



### Amiodaron voor de preventie van plotse dood?

#### Referentie

Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD008093.pub2

#### Duiding

Frédéric Van Heuverswyn, Hartcentrum, Universitair Ziekenhuis Gent

Plotse hartdood wordt gedefinieerd als plots overlijden door een cardiale oorzaak binnen het uur na het ontstaan van de eerste symptomen. Het is een van de belangrijkste oorzaken van cardiovasculaire sterfte (1) en wordt in 90% van de gevallen rechtstreeks veroorzaakt door ventriculaire ritmestoornissen (ventrikeltachycardie en/of ventrikelfibrillatie). De implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) wordt beschouwd als de hoeksteen van secundaire preventie na het overleven van een levensbedreigende ritmestoornis (2). De meerwaarde van ICD ten opzichte van antiaritmica om plotse hartdood voor deze indicatie te voorkomen werd door verschillende studies aangetoond (3-5). Ook als primaire preventie van plotse hartdood is het nut van een ICD bij bepaalde hoogrisicopatiënten (coronaire hartziekte, hartfalen) aangetoond (6-14).

Niettegenstaande de meerwaarde van ICD blijven antiaritmica, zoals amiodaron, voor heel wat patiënten de enige behandelingsoptie. Sommige patiënten weigeren immers de plaatsing van een ICD en voor andere patiënten is de plaatsing van een ICD gecontra-indiceerd, zoals in de vroege fase na een myocardinfarct of bij een beperkte levensverwachting (2). In een recente systematische review van de Cochrane Collaboration werd de effectiviteit van amiodaron vergeleken met placebo, geen behandeling of andere antiaritmica voor de primaire en secundaire preventie van plotse hartdood (15).

Als secundaire preventie (na het doormaken van een hartstilstand of een syncope veroorzaakt door ventriculaire tachycardie of fibrillatie; bij persisterende ventriculaire tachycardie of fibrillatie) zag men dat amiodaron, in vergelijking met placebo of geen behandeling, de neiging had om het risico op plotse hartdood en globale mortaliteit te doen toenemen (resp. RR 4,32 met 95% BI van 0,87 tot 21,49 en RR 3,05 met 95% BI van 1,33 tot 7,01; N=2 studies; n=440 patiënten). De kwaliteit van de evidentie werd evenwel als zeer laag beschouwd. In vergelijking met andere antiaritmica stelde men dezelfde tendens vast voor plotse hartdood (RR 1,40 met 95% BI van 0,56 tot 3,52; N=4 studies; n=838 patiënten) maar niet voor globale mortaliteit (RR 1,03 met 95% BI van 0,75 tot 1,42; N=5 studies; n=898 patiënten). Ook hier was de kwaliteit van de evidentie zeer laag tot laag. Op basis van deze resultaten kunnen we dus onrechtstreeks besluiten dat een ICD niet door amiodaron kan vervangen worden voor de secundaire preventie van plotse hartdood. Een andere systematische review toonde aan dat amiodaron wel nuttig kan zijn in combinatie met een ICD (16).

Als primaire preventie (gedaalde linkerventrieklejectiefractie <40%; persisterende aanhoudende of onderbroken ventrikeltachycardie, eventueel uitgelokt door elektrofysiologisch onderzoek) verminderde amiodaron versus placebo of geen behandeling plotse hartdood (RR 0,76 met 95% van 0,66 tot 0,88), cardiale mortaliteit (RR 0,86 met 95% van 0,77 tot 0,96) en totale mortaliteit (RR 0,88 met 95% van 0,78 tot 1,00) (N=17 studies; n=8 383 patiënten). De kwaliteit van de evidentie was echter laag door onduidelijke of inadequate methodes van randomisering en concealment of allocation bij meer dan de helft van de geïncludeerde studies. Ook zag men met amiodaron in vergelijking met andere antiaritmica minder plotse hartdood (RR 0,44 met 95% van 0,19 tot 1,00), cardiale mortaliteit (RR 0,41 met 95% van 0,20 tot 0,86) en totale mortaliteit (RR 0,37 met 95% van 0,18 tot 0,76) (N=3 studies; n=540 patiënten). De kwaliteit van deze evidentie was matig door een onduidelijke concealment of allocation en een gebrek aan blinding van de deelnemers.

In alle vergelijkingen bleek amiodaron gepaard te gaan met meer stoornissen in schildklierfunctie. In de meeste studies verliep hypo- of hyperthyroïdie echter zonder klinische tekens. In vergelijking met placebo, maar niet in vergelijking met andere antiaritmica, ging amiodaron gepaard met meer pulmonale ongewenste effecten of vroegtijdig stoppen van de behandeling.

## Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat er zwakke tot matige evidentie bestaat dat amiodaron in vergelijking met placebo en andere antiaritmica het risico op plotse hartdood, cardiale mortaliteit en globale mortaliteit vermindert in het kader van primaire preventie. Op basis van de huidige evidentie is het niet duidelijk of amiodaron als secundaire preventie het risico op plotse hartdood of globale mortaliteit verlaagt dan wel verhoogt.

### Referenties

1. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012;125:1043–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846
2. Implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/06/2013. Laatste contextuele review: 13/06/2013.
3. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R; CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54. DOI: 10.1161/01.CIR.102.7.748
4. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302. DOI: 10.1161/01.CIR.101.11.1297
5. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83. DOI: 10.1056/NEJM199711273372202
6. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940. DOI: 10.1056/NEJM199612263352601
7. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-91. DOI: 10.1056/NEJM199912163412503
8. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8. DOI: 10.1056/NEJMoa041489
9. Bigger JT Jr; Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75. DOI: 10.1056/NEJM199711273372201
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
11. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al; MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.038
12. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
13. Van Cleemput J. Amiodaron of implanteerbare cardioverter-defibrillator bij chronisch hartfalen? *Minerva* 2005;4(10):157-9.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50. DOI: 10.1056/NEJMoa032423
15. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD008093.pub2
16. Ferreira-Gonzalez I, Dos-Subira L, Guyatt GH. Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J* 2007;28:469-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl478