

Hartfalen: amiodaron

747

HR: Hazard Ratio; BNP = Brain Natriuretic Peptide; LVEF = linkerventrikelejectiefractie

CONCLUSIE

De beschikbare literatuur over toepassing van amiodaron bij patiënten met hartfalen is niet eenduidig. Het risico op ziekenhuisopname of overlijden door cardiovasculaire oorzaken lijkt niet verhoogd. Wel wordt in enkele publicaties een verhoogd risico op overlijden door alle mogelijke oorzaken beschreven. Hierbij wordt opgemerkt dat amiodarongebruikers wellicht al een slechtere prognose hadden. Ook wordt opgemerkt dat er een verschuiving lijkt op te treden van plotselinge hartdood naar overlijden door circulatoir falen. Volgens het Informatorium Medicamentorum heeft amiodaron geen negatief-inotroop effect en is het daardoor toepasbaar bij patiënten met hartfalen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Werkgroep, 4 juni 2018: Niet bewaken, omdat amiodaron in principe altijd door een cardioloog wordt voorgeschreven.

PICO

P(atient)	patiënten met hartfalen
I(ntervention)	gebruik amiodaron
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	risico op verergering hartfalen

Datum literatuursearch: 04-10-2017

PUBMED

Zoekterm:

("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("amiodarone"[MeSH Terms] OR "amiodarone"[All Fields]) AND (("2004/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Dutch[lang]))

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
Andrey JL et al. Mortality of newly diagnosed heart failure treated with amiodarone. A propensity-matched study. Int J Cardiol. 2011;151:175-81.	n=739 (aantal patiënten met hartfalen dat amiodaron gebruikt) Score: 3	Resultaten: • Prospectief, observationeel cohortonderzoek van 7 jaar waarbij de relatie tussen het starten met amiodaron en de mortaliteit en morbiditeit werd onderzocht bij patiënten die nieuw gediagnosticeerd waren met hartfalen. • Gedurende een mediane <i>follow-up</i> van 46,1 maanden zijn 739 van de 3734 patiënten met hartfalen gestart met het gebruik van amiodaron in een gemiddelde dosis van 237,7 mg per dag. Deze patiënten werden gematcht aan 739 patiënten met hartfalen die geen amiodaron gebruikten. • Van deze 1784 patiënten had 43,5% behoud van systolische functie. • Risico op overlijden was groter in de groep die gestart was met amiodaron: HR 1,65 (95% BI 1,50-1,81). Vrouwen hadden een groter risico: HR 1,77 (95% BI 1,55-2,00). • Risico op cardiovasculaire mortaliteit en op ziekenhuisopname wegens hartfalen was niet

		verhoogd na starten van amiodaron: HR 0,98 (95% BI 0,47-1,50), respectievelijk 0,93 (95% BI 0,71-1,16). Opmerkingen auteurs: - Mogelijke verklaring voor resultaten: - De ernst van het hartfalen in combinatie met de langdurige <i>follow up</i> en amiodarongebruik. - Patiënten die geselecteerd worden om amiodaron te gaan gebruiken hebben misschien een groter risico om te overlijden. En de doodsoorzaak is misschien deels verschoven van plotseling overlijden naar circulatoir falen door de behandeling. - Beperkingen van de studie: Met het ontwerp van de studie kunnen de mogelijke mechanismen achter de slechtere prognose bij amiodarongebruik door patiënten met hartfalen niet worden geanalyseerd. En: studie is in één centrum uitgevoerd.
Thomas KL et al. Amiodarone use after acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or left ventricular dysfunction may be associated with excess mortality. Am Heart J. 2008 Jan;155:87-93.	Score: 3 n = 825 (n = patiënten met amiodaron en hartfalen of systolische linker ventrikel dysfunctie die acuut myocardinfarct hebben gehad)	- In deze studie werden data gebruikt uit de VALIANT studie. Een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie naar de effectiviteit en veiligheid van valsartan, captopril of een combinatie van deze medicijnen bij patiënten met een acuut myocard infarct met hartfalen en/of systolische linker ventrikel dysfunctie. Hierbij werd ook het gebruik van amiodaron in kaart gebracht gedurende 4 periodes (dag 1-16, 17-45, 46-198 en 199-1096). Er werden 825 patiënten die behandeld werden met amiodaron vergeleken met 13.875 patiënten die niet werden behandeld met amiodaron. De associatie tussen het gebruik van amiodaron en mortaliteit werd geëvalueerd. - Er werd gecorrigeerd op voorspellende factoren voor mortaliteit die aanwezig waren bij aanvang van de studie. - Het gebruik van amiodaron werd geassocieerd met een significante toename van de mortaliteit in 3 van de 4 periodes: HR 1,5 (95% BI 1.1-2.0 voor dag 1-16; 2,1 (95% BI 1.5-2.9) voor dag 17-45; 1,1 (95% BI 0.83-1.46) voor dag 46-198; en 1,4 (95% BI 1.2-1.6) voor dag 99-1096. Opmerking auteurs: - Deze bevindingen zijn tegenstrijdig met eerdere studies en moeten prospectief gevalideerd worden.
Bramah NS et al. Significance and control of cardiac arrhythmias in patients with congestive cardiac failure. Heart Fail Rev 2002;7:285-300.	Score: 3	Twee dubbelblinde gerandomiseerde trials met patiënten met hartfalen worden besproken. In de eerste werden 516 patiënten met cardiomyopathie geïnccludeerd en gerandomiseerd tot conventionele therapie of amiodaron (300 mg/dag) gedurende 2 jaar. Bij therapie met amiodaron werd de mortaliteit ten gevolge van hartfalen en plotseling overlijden significant verminderd met 28 %. In het tweede onderzoek werden 674 patiënten met hartfalen en asymptomatische ventriculaire aritmie gerandomiseerd tot placebo of amiodaron, waarbij beide groepen gematcht werden met conventionele therapie. Amiodaron had geen effect op het primaire eindpunt totale mortaliteit en op plotseling overlijden. Het farmacologisch mechanisme voor een mortaliteitsverlaging wordt in het review uitgelegd:

		amiodaron verhoogt de linkerventrikel ejectiefractie en heeft een laag risico op torsade de pointes ondanks het feit dat amiodaron het QTc-interval kan verlengen en bradycardie kan veroorzaken.
--	--	---

OVERIGE

Bron	Effect
Cadrin-Tourigny J et al. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25:1306-13.	- Gepoolde analyse van 3307 patiënten met atriumfibrilleren die deelnamen aan de AFFIRM en AF-CHF studies. 1107 patiënten werden behandeld met amiodaron (200 of 300 mg/dag). - Gemiddelde <i>follow-up</i> van $40 \pm 0,3$ maanden. - Risico op ziekenhuisopname in het algemeen of ziekenhuisopname vanwege cardiovasculaire oorzaak was niet verhoogd met amiodaron. Aan-of afwezigheid van ernstige linkerventrikeldysfunctie maakte geen verschil: HR 0,86 (95% BI 0,63-1,19), respectievelijk 0,72 (95% BI 0,50-1,02). - Risico op overlijden en op cardiovasculaire mortaliteit was niet verhoogd na starten van amiodaron. Ook niet bij patiënten met of zonder ernstige systolische disfunctie van het linker ventrikel: HR 1,03 (95% BI 0,68-1,55), respectievelijk 1,02 (95% BI 0,63-1,65). 1 van 576 patiënten in de AF-CHF-studie (0,2%) en 4 van 531 patiënten in de AFFIRM-studie (0,8%) stopten voortijdig met amiodaron vanwege verergering van congestief hartfalen. Opmerking GIC: - Mate van heterogeniteit is onbekend. Onbekend of resultaten terecht gepoold zijn.
Kawabata M et al. Role of oral amiodarone in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. J Cardiol. 2011 ;58:108-15.	Resultaten: - Retrospectief onderzoek onder Japanse patiënten naar de effectiviteit en veiligheid van amiodaron (163 ± 80 mg/dag) bij 48 patiënten met atriumfibrilleren (paroxismaal, persisterend of permanent) en congestief hartfalen (NYHA II-IV, LVEF < 50%). - Mediane <i>follow up</i> duur: 265 dagen. - Patiënten met permanent atriumfibrilleren hadden dit langere tijd en hun linker atrium en ventrikel waren groter vergeleken met patiënten met paroxismaal of persisterend atriumfibrilleren. - Bij de 31 patiënten waarbij amiodaron effectief was, nam BNP af van 723 ± 566 pg/ml tot 248 ± 252 pg/ml ($p < 0.0005$). De LVEF nam in deze groep toe van $33 \pm 7\%$ naar $50 \pm 13\%$ ($p < 0,0005$). - Er waren geen verschillen in "left-ventricular end-diastolic diameter" en "left atrial diameter". 5 patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen vanwege verslechtering van congestief hartfalen, 2 bij wie amiodaron effectief was en 3 bij wie amiodaron niet effectief was. - Amiodaron was effectief bij 11 van de 16 patiënten met LVEF $\leq 30\%$ en bij 20 van de 32 patiënten met LVEF $> 30\%$ ($p = 0,46$). Opmerkingen auteurs: - Bij de patiënten bij wie amiodaron effectief was, waren linker atrium en ventrikel significant kleiner dan bij patiënten bij wie amiodaron niet effectief was.
Torp-Pedersen C et al. The safety of amiodarone in patients with heart failure. J Card Fail. 2007;13:340-5.	Resultaten: - Gerandomiseerde studie waarbij 3029 patiënten met chronisch hartfalen (NYHA II-IV) werden behandeld met 2x daags 25 mg carvedilol of 2x daags 50 mg metoprololtartraat. De mediane vervolgduur was 58 maanden. - Van de 1466 patiënten met NYHA II en de 1563 patiënten met NYHA III/IV gebruikten respectievelijk 155 (10,6%) en 209 (13,4%) patiënten amiodaron bij de start van de studie. Amiodarongebruikers waren in het algemeen

	zieker (langer klachten, hogere prevalentie ischemische hartziekte, atriumfibrilleren, pacemaker en diabetes). - Tijdens de follow-up stierf respectievelijk 38,7% en 58,9% van de patiënten. Van de patiënten die geen amiodaron gebruikten stierven significant minder patiënten: 343 van de 1311 patiënten (26,2%) in NYHA II en 586 van de 1354 patiënten (43,3%) in NYHA III/IV. - De HR voor amiodaron bij patiënten met NYHA II was 1,60 (95% BI 1,22-2,11) en bij patiënten met NYHA III/IV was de HR 1,58 (95% BI 1,30-1,92). - Na multivariabele analyse bleef de HR voor amiodaron significant HR 1,5 (95% BI 1,2-1,7). - Amiodarongebruik werd in de "survival analysis" geassocieerd met een hogere incidentie van dood door circulatoir falen, maar niet met een toegenomen incidentie van plotselinge hartdood. Opmerkingen auteurs: - Behandeling met amiodaron werd geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden onafhankelijk van de NYHA klasse. - Bij 204 patiënten (56%) was de indicaties voor het gebruik van amiodaron niet bekend. Mogelijk was de prognose bij deze indicaties slechter. - Mogelijke verklaring voor resultaten: - De ernst van het hartfalen in combinatie met de langdurige <i>follow up</i> en amiodarongebruik. - De doodsoorzaak is misschien deels verschoven van plotseling overlijden naar circulatoir falen door de behandeling
Doggrell SA. Amiodarone. Expert Opin Pharmacother 2001;2:1877-90. (abstract)	Amiodaron heeft een gunstig effect op de mortaliteit bij hartfalen.
Costard-Jackle A. Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz. Herz 2002;27:378-87.	50 patiënten met hartfalen, de helft met NYHA klasse IV, kregen amiodaron (dosering niet bekend). Binnen 24 uur werd ventriculaire frequentie controle bereikt en binnen 20 min na start van infusie bij 92 % een medicamenteuze cardioversie. In onderzoeken met een dagdosering van 200 mg bleek amiodaron bij patiënten met hartfalen de mortaliteit niet te beïnvloeden of zelfs te verbeteren. Amiodaron is in verschillende klinische studies onderzocht bij patiënten met hartfalen en blijkt veilig en effectief bij conversie en handhaving van het sinusritme, en controle van ventriculaire ritme. Amiodaron heeft een laag pro-arrhythmisch risico in tegenstelling tot de andere klasse III anti-arrhythmica (ibutilide en sotalol).
Amiodaron. In: Informatorium Medicamentorum, KNMP Kennisbank, geraadpleegd 7 mei 2018	Omdat amiodaron niet negatief-inotroop werkt, is het een geschikt middel bij patiënten met structurele hartaandoeningen zoals hartfalen en linkerventrikelhypertrofie.

RICHTLIJNEN

Bron	Effect
ESC Guideline Acute and Chronic Heart Failure; EHJ 2016; 37:2129-2200	"Although amiodarone may have reduced mortality in older trials of HF, contemporary studies conducted since the widespread introduction of beta-blockers suggest that it does not reduce mortality in patients with HFrEF." "Amiodarone will reduce the incidence of AF, induce pharmacological cardioversion, maintain more patients in sinus rhythm after cardioversion and may be used to control symptoms in patients with paroxysmal AF if beta-blockers fail to do so. Amiodarone should generally be restricted to short-term (,6 months) use in patients with paroxysmal or persistent AF to help attain sinus rhythm and to reduce the high rate of recurrent AF immediately after cardioversion." "For patients in haemodynamic instability, an i.v. bolus of digoxin or amiodarone should be administered into a peripheral vein with extreme care to avoid

	extravasation into tissues; where uncertainty exists about venous access, amiodarone must not be given. Longer-term infusion of amiodarone should be given only by central or long-line venous access to avoid peripheral vein phlebitis.” “Although amiodarone and nondihydropyridine CCBs can reduce ventricular rate, they have more adverse effects and should generally be avoided in patients with HFrEF and, with less certainty, in patients with HFpEF and HFmrEF.” “Amiodarone will cause some patients with chronic AF to revert to sinus rhythm, may reduce symptomatic paroxysms of AF and will help maintain patients in sinus rhythm after spontaneous or electrical cardioversion. When used, the need for continued administration of amiodarone should be regularly reviewed and justified.” “Amiodarone (often in combination with a beta-blocker) may be used to suppress symptomatic ventricular arrhythmias, but it may adversely affect prognosis, especially in patients with more severe HF.”
CBO multidisciplinaire richtlijn Chronisch hartfalen 2002.	Amiodaron geeft een hogere kans op conversie en behouden van sinusritme en levert een goede “frequentiecontrole”. Nadeel zijn de bijwerkingen. Van andere klasse III-anti-arrhythmica (sotalol, ibutilide) is te weinig bewijs voorhanden.

SPC's

Bron	Effect
SPC Cordarone I.V. 22-07-2016	<u>Waarschuwing</u>: Gebruik bij patiënten met stabiele decompensatio cordis, in het bijzonder bij patiënten met cardiomyopathie dient met de grootste voorzichtigheid onder hemodynamische bewaking te geschieden. Deze patiënten dienen geen bolusinjectie te krijgen (kans op verslechtering). <u>Bijwerkingen</u>: vaak: dosisafhankelijke bradycardie; zeer zelden: ernstige bradycardie (bij sinusknopdysfunctie en bij ouderen) of, zeldzamer, sinusarrest kan tot het staken van de behandeling nopen; ontstaan van nieuwe en verergering van bestaande ritmestoornissen, waaronder atypische ventriculaire aritmieën (torsades de pointes), wat soms kan leiden tot een hartstilstand; geleidingsstoornissen (sino-auriculair block, AV-blok)
SPC Amiodaron HCl 200 mg Teva, tabletten 29-06-2016	<u>Waarschuwing</u>: Amiodaron HCl Teva is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met een latente of manifeste decompensatie. Een eventuele verergering van een bestaande decompensatie is echter niet uitgesloten. Amiodaron HCl Teva moet in dat geval met hartglycosiden en diuretica worden gecombineerd. <u>Bijwerkingen</u>: vaak: dosisafhankelijke bradycardie; soms: ontstaan van nieuwe en verergering van bestaande ritmestoornissen, waaronder atypische ventriculaire aritmieën (torsades de pointes), wat soms kan leiden tot een hartstilstand, geleidingsstoornissen (sino-auriculair blok, AV-blok, bifasculair blok); zeer zelden: ernstige bradycardie (bij sinusknopdysfunctie en bij ouderen) of, zeldzamer, sinusarrest kan tot het staken van de behandeling nopen.

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en recente chemotherapie (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	04-06-2018