

Amiodaron

Laatst bijgewerkt:

donderdag 20 februari 2020

Synoniemen

Cordarone

Geldt voor:	doelgroepen: volwassenen indicatiegebied: ventriculaire of supraventriculaire aritmieën	
Monstermateriaal:	Stolbuis (bepaling in serum) of heparine/EDTA buis (bepaling in plasma)	
Afnametijdstip:	Niet van belang	
Bewaarcondities:	-20°C	
Inzending:	Klinisch Farmaceutisch Laboratorium	
Interpretatie:	therapeutische concentraties:	Amiodaron 1,0 – 2,5 mg/l Amiodaron + Desethylamiodaron 1 - 4 mg/l
	toxische concentraties:	Amiodaron > 2,5 mg/l Amiodaron + Desethylamiodaron > 4 mg/l

Inleiding

Amiodaron is een klasse III antiarrhythmicum, maar heeft ook eigenschappen van een klasse I antiarrhythmicum. Verder heeft amiodaron een zwakke antagonistische activiteit voor α - en β -adrenerge receptoren en voor cardiale calciumkanalen.

Amiodaron wordt toegepast voor:

- Atriale ritmestoornissen, waaronder boezemfibrilleren of -flutter;
- AV-nodale ritmestoornissen en AV-re-entry tachycardie, o.a. als uiting van het syndroom van Wolff-Parkinson-White;
- levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen, waaronder al of niet aanhoudende ventriculaire tachycardie of episodes van kamerfibrilleren;

Doseringsrichtlijnen

Oplaaddosis volwassenen [1]

Oraal: 600 mg per dag gedurende 8 tot 10 dagen.

Intraveneus: 5 mg per kg lichaamsgewicht, 2-3x herhalen binnen 24 uur.

Onderhoudsdosering volwassenen [1]

Oraal: 100-600 mg per dag, veelal 100-400 mg.

10 tot 20 mg per kg lichaamsgewicht per 24 uur gedurende enkele dagen. Daarna

Intraveneus: zo mogelijk overstappen op orale toediening.

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Vanwege de lange halfwaardetijd van amiodaron is tijdstip van bloedafname niet kritisch. Na het bereiken van de steady-state (na 2 à 3 maanden) kan een monster worden afgenomen. Bepalen van vervolgspiegels binnen 1 maand is niet zinvol. Amiodaron kan worden bepaald in serum [2] of plasma [3,4].

Interpretatie resultaten

De belangrijkste metabooliet van amiodaron, het desethylamiodaron (DEA), draagt bij tot het therapeutisch effect. Er is een relatie aangetoond tussen de (desethyl)amiodaron plasmaspiegel en de antiaritmische werking. Verder worden met name toxiciteit in het centraal zenuwstelsel en pulmonale toxiciteit geassocieerd met hoge (desethyl)amiodaronspiegels. Het routinematige bepalen van amiodaronspiegels tijdens chronisch gebruik is echter niet zinvol gebleken in het sturen van therapeutisch of toxische effecten. Bij het instellen van de amiodarondosering en bij twijfel omtrent effectiviteit en/of bijwerkingen kan spiegelbepaling zinvol zijn.

In Nederland worden plasmaconcentraties van amiodaron en desmethylamiodaron tussen de 1,0 en 2,5 mg/l veelal als therapeutisch en niet toxisch beschouwd. De meningen over optimale grenzen van het therapeutisch venster voor amiodaron zijn echter verdeeld [3].

In enkele onderzoeken wordt een correlatie gevonden tussen de amiodaronspiegel en het antiaritmische effect [3,5]. In een onderzoek van Haffajee et al (n=122) werd echter geen verschil in amiodaronspiegels gevonden tussen responders en nonresponders ($1,5 \pm 0,6$ mg/l vs. $1,7 \pm 0,7$ mg/l). Er waren wel 8 responders die een relaps aritmie ontwikkelden bij een steady-state amiodaronspiegel < 1,0 mg/l. Zeven van hen werden echter weer responders toen –na dosisverhoging– de amiodaronspiegel weer boven de 1,0 mg/l steeg [2]. In het onderzoek van Rotmensch et al (n=127) kreeg 47% (9/19) en 14% (19/133) van de patiënten met een amiodaronspiegel <1,0 mg/l resp. $\geq 1,0$ mg/l een relaps aritmie ($p < 0,005$) [6h]. Connolly et al (n=12) rapporteerde een gemiddelde amiodaronconcentratie van $0,86 \pm 0,48$ mg/l en desethylamiodaron (DEA) -spiegel van $0,23 \pm 0,15$ mg/l bij aanvang van het antiaritmisch effect. Zevenenzestig procent van de patiënten liet echter al een respons zien bij een amiodaronspiegel < 1,0 mg/l [3].

Samenvattend kan worden gesteld dat de beste antiaritmische respons wordt bereikt bij amiodaronconcentraties van $\geq 1,0$ mg/l. Er moet echter rekening worden gehouden met een aanzienlijke interindividuele variatie in minimaal effectieve plasmaconcentraties.

Er lijkt ook een verband te bestaan tussen de amiodaronspiegel en de kans op het ontwikkelen van bijwerkingen. Zo hebben patiënten met amiodaronspiegels $\geq 2,5$ mg/l een verhoogde kans op centrale bijwerkingen zoals tremor, ataxie, paresthesieën en nachtmerries ($p < 0,05$). Mogelijk geldt dit ook voor gastro-intestinale bijwerkingen van amiodaron [2]. Hepatische en neuromusculaire bijwerkingen komen ook vaker voor bij amiodaronspiegels > 2,5 mg/l ($p < 0,0001$ resp. $p < 0,01$) [3]. Een ernstige bijwerking van amiodaron is “Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity” (AIPT) die voorkomt bij 1-17% van de gebruikers. Dusman et al. vond geen verhoogde amiodaronspiegels bij patiënten met AIPT: $3,04 \pm 0,38$ mg/l vs. $2,83 \pm 0,06$ ($p = 0,46$). De DEA-spiegel was wel significant hoger in de groep met pulmonale toxiciteit ($2,34 \pm 0,18$) dan in de groep zonder pulmonale toxiciteit ($1,92 \pm 0,04$), $p = 0,009$ [7]. Deze bevindingen worden bevestigd door Yamada et al (n= 500) die een hazard ratio vond van 1,3 (95% BI 1,08 – 1,58, $p = 0,006$) per 0,2 mg/l stijging van de DEA-spiegel [4]. Een hogere DEA-spiegel lijkt dus verband te houden met pulmonale toxiciteit.

Behalve de relatie tussen toxiciteit van amiodaron en spiegels > 2,5 mg/l wordt in de literatuur een sterke correlatie gerapporteerd tussen het risico op het optreden van toxiciteit en de cumulatieve amiodarondosis. [8,9].

Het gebruik van amiodaron is ook geassocieerd met het optreden van schildklierfunctiestoornissen. Er is echter geen duidelijke relatie met amiodaronspiegels of cumulatieve dosering en het optreden van deze schildklierfunctiestoornissen [10].

Samenvattend treedt een aantal bijwerkingen van amiodaron vaker op bij spiegels boven de 2,5 mg/l en bij een hoge cumulatieve dosis. Tevens is het percentage non-responders hoger bij een amiodaronspiegel < 1,0 mg/l. Er is echter sprake van een grote interindividuele variatie in optimale amiodaronspiegels. Hierdoor is de plaats van routinematige amiodaronspiegelbepaling beperkt. Plasmaconcentraties van amiodaron en desethylamiodaron kunnen echter wel een waardevol diagnostisch hulpmiddel vormen bij het uitblijven van respons en bij het optreden van bijwerkingen.

Acute overdosering [11]

De acute toxiciteit van amiodaron is zeldzaam. In een aantal case reports waarin doses van 2,6g tot 15,0g zijn ingenomen, worden geen gevallen van overlijden gemeld. Symptomen die worden waargenomen bij acute overdosering of te snelle intraveneuze toediening zijn o.a. misselijkheid, braken, obstipatie, zweten, bradycardie en verlengde QT-tijd. Effecten kunnen 1 tot 3 dagen vertraagd zijn na ingestie. Bij grote hoeveelheden dient tevens rekening te worden gehouden met het optreden van hypotensie, hartblokkade en torsade de pointes. In bijzondere gevallen kan hyperthyreoïdie optreden.

Behandeling van acute overdosering bestaat uit absorptievermindering, (langdurige) ECG monitoring en symptomatische behandeling.

Hemodialyse en hemoperfusie hebben geen invloed op de klaring.

Toxiciteit

-

Achtergrondinformatie

Absorptie

De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 30 tot 80% (gemiddeld 50%). De maximale plasmaconcentratie na éénmalige dosering wordt bereikt na 3 tot 7 uur.

Het therapeutisch effect wordt veelal bereikt na 1 week, variërend van 2 dagen tot 2 weken, afhankelijk van de gebruikte oplaaddosis.

Distributie

De plasmahalfwaardetijd is gemiddeld 40-55 dagen, maar kent een grote inter-individuele variabiliteit (van 20 tot 100 dagen). De eerste dagen van de inname stapelt het zich op in vrijwel alle weefsels, maar voornamelijk in het vetweefsel. Pas na enkele dagen begint de uitscheiding. De steady-state plasma concentratie ontstaat na één tot enkele maanden toediening. Gezien deze eigenschappen, dient een oplaaddosis te worden gegeven teneinde snel een verzadiging van de weefsels te bereiken, welke nodig is voor het therapeutisch effect.

Na intraveneuze toediening is het effect maximaal 15 minuten na toediening en neemt het af gedurende de volgende 4 uur.

Biotransformatie en eliminatie

Een deel van het jood wordt van het molecuul afgesplitst en in de urine als jodide uitgescheiden naar rato van 6 mg per 24 uur bij een dagdosis van 200 mg amiodaron. Het overige deel van het molecuul, dat de grootste hoeveelheid jood bevat, wordt voornamelijk via de gal en de faeces (65-75%) geëlimineerd. Renale uitscheiding nieren is verwaarloosbaar. Na stopzetting van de toediening gaat de eliminatie nog een aantal maanden door. Men dient rekening te houden met een resteffect gedurende 10-30 dagen.

Interacties

Toename amiodaron

Proteaseremmers remmen het metabolisme van amiodaron. Combinatie met darunavir, nelfinavir, ritonavir of tipranavir is gecontra-indiceerd.

Afname amiodaron

De plasmaconcentratie van amiodaron kan dalen door gebruik van o.a. fenytoïne, efavirenz, etravirine en nevirapine.

Amiodaron verhoogt de spiegel van:

- Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2D6 en/of CYP3A4, waaronder fenytoïne, ciclosporine, flecainide en vitamine K antagonist.
- Geneesmiddelen die worden uitgescheiden door het P-glycoproteïne, waaronder dabigatran, edoxaban en digoxine.

Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kunnen interacties nog lange tijd na staken van het gebruik optreden.

Overig effecten:

De remmende effecten van bv. verapamil, diltiazem en bètablokkers op de AV-geleiding en de contractiekracht kunnen additief zijn. Combinatie met ibopamine is gecontra-indiceerd. De werking van fentanyl kan worden versterkt. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen en daardoor de kans op mogelijk fatale torsade de pointes vergroten is gecontra-indiceerd.

PK parameters

	F (%)	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t _{1/2} (dag)*	% eiwit
volwassenen	22-86	0,1-0,2	9-17	40-55	96

* de halfwaardetijd van DEA is 57-61 dagen

Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur ⁻¹)	Kelr (uur ⁻¹ /ml/min)	F	Ka (uur ⁻¹)
algemeen	66 ± 44	1,7 ± 0,8*10 ⁻³	0	0,46 ± 0,22	0,5 ± 0,2

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2020, www.kennisbank.knmp.nl, geraadpleegd 20-02-2020
2. Haffajee CI, e.a.. Circulation 1983; 67; 1347-55
3. Connolly SJ, e.a. AM Heart J 1988; 115 (6): 1208-13
4. Yamada Y, e.a. Circ J 2007; 71:1610-16.
5. Greenberg M, e.a. JACC 1987;9:1148-1155
6. Rotmensch HH, e.a. Ann Intern Med. 1984;101(4):462-9.
7. Dusman RE e.a. Circulation 1990; 82:51-59
8. Martin e.a. Chest 1988;93:1067-1075
9. Campbell e.a. Br J Clin Pharmacol 1998;46:307-319
10. Bogazzi e.a. J Endocrinol Invest 2012;35:340-348

11. Dart RC et al. Medical Toxicology 3rd ed., Philadelphia 2004
12. Podrid PJ e.a. Ann Intern Med 1995; 122: 689-700
13. Roden DM e.a. Am J Cardiol 1993; 72: 45F-50F
14. Plomp TA, e.a. Arzneim.Forsch./Drug Res 1984; 34: 513-20
15. Naccarelli GV e.a. Pharmacotherapy 1985; 5: 298-313.
16. Latini R e.a. Clin Pharmacokinet 1984; 9: 136-56.
17. Hrudikova Vyskocilova E e.a. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2017;161:134-143
18. SPC tekst Cordarone 200mg tabletten
19. SPC tekst Cordarone i.v. injectievloeistof 150 mg/3 ml

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn heeft meegewerkt: E.C. Vasbinder, ziekenhuisapotheker i.o. en J. van den Heuvel, ziekenhuisapotheker; onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, december 2009.

Bijlage

Revisie

M. Verschueren, AIOS ziekenhuisfarmacie en A.M. Harmsze, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Werkgroep TDM, Toxicologie en Farmacogenetica van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2020.