) ein Inhibitor des Proteins ist. Durch diese Interaktion wird z. B. die verminderte Clearance von Digoxin in Verbindung mit Amiodaron begründet. (61) (60)

Amiodaron interagiert durch seine inhibierende Wirkung auch mit vielen weiteren Arzneistoffen. Dies ist besonders dramatisch bei Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite wie beispielsweise bei herzwirksamen Glykosiden. Schon eine Erhöhung von 25 % der Konzentration von Digoxin kann zu toxischen Nebenwirkungen führen. (60)

2.4.1.4 Metabolismus

Wirkstoffe werden im Körper auf unterschiedlichste Weise metabolisiert. Der Metabolismus eines Wirkstoffes ist sehr essentiell, um Interaktionen mit anderen Wirkstoffen vorauszusagen. Er ist ein sehr charakteristisches Merkmal.

➤ **Metabolismus Amiodaron**

Der Metabolismus findet in der Leber statt (vor allem durch das Cytochrom P450 3A4), weniger als 1 % wird in der Niere metabolisiert und metabolisiertes Amiodaron wird mit der Galle ausgeschieden. Durch diese Abbauege kommt es zu vielen Interaktionen und besondere Vorsicht ist bei älteren Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Patienten mit starker linksventrikulärer Dysfunktion geboten. (42) (59)

Der Hauptmetabolit von Amiodaron ist Desethylamiodaron, dieser ist, im Vergleich mit Amiodaron, gleich potent wie ein Natriumkanalblocker sowie weniger wirksam als ein Calcium Antagonist. (51)

2.4.1.5 Biotransformation

Diese wird unterteilt in **Phase 1** (Funktionalisierungsreaktionen) und **Phase 2** (Konjugationsreaktionen). Beide Phasen sind nötig für den Metabolismus und die Ausscheidung von Wirkstoffen aus dem Körper. (37)

Für die oxidative Phase 1 Reaktion sind Hämoproteine von Bedeutung. Sie sind in der Membran des endoplasmatischen Retikulums verankert und nennen sich Cytochrom P450

Familie, wobei sich der Wert 450 von dem Absorptionsmaximum bei der Wellenlänge von 450nm im Kohlenmonoxid-Differentialspektrum des reduzierten Cytochroms ableitet. (37)

Es gibt 60 verschiedene Cytochrom P450 Gene im Menschen. (38) (62) Cytochrome sind ubiquitäre Enzyme und kommen in Bakterien, Pflanzen und Tieren vor. Um die große Anzahl der Cytochrome zu charakterisieren, werden sie in Familien und Subfamilien eingeteilt. Der höchste Anteil an Cytochrom P450 befindet sich in der Leber (90-95 % der P450-Enzyme), davon sind 60-65 % für den Metabolismus von Arzneistoffen verantwortlich. (37)

Die größte Unterfamilie des Cytochrom P450 ist mit 30 % **CYP3A4**. Über diese Subfamilie werden 50-60 % aller Wirkstoffe verstoffwechselt. (37) (38) (24)

CYP2D6 metabolisiert ein Viertel aller Wirkstoffe und rund 40 von ihnen sind kardiologische Arzneistoffe. Hier gibt es viele unterschiedliche Mutationen, welche zu einer großen Varianz an Wirkspektren bei Patienten führen. (38) (62)

Die Unterfamilie **2C** ist schwer einzuteilen, weil es hier viele Isoformen des Enzyms gibt, wobei **CYP2C9** in hohen Konzentrationen in der Leber exprimiert wird und für die meisten Wechselwirkungen dieser Familie verantwortlich ist. Auch hier gibt es Polymorphismen, welche zu unterschiedlichen Metabolisierern führen können. Mutationen können beispielsweise dazu führen, dass Antikoagulantien, welche über CYP2C9 verstoffwechselt werden, wie z. B Warfarin, in ihrer Dosis reduziert werden müssen. (38)

CYP2A6 und **CYP2B6** spielen auch eine Rolle im Metabolismus von kardiovaskulären Wirkstoffen. (38)

Die große Variabilität der Enzymexpression bei unterschiedlichen Patienten spiegelt sich in einer großen Varianz der Wirkung und Nebenwirkung von Arzneistoffen, welche über CYP450 verstoffwechselt werden, wieder. (37)

➤ **Biotransformation Amidaron**

Amidaron wirkt als Inhibitor auf den hepatischen und renalen Metabolismus vieler Wirkstoffe. (57) Es interagiert mit einer Vielzahl von verschiedenen CYP-Typen. Dadurch können Probleme auftreten, wenn andere Medikamente eingenommen werden, welche über einen dieser Wege metabolisiert werden. (2) (63) (64) Die Tabelle fünf stellt die relevanten CYP-Typen, mit welchen Amidaron interagiert, dar.

Tabelle 5: Cytochrom-Interaktionen Amiodaron (64) (63)

1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	3A7
S	S			S	S	S	S	S	S	S
	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I

S: Substrat; I: Inhibitor

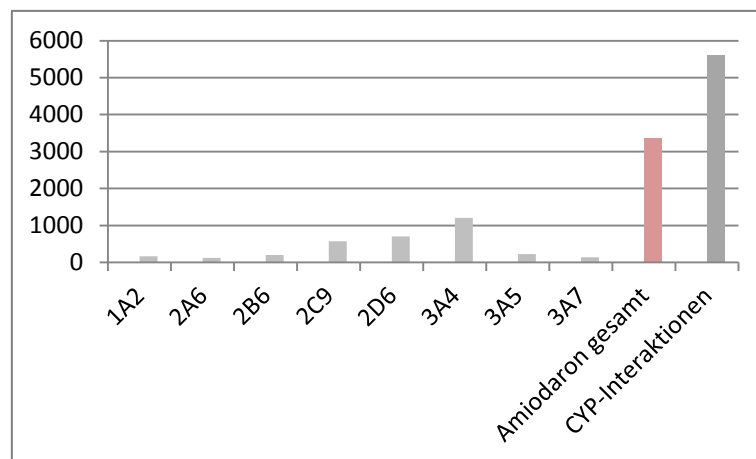


Abbildung 3: CYP-Klassen die mit Amiodaron interagieren (63)

Die Abbildung drei zeigt die Anzahl der Arzneistoffe, welche über die Cytochromfamilien abgebaut werden, die von Amiodaron inhibiert werden. Sie sind in Relation zur Gesamtmenge an Arzneistoffen, welche über die Cytochrome metabolisiert werden, dargestellt. Amiodaron inhibiert rund die Hälfte aller über Cytochrom verstoffwechselten Wirkstoffe, weil es mit den größten CYP-Familien interagiert. (63)

Je nach Interaktion kann es zur Verstärkung oder zur Abschwächung der Begleitmedikamentationen kommen. Da Amiodaron von CYP-Typen teilweise Substrat und Inhibitor ist, kann es auch seinen eigenen Abbau beeinflussen. (63)

Im Gegensatz zur Induktion des Abbaus eines Wirkstoffes, wird durch den Inhibitor der Abbau gehemmt. Diese Interaktion kann für den Patienten gefährlich sein, weil die Wirkung potenziert wird. Es kommt zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen, welche mit weiteren Medikamenten behandelt werden, weil sie nicht als solche erkannt werden. Diese Nebenwirkungen können bei bestimmten Wirkstoffen auch bis in den toxischen Bereich ansteigen. Werden Prodrugs inhibiert, wie z. B. Clopidogrel, kann deren Wirkung ausbleiben und es können dadurch lebensbedrohliche Komplikationen resultieren, weil der Patient die Hemmung in diesem Fall selbst nicht bemerkt.

Patienten welche Amiodaron einnehmen, sollten auch keinen Grapefruitsaft trinken oder Grapefruits essen, weil es dadurch zu einer Hemmung der Umwandlung von Amiodaron in den aktiven Metaboliten kommen kann. (57)

2.4.1.6 Ausscheidung

Die Ausscheidung eines Arzneistoffes kann renal, biliär und auch pulmonal erfolgen. Wie der Wirkstoff ausgeschieden wird, hängt von seinen strukturellen Eigenschaften ab. Eine Größe, um die Zeit abzuschätzen wie schnell ein Wirkstoff metabolisiert und ausgeschieden wird und somit noch im Blut vorhanden ist, stellt die terminale Halbwertszeit dar.

➤ Ausscheidung Amiodaron

Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, weil die Clearance beeinträchtigt sein kann und damit durch verminderte Ausscheidung höhere Plasmakonzentrationen erreicht werden. Auch Patienten mit Linksherzinsuffizienz sind besonders gefährdet. (42) Amiodaron wird zusätzlich mit der Tränenflüssigkeit sezerniert, was zu unerwünschten Wirkungen am Auge führen kann. Es kommt sehr häufig zu Mikroablagerungen in der Cornea. (59)

➤ Halbwertszeit Amiodaron

Die Halbwertszeit von Amiodaron nach intravenöser Gabe liegt bei 20 bis 47 Tagen, bei oraler Gabe bei 15 bis 142 Tagen. Amiodaron hat eine hohe Affinität zu Geweben und gut durchbluteten Organen wie Leber und Lunge, dadurch kommt es zu dieser langen und variablen Halbwertszeit. Patienten, welche nach Absetzen von Amiodaron wieder mit der Einnahme beginnen, können früher mit Effekten rechnen, als solche welche die Therapie das erste Mal bekommen. Dies ist dadurch begründet, dass Amiodaron lange in Geweben eingelagert wird und bei einer bereits vorausgegangenen Therapie noch vorliegen kann. (42)

Bei Patienten die sieben Monate lang Amiodaron eingenommen haben ist Amiodaron noch sechs Monate nach Absetzen der Therapie im Serum nachweisbar. (52)

2.4.2 Pharmakodynamik

Pharmakodynamik ist definiert durch die Einflüsse, welche ein Wirkstoff auf den Körper ausübt, wie z. B. seine Wirkungen und Nebenwirkungen. (50)

Die Pharmakodynamik von Amiodaron ist stark variabel und je nach Verabreichungsart (oral/intravenös) sehr unterschiedlich. Nebenwirkungen treten vor allem bei oraler Langzeittherapie auf. (65)

2.4.2.1. Wirkprinzip

Die pharmakodynamischen Eigenschaften eines Wirkstoffes und seine daraus resultierende Wirkung im menschlichen Körper. Das Wirkprinzip beinhaltet die Angriffspunkte des Wirkstoffes wie beispielsweise bei Amiodaron Kalium-Kanäle. Außerdem beinhaltet es auch dadurch resultierende Signaltransduktionsprozesse und Neurotransmitterfreisetzungen, Dosis-Wirkungsbeziehungen und auch Abhängigkeit und Rebound Effekte. (50)

➤ Wirkprinzip Amiodaron

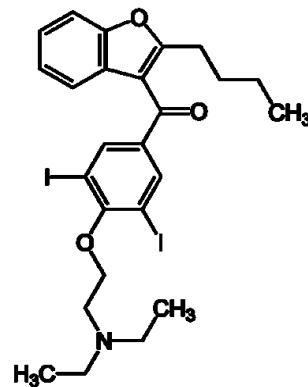


Abbildung 4: Strukturformel Amiodaron (88)

Amiodaron ist ein Benzofuranderivat und ein Antiarrhythmikum der Klasse III. Es hat aromatische Ringe, einen relativ hohen Jodanteil und eine Kohlenwasserstoffkette, welche zu einer geringen Polarität führt. Diese strukturellen Besonderheiten führen zu den typischen Eigenschaften der Substanz wie z. B. hohe Lipophilie, großes Verteilungsvolumen, langsame Elimination und verzögerter Wirkungsbeginn. (58)

Antiarrhythmika der Klasse III wirken auf den Vorhof und den Ventrikel und führen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls. (59) Dies geschieht durch die Hemmung des Kalium-Ausstroms in der Repolarisation. Es kommt speziell zur Hemmung von Kalium-Kanälen (hERG= human Ether-a-go-go Related Gene), einer Teilkomponente des verzögerten gleichgerichteten Kaliumstroms. Diese Wirkung ist für die antiarrhythmische Eigenschaft ausschlaggebend.

Es kommt zur Verlängerung der Refraktärzeit über Kalium- und Natriumkanal-Interaktionen. (57) Dadurch werden Reentry Prozesse und Arrhythmien unterbunden. (59)

Amiodaron ist allerdings kein typisches Klasse III Antiarrhythmikum, weil es auch Natrium- und Calciumkanäle hemmt und Betarezeptoren blockieren kann. Es hat somit Effekte aus allen vier Antiarrhythmika-Klassen, wobei dieser Effekt nicht durch Kombination der verschiedenen Klassen der Antiarrhythmika hervorgerufen werden kann. Der Effekt ist einzigartig und nur durch Amiodaron erzielbar. (56) (66) (59)

Amiodaron wirkt positiv inotrop und blockiert nicht-kompetitiv Alpha- und Betarezeptoren am Herzen. Dadurch kommt es zur Verhinderung von Tachykardie, Bluthochdruck und die Sauerstoffversorgung des Herzens wird aufrechterhalten. (58)

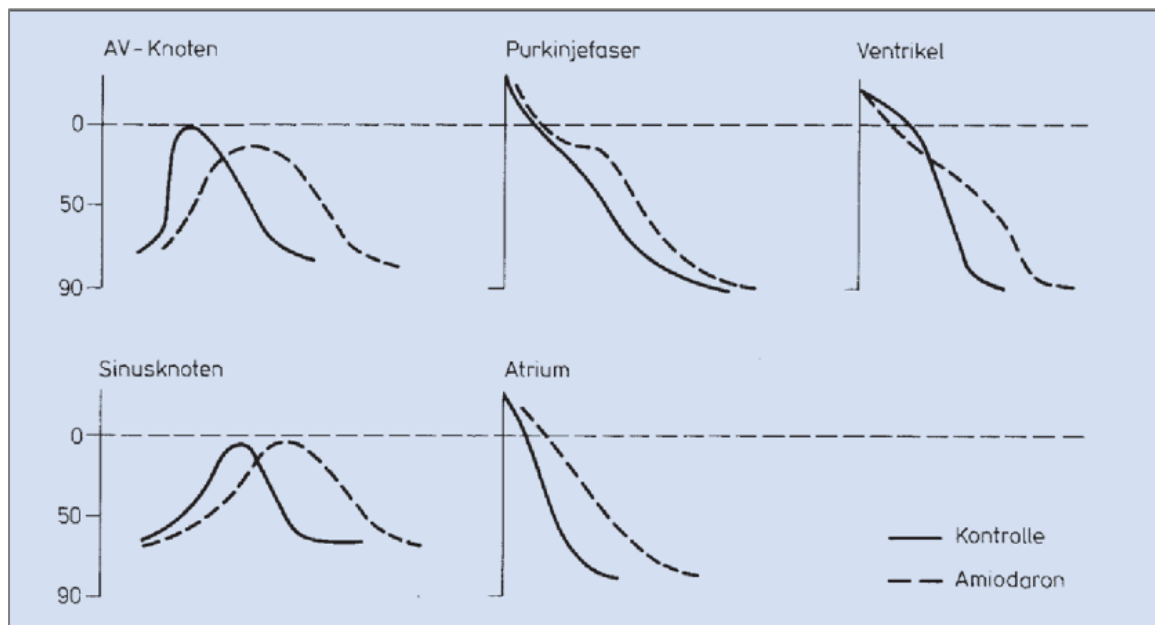


Abbildung 5: Wirkung Amiodaron am Herzen (87)

Die Wirkung von Amiodaron ist antiarrhythmisch, antifibrillatorisch und antiadrenerg. (46) Die Abbildung fünf zeigt die Wirkung von Amiodaron auf das Aktionspotential in verschiedenen Erregungsleitungssystemen des Herzens. Es wird deutlich, dass die Dauer der Repolarisation signifikant verlängert wird.

2.4.2.2. Indikation

Durch die Wirkungen ergeben sich die möglichen Indikationen des Wirkstoffes. Diese müssen allerdings bezüglich Nutzen-Risiko-Analyse evaluiert und festgelegt werden, um einen klaren Nutzen für den Patienten zu gewährleisten.

➤ Indikationen Amiodaron

Therapie von stark beeinträchtigenden oder lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen, wenn eine Therapieresistenz gegen andere Präparate besteht, bzw. andere Präparate wegen Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden können. (Last-line Therapie) (59)

Ventrikuläre Arrhythmien (inklusive hämodynamisch instabiler Tachykardien) (59):

- Rezidivierendes Kammerflimmern
- Rezidivierende Kammertachykardie
- Höhergradige komplexe ventrikulärer Extrasystolen

Supraventrikuläre Arrhythmien (59):

- Vorhofflimmern und –flattern
- Paroxysmale Tachykardien
- AV-Knoten-Tachykardien
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom

In der **Notfallmedizin und Reanimation** wird Amiodaron als Kurzzeittherapie eingesetzt, bei erfolgloser Defibrillation bei Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie. Im Vergleich zu Lidocain zeigte sich in einer Studie, dass Patienten welche Amiodaron in der Reanimation erhielten doppelt so oft überlebten bis sie im Krankenhaus waren. (46)

In der **Intensivmedizin** wird Amiodaron eingesetzt bei supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien. In oraler Form wird es als **Langzeittherapie** bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen eingesetzt, wobei es vor allem um die Erhaltung des Sinusrhythmus geht. (46)

Nach einem Myokardinfarkt mit ventrikulären Rhythmusstörungen ist ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) eine bessere Option für Patienten, außer sie leiden an einer Herzinsuffizienz mit nicht-ischämisch dilatativer Kardiomyopathie, dann sind ICD und Amiodaron als gleichwertig anzusehen. (46)

2.4.2.3. Dosierungsempfehlungen/Dosis-Richtwerte

Dosierungen werden aufgrund klinischer Daten aus der Prüfung des Arzneistoffes erhoben.

➤ Dosierung Amiodaron

Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen muss eine sorgfältige kardiologische Überwachung (mit Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrichtung) des Patienten erfolgen. Auch noch während der Behandlung müssen Kontrolluntersuchungen in bestimmten Abständen erfolgen. (59)

Die Dosierung ist sehr individuell und bedarf einer genauen Anpassung an den Schweregrad der Herzerkrankung. Bei ventrikulären Extrasystolen muss eine höhere Dosierung angestrebt werden als bei supraventrikulären Extrasystolen. Durch zusätzliche intravenöse Gabe von Amiodaron kann die Initialphase verkürzt werden. (59)

Orale Einnahme:

Amiodaron wird zuerst als Sättigungsdosis von bis zu 800 mg/Tag verabreicht, bis es zu Effekten kommt (Wirkung oder Nebenwirkungen) über eine Dauer von 8-14 Tagen. Dann kommt es zur Überleitungsphase von sieben Tagen mit 400 mg/Tag. Danach wird täglich eine Erhaltungsdosis von 200mg/Tag verabreicht. Diese Dosierung kann jedoch stark variieren von 100-400 mg/Tag je nach Patient. (59)

Intravenöse Gabe:

Auch hier gibt es eine Aufstättigungsdosis von 5 mg/kg KG über zwei Minuten, bis zwei Stunden und zwei- bis dreimal wiederholt.

Bei der Erhaltungsdosis wird 10-20 mg/kg KG alle 24 Stunden verabreicht. (67)

Bolus-Injektion:

Im Notfall langsam injizieren über drei Minuten 5 mg/kg KG. Eine zweite Dosis darf erst nach mindestens 15 Minuten verabreicht werden, da es sonst zu einem Schock des Patienten kommen kann. (67)

Kardiopulmonale Reanimation (defibrillationsresistentes Kammerflimmern):

Es wird eine Anfangsdosis von 300 mg oder 5 mg/kg KG schnell verabreicht. Besteht das Kammerflimmern weiter, dann kann eine zweite Dosis von 150 mg oder 2,5 mg/kg KG verabreicht werden. (67)

2.4.2.4. Loading Dose

Bei Wirkstoffen, welche sich im Körper stark anreichern und umverteilen, kann es nötig sein am Anfang eine höhere Dosis zu verabreichen um den therapeutischen Spiegel des Wirkstoffes schneller zu erreichen.

➤ Loading Dose Amiodaron

Es ist wichtig eine initiale Sättigungsdosis zu verabreichen, da mit ihr der therapeutische Erfolg verknüpft ist. Durch Umverteilungsprozesse tritt die therapeutische Wirkung nach wenigen Tagen bis zwei Wochen auf. Hier gibt es eine starke Varianz unter den Patienten. Allerdings ergibt sich so auch der Vorteil, dass das einmalige Vergessen der Tablette nicht sofort zu einer Arrhythmie führt, im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika. (51) Nach der erfolgten Aufsättigung wird mit einer Erhaltungsdosis die Therapie fortgesetzt.

Im Gegensatz zur oralen Therapie kommt es bei intravenöser Amiodarongabe als Bolus Therapie zum raschen Wirkungseintritt innerhalb von Minuten und der gesamten Wirkung innerhalb von einer Stunde. (53)

2.4.2.5. Therapeutische Breite/Therapeutischer Index

Die therapeutische Breite ist ausschlaggebend für die Sicherheit eines Wirkstoffes und beschreibt den Dosierungsspielraum zwischen therapeutischer und toxischer Wirkstoffmenge. Je geringer die therapeutische Breite ist, desto komplizierter ist der Einsatz eines Wirkstoffs. (47)

➤ Therapeutische Breite/ Therapeutischer Index Amiodaron

Die Plasmakonzentration ist kein Aussagekriterium für die Wirkung des Arzneistoffes. Es gibt keine direkten Beziehungen zwischen Dosis, therapeutischen Effekt und pharmakologischen Wirkungen von Amiodaron. Es muss eine individuelle Einstellung jedes Patienten unter strengem Monitoring geschehen. (47)

Bei Amiodaron gibt es Non-Responder, welche auf die Therapie mit Amiodaron nicht ansprechen. (52) Die Responder einer intravenösen Amiodaron Therapie zeichnen sich durch eine höhere Auswurfraction aus. Nicht-Responder sind durch eine langsame ventrikuläre Reaktion charakterisiert. Amiodaron inhibiert inaktivierte Natriumkanäle, vor allem jene mit einer kurzen „cycle lengths“, daher ist es möglich, dass es dadurch bei schnellen Tachyarrhythmien besser wirkt. (43) Da Amiodaron über viele Cytochrome mit anderen

Arzneistoffen interagiert, ist die Ausprägung unterschiedlicher Polymorphismen des Cytochrom Stoffwechsels von großer Relevanz.

2.4.2.6. Nebenwirkungen

Jeder Wirkstoff weist zu seiner gewünschten Wirkung auch Nebenwirkungen auf, welche nach Häufigkeit des Auftretens und Schweregrades beurteilt werden können. Je mehr Nebenwirkungen ein Wirkstoff aufweist und je gefährlicher diese sind, desto problematischer ist sein Einsatz.

➤ Nebenwirkungen Amiodaron

Amiodaron ist ein problematischer Arzneistoff mit einer Vielzahl an unerwünschten Wirkungen. Das Nebenwirkungsprofil kommt durch eine hohe Toxizität auf Lunge, Schilddrüse, Leber, Augen, Haut und Nerven zustande und ist sehr komplex. (57) Die Toxizität des Wirkstoffes steht im Zusammenhang mit der verabreichten Dosis und der Dauer der Therapie. Es wird empfohlen die möglichst niedrigste Dosierung zu wählen und die Therapie zu unterbrechen, sollte es zu Nebenwirkungen kommen. (59)

Durch die lange Plasmahalbwertszeit kann es auch nach einigen Monaten noch zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

Aufgrund der Angst vor extrakardialen Nebenwirkungen kommt es auch häufig zu einer Unterdosierung mit Amiodaron, das ist beim Auftreten von Vorhofflimmern zu bedenken. (55)

Blut und Lymphsystem: Es kann selten zu Thrombozytopenie, Knochenmarksgranulome oder hämolytischer bzw. aplastischer Anämie kommen. (59)

Immunsystems: Allergische Reaktionen (Gesichtsrotung und Urtikaria) treten häufig auf. (59)

Erkrankungen endokriner Drüsen/Schilddrüse: Hyper- oder Hypothyreose tritt häufig auf, selten kommt es zu inadäquater ADH-Sekretion, Nebenwirkungen auf die Schilddrüse treten bei Langzeitbehandlung bei ca. 10 % der Patienten auf. Die Entwicklung einer Unterfunktion ist zwei bis viermal so häufig als die einer Überfunktion. (57) (59)

Stoffwechselstörungen: Hyperglykämie, Hyperlipidämie und starker Gewichtsverlust treten selten auf. (59)

Psychiatrische Erkrankungen: Dosisabhängig kommt es oft zu Schlafstörungen, Verwirrtheit, Depressionen und Alpträumen. Es kann auch zu Müdigkeit kommen. (59)

Nervensystem: Häufig kommt es zu extrapyramidalen Tremor, Schwindel und Benommenheit sowie gelegentlich auch zu Neuropathien und Myopathien.

Gewöhnlich sind diese Symptome reversibel. Neurologische Nebenwirkungen treten jährlich bis zu 0,3 % auf. (57) (59)

Augen: Cornea-Ablagerungen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen. Sie sind nach drei bis sieben Monaten nach Absetzen von Amiodaron bzw. Dosisreduktion reversibel. Bei subjektiven Sehstörungen wie das Sehen von Schleiern, sollte eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Selten kann es zu Erblindung, Maculadegeneration und Papillenödem kommen. (59)

Herz: Dosisabhängig und reversibel kann es zu Bradykardie und Überleitungsstörungen kommen. Auch Kammerflimmern, Kammerflattern, Extrasystole, paroxysmale und ventrikuläre Tachykardien, Torsade de points und Herzstillstand kann auftreten. Bei 1-3 % der Patienten, welche Amiodaron einnehmen kommt es zu Bradykardie und Herzblock, bei 1 % zu Arrhythmien. (57) (59)

Gefäße: Bei zu hoher Dosierung oder zu schneller Injektion kann es zu Hypotonie kommen. Es kommt auch häufig zu mäßigen und vorübergehenden Blutdruckabfall. (59)

Atemwege, Brustraum: Die Lungentoxizität ist dosisabhängig und es kommt häufig zu Lungenfunktionseinschränkungen. Während der ersten zwölf Monate ist die Gefahr besonders groß und vor allem Patienten über 40 haben ein erhöhtes Risiko. Es kommt häufig zu atypischen Pneumonien wegen Überempfindlichkeit. (59)

Gastrointestinal: Es kommt häufig zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Völlegefühl, Anorexie und Oberbauchschmerzen. Dosisreduktion kann diese Symptome, die vor allem am Anfang der Therapie auftreten, verringern. (57) (59)

Leber und Galle: Es kommt sehr häufig zur Erhöhung der Serumtransaminasen, Bilirubin und Ammonium am Beginn der Therapie. Häufig tritt auch eine akute Hepatitis mit stark erhöhten Serumtransaminasen auf. Selten treten chronische Lebererkrankungen und Leberzirrhose auf. (59)

Haut und Unterhaut: Sehr häufig Photosensibilisierung, Erythem und Hautausschlag. Häufig Hyperpigmentierung mit Pseudozyanose (nach ein bis vier Jahren nach Absetzen reversibel). Patienten die mit Amiodaron behandelt werden müssen sich vor Sonne schützen, da es hier zu Photosensibilisierungsreaktionen kommen kann. Es kann zur Weißfärbung der Haut kommen. (57) (59)

Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen: Sehr selten bei hoher Dosierung und in Kombination mit Simvastatin proximale Muskelschwäche und Myopathie/Rhabdomyolyse. (59)

Geschlechtsorgane und Brustdrüse: Hodenschmerzen, Atrophie treten sehr selten auf. Gynäkomastie wurde beobachtet. Bei Männern kann es zu Hodenfunktionsstörungen kommen, aufgrund erhöhter LH-und FSH-Spiegeln. (59)

Verabreichungsort: Reaktionen wie Schmerzen, Ödem, Nekrose, Entzündung, Infektionen etc. häufig. (59)

2.4.2.7. Kontraindikationen

Jeder Wirkstoff hat aufgrund seiner Wirkung auf den Körper klare Kontraindikationen, auf die vor der Verschreibung geachtet werden sollte.

➤ Kontraindikationen Amiodaron

Gelistete Kontraindikationen laut Fachinformation von Amiodaron:

- Überempfindlichkeit gegen Amiodaron oder anderen Bestandteilen des Medikaments
- Drohendes Herzversagen, kardiovaskulärer Kollaps und Schock
- Schwerer arterieller Hypotonie
- Sinusbradykardie (definiert durch <55 Schläge/min)
- Leitungsverzögerungsstörungen des Herzens
- Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II. und III. Grades, bi- und trifaszikuläre Blöcke (wenn kein Herzschrittmacher eingesetzt wurde)
- Torsade de points Arrhythmien (durch QT-Verlängerung)
- Schwere Schilddrüsenfunktionsstörungen (Vorsicht auch bei leichten Störungen)
- Jodallergie (aufgrund des hohen Jodanteils der Struktur)
- Hypokalämie (Herzrhythmusstörungen können auftreten)
- QT-Verlängerung (wenn bereits bestehend, keine Kombination mit QT-verlängernden Wirkstoffen)
- Lungenfibrose (aufgrund der Lungentoxizität von Amiodaron)
- Gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmer, Arzneimittel die das QT-Intervall verlängern und Tdp auslösen

- Einnahme von Simvastatin von mehr wie 20mg/Tag (aufgrund Abbauphemmung und erhöhtem Risiko einer Nebenwirkung)
- Einnahme von Colchicin bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion
- Stillzeit (Amiodaron geht in Muttermilch über)
- Schwangerschaft (nur wenn keine Alternative wählbar) (59)

2.4.2.8. Aktuelles Forschungsgebiet von Amiodaron: Ebola-Therapie

Krankheiten, wie Ebola und das Marburg Virus, werden durch einen speziellen Virentyp ausgelöst – dem Filovirus. Dieser Virus ist ein fadenförmiger umhüllter Einzelstrang aus RNA. Erkrankungen mit Filoviren führen zu hämorrhagischen Fieber und sind durch eine hohe Mortalitätsrate gekennzeichnet. Diese ist auch durch fehlende Therapiemöglichkeiten der Erkrankungen begründet. Ebola ist eine Erkrankung der armen Bevölkerungsschichten in Afrika. Hier liegt die Todesrate durch den Virus bei 42-90 %. (68) Durch die zunehmende Globalisierung und Reisemöglichkeiten ist Ebola heute ein Problem, welches die gesamte Weltbevölkerung betrifft.

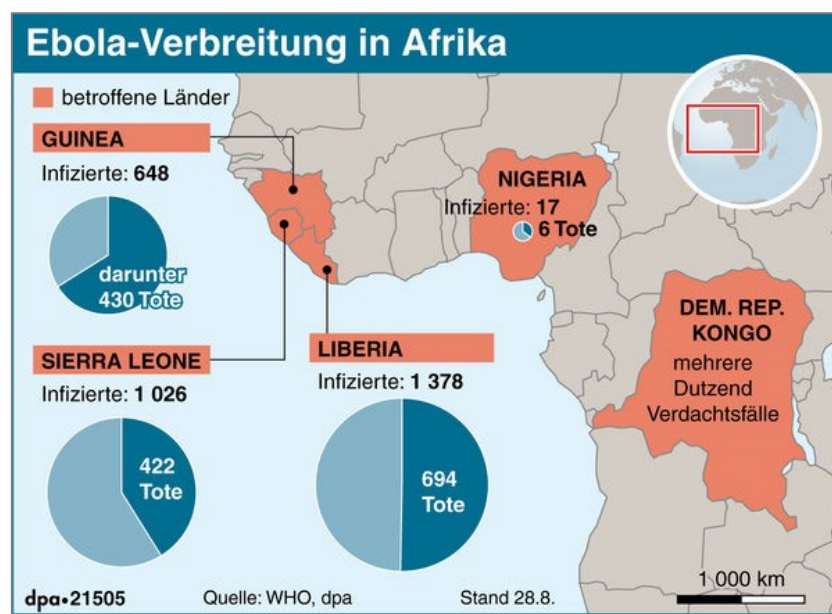


Abbildung 6: Ebola-Verbreitung in Afrika 2014 (WHO) (69)

Es wird inzwischen sehr stark nach neuen Therapiemöglichkeiten gesucht und dabei auch auf bereits bekannte Wirkstoffe zurückgegriffen. (68)

Laut WHO haben sich 2014 3.069 Personen mit Ebola infiziert und jeder zweite Erkrankte verstarb an den Folgen des Virus (1.552 Personen). Im August 2014 wurde der Notfallplan

für Ebola der WHO präsentiert. Diesem zufolge könnte die Ebolaepidemie in Westafrika noch weitere neun Monate andauern. Daher liegt heute der Fokus vermehrt auf die Suche einer erfolgreichen Therapie sowie Schutzimpfung gegen die Erkrankung. (69)

Filoviren dringen über sehr komplexe und unterschiedliche Wege in die Zelle ein. Bei der Suche nach Wirkstoffen, welche diese Wege hemmen können, ist man auf die Wirkstoffe Amiodaron, Dronedaron und Verapamil aufmerksam geworden. (68)

Amiodaron hat sich in Zellkulturen als ein erfolgreicher Hemmer des Viruseintritts in die Zelle erwiesen. Diese Wirkung von Amiodaron ist schon bei der Dosierung, welche üblich bei der antiarrhythmischen Therapie eingesetzt wird, festzustellen. Der Plasmaspiegel von 1,5-2,5 µg/ml führt zur Hemmung einiger Ebolasubtypen, wie beispielsweise Zaire, Reston sowie Forest und außerdem zur Hemmung des Marburg Virus. Der genaue Mechanismus dieser Inhibition ist allerdings noch nicht geklärt. (68)

Die Virusreplikation von Ebola findet in Monocyten, Makrophagen sowie dendritischen Zellen statt, während die Amplifikation in Endothelzellen und anderen Geweben erfolgt. Mit Ausnahme der Lymphocyten greifen Filoviren ein breites Spektrum an Zellen im menschlichen Körper an, dadurch ist es schwierig eine gezielte Therapie zu entwickeln. (68)

Das Filovirus interagiert über viele Faktoren mit seiner Zielzelle, wie beispielsweise dem Folatrezeptor. Eine große Rolle dabei spielen Heterotrimere des viralen Glykoprotein mit den Untereinheiten Glykoprotein 1 (GP1) und Glykoprotein zwei (GP2). Nach der Andockung des Virus an die Zielstrukturen, wird es durch Makropinozytose in die Zelle aufgenommen. Die Andockung des Virus durch Glykoproteine wird durch Amiodaron gehemmt. Diese Wirkung wurde in unterschiedlichen Zellmodellen festgestellt. (68) Bei Zellmodellen wurden 99 Prozent der Viren durch Amiodaron blockiert. Die Viren konnten in der Zelle keine Infektion mehr auslösen. Amiodaron wirkt hier besonders gut auf Endothelzellen, aber auch bei Haut-, Bindegewebe- und Leberzellen wurden Hemmraten von 60-90 % erreicht. Es wird nun überlegt das Präparat off-label zur Bekämpfung von Ebola einzusetzen, da hier der Nutzen die Risiken der Therapie übersteigen würde. Auch der Wirkstoff Clomifen wird getestet, da es auch hier Hinweise auf eine hemmende Wirkung auf das Ebolavirus gibt. (70)

3 DATENERFASSUNG

3.1 Eingesetzte Programme und Methoden

Da Amiodaron mit vielen Medikamenten über verschiedenste Wirkungswege Interaktionen zeigt, wurde die Medikation von zwanzig zufällig ausgewählten Patienten, welche Amiodaron einnahmen, untersucht. Alle Patienten wurden stationär aufgenommen und im Krankenhaus Hietzing behandelt. Die Interaktionen wurden mit den Programmen MediQ®, Medis®, Uptodate® und Clinical Pharmacology® gesucht und ihre Relevanz mit wissenschaftlichen Berichten beurteilt und eingestuft.

Bei der Klassifikation von Interaktionen durch Arzneistoffe gibt es Schemata zur Einteilung der Interaktionstypen, welche eine Hilfe bieten um abzuschätzen, ob Nebenwirkungen in Verbindung mit der Pharmakotherapie stehen. (4) Die Tabelle sechs zeigt die unterschiedlichen Nebenwirkungsklassen bzw. Interaktionstypen von Arzneistoffen.

Tabelle 6: Typen der Arzneistoffinteraktionen (4)

Typ A	Dosisabhängig, gewöhnlich, vermeidbar, geringe Sterblichkeitsrate, aufgrund des Wirkungsmechanismus des Wirkstoffes
Typ B	Unabhängig des Wirkmechanismus des Wirkstoffes, immunologische Reaktion, ungewöhnlich, gefährlicher wie Typ A
Typ C	Durch Langzeittherapie und Kumulation
Typ D	Einige Zeit nach Einnahme, dosisabhängig und gewöhnlich
Typ E	Nach Absetzen eines Medikaments, ungewöhnlich
Typ F	Dosisabhängig, gewöhnlich, durch Medikament-Wechselwirkungen

Die Interaktionen der Patienten wurden aufgrund ihres Risikogrades, eine unerwünschte Wechselwirkung beim Patienten auszulösen, charakterisiert. Der Schweregrad der Interaktion wurde mit Hilfe der oben genannten Datenbanken analysiert. Um eine Vergleichbarkeit der Datenbanken zu schaffen wurde ein Punktesystem entwickelt, da es für gleiche Wirkstoffe teilweise sehr unterschiedliche Bewertungen gibt. Dies wird an dem Beispiel Furosemid in Tabelle sieben dargestellt.

Tabelle 7: Beispiel für unterschiedliche Ergebnisse bei einem Arzneistoff (71) (53) (48)

Wirkstoff	MediQ®	Uptodate®	Clinical Pharmacology®
Furosemid	Durchschnittliche Interaktion	<i>Kein Risiko</i>	Stufe 2: Major

Beurteilungen der verschiedenen Interaktionsprogramme:

Tabelle 8: Beurteilungskriterien UpToDate® (53)

A	Kein Interaktion bekannt	Laut Daten keine Interaktion bekannt
B	Kein Therapiewechsel	Eventuelle Interaktion aber keine oder zu wenig Evidenz
C	Monitoring erwünscht	Interaktion klinisch signifikant, der Nutzen übersteigt allerdings Risiken, Monitoring durchführen
D	Therapieänderung vornehmen	Monitoring, Dosisanpassung, genaue Analyse des Nutzens für Patienten
X	Kombination vermeiden	Kontraindizierte Kombinationen, die Risiken übersteigen die Benefits

Tabelle 9: Beurteilungskriterien Clinical Pharmacology® (48)

Level 1	Severe	Diese Kombination ist kontraindiziert
Level 2	Major	Diese Kombination ist bei manchen Patienten kontraindiziert. Monitoring nötig.
Level 3	Moderate	Unerwünschte Effekte können auftreten, Monitoring erwünscht
Level 4	Minor	Keine Wechselwirkungen bekannt, Monitoring nicht nötig

Tabelle 10: Beurteilungskriterien MediQ® (71)

Rot	Hohe Interaktion
Orange	Durchschnittliche Interaktion
Gelb	Niedrige Interaktion
Weiß	Keine Interaktion

Tabelle 11: Punktesystem Punktevergabe je nach Kriterium (48) (71) (53)

Uptodate	Clinical Pharmacology®	MediQ®	Punkteverteilung Je erfülltem Kriterium
X	Level 1	Hoch	3
D	Level 2	Durchschnittlich	2
C/D	Level 3	Niedrig	1
A	Level 4	Keine	0

Die Punkte werden aufgrund von Zuordnung entsprechend der Interaktionsstärke vergeben. Die Summe der Punkte ergibt die Interaktionsstärke. Die Punkte werden folgend ausgewertet:

Tabelle 12: Interaktionsstärken und Punktezuordnung

Interaktionsstärke	Punktezahl
Starke Interaktion (Stufe 1)	9-7 Punkte
Mittlere Interaktion (Stufe 2)	6-4 Punkte
Schwache Interaktion (Stufe 3)	3-1 Punkte
Keine Interaktion (Stufe 4)	0 Punkte

3.2 Patientenkollektiv – Eigenschaften

Die Patienten wurden auf den internen Abteilungen des Krankenhauses Hietzing mit Neurologischen Zentrum Rosenhügel aufgenommen und behandelt.

Die Patienten der vorgenommenen Analyse sind vor allem geriatrische Patienten. Geriatrische Patienten eignen sich gut als Forschungskollektiv von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, da aufgrund von Multimorbidität und chronischen Erkrankungen, die Anzahl der Medikamente im Alter stark steigt. Dadurch kommt es vermehrt zu Polypharmazie und vielen Wechselwirkungen.

Im Durchschnitt nehmen geriatrische Patienten bis zu sechs verschriebene und bis zu drei nicht verschriebene Medikamente ein. (4)

Zum Schutz der Privatsphäre der Patienten und um Rückschlüsse auf hausinterne Präparatlisten zu vermeiden, wurden bei allen Fallbetrachtungen die Daten der Patienten anonymisiert behandelt und in der Schilderung verfremdet. Auch Angaben zum Hersteller der Präparate wurden willkürlich gewählt. Jeder Patient ist individuell zu betrachten, im Hinblick auf Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Daher lassen die Einzelfallschilderungen der Arbeit nur bedingt Rückschlüsse auf Gesetzmäßigkeiten zu.

3.2.1 Alter der Patienten

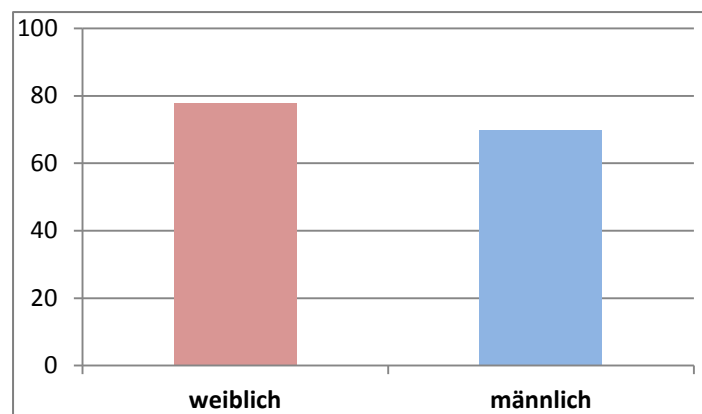


Abbildung 7: Durchschnittliches Alter der Patienten

Das Durchschnittliche Alter der Patienten liegt bei Frauen bei 77,9 Jahren und bei Männern bei 69,9 Jahren. Es wurde aus dem Jahr der stationären Aufnahme und dem Geburtsjahr errechnet. Auf der x-Achse wurde das Geschlecht der Patienten, und auf der y-Achse das Alter in Jahren angegeben. Das wird in Abbildung sieben dargestellt.

3.2.2 Anteil Männer/Frauen

Bei der statistischen Auswertung ist es wichtig, dass die Anzahl der Männer und Frauen ausgeglichen ist, da es geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Im Patientenkollektiv gibt es 11 Frauen und 9 Männer. Die Anteile wurden in Abbildung acht als Kreisdiagramm dargestellt.

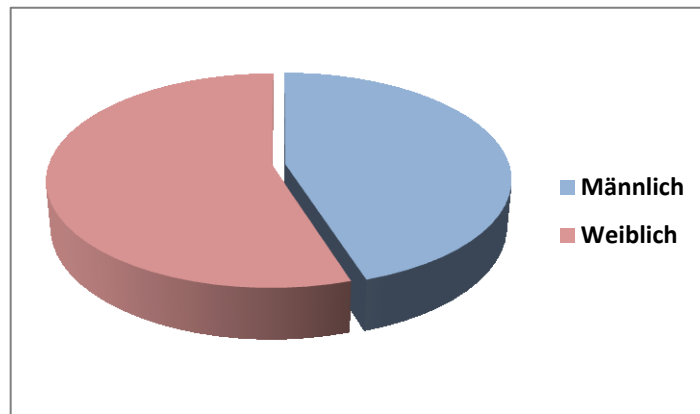


Abbildung 8: Anteil Männer und Frauen

3.2.3 Anzahl der eingenommenen Medikamente

Frauen des Patientenkollektivs nehmen mit durchschnittlich 16,7 Medikamenten, rund zwei Medikamente mehr als Männer, ein. Auf der x-Achse wurde das Geschlecht der Patienten und auf der y-Achse die Anzahl der eingenommenen Medikamente aufgetragen. Diese Korrelation wurde in Abbildung neun dargestellt.

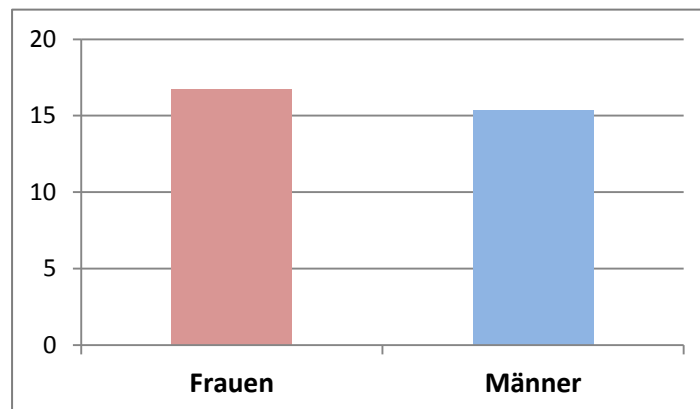


Abbildung 9: Durchschnittliche Anzahl der verschriebenen Medikamente

Diese geringe Streuung des Alters, des Geschlechts und der Anzahl der eingenommenen Medikamente, sind gute Ausgangspunkte um ein aussagekräftiges Patientenkollektiv zu erhalten.

3.2.4 Indikationen und Dosis Amiodaron im Patientenkollektiv

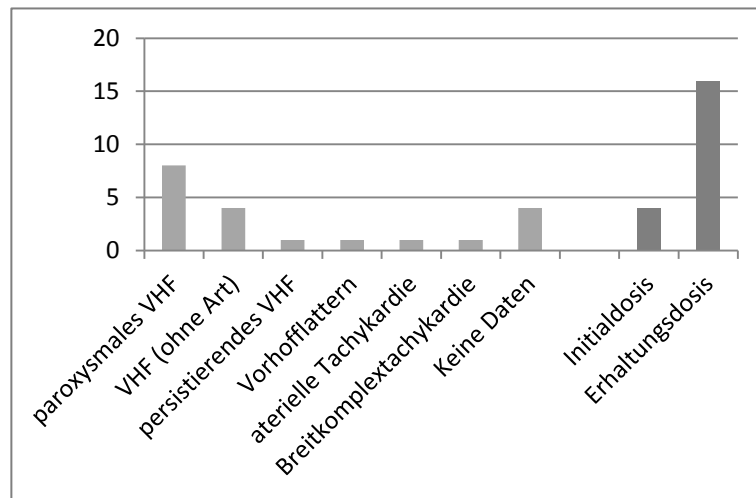


Abbildung 10: Indikationen und Dosis von Amiodaron

Die häufigste Indikation war paroxysmales Vorhofflimmern und Vorhofflimmern ohne genauere Zuordnung der Art. Bei vier Patienten war die Indikation laut Akte nicht ersichtlich. Vier Patienten erhielten die Initialdosis, befanden sich also am Beginn der Therapie und 16 Patienten erhielten bereits die Erhaltungsdosis. Die Erhaltungsdosis war bei fast allen Patienten eine Einzeldosis von 200 mg Amiodaron am Morgen, nur ein Patient erhielt 100 mg als Erhaltungsdosis. Bei der Initialdosis wurden allen vier Patienten 600 mg in drei Einzeldosen zu je 200 mg Amiodaron verabreicht. Alle Patienten des Kollektivs erhielten eine orale Langzeittherapie mit Amiodaron. Eine intravenöse Verabreichung des Stoffes wurde nicht erfasst. Die Abbildung zehn zeigt die Indikationen von Amiodaron auf der x-Achse und die Anzahl der Patienten, welche Amiodaron in dieser Indikation erhielten, auf der y-Achse.

4 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

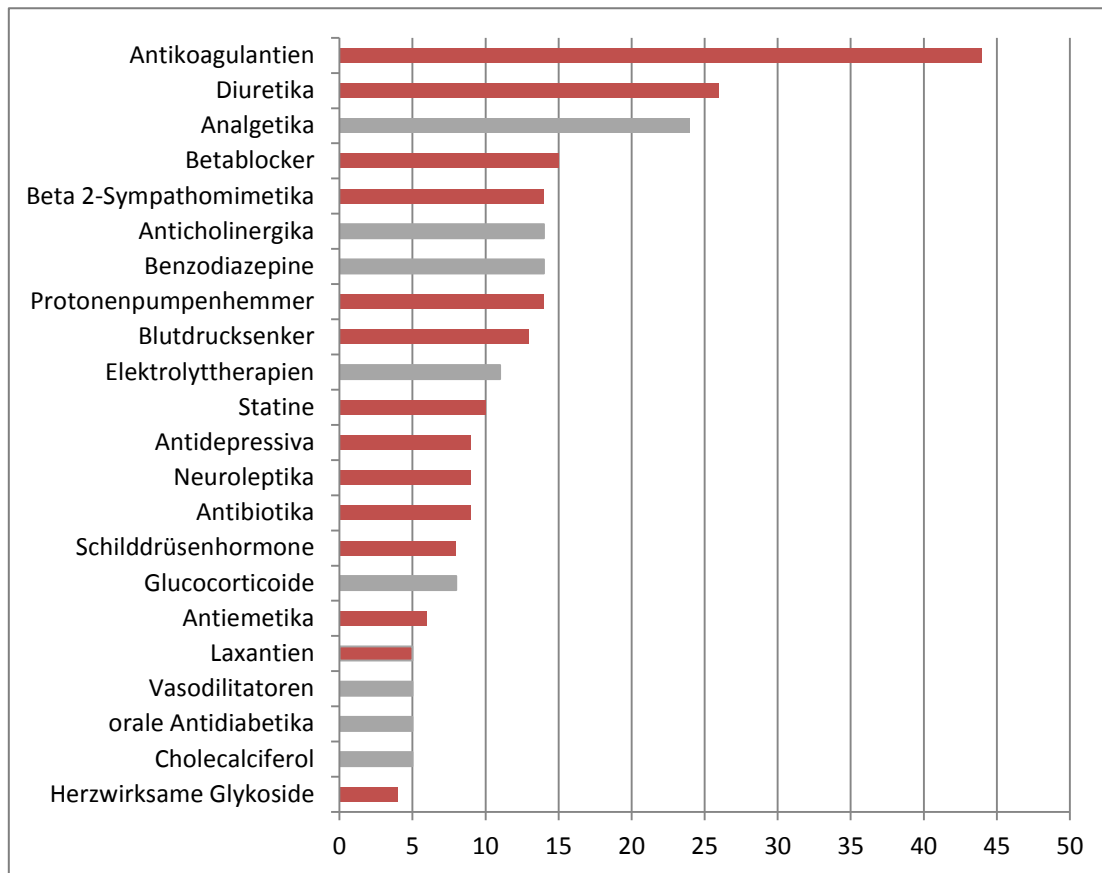


Abbildung 11: Eingenommene Wirkstoffklassen im Patientenkollektiv

Die Gesamtheit aller Wirkstoffe die vom Patientenkollektiv, in Kombination mit Amiodaron eingenommen wurde, wurde erfasst und nach der Häufigkeit der Einnahme der einzelnen Arzneistoffgruppen sortiert. Die problematischen Wirkstoffgruppen wurden rot hervorgehoben. Es ist deutlich, dass gerade problematische Wirkstoffe, welche zu Wechselwirkungen mit Amiodaron führen können, auch häufig mit Amiodaron kombiniert werden. Das Patientenkollektiv nahm 111 unterschiedliche Wirkstoffe ein und viele davon wurden als problematisch beurteilt. Allerdings sind Kombinationen z. B. mit Antikoagulantien nicht vermeidbar bei der Behandlung einer Herzerkrankung, und hier sollte der Fokus auf striktes Monitoring der Therapie gelegt werden. (siehe auch 5.1 Checkliste Amiodarontherapie) Abbildung elf zeigt die Wirkstoffklassen, nach ihrer Häufigkeit im Patientenkollektiv. Auf der x-Achse ist die Anzahl der Wirkstoffe, der verschiedenen Wirkstoffklassen, welche im Patientenkollektiv eingesetzt wurden, abzulesen.

4.1 Wechselwirkungen durch CYP-Inhibition und P-Glykoprotein

Die Wechselwirkungen von Amiodaron mit Cytochrom-Klassen wurden mit den Programmen kardiolab®, Uptodate® und supercyp® der Charité Berlin durchgeführt und abgeglichen. Die Zeichenerklärung wurde von kardiolab® übernommen, da diese detaillierter ist. Die Wechselwirkung mit P-Glykoprotein wurde von kardiolab® verwendet, da supercyp® auf diese nicht eingeht. Im Patientenkollektiv wurden 65 Wirkstoffe gefunden, die über Cytochrom P450 metabolisiert werden und dadurch mit anderen Arzneistoffen interagieren können. Die Tabelle 13 stellt eine Gesamtheit der gefundenen Interaktionen in den drei Programmen dar. Amiodaron wurde aufgrund seiner inhibierenden Wirkung zusätzlich hervorgehoben. Die Interaktionsbewertungen wurden aufgrund der vorliegenden und bekannten Patientendaten durchgeführt. Die Interaktionsbestimmung wurde anhand der Hauptwirkstoffe der verabreichten Präparate durchgeführt. Interaktionswege mit Amiodaron wurden fett hervorgehoben.

Zeichenerklärung der Tabelle

S: Substrat, **SS** = Substrat Hauptabbauweg, **s** = Substrat Nebenabbauweg

s! SS!: Substratabbauweg erzeugt aktive Metaboliten

ee-/e-: starke / schwache Enzymhemmung

EE+: Enzyminduktion

Wirkstoffe deren Hauptabbauwege (S) durch Amiodaron gehemmt wird, z. B. Carvedilol, Bromazepam und viele andere, können erhöhte Plasmakonzentrationen bei Patienten hervorrufen und dadurch das Auftreten von Nebenwirkungen verstärken. Je nach Wirkstoffklasse ist die Problematik unterschiedlich zu beurteilen. Das hängt vom Schweregrad der Nebenwirkungen ab. Problematische Wirkstoffgruppen werden noch im Speziellen bearbeitet.

Tabelle 13: CYP-Interaktionen der eingenommenen Wirkstoffe (63) (64) (53)

	1A1	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	3A7	P-Glykoprotein
Acetylsalicylsäure				s	s	EE+					
Alprazolam						s		SS	SS	SS	
Amiodaron	S	s, ee-	e-	SS, ee-	SS, ee-	S, e-	s, ee-	SS, ee-	SS, ee-	SS, ee-	ee-
Amitriptylin		s, e-	s	s, e-	s, e-	SS, e-	SS!, e-	s!	s!	s!	SS, ee-
Amlodipin	e-	ee-	e-	e-	e-		e-	SS, e-	SS	SS	
Atorvastatin				e-				SS, ee-	SS	SS	SS, ee-
Beclometason									EE+		
Bisoprolol							s	SS			
Bromazepam		S				S		SS			
Candesartan					S, e-						
Carvedilol		s		S	SS		SS!	s			ee-
Cholecalciferol	e-		e-	e-	e-	e-	e-				
Ciprofloxacin		ee-					e-	e-			SS
Citalopram		e-	e-			SS, e-	s, e-	SS			
Clarithromycin		e-		e-	e-			SS, ee-, E+	SS	SS	ee-
Clopidogrel		s!	SS!, ee-	e-	S, e-	s!, e-		SS!	SS!		
Dabigatran											S
Diazepam		s, e-	s	s	S, e-	SS, e-	s	SS, e-	SS	SS	
Diclofenac	s	s, ee-	s	s, e-	SS, e-	s	s	s, ee-	s	s	
Digitoxin								SS			SS
Dihydrocodein							SS!	s			
Domperidon		s	s	s			s	s	s	s	SS
Duloxetine		s					s, ee-				

Tabelle 13: Fortsetzung

	1A1	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	3A7	P-Glykoprotein
Enalapril								SS			
Eplerenon								SS	SS	SS	
Escitalopram						SS	s, e-	SS			
Esomeprazol						SS, ee-		s			
Fluticason								SS	SS	SS	
Formoterol				s	s	s	s				
Gliclazid				s	s	SS					
Hydromorphon					s		s	s			
Hydroxyzin							e-				ee-
Insulin		E+									
Isosorbidmononitrat								SS			
Lansoprazol	E+	E+		s, e-	s, e-, E+	SS, ee-	e-	SS, e-, E+	SS, E+	SS, E+	SS, ee-
L-Dopa							S				SS
Levocetirizin								SS	SS	SS	
Levothyroxin	s	s						s			ee-
Memantin			e-			e-	e-				
Metamizol			EE+					EE+			
Metformin								e-			
Metoclopramid		s					s, e-				
Nebivolol							SS				
Ondansetron		s, e-			S		s, e-	SS, E+	SS	SS	SS
Orphenadrin		s, e-	s, e-	e-	e-	e-	s, e-	s, e-			

Tabelle 13: Fortsetzung

	1A1	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	3A7	P-Glykoprotein
<i>Pantoprazol</i>		s, E+		ee-	ee-	SS, e-		s, E+			ee-
<i>Paracetamol</i>	s	s		s	s		S, E+	s, e-, E+	s, E+		
<i>Phenprocoumon</i>				SS	SS			SS			
<i>Prednisolon</i>								SS, e-, E+	SS, e-, E+		SS
<i>Pyridoxol</i>	E+										
<i>Quetiapin</i>						s	s, e-	SS	SS	SS	SS
<i>Rivastigmin</i>							e-	e-			
<i>Rosuvastatin</i>					s, e-			s, e-	e-		
<i>Salmeterol</i>				e-				SS	SS	SS	
<i>Simvastatin</i>				s, e-	e-	e-	s, e-	SS, e-	SS	SS	ee-
<i>Spironolacton</i>				e-				E+	E+		ee-
<i>Tamsulosin</i>							SS	SS			
<i>Theophyllin</i>	s, e-	SS,e-		s	s		s	SS			
<i>Tiotropiumbromid</i>							s	s			
<i>Torasemid</i>				s	SS	e-					
<i>Tramadol</i>			SS				sl, e-	s, e-			
<i>Trazodon</i>							s, ee-	SS, e-	SS, e-	SS, e-	EE+
<i>Temazepam</i>			s	s	s	s		s			
<i>Triazolam</i>				e-	e-			SS	SS	SS	
<i>Trimethoprim</i>				SS, e-	SS, e-			SS			
<i>Valsartan</i>					s, e-						

4.2 Wechselwirkungen im Hinblick auf das kardiale System

4.2.1 QT-verlängernde Wirkstoffe

Tabelle 14: Interaktionsstärke QT-verlängernder Wirkstoffe

QT-VERLÄNGERENDE WIRKSTOFFE	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Hohe Interaktion	Level 2: Major (1-4)	X (1-5)
Gesamtbewertung: 8 Punkte	3	2	3
Starke Interaktion (Stufe 1 von 4)			

Die Kombination von verschiedenen Wirkstoffen, welche eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren, kann zum Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen führen und ist daher kontraindiziert. (72) Vor allem die Entstehung einer Torsade de pointes Arrhythmie steht im direkten Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls.

Die höchsten Interaktionsstufen von Amiodaron wurden bei Arzneimittel, welche das QT-Intervall verlängern, festgestellt. Trotz der strengen Kontraindikation solcher Kombinationen wurde in einem Patientenkollektiv von 20 Patienten bei jedem Patienten eine Kombination von mindestens zwei QT-verlängernden Wirkstoffen festgestellt. Der durchschnittliche Patient nahm 3,75 Wirkstoffe, welche zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, gleichzeitig ein. Insgesamt wurden 76 Wechselwirkungen von QT-verlängernden Medikamenten gefunden.

Bei einigen Wirkstoffen, die zu einer QT-Verlängerung führen, wurde auch der Metabolismus dieser Wirkstoffe durch Amiodaron gehemmt. Dies kann das Risiko eine Arrhythmie zu entwickeln noch zusätzlich erhöhen. (siehe 4.1 Wechselwirkungen durch CYP-Inhibition)

Im Programm crediblemeds.org® werden 171 Wirkstoffe gelistet, welche zu einer QT-Verlängerung führen können und somit nicht kombiniert werden dürfen. Die Abbildung zwölf zeigt diese Wirkstoffe nach Arzneimittelklassen und ihren prozentuellen Anteil bezogen auf die Gesamtheit von QT-verlängernden Wirkstoffen.

Abbildung dreizehn zeigt die Anzahl der Wirkstoffe in den einzelnen Klassen und hebt die problematischen Wirkstoffklassen hervor. Werden diese Wirkstoffklassen eingesetzt, sollte eine genaue Nutzen-Risiko-Analyse für den Patienten durchgeführt werden.

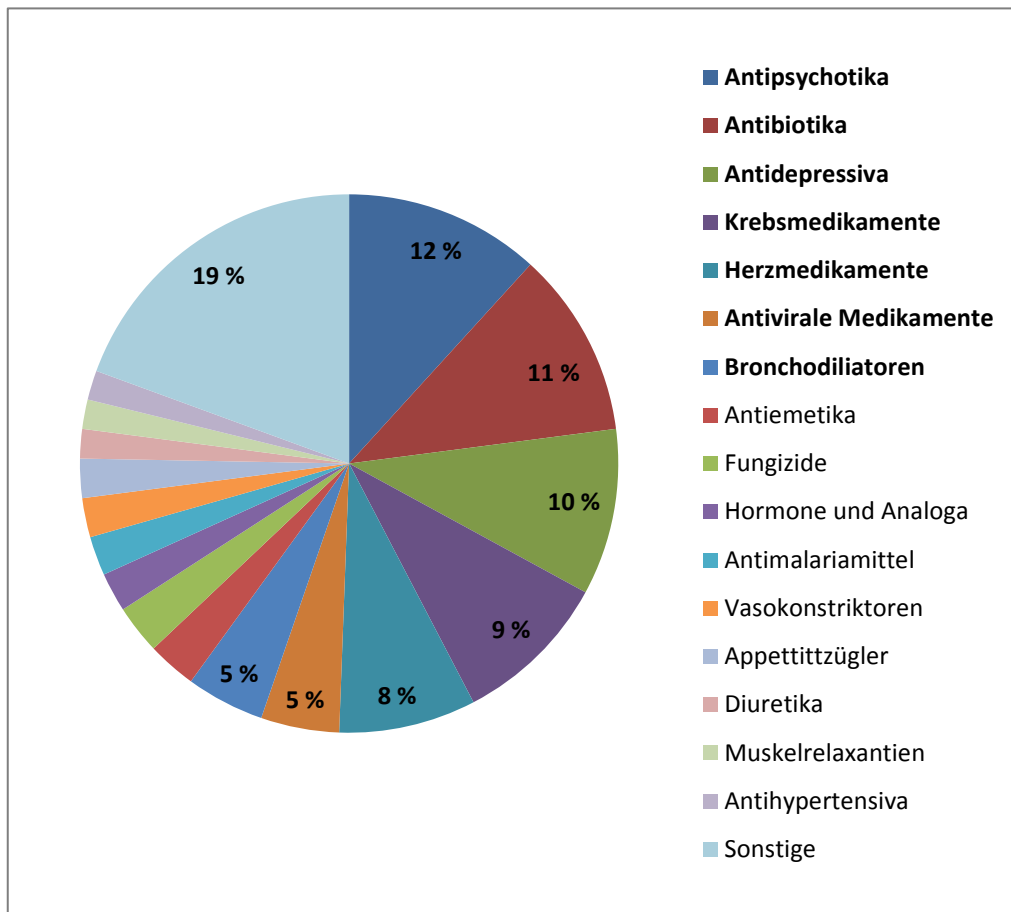


Abbildung 12: QT-verlängernde Wirkstoffklassen (73)

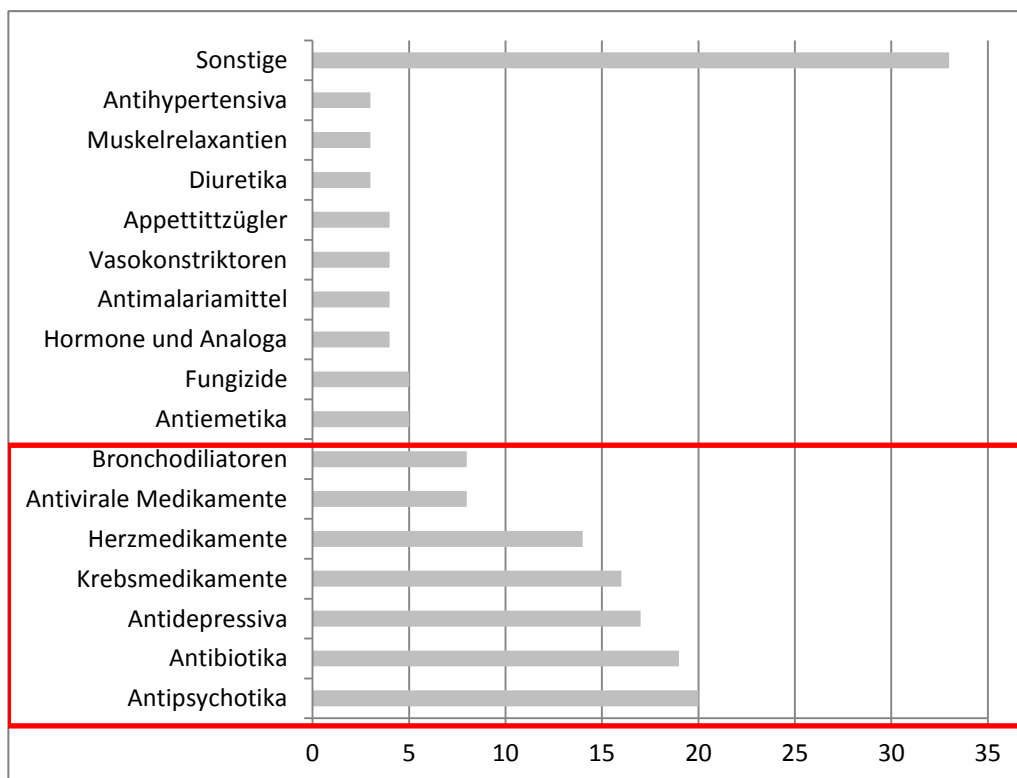


Abbildung 13: Problematische Wirkstoffklassen QT-Verlängerung (73)

Beispiele für Wirkstoffe der problematischen Wirkstoffklassen sind z. B. (73):

Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol, Moxifloxacin, Azithromycin
Antidepressiva	Amitryptilin, Citalopram, Clomipramin, Trazodon, Sertralin, Mirtazapin
Krebsmedikamente	Tamoxifen, Bosutinib, Dabrafenib, Dasatinib, Eribulin
Herzmedikamente	Amiodaron, Dofetilid, Flecainid, Ibutilid, Quinidin
Antivirale Medikamente	Amantadin, Atazanavir, Foscarnet, Ritonavir, Saquinavir
Bronchodilatoren	Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin
Antiemetika	Domperidon, Dolasetron, Granisetron, Ondansetron
Fungizide	Itraconazol, Fluconazol, Ketoconazol
Hormone und Analoga	Oxytocin, Mifepriston, Toremifen
Antimalariamittel	Chloroquin, Halofantrin, Dihydroartemisinin+Piperaquine
Vasokonstriktoren	Adrenalin
Appetitzügler	Fenfluramin, Phentermin, Sibutramin
Diuretika	Furosemid, Hydrochlorthiazid, Indapamid
Muskelrelaxantien	Solifenacin, Tizanidin
Antihypertensiva	Moexipril/HCTZ, Nicardipin
Sonstige	Astemizol, Methadon, Felbamat, Tacrolimus, Galantamin

Vor jeder neuen Verschreibung, sollte der Arzt sich versichern, dass es zu keiner Kombination von QT-verlängerten Arzneimitteln kommt. Vorsicht ist besonders bei älteren Patienten geboten, da diese oft an einer verringerten Nierenfunktion leiden und somit auch bereits niedrig dosierte Wirkstoffe, die vorwiegend über die Niere ausgeschieden werden, zu Problemen führen können.

Die Hauptproblematik der QT-Verlängerung ist die Entwicklung einer Torsade de points Arrhythmie, welche leicht in Kammerflimmern und –flattern übergehen kann. Dies kann zum Tod des Patienten führen. (72)

Torsade de points wurde 1966 das erste Mal durch Francois Dessertenne beschrieben und bezeichnen eine spezielle Form der ventrikulären Tachykardie. Ihr Name leitet sich von Ihrem charakteristischen Aussehen ab. (72) Die Abbildung 14 zeigt das Long-QT-Syndrom und die Auswirkungen auf das Aktionspotential unter Beteiligung der verschiedenen Ionenkanäle. Die Abbildung 15 zeigt die QT-Verlängerung und die daraus resultierenden Torsaden, welche in ein Kammerflimmern übergehen.

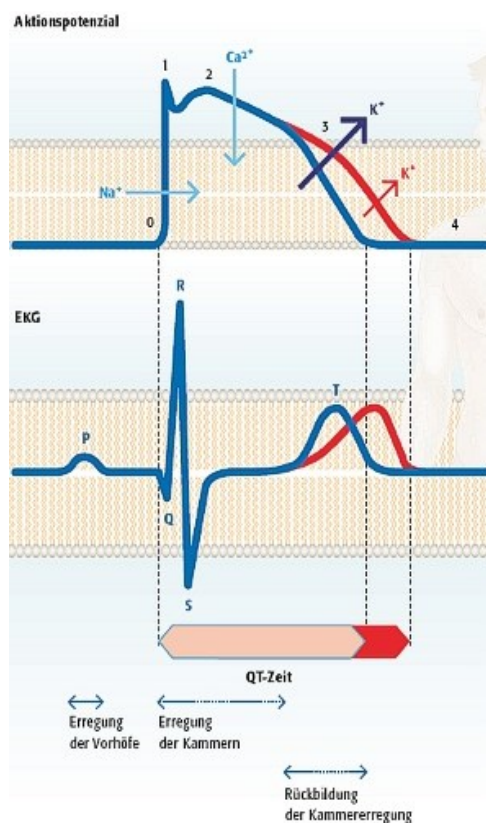


Abbildung 14: Long-QT-Syndrom (89)

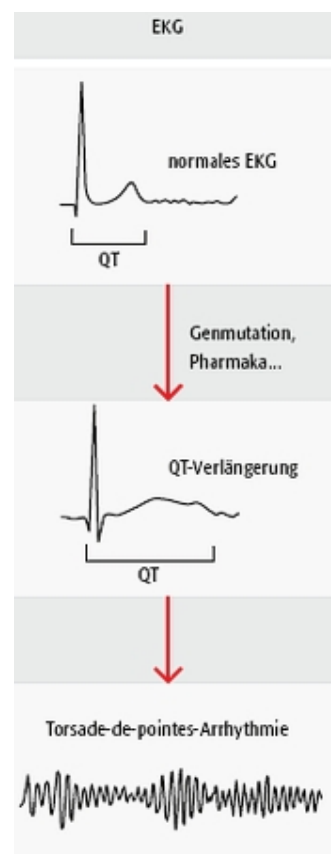


Abbildung 15: EKG Torsaden Entstehung (89)

Trotz der Verlängerung des QT-Intervalls führt Amiodaron nur in <1 % der Fälle zu einer Torsade de points Arrhythmie. (65) Allerdings ist trotz dieses relativ geringen Risikos im Vergleich zu Antiarrhythmika der Klasse I, bei Kombination mit anderen QT-verlängernden Medikamenten Vorsicht geboten.

Es gab zahlreiche problematische Wirkstoffe, welche im Patientenkollektiv gefunden wurden und mit Amiodaron kombiniert vorlagen. Bei einzelnen Patienten lagen Kombinationen von bis zu sieben QT-verlängernden Wirkstoffen (inklusive Amiodaron selbst) vor. Die Wirkstoffe werden in die Risikoklassen 1 bis 4 eingeteilt. Die Einteilung wurde von der Website crediblemeds.org® übernommen und gibt die Wahrscheinlichkeit einer QT-Verlängerung durch das Medikament an.

Tabelle 15: Risikoklassen des Long QT-Syndroms (73)

1	Bekanntes Risiko	Aufgrund der Studienlage, ergibt sich die klare Schlussfolgerung, dass diese Wirkstoffe zu einer QT-Verlängerung führen, und ein Risiko aufweisen eine TdP Arrhythmie zu entwickeln, wenn sie laut ihrer Indikation eingesetzt werden.
2	Mögliches Risiko	Aufgrund der Studienlage, ergibt sich die klare Schlussfolgerung, dass diese Wirkstoffe eine QT-Verlängerung auslösen KÖNNEN, aber es gibt nur unzureichende Evidenz, dass diese Wirkstoffe, wenn sie laut ihrer Indikation verwendet werden, zu einer TdP Arrhythmie führen.
3	Bedingtes Risiko	Aufgrund der Studienlage ergibt sich die klare Schlussfolgerung, dass diese Wirkstoffe das QT-Intervall verlängern, und unter bestimmten Bedingungen die Entwicklung einer TdP Arrhythmie begünstigen können. (z. B. Überdosis oder Interaktion)
4	Risiko für Patienten mit angeborenen Long-QT-Syndrom	Um sicherzugehen, werden alle Wirkstoffe der Risikoklassen 1-3 gelistet. Außerdem alle Wirkstoffe die ein spezielles Risiko für Patienten mit angeborenem long-QT-Syndrom zeigen, zB. Stimulantien des zentralen Nervensystems und adrenerge Wirkstoffe, auch wenn diese normal das QT-Intervall nicht verlängern.

Der Wirkstoff Metoclopramid weist laut seiner Fachinformation auch ein erhöhtes Risiko einer QT-Verlängerung auf, wurde aber auf der Webseite crediblemeds.org® nicht angeführt, und fließt somit nicht in die Statistik ein. Er wurde allerdings in den Patientendaten des Anhangs hervorgehoben, da Metoclopramid in Kombination mit Amiodaron problematisch sein kann.

Tabelle 16: QT-verlängernde Wirkstoffe im Patientenkollektiv (73)

Wirkstoff	Arzneimittelklasse	QT-Risiko nach Risikoklasse
Amiodaron	Antiarrhythmikum	Klasse 1
Moxifloxacin	Antibiotikum	Klasse 1
Citalopram	Antidepressivum	Klasse 1
Clarithromycin	Antibiotikum	Klasse 1
Domperidon	Antiemetikum	Klasse 1
Ondansetron	Antiemetikum	Klasse 1
Escitalopram	Antidepressivum	Klasse 1
Quetiapin	Antipsychotikum	Klasse 2
Ciprofloxacin	Antibiotikum	Klasse 3
Trazodon	Antidepressivum	Klasse 3
Trimethoprim	Antibiotikum	Klasse 3
Furosemid	Diuretikum	Klasse 3
Amitryptilin	Antidepressivum	Klasse 3
Hydrochlorothiazid	Diuretikum	Klasse 3
Pantoprazol	Protonenpumpenhemmer	Klasse 3
Formoterol	Beta-2-Sympathomimetikum	Klasse 4
Salmeterol	Beta-2-Sympathomimetikum	Klasse 4

Die häufigsten Kombinationen gab es mit Wirkstoffen aus der Risikoklasse 3. Diese Risikoklasse ist unter bestimmten Bedingungen, welche auch zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen oder dies begünstigen, als problematisch zu betrachten. Die Abbildung 16 zeigt die Häufigkeit der Wirkstoffe bezogen auf die Risikoklassen. Auf der y-Achse ist die Anzahl der verwendeten QT-verlängernden Wirkstoffe im Patientenkollektiv dargestellt.

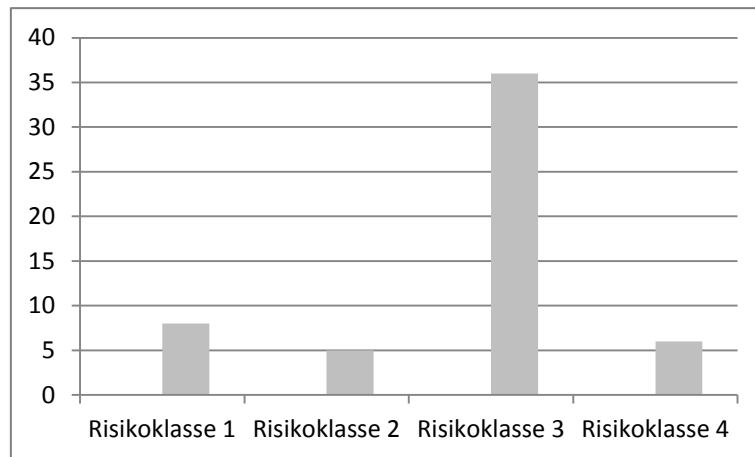


Abbildung 14: Aufteilung der Risikoklassen im Patientenkollektiv

Risikofaktoren, welche eine Rolle spielen bei der Entwicklung von einer QT-Verlängerung bei Patienten, welche Wirkstoffe der Klasse 3 einnehmen sind:

- weibliches Geschlecht (30)
- bestehende EKG-Veränderungen/Herzerkrankungen
- Bradykardie
- Leberschädigungen
- Arzneimittelwechselwirkungen im Abbau (Cytochrom-Inhibition)
- Elektrolytstörungen (Kalium, Calcium) (56) (59)

Im Patientenkollektiv wurden diese Risikofaktoren anhand der Medikation und den Labordaten analysiert. Die meisten der 20 Patienten wiesen einen oder mehrere Risikofaktoren auf. Der Risikofaktor Bradykardie wurde aufgrund der möglichen Wechselwirkungen zwischen den eingenommenen Medikamenten bewertet (z. B. Kombination von Betablockern und Amiodaron). Das Risiko der Elektrolytstörung wurde aufgrund der vorliegenden Laborwerte von Kalium, Calcium, Natrium und Magnesium analysiert. Es wurde vor allem auf die Kalium- und Calciumwerte geachtet und Personen erfasst, deren Werte hier von den Normalwerten abweichen, da diese Elektrolyte im Bezug auf das Herz sehr wichtige Risikofaktoren darstellen.

Bei sechs Patienten kam es zu abweichenden Elektrolytwerten, diese wurden allerdings mit einer Elektrolyttherapie behandelt.

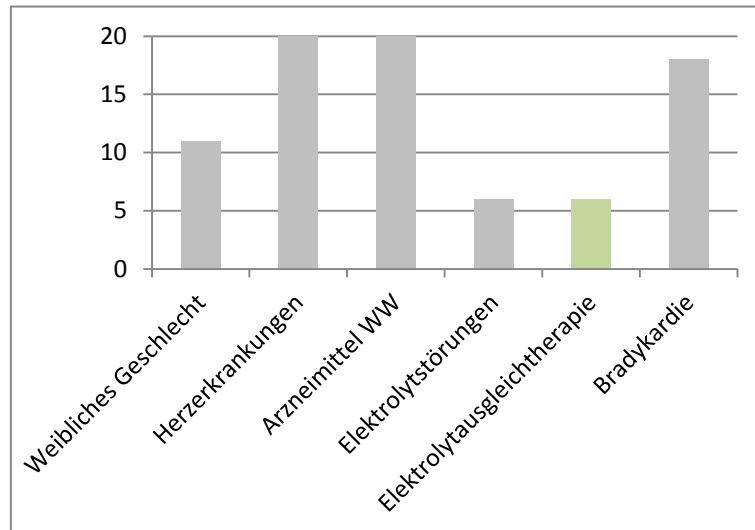


Abbildung 15: Risikofaktoren für long-QT-Syndrom im Patientenkollektiv

Die Abbildung 17 zeigt die Risikofaktoren der Risikoklasse 3 und die Häufigkeit mit der diese im Patientenkollektiv gefunden wurden. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten und auf der x-Achse der entsprechende Risikofaktor aufgetragen.

Das Risiko einer QT-Verlängerung ist dem Nutzen des Medikaments für den Patienten gegenüberzustellen. Innerhalb der einzelnen Wirkstoffklassen gibt es die Möglichkeit auf Wirkstoffe auszuweichen, welche kein Risiko einer QT-Verlängerung aufweisen.

Der Punkt an dem man das Risiko senken kann, ist der Ausgleich und die Überwachung der Elektrolyte und einer möglichen Therapie bei Störungen, dies wurde im Patientenkollektiv gut durchgeführt.

Laut der Fachinformation von Amiodaron muss regelmäßig im Abstand von einem Monat ein Standard-EKG sowie alle drei Monate ein Langzeit-EKG und auch ein Belastungs-EKG gemacht werden. Sollte es zu einer Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % kommen bzw. die PQ-Zeit um mehr als 50 % verlängert sein oder eine QT-Verlängerung von mehr als 500 ms auftreten, muss eine Therapieüberprüfung erfolgen. (59)

4.2.2 Herzwirksame Glykoside

Tabelle 17: Interaktionsstärke Digitoxin

DIGITOXIN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	Level 2: Major (1-4)	D (1-5)
Gesamtbewertung: 6 Punkte	2	2	2
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			

Herzwirksame Glykoside wie Digitoxin und Metildigoxin werden für Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz in Kombination mit Amiodaron angewendet. (61)

Im Patientenkollektiv wurde diese Kombination vier Mal gefunden. Drei Patienten erhielten Digitoxin und ein Patient Metildigoxin. Metildigoxin wird in der Leber zum Teil zu Digoxin demethyliert und zu 60 % über die Niere ausgeschieden. Deshalb können Nierenfunktionseinschränkungen die Elimination von Metildigoxin verringern und es muss auch auf die Wechselwirkungen durch den aktiven Metabolit Digoxin eingegangen werden. (74) Auch Digitoxin wird teilweise zu Digoxin metabolisiert. (75)

Einige Patienten wiesen eine verringerte globuläre Filtrationsrate auf, und bei älteren Patienten kommt es häufig zu Nierenfunktionsstörungen, welche nicht über Laborparameter, wie Kreatinin, eindeutig erkannt werden können.

Es ist hier Vorsicht geboten, da der Kreatininwert auch von der Muskelmasse des Patienten abhängt, die im Alter meist sinkt, und somit Kreatininwerte verfälschen kann. Beim Abbau von Muskeln entsteht Kreatinin aus Muskel-Kreatin und dadurch kann ein erhöhter Wert von Kreatinin vorliegen, obwohl keine Nierenschädigung besteht. Auch nach Operationen kann der Kreatininwert erhöht sein. Es muss deshalb immer auf mehrerer Bestimmungsparameter geachtet werden. (76) Laborparameter, welche bei Nierenfunktionsstörungen verändert vorliegen, sind die globuläre Filtrationsrate (GFR), Serum Kreatinin (Cr), Kreatinin Clearance, Urea und Blut Urea Nitrogen (BUN). Bei Nierenfunktionsstörungen liegt das Serumkreatinin erhöht und die GFR erniedrigt vor. Je nach Stärke der Abweichung dieser Werte von den Normalwerten, wird die Nierenfunktionsstörung in verschiedene Stadien eingeteilt. (76) Die Dosisreduktion für die verringerte Nierenfunktion kann errechnet werden und ist je nach Q0-Wert der Substanz unterschiedlich. Je niedriger der Q0-Wert eines Wirkstoffes ist, desto

stärker wird dieser über die Niere ausgeschieden, und desto eher muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Der Q₀-Wert von Digitoxin ist mit $\geq 0,7$ hoch, allerdings muss wegen des Metabolismus zu dem aktiven Metaboliten Digoxin mit einem Q₀ von nur 0,3 trotzdem auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden. Bei verringerter Nierenfunktion wird empfohlen die Digoxin (Metildigoxin) Dosis um 30-50 % zu verringern. (75) Aber auch die P-Glykoprotein- und Cytochrom-Abbauhemmung von Amiodaron muss miteinbezogen werden und ist sehr variabel.

Man unterscheidet zwei Wege der Interaktion von Amiodaron und Digitoxin: eine pharmakokinetische Interaktion, durch die verminderte Clearance von Digitoxin (Abbauhemmung und Transporthemmung aufgrund von Amiodaron) und eine pharmakodynamische Interaktion, durch die die gegenseitige Verstärkung der Wirkung der beiden Arzneistoffe am Patienten. (48)

Der Transport von Digitoxin (wie auch Digoxin) über das P-Glykoprotein wird von Amiodaron inhibiert. Die Hemmung korreliert mit den Plasmaspiegeln von Amiodaron. Amiodaron ist stark lipophil und diffundiert vom Plasma in die Epithelzellen, wo es das P-Glykoprotein hemmt. Diese Wechselwirkung kann auch noch über ein Monat nach Therapiestart auftreten, daher wird Monitoring über einen längeren Zeitraum empfohlen, um die Dosis anpassen zu können. (61) Da Metildigoxin zu Digoxin verstoffwechselt wird, ist auch hier diese Hemmung der Clearance relevant.

Aufgrund dieser reduzierten Ausscheidung der herzwirksamen Glykoside in Verbindung mit Amiodaron, wird empfohlen die Dosis der Herzglykoside wie Digitoxin und Digoxin (Metildigoxin) um 30-50 % zu reduzieren. (53)

Außerdem kann es zur Verdrängung von Digitoxin aus der Plasmaproteinbindung kommen, dadurch steigt der freie Anteil des Wirkstoffes und die Wirkung wird verstärkt. Dies ist gerade bei der geringen therapeutischen Breite von Digitoxin sehr problematisch. (71) Weiters wird Digitoxin auch über CYP3A4 verstoffwechselt und dieser Metabolismus wird durch Amiodaron unterbunden, was zu erhöhten Plasmaspiegeln führen kann. (71)

Laut einer Studie kam es unter Amiodarontherapie zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Digoxin-Plasmakonzentration um 104 %. (77) Diese Plasmaspiegelerhöhung ist sehr kritisch zu betrachten, da schon ein 25 %iger Anstieg der Digoxinkonzentration zu toxischen Nebenwirkungen führen kann. (60) Die Digoxin-Dosis sollte um die Hälfte reduziert werden wenn ein Patient auch Amiodaron einnimmt. Der Wirkstoff Dronedaron, welcher auch oft an

Stelle von Amiodaron eingesetzt wurde, hemmt das P-Glykoprotein noch effektiver und führt zu 2,5mal so hohen Spiegeln an Digoxin. (60)

Bei der Gabe von Amiodaron kommt es auch zu einer signifikanten Abnahme der Digoxin-Clearance um 26 % (Prozentsatz variabel je nach Bioverfügbarkeit von Amiodaron bei verschiedenen Patienten). Die Eliminationshalbwertszeit von Digoxin wird von 34 auf 40 Stunden erhöht. Die Erhöhung der Digoxinspiegel steht nicht nur im Zusammenhang mit der Höhe der verabreichten Amiodarondosis sondern auch mit der veränderten Schilddrüsenfunktion durch Amiodaron. (78) Die Kombination der zwei Wirkstoffe erfordert strenges Monitoring und der Patient ist auf typische Nebenwirkungen der herzwirksamen Glykoside aufmerksam zu machen, um diese dem Arzt nach Auftreten mitteilen zu können und verstärkt darauf zu achten. Es ist wichtig den Patienten echokardiographisch zu überwachen, um pharmakodynamische Veränderungen wie Verlangsamung der AV-Überleitungszeit und Bradykardie schnellstmöglich zu identifizieren und die Dosis der Therapie anzupassen. (71) Da es oft keine Alternative zu dieser Therapiekombination gibt, liegt hier der Fokus am strikten Monitoring des Patienten.

4.2.3 Betablocker

Tabelle 18: Interaktionsstärken Bisoprolol, Nebivolol, Carvedilol

BISOPROLOL	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	Level 2: Major (1-4)	C (1-5)
Gesamtbewertung: 5 Punkte	2	2	1
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			
NEBIVOLOL	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	Level 2: Major (1-4)	C (1-5)
Gesamtbewertung: 5 Punkte	2	2	1
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			
CARVEDILOL	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	-	Level 2: Major (1-4)	C (1-5)
Gesamtbewertung: 3 Punkte	-	2	1
Schwache Interaktion (Stufe 3 von 4)			

Im Patientenkollektiv von 20 Patienten nahmen 15 Patienten Amiodaron in Kombination mit einem Betablocker ein – dies entsprach Dreiviertel der Patienten. Der häufigste kombinierte Betablocker war Bisoprolol (neun Patienten), danach folgte Nebivolol (fünf Patienten) und Carvedilol (ein Patient). Wobei Carvedilol kein selektiver Betablocker ist und auch an Alpha-Rezeptoren wirkt.

Die Betablocker Bisoprolol und Nebivolol weisen eine mittlere Interaktion mit Amiodaron auf, während Carvedilol eine schwache Interaktion zeigt. Dies kann aber dadurch begründet werden, dass in der Schweizer Datenbank MediQ® der Wirkstoff Carvedilol nicht gelistet ist. Daher sind alle drei Wirkstoffe gleichwertig zu bewerten.

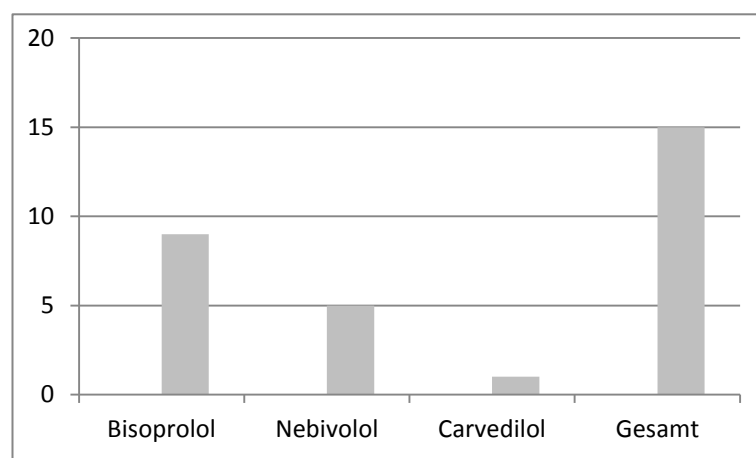


Abbildung 16: Einnahme Betablocker im Patientenkollektiv

Die Abbildung 18 zeigt die Häufigkeit der Einnahme der verschiedenen Betablocker und die Gesamtanzahl der Patienten die Betablocker eingenommen haben. Auf der x-Achse wurden die unterschiedlichen Betablocker und deren Gesamtanzahl aufgetragen und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten, welche diese Therapie erhielten.

Betablocker und Amiodaron können durch ihr ähnliches Wirkprofil gegenseitig zu einer Verstärkung der kardiodepressiven Wirkung führen. Dadurch können exzessive Bradykardie und starke Überleitungsstörungen auftreten. (53)

Amiodaron und Betablocker wirken beide auf die Betarezeptoren, haben allerdings unterschiedliche Angriffspunkte und Teilwirkungen. Amiodaron wirkt sowohl auf Alpha- als auch auf Betarezeptoren. Es bindet nicht wie Betablocker an der Catecholaminbindungstasche des Betarezeptors und außerdem führt es zu einer verringerten Zahl an Betarezeptoren. Weiters interagiert Amiodaron indirekt über die

Adenylatcyclase indem es die Dimerisierung der Betarezeptoren hemmt. (79) Durch diesen Angriff wird die Adenylatcyclase gegenüber stimulierender Reize gehemmt, aber ihre basale Aktivität bleibt weiterhin bestehen. Im Gegensatz dazu hemmen Betablocker die Adenylatcyclase direkt, können aber bei Langzeittherapie, im Gegensatz zu Amiodaron, zu einem Anstieg an Betarezeptoren führen. (79) Durch diese teilweise unterschiedlichen Wirkmechanismen und Teilwirkungen ist die Kombination von Betablockern und Amiodaron interessant. In einigen Studien wird diese Kombination nicht als Interaktion sondern als gute Therapiekombination für den Patienten gesehen. (79) Es gibt hier Studien, welche zeigten, dass die Anwendung von Betablockern mit Amiodaron zu einer geringeren Sterblichkeit durch Arrhythmien und Herzkreislaufstillständen, im Vergleich zu Amiodaron oder Betablockern alleine, führt. Allerdings ist der Wirkungsmechanismus der hinter diesem Benefit steht noch nicht ganz bekannt. (79)

Wichtig ist, dass unterschiedliche Betablocker unterschiedlich stark mit Amiodaron wechselwirken und deshalb einzeln zu beurteilen sind. Zum Beispiel können Metoprolol und Propranolol in Kombination mit Amiodaron zu starker Sinus Bradykardie und anderen schweren Wechselwirkungen führen. Auch eine Kombination von Amiodaron und Sotalol sollte wegen des hohen Wechselwirkungsrisikos vermieden werden. Diese Betablocker in Kombination mit Amiodaron wurden im Patientenkollektiv nicht erfasst. (48)

Bisoprolol:

Durch die Kombination von Bisoprolol und Amiodaron kommt es zu einem verstärkten Effekt auf das Herz. Dadurch kann es zu einer starken Bradykardie kommen. Eine randomisierte Studie an 412 Patienten zeigte, dass die Kombination von Betablockern (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) zu einer signifikant erhöhten Rate an Bradykardien geführt hat (6,4 %) im Vergleich zur Betablockern Monotherapie. (53)

Nebivolol:

Nebivolol wird über CYP2D6 abgebaut, dadurch kann es bei Hemmung dieses Cytochroms durch Inhibitoren, wie z. B. Amiodaron, zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nebivolol kommen. Wenn Patienten diese Kombination erhalten ist striktes Monitoring nötig. (48) Da die Konzentration von Nebivolol stark vom CYP2D6-Genotyp abhängig ist und der Genotyp der Patienten meist nicht erfasst wird, sind hier andere Betablocker zu bevorzugen. (71) (siehe auch 4.1 Wechselwirkungen durch CYP-Inhibition)

Carvedilol:

Carvedilol ist ein Racemat aus S- und R-Carvedilol und ein nicht selektiver Betablocker. (Achtung bei bestehenden Lungenerkrankungen) Carvedilol wirkt auch auf Alpha-Rezeptoren. Amiodaron ist ein Inhibitor von CYP2C9 und führt durch diese Hemmung zu einer zweifachen Erhöhung der Konzentration von S-Carvedilol und S/R-Carvedilol. Carvedilol sollte bei Kombination mit CYP2C9-Blockern streng überwacht werden, da es zum Konzentrationsanstieg und erhöhten Nebenwirkungen kommen kann. Diese Interaktion betrifft jedoch vor allem das S-Enantiomer, da dieses über CYP2C9 metabolisiert wird. (53) (siehe auch 4.1 Wechselwirkungen durch CYP-Inhibition)

4.3 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Blutgerinnung

Nahezu das gesamte Patientenkollektiv erhielt eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien. Nur ein Patient erhielt diese Therapie nicht. Bei den Patienten, welche Phenprocoumon erhielten, wurde bei drei die Gabe pausiert. Aufgrund des vermehrten Auftretens von thromboembolischen Ereignissen bei Herzrhythmusstörungen ist der Einsatz von Antikoagulantien eine Standardtherapie bei diesen Erkrankungen.

Die Abbildung 19 zeigt die Anzahl der unterschiedlichen Antikoagulantien im Patientenkollektiv. Auf der x-Achse sind die unterschiedlichen Substanzen, und auf der y-Achse die Anzahl der Patienten, welche diese Therapie erhielten, aufgetragen.

Acetylsalicylsäure wurde oft mit Clopidogrel kombiniert und Dabigatran wurde meist als Kombination mit einem anderen Antikoagulant eingesetzt. Antithrombotische Stoffe wie niedermolekulare Heparine wurden hier nicht extra erfasst, da keine Wechselwirkungen mit Amiodaron bestehen. Bei Patienten, welche an Kammerflimmern und anderen Herzfehlern leiden, wird es empfohlen eine antikoagulative Therapie durchzuführen. Zur Bestimmung der Wirkung der Antikoagulation verwendet man den INR-Wert (International Ratio).

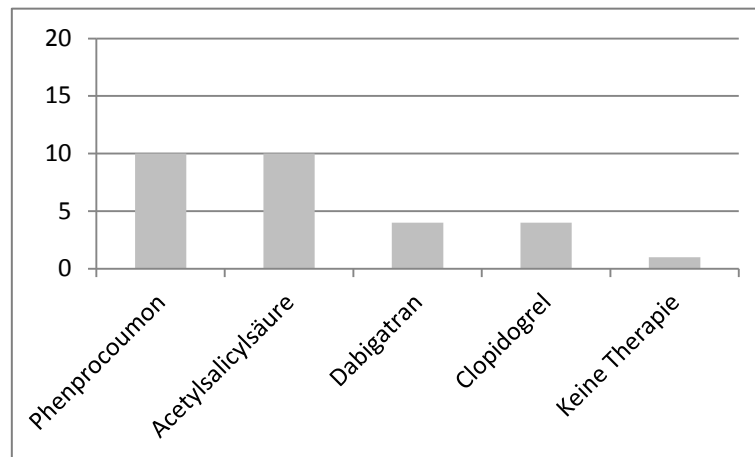


Abbildung 17: Antikoagulative Therapie im Patientenkollektiv

Der INR-Wert liegt bei einem normalen Menschen bei 1 und beschreibt die Zeit, welche eine Blutprobe, nach Zugabe von Thromboplastin, bis zum Gerinnungsbeginn braucht. Sind Herzerkrankungen vorhanden, wird je nach Ausmaß der Erkrankung ein INR von 2-3 angestrebt, um Komplikationen zu vermeiden. Bei künstlichen Herzklappen wird sogar ein INR-Wert bis 4,5 angestrebt. Der Wert wird individuell bei jedem Patienten eingestellt und sollte überwacht werden. (76)

4.3.1 Phenprocoumon

Tabelle 19: Interaktionsstärke Phenprocoumon

PHENPROCOUMON	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	-	-
Gesamtbewertung: 2 Punkte	2	-	-
Bewertung mit Punktesystem nicht möglich			

Die Kombination von Amiodaron und Phenprocoumon wurde bei der Hälfte der Patienten festgestellt, wobei drei Patienten bereits pausiert wurden. Die Interaktion wurde nur im Schweizer Programm MediQ® bewertet, da die anderen Programme Phenprocoumon nicht gesondert listen und nur auf die Interaktion mit Warfarin als Vitamin-K-Antagonist im Speziellen eingehen. Daher ist die Interaktionsstufe nicht mittels Punktesystems berechenbar. Aufgrund der Interaktionsrelevanz wurde sie von mir als mittlere Interaktion bewertet, da das Programm MediQ® und das Programm MedisKH® diese Wechselwirkung als mittlere Interaktion, auf die geachtet werden sollte, bewerten.

Phenprocoumon ist ein Antikoagulant, das oft zur Prophylaxe thrombotischer Ereignisse bei Vorhofflimmern eingesetzt wird, daher wird es auch oft mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron kombiniert. Amiodaron erhöht die Wirkung von Phenprocoumon sichtbar, durch einen Anstieg des INR. Dies führt zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei Patienten, die diese Kombination einnehmen und eine genaue INR-Überwachung ist notwendig. (71)

Der Anstieg der antikoagulativen Wirkung wird durch den verminderten Phenprocoumonabbau erklärt. Dieser verminderte Abbau besteht auch noch drei Monate nach Absetzen der Amiodarontherapie und vor allem Patienten, welche eine Schilddrüsenfunktionsstörung im Rahmen der Amiodarontherapie entwickeln, müssen zusätzlich überwacht werden. (71) (80) Bei diesen Patienten kann das Blutungsrisiko erhöht sein, da die Blutungsneigung und die Dosierung von Antikoagulantien vom Schilddrüsenstatus abhängig ist. Patienten mit Hyperthyreose brauchen verminderte und Patienten mit Hypothyreose erhöhte Dosen der Antikoagulation vom Vitamin-K-Antagonist-Typ. (80) Amiodaron hemmt CYP3A4 und CYP2C9, diese Cytochrome sind für den oxidativen Metabolismus von Cumarin-Derivaten wie Phenprocoumon und Warfarin nötig. (80)

Phenprocoumon wird über CYP3A4 und CYP2C9 abgebaut, über diese Hauptabbauewege resultiert eine starke Hemmung durch Amiodaron, das hier als Inhibitor der Cytochrome wirkt. Dadurch kommt es zum Anstieg der Plasmakonzentration von Phenprocoumon. (71)

Weiters wird Phenprocoumon auch über CYP2C8 verstoffwechselt, hier spielt die Hemmung durch Amiodaron, da es sich um einen Nebenabbaueweg handelt, allerdings nur eine untergeordnete Rolle von weniger klinischer Relevanz. (71)

4.3.2 Dabigatran

Tabelle 20: Interaktionsstärke Dabigatran

DABIGATRAN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	Level 3: Moderat (1-4)	D (1-5)
Gesamtbewertung : 4 Punkte	2	1	1
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			

Im Patientenkollektiv wurde Dabigatran viermal als Antikoagulant eingesetzt und meist mit anderen Gerinnungshemmern kombiniert.

Durch die Kombination mit Amiodaron kommt es zu einer erhöhten antikoagulativen Wirkung und zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos, da durch die Kombination die AUC von Dabigatran um 58 % und die maximale Plasmakonzentration um 50 % steigt. (53) Dabigatran wird über P-Glykoprotein transportiert und die Kombination mit P-Glykoprotein Inhibitoren, wie zum Beispiel Amiodaron, soll vermieden werden.

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos soll es zu einer Dosisreduktion von Dabigatran auf 150 mg/d kommen. Die Clearance von Dabigatran ist stark von der Nierenfunktion abhängig, deshalb sollte diese kontrolliert werden. (53)

Es ist wichtig die Plasmaspiegel von Dabigatran zu beobachten, um das Blutungsrisiko zu reduzieren.

4.4 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Schilddrüse

4.4.1 Levothyroxin

Tabelle 21: Interaktionsstärke Levothyroxin

LEVOTHYROXIN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Durchschnittliche Interaktion	Level 3: Moderat (1-4)	Kein Risiko
Gesamtbewertung: 3 Punkte	2	1	-
Schwache Interaktion (Stufe 3 von 4)			

Obwohl es sich hier um eine schwache Interaktionsstufe handelt, ist sie doch von Bedeutung, da es unter Amiodarontherapie häufig zu Schilddrüsenfunktionsstörungen kommt und diese Nebenwirkung eine Besonderheit dieses Wirkstoffes darstellt.

Im Patientenkollektiv wurde Levothyroxin von acht Patienten eingenommen. Hier ist allerdings nicht feststellbar, ob es sich um eine Amiodaron induzierte Schilddrüsenunterfunktion handelt oder ob die Unterfunktion bereits vor der Amiodarontherapie bestanden hat. In der Krankenanamnese wurde bei einem Patient ein Struma und bei zwei Patienten eine Schilddrüsenunterfunktion aufgelistet, die weiteren Patienten hatten keine Anamnesebefunde über ihren Schilddrüsenstatus.

Bei insgesamt acht Patienten wurde der Schilddrüsenhormonstatus erfasst, bei drei Patienten wurde im Zuge der Initialtherapie mit Amiodaron der Status überwacht und bei fünf Patienten während der Erhaltungsdosis ein Monitoring durchgeführt.

Aufgrund der langen und variablen Halbwertszeit muss noch ein Jahr nach Beendigung der Therapie mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung aufgrund der Interaktion von Amiodaron gerechnet werden. (59) Es sollte während und nach der Therapie auf die Symptome von Schilddrüsenfunktionsstörungen geachtet werden. (59)

Bei der Behandlung mit Levothyroxin handelt es sich um das körpereigene T₄, das erst im Körper durch die 5'-Deiodinase zum wirksameren T₃ aktiviert wird. Amiodaron hemmt dieses Enzym und daher kann es zu einer verminderten Wirkung von Levothyroxin kommen.

Hyperthyreose:

↓TSH, ↑ T₃ und T₄, Tachykardie, Gewichtsverlust, Tremor, Schwitzen, Arrhythmien, Nervosität (54)

Hypothyreose:

↑TSH, ↓ T₃ und T₄, Bradykardie, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Konzentrationsprobleme (54)

Beurteilung der Laborparameter der Patienten:

Typische Laborwerte bei Hemmung der T₄-Deiodase sind: (54)

- Ein erhöhtes T₄
- Ein erniedrigtes T₃
- Ein normales/leicht erhöhtes TSH

Typische Laborwerte durch hohen Jodanteil von Amiodaron: (54)

- Erhöhtes T₃ (Hyperthyreose)
- Erniedrigtes T₄ (Hyperthyreose)

Gründe für die starke Wirkung auf die Schilddrüse (54)

➤ Strukturelle Verwandtschaft mit den menschlichen Schilddrüsenhormonen

Durch die starke strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron und den Schilddrüsenhormonen wird eine Verdrängung der Hormone von der 5'-Dejodinase vermutet.

Dadurch wird die T4-Dejodase gehemmt und es kommt zu einer verminderten Umwandlung der Vorstufe des aktiven Schilddrüsenhormons T4 in die viel aktivere Form, das T3. Es wird somit vermehrt das stoffwechselinaktive rT3 gebildet.

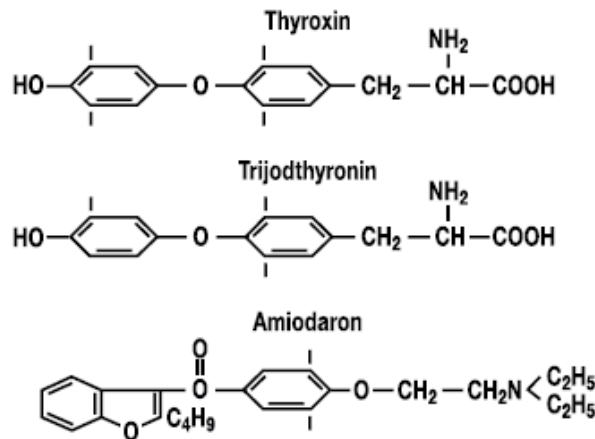


Abbildung 18: Strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron und Schilddrüsenhormonen (81)

➤ Hoher Jodanteil

Amiodaron enthält rund 39 % Jod und bei einer Erhaltungstherapie mit einer Tablette von 200 mg Amiodaron werden 75 mg gebundenes Jod aufgenommen, davon gelangen 9 mg als freies Jod direkt in die Schilddrüse. (81)

Laut DACH-Referenzwerte für die tägliche Nährstoffzufuhr sollte die tägliche Jodaufnahme nur bei 200 µg/Tag bis 51 Jahren und 180 µg/Tag ab 51 Jahren liegen. (82)

Durch den hohen Jodanteil kann Amiodaron, vor allem bei Vorhandensein von autonomen Arealen, zu einer **Hyperthyreose** führen. Die typischen kardialen Symptome der Überfunktion, wie z. B. die Tachykardie, können jedoch durch Amiodaron unterdrückt werden. (54)

Durch den hohen Jodanteil kann es auch zu einer **Hypothyreose** kommen (Plummerung). Hier spielen die Hemmung der Schilddrüsenhormonsekretion und thyreoidale Autoantikörper eine Rolle. (54)

Kommt es zu einer medikamentös induzierten Unterfunktion durch Amiodaron kann dies durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen kompensiert werden um die Therapie fortsetzen zu können. (57)

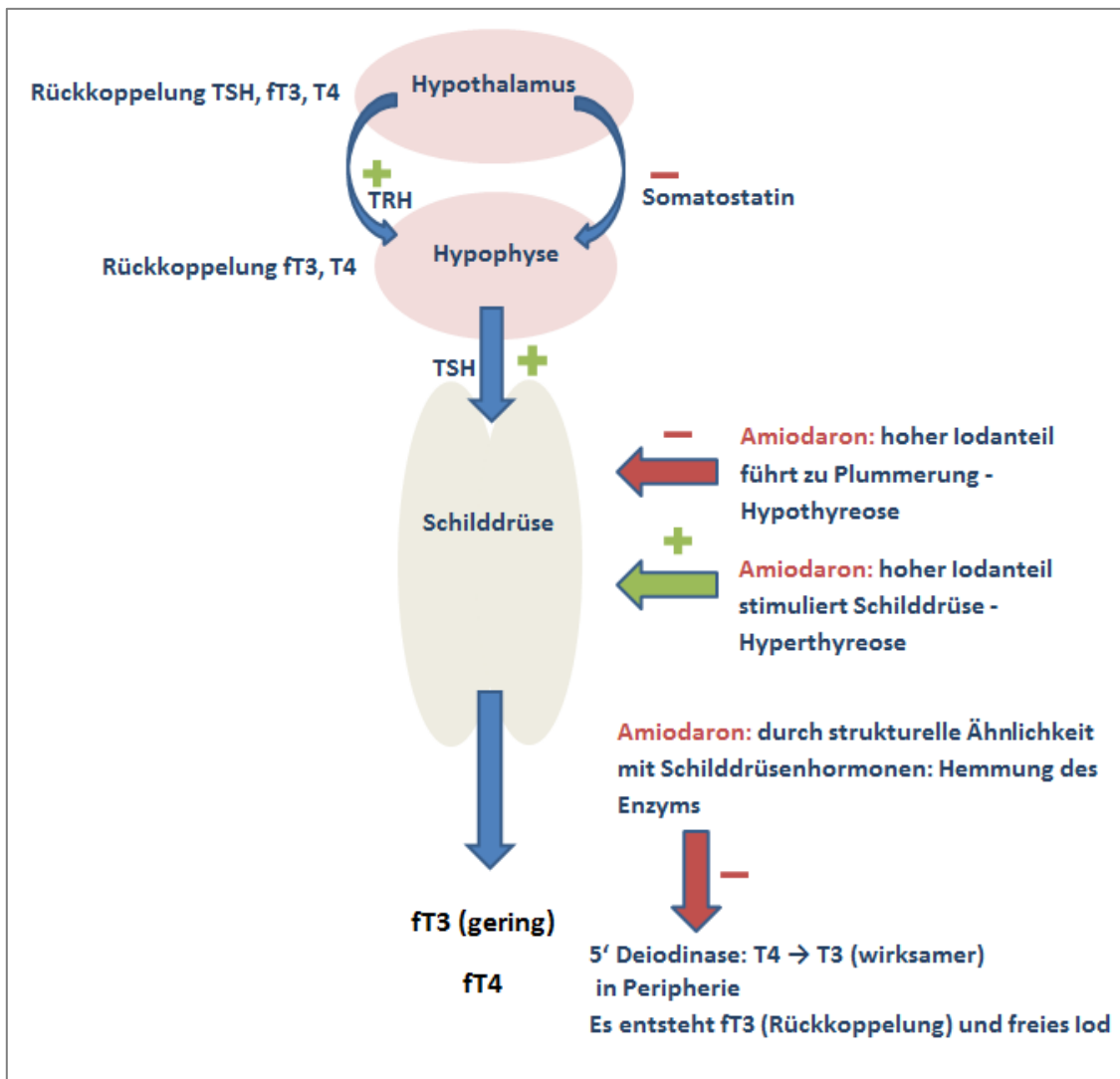


Abbildung 19: Wirkungsmechanismus von Amiodaron auf die Schilddrüse

Bei einer Überfunktion sollte die Therapie, wenn möglich, abgebrochen werden, oder eine Behandlung der Überfunktion bzw. eine Operation der Schilddrüse erfolgen. (57) Die Abbildung 21 zeigt die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen im Regelkreislauf der Schilddrüse, in welche Amiodaron auf unterschiedlichste Weise eingreift.

4.5 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Lunge

4.5.1 COPD und Asthma Patienten

Lungenerkrankungen werden in der Fachinformation von Amiodaron als klare Kontraindikation aufgelistet, da Amiodaron lungentoxisch ist und bestehende Lungenerkrankungen verschlechtern kann. Im Kollektiv nahmen zehn Patienten Medikamente gegen Asthma oder COPD ein und es wurde bei sieben Patienten im Krankenbericht COPD angeführt und bei fünf Patienten wurde eine andere Erkrankung der Lunge in der Anamnese erfasst wie z. B. Atembeschwerden, Asthma, Pneumonie etc.

Zwei Patienten wurden auch mit Theophyllin therapiert, wobei bei einem Patient der Wirkstoff pausiert wurde. Da dieser Wirkstoff eine sehr geringe therapeutische Breite mit toxischen Nebenwirkungen aufweist und mit Amiodaron interagieren kann, sind regelmäßige Theophyllin-Spiegelkontrollen durchzuführen und die Therapie zu überwachen.

Amiodaron führt wie über 50 andere kationische amphiphile Wirkstoffe zur Phospholipidose. (83) Dieser Effekt zeigt sich vor allem in der Lunge, ist allerdings auch in der Leber zu finden. Phospholipidose ist eine Störung der Phospholipidspeicher, wobei es zu einer exzessiven Anlagerung von intrazellulären Phospholipiden kommt. (83) (84) Dieser Prozess ist zellspezifisch und kann durch Wirkstoffe, welche als Hauptcharakteristika einen aromatischen Ring und eine lipophile Seitenkette mit einem kationischen Amin besitzen, gesteigert werden. (83) Diese Eigenschaften und das zusätzliche Vorhandensein von Halogen-Gruppen machen Wirkstoffe besonders membrangängig. Amiodaron interagiert auch mit den Phospholipasen A1 und A2 und verstärkt somit seine Phospholipidose. Dies führt zu Lungenfibrosen und Effekten auf die Leberzellen. Es kommt zur Bildung von unlöslichen Komplexen und dadurch zu Gewebeschädigungen. (83)

Die typischen klinischen Symptome sind Husten und progressive Dyspnoe. Es kommt zu verschlechterten Ergebnissen bei Lungenfunktionstests. (57)

In verschiedenen Studien zu Amiodaron und Lungentoxizität kam es bei bis 2-17 % der Teilnehmer zu einem pulmonalen Ereignis. (57) (84) Entwickelt ein Patient aufgrund der Amiodarontherapie ein Acute Respiratory Distress Syndrom liegt die Mortalitätsrate bei bis zu 50 %. (84) Faktoren, welche die Entstehung von Lungentoxizität durch die Amiodarongabe begünstigen sind: eine hohe kumulative Dosis, eine Tagesdosis von mehr als 400mg/d und eine Therapiedauer von mehr als zwölf Monaten. Allerdings wurde in neueren Studien

bereits eine Lungentoxizität bei Kurzzeittherapie mit niedrigen Dosen festgestellt. (84) Durch die Gabe von intravenösen Amiodaron zur Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen vor einer Operation kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Hypoxämien. Daher wird ein striktes Monitoring der Lungenfunktion bei Operationen und Langzeittherapie mit Amiodaron empfohlen. (84) Andere Risikofaktoren auf die geachtet werden sollte sind, männliches Geschlecht, Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Operationen, hohe Konzentrationen an verabreichten Sauerstoff und fortgeschrittenes Alter. (84) In einer Studie wurde die Lungentoxizität durch Amiodaron signifikant durch die Gabe eines Angiotensin-Antagonisten vermindert. Diese vermindern in vitro die Apoptose von alveolären Epithelzellen, welche durch Angiotensin II in Kombination mit Amiodaron erhöht ist. (84) Ob diese Wirkung therapeutisch relevant ist, ist allerdings noch unklar.

Die Patienten sollten vor der Therapie genau hinsichtlich ihrer Lungenfunktion untersucht werden und das Risiko der Verschlechterung der Lungenfunktion ist in die Entscheidung eine Amiodarontherapie durchzuführen miteinzubeziehen. Vor allem bei COPD-Patienten ist eine weitere Verschlechterung ihrer Lungenfunktion sehr kritisch zu betrachten und es sollten Alternativen zu Amiodaron eingesetzt werden.

4.6 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Muskulatur

4.6.1 Statine

Tabelle 22: Interaktionsstärken Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin

SIMVASTATIN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Level 2: Durchschnittliche Interaktion (1-4)	Level 2: Major (1-4)	D (1-5)
Gesamtbewertung: 6 Punkte	2	2	2
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			
ATORVASTATIN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Level 2: Durchschnittliche Interaktion (1-4)	Level 3: Moderat (1-4)	D (1-5)
Gesamtbewertung: 5 Punkte	2	1	2
Mittlere Interaktion (Stufe 2 von 4)			

Tabelle 22: Fortsetzung

ROSUVASTATIN	MediQ®	Clinical Pharmacology®	Uptodate®
Interaktionsstärke	Level 3: Niedrige Interaktion (1-4)	Keine Daten	D (1-5)
Gesamtbewertung: 3 Punkte	1	-	2
Schwache Interaktion (Stufe 3 von 4)			

Im Patientenkollektiv von 20 Patienten erhielt rund die Hälfte (neun Patienten) eine Statintherapie. Am häufigsten wurde das unter Gegenanzeigen gelistete Simvastatin (sechs Patienten) verabreicht, davon bei vier Patienten in einer hohen Dosierung. Ein Patient erhielt außerdem eine Kombination aus zwei Statinen (Simvastatin und Rosuvastatin), wobei hier auch Simvastatin in einer zu hohen Dosierung in Verbindung mit Amiodaron vorlag. Die Kombination von zwei Statinen ist, aufgrund des erhöhten Risikos eine Rhabdomyolyse zu erleiden, als problematisch zu betrachten.

Das fortgeschrittene Alter des Patientenkollektivs ist auch problematisch, weil Nebenwirkungen von Statinen vor allem bei älteren multimorbiden Patienten auftreten. (85)

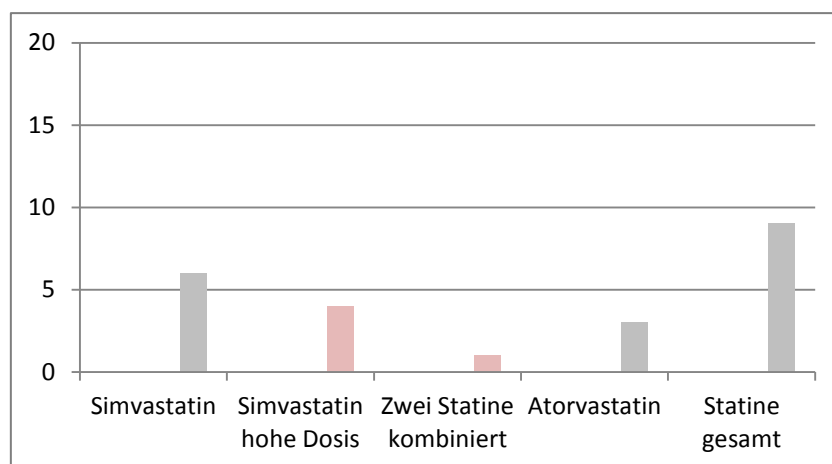


Abbildung 20: Einnahme Statine im Patientenkollektiv

Die Abbildung 22 zeigt die Häufigkeit von Statinen im Patientenkollektiv. Auf der x-Achse wurden die Statin-Arten und die Gesamtheit der Statine aufgetragen. Auf der y-Achse wurde die Anzahl der Patienten, welche diese Therapie erhielten, festgehalten. Problematische Kombinationen wurden speziell erfasst und rot hervorgehoben.

Durch die CYP3A4-Hemmung durch Amiodaron besteht ein erhöhtes Risiko eine Myopathie/Rhabdomyolyse zu entwickeln, weil es hier zu größeren Plasmakonzentrationen von Statinen durch verminderten Enzymabbau kommt. (siehe auch 4.1 CYP-Interaktionen Amiodaron)

Laut der Fachinformation von Amiodaron ist speziell bei der Kombination mit Simvastatin mit Wechselwirkungen zu rechnen. Es sollte jedoch auch bei anderen Statinen (z. B. Atorvastatin) eine genaue Beobachtung des Patienten erfolgen. (59) (85)

Simvastatin:

Viele Studien zeigen eine Prävalenz für das erhöhte Auftreten von Rhabdomyolysen bei einer Kombination von Simvastatin mit Amiodaron. (53) Wenn Simvastatin mit Amiodaron kombiniert wird, sollte eine Simvastatin Dosierung von 20 mg/Tag nicht überschritten werden und gegebenenfalls eine Dosisreduktion erfolgen. Wenn Patienten schon eine Simvastatin-Dosis von 80 mg/Tag einnehmen und mit einer Amiodarontherapie beginnen müssen, wird empfohlen zu einem anderen Statin auszuweichen, welches zu weniger Interaktionen mit Amiodaron führt. (48) (59) (53)

Atorvastatin/Rosuvastatin:

Auch diese Statine sollten niedrig dosiert und überwacht werden, da es auch hier zu einer Abbauphemmung kommen kann. (59)

Pravastatin:

Der Abbau erfolgt in geringen Maß über CYP3A4, deshalb ist Pravastatin ein guter alternativer Arzneistoff zur Senkung von erhöhten Blutfettwerten. (64)

Es sollte nicht zur Kombination zweier Statinen kommen und eine Dosisanpassung sollte wenn möglich vorgenommen werden, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie bei Muskelschmerz den Arzt aufsuchen und besondere Aufmerksamkeit sollte älteren multimorbiden Patienten geschenkt werden.

4.7 Wechselwirkungen im Hinblick auf Lebertoxizität

Leberschädigungen können mit Hilfe von Laborparametern detektiert werden. Eine wichtige Rolle spielen die Werte: Alanin-Amino-Transferase (ALT), Aspartat-Amino-Transferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), die Thromboplastinzeit (PTZ) und die Albuminkonzentration. (76)

Während die Werte von ALT, AST und GGT aufgrund einer Schädigung ansteigen, kommt es zum Sinken von Albumin und der PTZ, da durch die Schädigung die Synthese von Gerinnungsfaktoren und Proteinen in der Leber sinkt. Dadurch wird die Blutgerinnung beeinflusst, da eine niedrige Thromboplastinzeit zu einem höheren INR führt und damit zu einer gesteigerten Blutungsgefahr. Daher ist bei antikoagulativer Therapie auch auf die Leberwerte zu achten. (76)

Im Patientenkollektiv wurde bei fast allen Patienten eine Bestimmung der Leberparameter vorgenommen. Bei neun Patienten kam es zu pathologischen Veränderungen von mindestens einem Bestimmungswert für eine Leberschädigung. Allerdings sind diese Parameter nicht 100 % leberspezifisch, deshalb kann die alleinige Erhöhung eines Wertes noch nicht als Leberschädigung gewertet werden. Positiv ist, dass bei fast allen Patienten die Werte erhoben wurden und somit ein Monitoring der Leber im Zuge der Amiodaron Therapie stattgefunden hat. Die Kombination mit anderen potentiell lebertoxischen Wirkstoffen, wie z. B. Paracetamol, sollte vermieden werden. Diese Wechselwirkung ist auch vor allem bei rezeptfreien Präparaten zu beachten, weil es auch hier Problemwirkstoffe gibt, die toxisch auf die Leber wirken können, gibt.

Bei 15-50 % der Patienten kommt es unter einer Amiodarontherapie zu einem Anstieg der Leberenzyme. (86) (53) Eine Leberschädigung durch Amiodaron tritt bei rund 1 % der Langzeittherapiepatienten auf. Bei intravenöser Einmalgabe kommt es zum Anstieg der Leberenzyme (ALT und AST 10-100fache Erhöhung des Normalwertes), hier sind vor allem ältere und kränklige Patienten betroffen. Dieser akute Anstieg ist nach Absetzen der Infusion reversibel. (86) Faktoren, welche einen Einfluss auf die Leberschädigung bei oraler Langzeittherapie haben, sind die Höhe der Dosis, die Therapiedauer und die damit verbundene Akkumulation, welche auch nach Therapieende noch besteht. Daher sollte die Dosis so gering wie möglich gewählt werden. (53) Patienten die an einer Leberschädigung durch Amiodaron leiden zeigen Übelkeit, Müdigkeit und manchmal auch eine leichte Gelbsucht-Symptomatik. Die Ursache der Lebertoxizität ist die Schädigung der

Lipiddoppelschichtmembranen und Schädigung der Funktion von Mitochondrien und Lysosomen. Amiodaron führt durch die Hemmung der Phospholipase A zur Anlagerung von Phospholipiden in Lysosomen. (siehe auch 4.5 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Lunge). Es kommt zur Bildung von Mallory Körpern (Einschlüsse in Leberzellen), Steatosis, intralobuläre entzündliche Infiltrationen und zur Leberfibrose. (86) (53) Diese Schädigung ist mit der einer alkoholbedingten Schädigung vergleichbar. (53)

Die Leberschädigung durch Amiodaron ist schwer und kann zum Leberversagen und Tod des Patienten führen. Zeigen Patienten Symptome der Leberschädigung oder kommt es zur starken Erhöhung der Leberenzyme, muss die Therapie abgebrochen werden. (86)

4.8 Wechselwirkungen im Hinblick auf die Haut

Amiodaron kann zu Photosensibilisierungsreaktionen führen. Laut Anamneseberichten wurden bei zwei Patienten ungewöhnliche Hautreaktionen festgestellt. Hier sollte abgeklärt werden, ob diese mit der Amiodaroneinnahme in Verbindung gebracht werden können. Patienten unter Amiodarontherapie sollten sich vor Sonnenstrahlen schützen um Hautreaktionen zu vermeiden. (53) (59)

5 MONITORING

Die Therapie mit Amiodaron erfordert striktes Monitoring und bei jeder neuen Verschreibung eines zusätzlichen Medikaments für den Patienten sollte auf mögliche Interaktionen mit Amiodaron geachtet werden. Die Dosisanpassungen können sehr variabel sein, da auch die Bioverfügbarkeit von Amiodaron stark variiert, und müssen für jeden Patienten individuell vorgenommen werden.

5.1 Checkliste Amiodarontherapie

Um eine kurze Übersicht über die problematischen Wirkstoffe und die damit verbundenen Monitoringparameter sowie dem speziellen Monitoring von Organfunktionen zu erhalten wurde eine Checkliste erstellt.

Vor der Therapie mit Amiodaron ist die Ausgangssituation des Patienten genau festzustellen, um den Nutzen und die Risiken der Therapie für jeden Patienten individuell abschätzen zu

können. Dabei ist auf viele Organfunktionen zu achten, bei denen Amiodaron zu einer Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung oder der Organfunktion selbst führen kann, z. B. Lunge, Leber, Augen etc.

Auch sollte ein genaues Medikationsmanagement durchgeführt werden um Wirkstoffe, welche mit Amiodaron interagieren können, auszutauschen oder speziell zu erfassen, um ein gezieltes Monitoring, z. B. Spiegelkontrollen bei Digitoxin, INR-Kontrollen, durchzuführen.

Es wurden auch Fragen formuliert, welche vor der Therapie mit Amiodaron zu beantworten sind, damit der individuelle Nutzen des Patienten festgestellt werden kann. Außerdem ist auch auf die Gender Problematik zu achten, weil Amiodaron bei Frauen problematischer einzusetzen ist als bei Männern.

Diese Checkliste bezieht sich nur auf die orale Langzeittherapieform von Amiodaron, da natürlich in einer lebensbedrohlichen Situation, in welcher Amiodaron i.v. indiziert ist, nicht auf alle Parameter gleichermaßen geachtet werden kann. Es sollte jedoch eine genaue Überwachung des Patienten mit Notfallausrüstung erfolgen.

Tabelle 23: Checkliste für die Amiodaron-Therapie (42) (52) (57) (59) (58) (66) (87)

MONITORING	Problematik	Therapiebeginn	Während Therapie	Nach Ende der
Herz	QT-Verlängerung, EKG Veränderungen	EKG-Kontrolle	Keine Kombination mit QT-verlängernden Wirkstoffen, EKG Kontrollen	Beobachtung!
Augen	Mikroeinlagerungen, Sehverlust	Untersuchungen mit Spaltlampe und Funduskopie	Untersuchungen mit Spaltlampe und Funduskopie → bei Problemen Therapieabbruch! Gefahr der Erblindung durch Einlagerungen in Cornea!	Beobachtung!
Schilddrüse	Über- bzw. Unterfunktion	Schilddrüsenerkrankungen feststellen + behandeln vor Therapiebeginn	Alle 6 Monate Kontrolle → Dosis reduzieren oder Amiodaron absetzen bei Verdacht auf Störung. Keine klassischen Jodbindungstests durchführbar → hoher Jodgehalt Amiodaron verfälscht Test!	Alle 6 Monate für 1 Jahr Kontrollen
Lunge	Lungentoxizität	Lungenfunktionstest + Thorax Röntgen	Thorax Röntgen, Lungenfunktionstests alle 3-6 Monate und bei Atembeschwerden	Beobachtung → Veränderung meist reversibel
Haut	Erytheme (Sonnenlicht)	-	Sonnenlicht meiden + Schutzkleidung tragen	Meidung von UV-Strahlung auch nach Therapieende
Kreislauf	Blutdruck	Blutdruckkontrolle	Blutdruckmessungen	Beobachtung!
Leber	Lebertoxizität	Bestimmung der Leberenzyme (ALT/GPT, alk. Phosphatase, AST/GOT)	Bestimmung der Leberenzyme (ALT/GPT, alk. Phosphatase, AST/GOT) → bei 3facher Erhöhung bzw. 2facher Erhöhung bei Vorerkrankung → Therapieabbruch oder Dosisreduktion	Beobachtung → im Regelfall reversible Störung
Laborparameter	Veränderung durch Amiodaron	Triglyceride, Glukose, Elektrolyte kontrollieren	Triglyceride, Glukose, Elektrolyte kontrollieren	Triglyceride, Glukose, Elektrolyte kontrollieren

Tabelle 23: Fortsetzung

Wirkstoff	Indikation	Dosisanpassung	Monitoring	NW auf die geachtet werden sollte
Digitoxin	Herzinsuffizienz mit Kammerflimmern	bis zu 50 % Dosis ↓	Digitoxin-Spiegel	kardiale und extrakardiale Symptome, sehr unterschiedlich: Farbsehen verändert, Arrhythmien, Übelkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit
Phenprocoumon	Antikoagulative Therapie	30-50 % Dosis ↓	INR Wert	erhöhte Blutungsneigung
Dabigatrin	Antikoagulative Therapie	Dosis ↓ auf 150mg/d	Blutgerinnungsparameter	erhöhte Blutungsneigung
Theophyllin	Bronchialerkrankungen (Asthma)	eventuell Dosis ↓	Theophyllin Spiegel	Erregung, Schwindel, Tremor (bei Überdosierung: Erbrechen, Rhabdomyolyse, Arrhythmien, Blutdruckabfall, Krämpfe)
Diuretika/Laxantien	Bluthochdruck, Ödeme, Herzinsuffizienz/ Obstipation	eventuell Elektrolyttherapie nötig zum Ausgleich der Verluste	Elektrolythaushalt beobachten → Blutbild	Je nach Elektrolyt unterschiedliche Symptome
Betablocker und Ca-Antagonisten	KHK, Bluthochdruck	eventuell Dosis ↓	Blutdruckkontrollen	Bradykardie (v.a. bei chronischer Herzinsuffizienz), Schwindel, Kopfschmerz, Taubheit in Extremitäten, gastrointestinale Beschwerden
L-Thyroxin	Schilddrüsenunterfunktion	Dosis ↓ ↑	Schilddrüsenhormone	Symptome einer Über-/ Unterfunktion
Simvastatin	Hyperlipidämie	Dosis 20 mg/d nicht überschreiten	Muskelschmerzen, Leberwerte	Muskelschmerz, Myopathie, Rhabdomyolyse
QT-verlängernde Medikamente	unterschiedliche Medikamentenklassen	KI!! Austausch des Medikaments durch nicht QT-verlängernde Alternative (wenn möglich)	EKG Kontrollen, generell KI der Kombination	QT-Strecken Verlängerung, Torsaden
Radiotherapie	unterschiedliche Erkrankungen	Gleichzeitige Gabe vermeiden	Gleichzeitige Gabe vermeiden	Reaktionen Haut, Schleimhaut, Harntrakt

Tabelle 23: Fortsetzung

Wirkstoff	Indikation	Dosisanpassung	Monitoring	NW auf die geachtet werden sollte
<i>Aldosteronantagonisten</i>	Bluthochdruck	Dosisreduktion durch Abbauphemmung	Blutdruckkontrollen	
<i>Colchicin</i>	Akutbehandlung Gicht	Dosisreduktion nötig → bei Leber- Niereninsuffizienz KI!	Blutspiegelkontrollen regelmäßig durchführen	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Blutarmut
<i>Über CYP450 abgebaute Wirkstoffe</i>	Unterschiedlich je nach Wirkstoff	Dosisreduktion nötig, Alternativpräparate wählen	Auf Nebenwirkungen der Begleitmedikamentation achten	je nach Wirkstoff unterschiedlich

Nutzenanalyse für den Patienten

- Ist eine andere Therapie möglich und vielleicht besser?
- Hat der Patient relevante Vorerkrankungen?
- Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen – sind diese austauschbar?
- Zieht der Patient einen Vorteil aus der Therapie?
- Ist die Compliance des Patienten gegeben?
- Welches Geschlecht hat der Patient? (Frauen sollten aufgrund eines erhöhten Risiko an Nebenwirkungen eventuell eine niedrigere Dosierung erhalten)

6 ZUSAMMENFASSUNG

Mein Patientenkollektiv bestand aus zwanzig geriatrischen Patienten, welche Amiodaron einnahmen. Die Patienten litten alle an Multimorbidität und erhielten deshalb viele verschiedene Wirkstoffe. Aufgrund der hemmenden Wirkung von Amiodaron auf Cytochrom-P450-Subfamilien und das P-Glykoprotein, ist die Anwendung des Wirkstoffes in vielen Fällen problematisch. Im Patientenkollektiv wurden einige Wirkstoffklassen, wie z. B. Betablocker, Statine, herzwirksame Glykoside, Antikoagulantien und QT-verlängernde Arzneistoffe, welche mit Amiodaron interagieren können, erfasst. Es wurde durchaus auf die wichtigen Monitoringparameter, wie z. B. die Bestimmung des Schilddrüsenhormonstatus, geachtet. Allerdings wurden im Zuge meiner Analyse auch einige vermeidbare Wechselwirkungen erfasst und bearbeitet. Die Wechselwirkungen wurden mit Hilfe der vorliegenden Daten bestmöglich beurteilt und gewissenhaft bearbeitet. Die Interaktionen wurden mit Interaktionsprogrammen und Fachliteratur erfasst und bewertet. Da es Fälle gibt in welchen Kontraindikationen, aufgrund von Unverträglichkeiten, nicht eingehalten werden können, sind die Beurteilungen der falschen Medikationen nicht als absolut einzustufen.

Abschließend ist anzumerken, dass Amiodaron wegen seiner variablen Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und seinen Wechselwirkungen mit vielen Präparaten engmaschiges Monitoring erfordert. Dieses Monitoring ist vom betreuenden Arzt gewissenhaft durchzuführen, um das Wohl des Patienten gewährleisten zu können. Da auf viele Parameter geachtet werden muss, sind Checklisten sehr hilfreich. Diese können vom verschreibenden Arzt verwendet werden und sind eine kurze Übersicht über die wichtigsten Monitoringparameter. Sie können Verschreibungsfehler vorbeugen und listen die wichtigsten Routineuntersuchungen auf. Die Checklisten helfen somit die Nebenwirkungen bei problematischen Wirkstoffen zu reduzieren. Es wurde eine Checkliste für die Therapie mit Amiodaron erstellt. Werden alle Aspekte der Risikoreduktion von Neben- und Wechselwirkungen durch Amiodaron berücksichtigt, ist der Einsatz des Wirkstoffes als Antiarrhythmikum vertretbar.

7 ABSTRACT

Amiodarone is a very complex agent, which is used to treat atrial fibrillation and tachycardia. Within my collective there were twenty elderly people, taking Amiodarone along with various other drugs because of their multimorbidity. On the one hand, major monitoring parameters (for example the thyroid hormone status) were observed, but on the other hand many preventable drug-drug interactions were found.

It should also be under considered, that there are of course many cases where contraindications cannot be respected because of multimorbidity and life threatening situations. This is the reason why even so called absolute contraindications might be disregarded in certain circumstances, and every patient and every medical condition should be judged separately.

In my thesis the analyses are based on the active agents of the patients' medication. I have evaluated every drug interaction meticulously. - However, Amiodarone has a very complex and variable pharmacodynamic and pharmacokinetic profile. Strict monitoring is essential, and cannot be replaced by analyzing the theoretical background only. Only if the required complex monitoring is performed accurately, it is possible to administer Amiodarone without serious health risks.

Due to the gender related differences, it is important to treat women with a lower dose of Amiodarone to avoid adverse drug reactions, for example bradycardia.

Amiodarone should only be a drug-of-last-choice, and alternative therapies should be considered, because of their lower interaction probability and risk profile, compared with Amiodarone. These risk factors and potential complications are severe, especially in elderly multimorbid people.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Eichler H. G., Abadie E., Breckenridge A., Flamion B., Gustafsson L. L., Leufkens H., Rowland M., Schneider C. K., Bloechl-Daum B.:** Übersichtsartikel: Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response; *Nature Reviews, Drug Discovery*; 2011, 10: 495-505.
2. **Viorel C. N., Popescu F.:** Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction of Class III Antiarrhythmic Drugs; *Current Health Sciences Journal*; 2011, 37: 38-43.
3. **O'Mahony D., Cherubini A., Petrovic M.:** Editorial: Optimizing Pharmacotherapy in Older Patients - a European Perspective; *Drugs Aging*; 2012, 29: 423-425.
4. **Petrovic M., Van der Cammen T., Onder G.:** Adverse Drug Reactions in Older People – Detection and Prevention; *Drugs Aging*; 2012, 29: 453-562.
5. **Dovjak P.:** Übersichtsartikel: Tools in polypharmacy - current evidence from observational and controlled studies; *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*; 2012, 6: 468-472.
6. **O'Connor M. N., Gallagher P., O'Mahony D.:** Review: Inappropriate Prescribing - Criteria, Detection and Prevention; *Drugs Aging*; 2012, 29: 437-452.
7. **Apothekerverbände ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apotheker;** Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement; 2014: 7-16.
8. **The Uppsala Monitoring Centre;** The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment; [Online] [Zitat vom: 20. Oktober 2014] <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>
9. **Vasel-Biergans A.:** Prinzipien der klinischen Pharmazie (Seminarunterlagen); Diakonie Klinikum Stuttgart
10. **Statistik Austria;** www.statistik.at; [Online] [Zitat vom: 9. September 2014]
11. **Anderson S.:** Kapitel: Hospital pharmacy since 1990; In: Making Medicines: A brief history of Pharmacy and Pharmaceuticals; 2005: 151-152.

12. **Rieder A., Lohff B.:** *Kapitel: Gender Medizin - eine neue Disziplin?*; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 1-12.
13. **Sandberg K.:** Editorial comment: The metabolic syndrome: racist, sexist, or both?; *Gender Medicine*; 2008, 5: 372-373.
14. **Thürmann P. A.:** *Kapitel: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakotherapie*; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 31-47.
15. **Walter U., Hager K., Lux R.:** *Kapitel: Die alternde Bevölkerung: Demographie, gesundheitliche Einschränkung, Krankheiten und Prävention unter Sex-und Gender-Fokus*; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 467-505.
16. **Eskes T., Haanen C.:** Review: Why do women live longer than men?; *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*; 2007, 133: 126-133.
17. **Rabady S., Rebhandl E.:** *Kapitel: Allgemeinmedizin*; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 13-30.
18. **Statistik Austria;** Vorsorgeuntersuchungen Österreich; [Online] 27. Oktober 2011. [Zitat vom: 17. November 2014] http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsversorgung/gesundheitsvorsorge/
19. **Reiter A., Metnitz P. G. H., Zimpfer M.:** *Kapitel: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Intensivmedizin*; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 331-342.
20. **Franconi F., Brunelleschi S., Steardo L., Coumo V.:** Review: Gender differences in drug responses; *Pharmacological Research*; 2007, 55: 81-95.
21. **Ordovas J. M.:** Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health; *Gender Medicine*; 2007, 4: 111-122.

22. **Reynolds M. R., Essebag V., Ellis E. J., Zimetbaum P.:** Amiodarone use and permanent pacing for atrial fibrillation: Are there differences between the sexes?; *HCP live Healthcare Professionals Network*; [Online] 2008, [Zitat vom: 13. November 2014]
<http://www.hcplive.com/publications/cardiology-review-online/2008/june2008/June-2008-Reynolds>
23. **Regitz-Zagrosek V.:** Kapitel: Geschlechtsunterschiede der kardiovaskulären Physiologie; In: *Gender Medicine - Ringvorlesung der Medizinischen Universität Innsbruck*; [Hrsg.] Hochleitner M.; 2008, Band I: 25-36.
24. **Hreiche R., Morissette P., Turgeon J.:** Systematic Review: Drug-Induced long QT syndrome in Women: Review of current evidence and remaining gaps; *Gender Medicine*; 2008, 5: 124-135.
25. **Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Mahmoodzadeh S.:** Review: Gender Aspects of the Role of the Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Cardiovascular Disease; *Gender Medicine*; 2007, 4: 162-177.
26. **Fischer M., Baessler A., Schunkert H.:** Review: Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system; *Cardiovascular Research*; 2002, 53: 672-677.
27. **Maric-Bilkan C., Manigrasso M. B.:** Sex Differences in Hypertension: Contribution of the Renin-Angiotensin System; *Gender Medicine*; 2012, 9: 287-291.
28. **Stanger O.:** Kapitel: Herzchirurgie; In: *Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 389-420.
29. **Berg J., Björck L., Dudas K., Lappas G., Rosengren A.:** Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men; *Gender Medicine*; 2009, 6: 454-462.
30. **Coker, S. J.:** Drugs for men and women - How important is gender as a risk factor for TdP?; *Pharmacology and Therapeutics*; 2008, 119: 186-194.
31. **Yarnoz M. J., Curtis, A. B.:** More reasons why men and women are not the same (Gender differences in Elektrophysiology and Arrhythmias); *The American Journal of Cardiology*; 2008, 101: 1291-1296.

32. **Weber T., Auer J., Berent R., Lassnig E., Eber B.:** *Kapitel: Kardiologie; In: Gender Medizin - geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*; [Hrsg.] Rieder A., Lohff B.; Springer Verlag; 2008, 2. Auflage: 343-387.
33. **Enriquez J. R., Pratap P., Zbilut J. P., Calvin J. E., Volgman A. S.:** Women tolerate drug therapy for coronary artery disease as well as men do, but are treated less frequently with aspirin, β -blockers, or statins; *Gender Medicine*; 2008, 5: 53-61.
34. **Statistik Austria;** www.statistik.at; [Online] 2006/2007; [Zitat vom: 13. Oktober 2014]
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html
35. **Bayer Pharma;** www.bayerpharma.com; [Online] [Zitat vom: 13. Oktober 2014]
http://www.bayerpharma.com/de/forschung-und-entwicklung/ethik_in_f_und_e/medikamente-fuer-kinder/index.php
36. **Kirchheiner J., Seeringer A.:** Review: Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes; *Biochimica et Biophysica Acta*; 2006, 1770: 489-494.
37. **Schwab M., Marx C., Zanger U. M., Eichelbaum M.:** Übersichtsartikel: Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450-Enzyme - Bedeutung für Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten; *Deutsches Ärzteblatt*; 2002, 99: 497-504.
38. **Siest G., Jeannesson E., Visvikis-Siest S.:** Review: Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs; *Clinica Chimica Acta*; 2007, 381: 26-31.
39. **Sackett D. L.; Übersetzung: Perlet M.:** Leitartikel Übersetzung: "Evidence based medicine - what is it and what isn't"; *Deutsches Netzwerk evidencebasierte Medizin e.V. (EbM)*; [Online] 1999; [Zitat vom: 13. November 2014] <http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/leitartikel-sackett>
40. **Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz Deutschland;** SGB V - Gesetzliche Krankenversicherung Deutschland; [Online] 1988; [Zitat vom: 24. September 2014]
www.gesetze-im-internet.de

41. **Günther J.:** Klinische Studien: Bewertung von Methodik und inhaltlichen Aussagen; Seminarunterlagen Zertifikatskurs "Clinical Pharmacy"; Universität Tübingen; 2010: 7-9.
42. **Roberts M.:** Clinical Utility and Adverse Effects of Amiodarone Therapy; *Advanced Critical Care*; 2010, 21: 333-338.
43. **Kreiss Y., Sidi Y., Gur H.:** Efficacy and safety of intravenous amiodarone in recent-onset atrial fibrillation: experience in patients admitted to a general internal medicine department; *Postgraduate Medical Journal*; 1999, 75: 278-281.
44. **Hou Z. Y., Chang M. S., Chen C. Y., Tu M. S., Lin S. L., Chiang H. T., Woosley R. L.:** Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study; *European Heart Journal*; 1995, 16: 521-528.
45. **Vardas P. E., Kochiadakis G. E., Igoumenidis N. E., Tsatsakis A. M., Simantirakis E. N., Chlouverakis G. I.:** Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study; *CHEST Journal*; 2000, 117: 1538-1545.
46. **Hecher S.:** Artikel: Joker Amiodaron; *aerztezeitung.at*; [Online] 2004; [Zitat vom: 7. November 2014] <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2004/oeaez-11-10062004/joker-amiodaron.html>
47. **Roden D. M.:** Mechanisms Underlying Variability in Response to Drug Therapy: Implications for Amiodarone Use; *American Journal of Cardiology*; 1999, 84: 29R-36R.
48. **Clinical Pharmacology - Adverse Drug Reaction Report;** [Online] [Zitat vom: 24. September 2014]; www.clinicalpharmacology.com
49. **Wolters Kluwer Health;** Produktinformation UpToDate; 2014.
50. **Karow T., Lang-Roth R.:** Kapitel: Grundlagen allgemeine Pharmakologie; In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; [Hrsg.] Karow T., Lang-Roth R.; 2011, 19. Auflage: 1-37.
51. **Roden D. M.:** Pharmacokinetics of Amiodarone: Implications for Drug Therapy; *American Journal of Cardiology*; 1993, 72: 45F-50F.

52. **Alpert J. S., Haffajee C. I., Love J. C., Canada A. T., Lesko L. J., Asdourian G.:** Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias; *Circulation - American Heart Association*; 1983, 67: 1347-1355.
53. **Up to Date;** [Online] [Zitat vom: 24. September 2014] www.uptodate.com
54. **Karow T., Lang-Roth R.:** Kapitel: Kardiovaskuläre Pharmaka - Kardiologie; In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; [Hrsg.] Karow T., Lang-Roth R.; 2011, 19. Auflage: 196-199.
55. **Haverkamp W., Rolf S., Dietz R.:** Vorhofflimmern-Rezidive während Langzeitbehandlung mit Amiodaron: Versagen der Therapie oder unzureichende Dosierung?; *Austrian Journal of Cardiology*; 2004, 11: 11-12.
56. **Singh B. N.:** Antiarrhythmic Actions of Amiodarone: A profile of a paradoxical agent; *The American Journal of Cardiology*; 1996, 78: 41-53.
57. **Siddoway L. A.:** Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring; *American Academy of Family Physicians*; 2003, 68: 2189-2196.
58. **Testa A., Ojetti V., Migneco A., Serra M., Ancona C., De Lorenzo A., Gentiloni Silveri N.:** Übersichtsartikel: Use of amiodarone in emergency; *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 2005, 9: 183-190.
59. **EBEWE Pharma;** Produktinformation Sedacoron 200mg Tabletten; März 2014; MedisKH [Zitat vom: 24. September 2014]
60. **Wessler J. D., Grip L. T., Mendell J., Giugliano R. P.:** Übersichtsartikel: The P-Glykoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs; *Journal of the American College of Cardiology*; 2013, 61: 2495-2502.
61. **Matsumoto K., Ueno K., Nakabayashi T., Komamura K., Kamakura S., Miyatake K.:** Amiodarone Interaction Time Differences with Warfarin and Digoxin; *Journal of Pharmacy Technology*; 2003, 19: 83-90.
62. **Siest G., Marteau J.-B., Maumus S., Berrahmoune H., Jeannesson E., Samara A., Batt A.-M., Visvikis-Siest S.:** Review: Pharmacogenomics and cardiovascular drugs: Need for

integrated biological system with phenotypes and proteomic markers; *European Journal of Pharmacology*; 2005, 527: 1-22.

63. **Super CYP**; [Online] Charité Berlin; [Zitat vom: 2. Oktober 2014] www.bioinformatics.charite.de

64. **Kardiolab**; *Synopsis der Arzneimittel-Interaktionen durch Cytochrom P450*; [Online] [Zitat vom: 1. Oktober 2014] www.kardiolab.ch

65. **Vassallo P., Trohman R. G.**: Prescribing Amiodarone: An Evidence-Based Review of Clinical Indications; *The Journal of the American Medical Association*; 2007, 298: 1312-1322.

66. **Lewalter T., Schrickel J., Shlevkov N., Lüderitz B.**: Kardiale Effekte von Amiodaron unter besonderer Berücksichtigung der QT-Verlängerung und des Torsade-de-points-Risikos; *Deutsches Ärzteblatt*; 2002, 99: 2040-2046.

67. **Farmacêutica Hikma**; Produktinformation: Amiodaron HCl Hikma 50 mg/ml-Injektionslösung; April 2014

68. **Gehring G., Rohrmann K., Atenchong N., Mittler E., Becker S., Dahlmann F., Pöhlmann S., Vondran F. W. R., David S., Manns M. P., Ciesek S., Von Hahn T.**: The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2014, 69: 2123-2131.

69. **Deutsches Ärzteblatt**; WHO befürchtet zehntausende Ebolaopfer; dpa/aerzteblatt.de; [Online] 28. August 2014; [Zitat vom: 17. November 2014] <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/59914/WHO-befuerchtet-Zehntausende-Ebola-Opfer>

70. **SWR Wissen; Ebola: Ungewöhnliche Mittel gegen das Virus**; [Online] 2014; [Zitat vom: 17. November 2014] <http://www.swr.de/swr2/wissen/ebola-medizin/-/id=661224/nid=661224/did=13942678/1yqg8k7/>

71. **MediQ**; [Online] [Zitat vom: 24. September 2014] www.mediq.ch

72. **Yap Y. G., Camm A. J.**: Drug induced QT Prolongation and Torsade de Points; *Heart*; 2003, 89: 1363-1372.

73. **Credible Meds**; [Online] [Zitat vom: 25. September 2014] <https://www.crediblemeds.org>

74. **LANITOP® 0,2 mg – Ampullen**; Fachinformation von MedisKH; September 2014
75. **www.dosing.de**; [Online] [Zitat vom: 7. November 2014]; <http://www.dosing.de/Niere/nierelst.htm>
76. **Med4you**; [Online] [Zitat vom: 6. November 2014] http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_liste.htm#C
77. **Nademanee K., Kannan R., Hendrickson J., Ookhtens M., Kay I., Singh B. N.:** Amiodarone-Digoxin Interaction: Clinical Significance, Time Course of Development, Potential Pharmacokinetic Mechanism and Therapeutic Implications; *Journal of the American College of Cardiology*; 1984, 4: 111-116.
78. **Fenster P. E., White N. W., Hanson C. D.:** Pharmacokinetic Evaluation of the Digoxin-Amiodarone Interaction; *Journal of the American College of Cardiology*; 1985, 5: 108-112.
79. **Ghuran A. V., Camm A. J.:** Amiodarone and Beta Blockade - is the Whole Better than Parts?; *Journal of Clinical and Basic Cardiology*; 2000, 3: 205-207.
80. **Medis KH**; [Online] [Zitat vom: 6. November 2014]; <http://medis.wienkav.at/frameset9163.htm>
81. **Kahaly G. J., Dietlein M., Gärtner R., Mann K., Dralle H.:** Übersichtsarbeit: Amiodaron und Schilddrüsendysfunktion - Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction; *Deutsches Ärzteblatt*; 2007, 104: 51-52.
82. **Deutsche Gesellschaft für Ernährung**; DACH-Referenzwerte der DGE, ÖGE, SGE/SVE; [Online] [Zitat vom: 16. Oktober 2014]; <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=4&page=2>
83. **Halliwell W. H.:** Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis; *Toxicologic pathology*; 1997, 25: 53-60.
84. **Mankikian J., Favelle O., Guillon A., Guilleminault L., Cormier B., Jonville-Béra A. P., Perrotin D., Diot P., Marchand-Adam S.:** Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity; *Respiratory Medicine*; 2014, 108: 638-646.

85. **Alsheikh-Ali A. A., Karas R. H.:** Clinical Study: Adverse Events with Concomitant Amiodarone and Statine Therapy; *Preventive Cardiology*; 2005, 8: 95-97.
86. **Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-induced liver injury; Drug Record Amiodarone;** [Online] [Zitat vom: 5. November 2014]; <http://livertox.nih.gov/Amiodarone.htm>
87. **Lüderitz B.:** Kapitel: Antiarrhythmika; In: *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*; [Hrsg.] Lewalter T., Lüderitz B.; Springer Verlag; 2010, 6. Auflage: 111-118.
88. **www.arzneistoffe.net;** [Online] [Zitat vom: 17. Oktober 2014]; www.arzneistoffe.net/Amiodaron.html
89. **Lutz H.:** Long-QT-Syndrom: Wenn das Herz aus dem Takt gerät; *Pharmazeutische Zeitung online*; 2009, 10: 16-23.
90. **Brodie A.:** Review: Aromatase inhibitors in breast cancer; *Trends in Endocrinology and Metabolism*; 2002, 13: 61-65.

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Beispiele für genderspezifische Unterschiede der Phase 2 Enzyme (20).....	11
Tabelle 2: Unterschiede Arzneimittelwirkungen Mann und Frau (14)	13
Tabelle 3: Wirkung der Geschlechtshormone auf RAAS (26).....	15
Tabelle 4: Unterschiede von Mann und Frau in der Kardiologie (24) (29) (30) (31) (32)	17
Tabelle 5: Cytochrom-Interaktionen Amiodaron (64) (63)	37
Tabelle 6: Typen der Arzneistoffinteraktionen (4).....	49
Tabelle 7: Beispiel für unterschiedliche Ergebnisse bei einem Arzneistoff (71) (53) (48)	50
Tabelle 8: Beurteilungskriterien UpToDate® (53)	50
Tabelle 9: Beurteilungskriterien Clinical Pharmacology® (48)	50
Tabelle 10: Beurteilungskriterien MediQ® (71)	51
Tabelle 11: Punktesystem Punktevergabe je nach Kriterium (48) (71) (53).....	51
Tabelle 12: Interaktionsstärken und Punktezuordnung.....	51
Tabelle 13: CYP-Interaktionen der eingenommenen Wirkstoffe (63) (64) (53)	57
Tabelle 14: Interaktionsstärke QT-verlängernder Wirkstoffe.....	60
Tabelle 15: Risikoklassen des Long QT-Syndroms (73)	64
Tabelle 16: QT-verlängernde Wirkstoffe im Patientenkollektiv (73)	65
Tabelle 17: Interaktionsstärke Digitoxin	68
Tabelle 18: Interaktionsstärken Bisoprolol, Nebivolol, Carvedilol.....	70
Tabelle 19: Interaktionsstärke Phenprocoumon	74
Tabelle 20: Interaktionsstärke Dabigatran.....	75
Tabelle 21: Interaktionsstärke Levothyroxin.....	76
Tabelle 22: Interaktionsstärken Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin	81
Tabelle 23: Checkliste für die Amiodaron-Therapie (42) (57) (59) (58) (52) (66) (87).....	87

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aromatase Reaktion (90)	8
Abbildung 2: Konzentrations-Zeit-Verlauf einer oralen Amiodaron Dosis (52)	31
Abbildung 3: CYP-Klassen die mit Amiodaron interagieren (63)	37
Abbildung 4: Strukturformel Amiodaron (88)	39
Abbildung 5: Wirkung Amiodaron am Herzen (87)	40
Abbildung 6: Ebola-Verbreitung in Afrika 2014 (WHO) (69)	47
Abbildung 7: Durchschnittliches Alter der Patienten	52
Abbildung 8: Anteil Männer und Frauen	53
Abbildung 9: Durchschnittliche Anzahl der verschriebenen Medikamente	53
Abbildung 10: Indikationen und Dosis von Amiodaron	54
Abbildung 11: Eingenommene Wirkstoffklassen im Patientenkollektiv	55
Abbildung 12: QT-verlängernde Wirkstoffklassen (73)	61
Abbildung 13: Problematische Wirkstoffklassen QT-Verlängerung (73)	61
Abbildung 14: Long-QT- Syndrom (89)	63
Abbildung 15: EKG Torsaden Entstehung (89)	63
Abbildung 16: Aufteilung der Risikoklassen im Patientenkollektiv	66
Abbildung 17: Risikofaktoren für long-QT-Syndrom im Patientenkollektiv	67
Abbildung 18: Einnahme Betablocker im Patientenkollektiv	71
Abbildung 19: Antikoagulative Therapie im Patientenkollektiv	74
Abbildung 20: Strukturelle Ähnlichkeit von Amiodaron und Schilddrüsenhormonen (81)	78
Abbildung 21: Wirkungsmechanismus von Amiodaron auf die Schilddrüse	79
Abbildung 22: Einnahme Statine im Patientenkollektiv	82

11 LEBENS LAUF

ZUR PERSON

Name:	Zedlacher
Vorname:	Andrea Christina
Geburtsdatum:	29. Juni 1989
Geburtsort:	St. Veit an der Glan
Staatsangehörigkeit:	Österreich

AUSBILDUNG

Hauptschule 2	St. Veit/Glan, Österreich 2000 – 2004
Höhere Bundeslehranstalt für wirtschaftliche Berufe Schulabschluss: Matura	St. Veit/Glan, Österreich 2004 – 2009
Universität Wien Studium der Pharmazie	2009 – 2015

12 GENDERKLAUSEL

Die weibliche Form ist der männlichen Form in dieser Arbeit gleichgestellt und aus Gründen der Vereinfachung wurde die männliche Form gewählt.

Wien, Dezember 2014

Andrea Zedlacher

13 ANHANG

Der Anhang enthält das untersuchte Patientenkollektiv mit seinen Medikationen. Es wurden QT-verlängernde Medikament-Kombinationen rot hervorgehoben. Bei Amiodaron wurde vermerkt, ob es sich um die Initial- oder Sättigungsdosis handelt, da hier sehr unterschiedliche Dosen verabreicht werden. Auch die Indikation von Amiodaron wurde vermerkt.

Wirkstoffe die als problematisch erkannt wurden, im Bezug auf eine möglicherweise nötige Dosisreduktion, wurden als solche vermerkt. Bei Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Theopyllin, Digitoxin) wurde auf die nötige Spiegelüberwachung hingewiesen.

Durch die stark variierende Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Amiodaron wurden auch Wirkstoffe berücksichtigt, die pausiert wurden, da diese durch Abbauphemmung von Amiodaron noch vorhanden sein könnten. Auch Einzelanordnungen wurden berücksichtigt.

Patient 1, *1963, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Nebivolol „Stada“ 5 mg Tbl.	Nebivolol	1-0-1-0		
Sortis® 40 mg Tbl.	Atorvastatin	0-0-1-0		
Blopress® 16 mg Tbl.	Candesartan	1-0-1-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-1-0-0		QT-Verlängerung
Spirono® 50 mg Tbl.	Spironolacton	0-½-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	2-2-2-0	Initialdosis	Vorhofflimmern
Inspra® 25 mg Ftbl.	Eplerenon	1-0-0-0		
Trittico® ret. 150 mg Tbl.	Trazodon	0-0-0-½		QT-Verlängerung
Magnosolv® Beutel	Magnesiumoxid, -carbonat	1-0-0-0		<i>Elektrolyttherapie</i>
Lovenox® 100 mg Fertigspr.	Enoxaparin	1-0-1-0		
Novalgin® Tr.	Metamizol	<i>bei Bedarf</i>	<i>Einzelanordnung</i>	
Mexalen® 500 mg Ftbl.	Paracetamol	<i>bei Bedarf</i>	<i>Einzelanordnung</i>	

Patient 2, *1935, männlich				
Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Digimerck® 0,07 mg Tbl.	Digitoxin	1-0-0-0		<i>Dosisreduktion?! Und Spiegelkontrollen durchführen!</i>
Nomexor® 5 mg Tbl.	Nebivolol	1-0-½-0		
Omeprazol „Arcana“ 40 mg Tbl.	Omeprazol	1-0-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	persistierendes Vorhofflimmern
Seroquel® 100mg Tbl.	Quetiapin	1-1-1-0		QT-Verlängerung
Spirono® 25 mg Tbl.	Spirolacton	1-0-0-0		
Norvasc® 5 mg Tbl.	Amlodipin	1-0-0-0		
Thyrex® 100 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Hypothyreose
Cipralex® 5 mg Tbl.	Citalopram	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Foster® 100/6 µg/Sprühstoß Inh.	Beclometason, Formoterol	2-0-2-0		QT-Verlängerung
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipratropiumbromid	2-2-2-0		
Yomogi® Kps.	Trockenhefe aus Saccharomyces	1-1-1-0		
Dominal® Amp.	Prothipendyl	0-0-0-2		
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Temesta® 1 mg Tbl.	Lorazepam	1-1-1-0		
Motilium® 10 mg Tbl.	Domperidon	1-1-1-0		QT-Verlängerung
Paspertin® Tr.	Metoclopramid	20-20-20-0		QT-Verlängerung
Motrim® 200 mg Tbl.	Trimethoprim	1-0-1-0		QT-Verlängerung
Lovenox® 60 mg Fertigspr.	Enoxaparin	1-0-1-0		
Psychopax® Tr.	Diazepam	bei Bedarf	Einzelanordnung	

Patient 3, *1944, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Macoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	½-0-0-0		<i>Dosisreduktion?!</i>
Lasix® 80 mg Tbl.	Furosemid	1-1-0-0		QT-Verlängerung
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Concor® 5 mg Tbl.	Bisoprolol	1-0-1-0		
Aquaphoril® 40 mg Tbl.	Xipamid	0-1-0-0		
KCl ret. Zyma® Drg.	Kaliumchlorid	1-0-1-0		
Pantoloc® 40 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Zyloric® 100 mg Tbl.	Allopurinol	0-1-0-0		
Spiriva® 18 µg Kps. z. Inh.	Tiotropiumbromid	1-0-0-0		
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipratropiumbromid	-	<i>bei Bedarf</i>	
Cymbalta® MRS 30 mg Hartkps.	Duloxetin	1-0-0-0		
Saroten® 25 mg Ftbl.	Amitriptylin	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Restex® 100/25 mg Retardkps.	Levodopa, Benserazid	0-0-1-0		
Trittico® ret. 150 mg Tbl.	Trazodon	0-0-½-0		QT-Verlängerung
Dusodril® ret. 200 mg Ftbl.	Naftidrofuryl	½-0-0-0		
Mogadon® Tbl.	Nitrazepam	0-1-0-1		
Insulin	Insulin	-	<i>bei Bedarf</i>	

Patient 4, *1941, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Macoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Glurenorm® 30 mg Tbl.	Gliquidon	1-1-1-0		
Delpral® 100 mg Tbl.	Tiaprid	1-1-2-0		
Enac® 5 mg Tbl.	Enalapril	0-0-½-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Spirono® 50 mg Tbl.	Spironolacton	0-1-0-0		
Temesta® 2,5 mg Tbl.	Lorazepam	0-0-0-½		
Xanor® 0,5 mg Tbl.	Alprazolam	1-0-1-0		
Herzschutz Ass „ratiopharm“ 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	1-0-0-0		
Lanitop® 0,1 mg Tbl.	Metildigoxin	1-0-0-0		<i>Dosisreduktion?! Und Spiegelkontrollen durchführen!</i>
Concor® 10 mg Ftbl.	Bisoprolol	1-0-1-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern

Patient 5, *1940, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Concor® 5 mg Ftbl.	Bisoprolol	1-0-1-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Molsidolat® 2 mg Tbl.	Molsidomin	1-1-1-0		
Simvastatin® 40 mg Ftbl.	Simvastatin	0-0-1-0		Dosis auf 20mg anpassen!
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-0-0-0	<i>Bei Bedarf</i>	QT-Verlängerung
KCl® ret. Drg.	Kalium	1-0-1-0		<i>Elektrolyttherapie</i>
Agopton® 30 mg Kps.	Lansoprazol	1-0-0-0		
Mexalen® 500 mg Tbl.	Paracetamol	1-1-1-0	<i>bei Bedarf</i>	
Respicur® ret. 200 mg Kps.	Theophyllin	1-0-1-0		<i>Spiegelkontrollen durchführen!</i>
Vertirosan® B6 Drg.	Dimenhydrinat, Pyridoxol	1-0-1-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	2-2-2-0	Initialdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Ivor® 3.500 IE Fertigspr.	Bemiparin	1-0-1-0		
Halcion® 0,25 mg Tbl.	Triazolam	0-0-0-1		
Ceremin® 40 mg Ftbl.	Ginkgo Trockenextrakt	1-0-1-0		
Seretide forte® 25 µg/250 µg Dosieraerosol	Salmeterol, Fluticason	2-0-2-0		QT-Verlängerung
Spiriva® 18 µg Kps. z. Inh.	Tiotropium	1-0-0-0		
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipratropium	2-2-2-0		
Pradaxa® 110 mg Hartkps.	Dabigatran	-		<i>Dosisreduktion?!</i>
Glucophage® Ftbl.	Metformin	-	<i>Bei Bedarf</i>	

Patient 6, *1939, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Aclop® 75 mg Tbl.	Clopidogrel	1-0-0-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Concor® 5 mg Tbl.	Bisoprolol	1-0-0-0		
Agopton® 15 mg Tbl.	Lansoprazol	1-0-0-0		
Seroquel® 25 mg Tbl.	Quetiapin	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Spirono® 50 mg Tbl.	Spironolacton	1-0-0-0		
Monoket® ret 50 mg Tbl.	Isosorbidmononitrat	1-0-0-0		
Simvastatin® 40 mg Tbl.	Simvastatin	0-0-1-0		Dosis auf 20mg anpassen!
Euthyrox® 50 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Hypothyreose
Passedan® Tropfen	Passionsblumenkrautextrakt	30-30-30-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	½-½-0-0		QT-Verlängerung
Lovenox® 40 mg Fertigspr.	Enoxaparin	1-0-1-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	2-2-2-0	Initialdosis	Breitkomplextachykardie
Crestor® 20 mg Tbl.	Rosuvastatin	0-0-1-0		Zweites Statin streichen – Gefahr Rhabdomyolyse↑!?
Bactroban® Nasensalbe	Mupirocin	-	lokal	
Travogen® Creme	Isoconazol	-	lokal	

Patient 7, *1934, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Ciproxin® 250 mg Ftbl.	Ciprofloxacin	1-0-1		QT-Verlängerung
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-1-0-0		QT-Verlängerung
Nomexor® 5 mg Tbl.	Nebivolol	1-0-0-0		
Pantoloc® 40 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Seroquel® 25 mg Tbl.	Quetiapin	½-0-½-1		QT-Verlängerung
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	40gtt/Woche		
Thyrex® 75 mg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Spiro® 50 mg Tbl.	Spironolacton	1-0-0-0		
Macoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass	<i>Pause</i>	<i>Dosisreduktion?!</i>
KCl ret. Slow K® 600 mg Drg.	Kaliumchlorid	0-1-0-1		Elektrolyttherapie
Torasemid® 5 mg Tbl.	Torasemid	1-0-0-0		
Travatan® Augentropfen	Travoprost	<i>1mal tgl in den Bindehautsack</i>		
Konakion® 10 mg/1 ml Ampulle	Phytomenadion	<i>2mal verabreicht</i>		
NaCl 0,9 %® 500 ml i.v.	Natriumchlorid	<i>morgens 2mal verabreicht</i>		Elektrolyttherapie
Tazonam® 4,5 g i.v. Trockenamp.	Piperacillin, Tazopactam	<i>5 Tage verabreicht</i>		
Lovenox® 60 mg Ampulle	Enoxaparin	-	<i>Pause</i>	
Mexalen® 500 mg Ftbl.	Paracetamol	-	<i>bei Bedarf</i>	
Psychopax® Tr.	Diazepam	15gtt	<i>bei Bedarf</i>	
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	Vorhofflimmern

Patient 8, *1933, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Mexalen® 500 mg Ftbl.	Paracetamol	1-0-1-0		
Cal-D-Vita® 500 mg Tbl.	Calciumsalz	2-0-0-0		<i>Elektrolyttherapie</i>
Ciprallex® 10 mg Tbl.	Escitalopram	0-1-0-0		QT-Verlängerung
Concor® 1,25 mg Tbl.	Bisoprolol	1-0-0-0		
Axura® 10 mg Tbl.	Memantin	0-1-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	½-½-0-0		QT-Verlängerung
Novalgin® 500 mg Ftbl.	Metamizol	1-1-1		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	½-0-0-0	Erhaltungsdosis	Vorhofflimmern
Seroquel® 25 mg Tbl.	Quetiapin	0-0-1		QT-Verlängerung
Thyrex® 100 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Berodualin® Inhalationslösung	Fenoterol/Ipratropium	2-2-2-2		
Hypren® 1,25 mg Kps.	Ramipril	-	<i>Pause</i>	
Aldactone® 50 mg Tbl.	Kalium canreonat	-	<i>Pause</i>	
Fragmin® 2500 IE	Dalteparin	1-0-0-0		
Madopar® 200 mg/50 mg Tbl.	L-Dopa/Benserazid	1-½-½-½		
Hydal® ret. 4 mg Kps.	Hydromorphon	1-0-0-1		
Movicol® Plv.	Macrogol und Elektrolyte	1-0-0		
Codidol® ret. 60mg Ftbl	Dihydrocodein	1-0-1-0		
Dominal® fte 80 mg Ftbl.	Prothipendyl	0-0-0-1		
Psychopax® 12,5 mg/ml Tr.	Diazepam	-	<i>Einzelanordnung - bei Bedarf</i>	
Hydal® 1,3 mg Kps.	Hydromorphon	-	<i>Einzelanordnung - bei Bedarf</i>	
Bonviva® 3 mg Injektionslg.	Ibandronat	3/Monat		

Patient 9, *1920, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	0-40-0-0	<i>jeden Mittwoch</i>	
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	½-½-0-0		QT-Verlängerung
Euthyrox® 100 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	arterielle Tachykardie
Pantoloc® 20 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Cerebogan® 80 mg Ftbl.	Ginkgo biloba	1-1-0-0		
ThromboAss® 100 mg Tbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Vitalux® Kps.	Lutein, Zeaxanthin	0-1-0-0		Kein Arzneimittel im engeren Sinn
Zoldem® 10 mg Tbl.	Zolpidem	0-0-0-1		
Xanor® 0,5 mg Tbl.	Alprazolam	0-0-0-½		
Magnesium Verla® p.o.	Magnesiumsalze	0-1-0-0		<i>Elektrolyttherapie</i>
Trittico® ret. 150 mg Tbl.	Trazodon	0-0-0-½		QT-Verlängerung
Norgesic® Tbl.	Paracetamol/Orphenadrin	0-0-0-1		
Neo-Dolpasse® i.v.	Diclofenac/Orphenadrin	<i>1mal verabreicht</i>		
Fragmin® 5.000 IE s.c.	Dalteparin	<i>1mal verabreicht</i>		
Miranax® 550 mg Tbl.	Naproxen	-	<i>Einzelanordnung</i>	

Patient 10, *1942, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Pantoloc® 40 mg Tbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Digimerck® 0,07 mg Tbl.	Digitoxin	1-0-0-0		<i>Dosisreduktion?! Und Spiegelkontrollen durchführen!</i>
Dilatrend® 12,5 mg Tbl.	Carvedilol	½-0-½		
Torasemid® 5 mg Tbl.	Torasemid	1-0-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	?
Euthyrox® 75 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Blopress® 16 mg Tbl.	Candesartan cilexetil	-	<i>Pause</i>	
Spiro® 50 mg Tbl.	Spironolacton	-	<i>Pause</i>	
Exelon® TTS 9,5 mg/24h	Rivastigmin	1-0-0-0		
Insulin®	Insulin	-	<i>Bei Bedarf/lt. Angabe</i>	
Cefobid® 2 g i.v.	Cefoperazon	3 Tage		
Fragmin® 2500 IE	Dalteparin	-	<i>Pause</i>	
Hydal® 1,3 mg Kps.	Hydromorphon	<i>3mal verabreicht</i>	<i>Einzelanordnung</i>	

Patient 11, *1944, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass	<i>Pause</i>	<i>Dosisreduktion?!</i>
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	Vorhofflattern
Pantoloc® 40 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Alna® ret. 0,4 mg Kapseln	Tamsulosin	1-0-0-0		
Ciproxin® 500 mg Ftbl.	Ciprofloxacin	1-0-1		QT-Verlängerung
Klacid® 500 mg Ftbl.	Clarithromycin	1-0-1		QT-Verlängerung
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	40gtt	<i>Donnerstags</i>	
Nomexor® 5 mg Tbl.	Nebivolol	½-0-½	<i>Pause</i>	
Ramipril® HCT 5 mg/25 mg Tbl.	Ramipril/Hydrochlorothiazid	1-0-0	<i>Pause</i>	QT-Verlängerung
Oxycontin® ret. 20 mg Ftbl.	Oxycodon	1-0-1-0		
Molaxole® Plv.	Macrogol plus Elektrolyte	1-0-1-0		
Ciproxin® 250 mg Ftbl.	Ciprofloxacin	<i>einmalig</i>		QT-Verlängerung
Fragmin® 5000 IE	Dalteparin	<i>dreimal verabreicht</i>		
Fragmin® 7500 IE	Dalteparin	<i>viermal verabreicht</i>		

Patient 12, *1935, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Rheumasalbe Lainz®	Methylsalicylat	<i>rechtes Knie</i>	<i>lokal</i>	
Aquatears® Tr.	Carbomer 974P	<i>2mal täglich, beidseitig</i>	<i>lokal</i>	
Seroquel® 25 mg Ftbl.	Quetiapin	0-0-1-0		QT-Verlängerung
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Euthyrox® 100 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Pantoloc® 20 mg Ftbl.	Pantoprazol	0-0-1-0		QT-Verlängerung
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-½-0-0		QT-Verlängerung
Madopar® 100 mg/25 mg Tbl.	Levodopa/Benserazid	1-1-0-1		
Exelon® TTS 4,6 mg/24 h	Rivastigmin	1-0-0-0		
SAB-Simplex® Tr.	Simethicon	20-20-20		
Zofran Zydis® 8 mg Tbl.	Ondansetron	1-0-1-0		QT-Verlängerung
Laevulac® Saft	Lactulose	2EL-0-0		
Molaxole® Btl.	PEG plus Elektrolyte	1-0-0-0		
Novalgin® 500 mg Tbl.	Metamizol	1-0-1		
Digimerk® 0,25 mg Ampulle	Digitoxin	<i>1mal verabreicht</i>		<i>Dosisreduktion?! Und Spiegelkontrollen durchführen!</i>
Lovenox® 20 mg Fertigspr.	Enoxaparin	1/Tag		
Novalgin® Tr.	Metamizol	<i>1mal verabreicht</i>	<i>Einzelanordnung</i>	
Seroquel® 25 mg Ftbl.	Quetiapin	½ Tablette	<i>Einzelanordnung</i>	QT-Verlängerung
Paspertin® Tr.	Metoclopramid	bei Bedarf	Einzelanordnung	QT-Verlängerung

Patient 13, *1937, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Plavix® 75 mg Tbl.	Clopidogrel	0-1-0-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Nomexor® 5 mg Tbl.	Nebivolol	½-0-½-0		
Diovan® 80 mg Ftbl.	Valsartan	0-0-½-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	½-½-0-0		QT-Verlängerung
Urosin® 300 mg Tbl.	Allopurinol	1-0-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	?
KCl-Zyma® ret. Drg.	Kaliumchlorid	0-1-1-0		Elektrolyttherapie
Sortis® 80 mg Ftbl.	Atorvastatin	0-0-1-0		
Magnosolv® Granulat Btl.	Magnesium	1-0-0-0		Elektrolyttherapie
Magnosolv® 600 mg Tbl	Magnesium	-		Elektrolyttherapie
Mucobene® 600 mg lösbare Tbl.	Acetylcystein	1-0-1-0		
Diamicron® MR 30 mg Tbl.	Gliclazid	2-1-0-0		
Victoza® 6 mg/ml Fertigpen	Liraglutid	1mg-0-0-0		
Halcion® 0,25 mg Tbl.	Triazolam	-	bei Bedarf	

Patient 14, *1944, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Pradaxa® 110 mg Hartkps.	Dabigatran	1-0-1-0		<i>Dosisreduktion?!</i>
Acecomb® Tbl.	Lisinopril, Hydrochlorthiazid	½-0-0-0		QT-Verlängerung
Acemin® 10 mg Tbl.	Lisinopril	0-0-½-0		
Agopton® 30 mg Kps.	Lansoprazol	1-0-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Dancor® 10 mg Tbl.	Nicorandil	1-0-1-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	1-0-0-0		
Dulcolax® Drg.	Bisacodyl	1-0-0-0		
Urosin® 100 mg Tbl.	Allopurinol	0-0-1-0		
Sortis® 80 mg Tbl.	Atorvastatin	0-0-1-0		
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipratropiumbromid	-	<i>bei Bedarf</i>	
Bromazepam® 3 mg Tbl.	Bromazepam	-	<i>bei Bedarf</i>	
Concor® 2,5 mg Tbl.	Bisoprolol	1-0-0-0		
Plavix® 75 mg Ftbl.	Clopidogrel	1-0-0-0		
Nitrolinqual® Pumpspray 0,4 mg	Glyceroltrinitrat	-	<i>bei Bedarf</i>	
Monoket® 50 mg ret. Tbl.	Isosorbid-5-mononitrat	1-0-1-0		
Lovenox® 60 mg Fertigspr.	Enoxaparin	-		

Patient 15, *1943, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	lt. Pass		<i>Dosisreduktion?!</i>
Plavix® 75 mg Ftbl.	Clopidogrel	1-0-0-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Blopress Plus® 8 mg/12,5 mg Tbl.	Candessartan, Hydrochlorthiazid	1-0-1-0		QT-Verlängerung
Dancor® 10 mg Tbl.	Nicorandil	0-0-½-0		
Pantoloc® 40 mg Tbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	2-2-2-0	Initialdosis	Vorhofflimmern
Bretaris® Genuair Pulver zur Inhal.	Acridinium	1-0-1-0		
Seretide® stand 25 µg/125 µg Inh.	Salmeterol, Fluticason	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Unasyn® Ftbl.	Sulbactam, Ampicillin	1-1-1-0		
Lovenox® 40 mg Fertispr.	Enoxaparin	1-0-0-0		

Patient 16, *1934, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	1-0-0-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Acecomb® 20 mg/25 mg Tbl.	Lisinopril, Hydrochlorothiazid	½-0-0-0		QT-Verlängerung
Xyzall® 5 mg Ftbl.	Levocetirizin hydrochlorid	1-1-0-0		
Simvastatin® 40 mg Ftbl.	Simvastatin	0-½-0-0		Dosis auf 20mg anpassen!
Ciprallex® 10 mg Ftbl.	Escitalopram oxalat	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Trittico® ret. 150 mg Tbl.	Trazodon	0-0-½-0		QT-Verlängerung
Atarax® 25 mg Ftbl.	Hydroxyzin dihydrochlorid	0-0-1-0		
Mexalen® 500 mg Tbl.	Paracetamol	1-1-0-1		
Movicol® Btl.	Macrogol 3350 und Elektrolyte	1-0-0-0		
Motrim® 200 mg Tbl.	Trimethoprim	1-0-1-0		QT-Verlängerung
Myolastan® 50 mg Tbl.	Temazepam	0-0-0-1		
Januvia® 200mg Ftbl	Sitagliptin	1-0-0-0		
Hydal® ret. 4 mg Kps.	Hydromorphon hydrochlorid	2mal verabreicht		
Seretide® Dosieraerosol 50 µg/250 µg Standart	Salmeterol, Fluticason	2-0-2-0		QT-Verlängerung
Spiriva® 18 µg Kps. f. Inhalation	Tiotropium	1-0-0-0		
Novalgine® Tr.	Metamizol	20-20-20	Einzelanordnung	
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	-		
Ciproxin® 250 mg Ftbl.	Ciprofloxacin	1-0-1		QT-Verlängerung
Lovenox® 60 mg Spritzampulle	Enoxaparin	einmalig		
Paspertin® Tr.	Metoclopramid	20 Tropfen	Einzelanordnung	QT-Verlängerung
Hydal® 1,3 mg Kps.	Hydromorphon hydrochlorid	einmalig	Einzelanordnung	
Halcion® 0,25 mg Tbl.	Triazolam	einmalig	Einzelanordnung	

Patient 17, *1926, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	0-0-1-0	Erhaltungsdosis	?
Pantoloc® 20 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Simvastatin® 20 mg Ftbl.	Simvastatin	0-0-1-0		
Exforge® 5 mg/80 mg Ftbl.	Amlodipin, Valsartan	1-0-0-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	1-0-0-0		
Respicur® 300 mg ret. Kps.	Theophyllin	-	Pause	Spiegelkontrollen durchführen!
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	1-1-0-0		QT-Verlängerung
Maxi Kalz® 1000 mg Brausetbl.	Kalzium	1-0-0-0		
Avelox® 400 mg Ftbl.	Moxifloxacin	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Euthyrox® 100 µg Tbl.	Levothyroxin	1-0-0-0		Schilddrüsenerkrankung
Dolgit® 400 mg Ftbl.	Ibuprofen	1-1-1-0		
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	-	Pause	
Spiriva® 18 µg Kps. f. Inh.	Tiotropium	1-0-0		
Seretide® 50/250 µg Diskus standart	Salmeterol, Fluticason	1-0-1		QT-Verlängerung
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipratropiumbromid	2-2-2-0		
Aprednisolon® 25 mg Tbl.	Prednisolon	½-0-0-½		
Novalgin® Tbl.	Metamizol	1-1-0-1		
Passedan® Tr.	Passionsblume	20gtt bei Bedarf	Einzelanordnung	
Soludacortin® 25 mg Plv. und Lsg zur Inj.	Prednisolon	5malig verabreicht		

Patient 18, *1940, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Avelox® 400 mg Ftbl.	Moxifloxacin	1-0-0		QT-Verlängerung
Oleovit® D3 Tr.	Cholecalciferol	40gtt/Woche		
Halcion® 0,25 mg Tbl.	Triazolam	0-0-0-1		
Torasemid® 10 mg Tbl.	Torasemid	1-0-0-0		
Concor® 5 mg Ftbl.	Bisoprolol	½-0-½-0		
Pantoloc® 40 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0		QT-Verlängerung
Molsidolat® 2 mg Tbl.	Molsidomin	1-1-1		
Simvastatin® 40 mg Ftbl.	Simvastatin	0-0-0-1		Dosis auf 20mg anpassen!
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Vertirosan® B6 Drg.	Dimenhydrinat	1-0-1		
Pradaxa® 110 mg Hartkps.	Dabigatran	1-0-1-0		Dosisreduktion?!
Spiro® Gen. 50 mg Tbl.	Spirolacton	0-½-0-0		
Seretide® Fte. 25 µg/250 µg/Sprühstoß	Salmeterol/Fluticason	1-0-1		QT-Verlängerung
Spiriva® 18 µg Kps. mit Inhalationspulv.	Tiotropium	1-0-0		
Berodual® Dosieraerosol	Fenoterol, Ipatropiumbromid	1-1-1		
Acemin® 5 mg Tbl.	Lisinopril	1-0-0-0		
Paracodein® Tr.	Dihydrocodein	15gtt	Einzelanordnung	

Patient 19, *1937, männlich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Marcoumar® 3 mg Tbl.	Phenprocoumon	-	<i>Pause</i>	<i>Dosisreduktion?!</i>
Lovenox® 60 mg Spritzamp.	Enoxaparin	1-0-0-0		
Lovenox® 40 mg Spritzamp.	Enoxaparin	0-0-1-0		
ThromboAss® 100 mg Ftbl.	Acetylsalicylsäure	0-1-0-0		
Enalapril® 10 mg Tbl.	Enalapril	½-0-½-0		
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	?
Concor® 5 mg Ftbl.	Bisoprolol	1-0-1-0		
Lasix® 40 mg Tbl.	Furosemid	½-½-0-0		QT-Verlängerung
Mucobene® 600 mg lösbare Tbl.	Acetylcystein	1-0-1-0		
Berodualin® Inhalationslösung	Fenoterol, Ipratropium	6-6-6-0		
Simvastatin® 20 mg Ftbl.	Simvastatin	0-0-1-0		

Patient 20, *1925, weiblich

Arzneimittel	Wirkstoff	Dosierung	Dosierungsanmerkung	Kommentar
Pradaxa® 110 mg Hartkaps.	Dabigatran	1-0-0-0		<i>Dosisreduktion?!</i>
Sedacoron® 200 mg Tbl.	Amiodaron	1-0-0-0	Erhaltungsdosis	paroxysmales Vorhofflimmern
Concor® 5 mg Ftbl.	Bisoprolol	½-0-½-0		
Diovan® 80 mg Ftbl.	Valsartan	½-0-0-0		
Pantoloc® 20 mg Ftbl.	Pantoprazol	1-0-0-0		QT-Verlängerung
Mexalen® 500 mg Tbl.	Paracetamol	1-0-1-0		
Paspartin® Tr.	Metoclopramid	bei Bedarf	Einzelanordnung	QT-Verlängerung

Patient	Geburtsjahr	Jahr der Aufnahme	Alter	Geschlecht	Anzahl Medikamente	Erhaltungsdosis Amiodaron	Initialdosis Amiodaron
1.	1963	2011	48	w	13		*
2.	1935	2012	77	m	20	*	
3.	1944	2011	67	m	17	*	
4.	1941	2011	70	w	12	*	
5.	1940	2012	72	m	19		*
6.	1939	2012	73	w	16		*
7.	1934	2012	78	m	19	*	
8.	1933	2011	78	m	23	*	
9.	1920	2012	92	w	16	*	
10.	1942	2012	70	m	14	*	
11.	1944	2012	68	m	14	*	
12.	1935	2013	78	w	19	*	
13.	1937	2012	75	m	15	*	
14.	1944	2012	68	w	17	*	
15.	1943	2013	70	w	11		*
16.	1934	2011	77	w	23	*	
17.	1926	2013	87	w	19	*	
18.	1940	2012	72	w	17	*	
19.	1937	2011	74	m	11	*	
20.	1925	2012	87	w	7	*	