



Dansk Cardiologisk Selskab

[www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

# Kontrolniveau ved behandling med flecainid

- et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

**DCS holdningspapir**  
**2015 . Nr. 3**

# Kontrolniveau ved behandling med flecainid

– et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab

DCS holdningspapir 2015 Nr. 3

Udgivet august 2015 af:  
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab  
Hauser Plads 10  
1127 København K  
dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg

# Kontrolniveau ved behandling med flecainid

## Kommissorium

Flecainid, et klasse Ic antiarytmikum, anvendes overvejende til behandling af patienter med paroksyttisk atrieflimren. Behandling med flecainid indebærer, på linje med flere andre antiarytmika, en risiko for *ventrikulær proarytmi*. Anbefalingerne til kontrolniveau i guidelines og produktresumé (SPC) for flecainid for at undgå en sådan potentiel alvorlig bivirkning er forskelligartede. Skrivegruppen bedes gå i dialog med Sundhedsstyrelsen og derefter foreslå et passende kontrolniveau for patienter i flecainid behandling.

## Skrivegruppens sammensætning

Overlæge, dr.med. *Steen Pehrson*

Overlæge, dr.med. *Henrik Kjærulf Jensen*

## Skrivegruppens anbefalinger

Ved behandling med flecainid anbefales følgende:

- Behandling indledes på sygehus
- Bolus i.v. nødvendiggør monitorering
- Plasmakonzentrationsbestemmelse bør udføres ved anvendelse af høje doser og i situationer, hvor der bør udvises særlig opmærksomhed (nedsat lever- eller nyrefunktion samt ved interaktionsrisiko). Det terapeutiske koncentrationsinterval er anført at være 200-1000 ng/ml. I Danmark udføres plasmakonzentrationsbestemmelser for flecainid af Unilab, som anvender lidt andre terapiintervaller: 0,48-1,21 mikromol/l (< 16 år) og 0,72-1,93 mikromol/l (> 16 år).
- EKG-12: hver 6. måned
- Langtids-EKG: overvejes ved symptomer, som kan give mistanke om *proarytmi* (anderledes arytmisymptomer, nytilkommen svimmelhed eller synkoper)
- Væske-/levortal: hver 6. måned

## Problemstilling og diskussion

*Tambocor (flecainid)* er et Klasse Ic antiarytmikum (»open-channel« Na-ionkanal

blokker), som i dag anvendes relativt begrænset. Det primære anvendelsesområde er *paroksyttisk eller persisterende atrieflimren*, sjældnere anvendes præparatet ved ventrikulær takykardi (oftest ICD-bærere) og i enkelte tilfælde ved nonatrieflimren-supra-ventrikulær takykardi. Der er en *proarytmisk* risiko, som vurderes at være beskedent, når flecainid anvendes til patienter med strukturelt normalt hjerte, der ikke har (tegn på) iskæmisk hjertesygdom. Der er danske publicerede erfaringer, der bekræfter dette indtryk (1). I Danmark er det en generel praksis, at patienterne indlægges til 2 døgn telemetri og daglig EKG-12 registrering mhp. at afsløre evt. ventrikulær arytmie og/eller udtalt QRS breddeøgning mere end 25 % af udgangsværdien.

Det har de senere år været tydeligt, at der er en diskrepans mellem kontrolniveauet anbefalet i Tambocors (og flecainid-synonympræparaters) produktresuméer (SPC, Summary of Product Characteristics) og kontrolniveauet anbefalet i atrieflimren-guidelines fra European Society of Cardiology (ESC) 2010 og Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) som beskrevet i den Nationale Behandlingsvejledning (NBV):

## NBV

I NBV (2014) Kap. 15 om atrieflimren gives flg. rekommandationer:

Behandling bør indledes på sygehus under EKG overvågning i mindst 2 døgn

EKG-12: hver 6. måned

Væske-/levortal: hver 6. måned

Plasma-niveau, langtids-EKG og arbejds-EKG nævnes ikke

## ESC

I ESC's guidelines vedrørende behandling af atrieflimren fra 2010 anbefales ved behandlingsindledning og ved dosisøgning:

Regelmæssig EKG monitorering mhp. QRS-varighed. Det skrives ikke eksplicit, at der skal være tale om telemetri

Arbejds-EKG nævnes ikke men har i en tidligere atrieflimren-guideline fra ESC været omtalt som en test til at afsløre latent QRS-breddeøgning. Flecainids Na-kanal-blokerende effekt er mere udtalt ved højere hjertefrekvenser (»use-dependency«)

## Produktresumé (SPC)

I produktresumeeet for Tambocor, markedsført af MEDA A/S og senest revideret 14-NOV-2012 fremgår det af afsnit 4.4 (»Særlige advarsler og forsigtighedsregler ...«) bl.a., at:

- Behandlingen er en specialistopgave
- Behandlingsindledning bør foregå på sygehus under EKG overvågning
- I startfasen og ved dosisøgning bør der foretages EKG registrering hver 2-4 dage
- Plasmaniveau bør kontrolleres *regelmæssigt* (forfatterens kursivering: ikke nærmere specificeret). Terapeutisk interval angives at være 200-1000 ng/ml
- EKG bør kontrolleres hver måned
- Langtids-EKG bør foretages hver 3. måned
- Ved dosisrestriktion (dvs. ved nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion eller ved interaktionsrisiko) er der en skærping af kontrollerne
- Arbejds-EKG nævnes ikke

På baggrund af et antal indberetninger til Sundhedsstyrelsen (SST) om hjertestop, alvorlig arytmie eller mistanke herom under Tambocor-flecainid behandling, påpegede og specificerede SST i publikationen *Nyt Om Bivirkninger (#9, 31-OKT-2013)* det anbefalede kontrolniveau, som det fremgår af produktresuméerne for Tambocor og flecainid-synonympræparater.

DCS's bestyrelse bad forfatterne om at gå i dialog med SST om de forskelligartede opfattelser af kontrolniveau mhp. at klarlægge et evt. behov for justering af de anbefalinger, der fremgår af NBV.

På DCS repræsentanternes initiativ afholdtes derfor et møde i SST 29-SEP-2014 med tilstedeværelse af følgende:

*Fra SST: Henrik G. Jensen, enhedschef; Henrik Nielsen, speciallæge i kardiologi,*

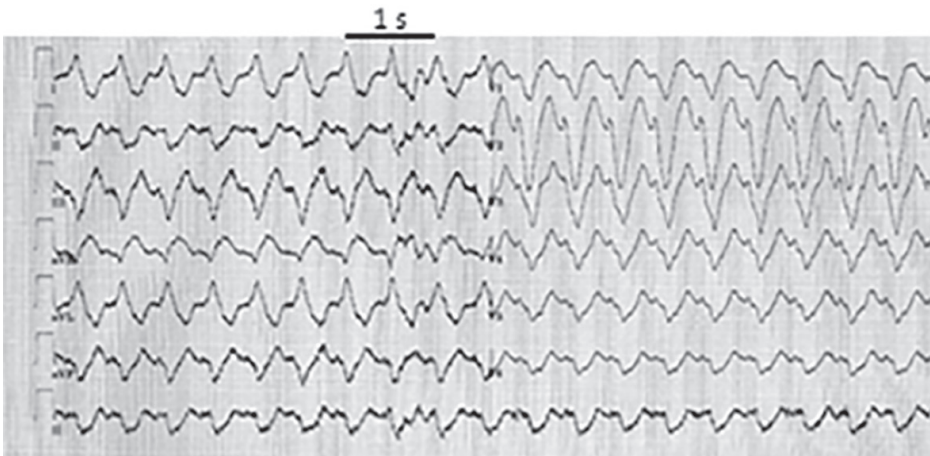


Fig. 1. Ventrikulær takykardi under flecainidbehandling. 68-årig kvinde med paroxysmisk atrieflimren, normal ekkokardiografi. Gradvis udvikling af nyreinsufficiens. Indlægges med ventrikulær takykardi, frekvens 130 bpm. QRS-kompleks er udtalt breddeøget, måles i afledning V2 til 280 ms. Se-flecainid = 4,43 mikromol/l (terapeutisk interval, Unilab: 0,72-1,93 mikromol/l).

medicinsk sekretær; Jens Ersbøll, overlæge; Jens Heisterberg, overlæge og Helle Harder, sektionsleder.

Fra DCS: Steen Pehrson, overlæge og Henrik Kjærulf Jensen, overlæge.

Under mødet drøftedes forskellene i kontrolniveau mellem anbefalingerne i produktresumé/Nyt Om Bivirkninger og anbefalingerne i NBV/ESC guidelines.

Fra SST's side opfattede man orienteringen i Nyt Om Bivirkninger som en påmindelse om allerede eksisterende forholdsregler, som disse er specificeret i produktresuméerne.

Fra DCS's side fandt man ikke, at der var gode argumenter for et så intensivt kontrolniveau.

De anførte serumværdier er de samme, som helt oprindeligt er angivet, da præparatet blev markedsført i 1980'erne og må antages at stamme fra de indledende undersøgelser op til markedsgodkendelsen. Man argumenterede for en anbefaling om at overveje plasmakoncentrationsbestemmelser i visse situationer – hvor der bør udvises særlig opmærksomhed – fremfor rutinemæssige bestemmelser. Plasmakoncentrationsbestemmelser af flecainid er ikke standardanalyse i mange laboratorier. Der kan være flere ugers ventetid på analysen og plasmaværdierne bliver af nogle laboratorier opgivet i en alternativ enhed (mikromol/liter).

Man mente heller ikke fra DCS's side, at en så hyppig kontrol af EKG gav mening, da der ikke er undersøgelser som belyser nødvendigheden af så tæt monitorering. Det samme gælder langtids-EKG, hvor det intetsteds fremgår præcist hvad man skal reagere på (udover ventrikulær takykardi). Det er forudsigeligt, at en del patienter med behandlingsindikation atrieflimren vil

præsentere atrieflimren på et langtids-EKG, hvoraf nogle episoder vil være med aberration (breddeøget QRS-kompleks pga. forbigående grenblok), som meget vel kan skabe unødigt bekymring om en uønsket flecainid-effekt).

Man drøftede det andet markedsførte Klasse IC lægemiddel, propafenon (Rytmonorm). Kontrolniveauet i produktresumeeet for Rytmonorm er meget lempeligt sammenlignet med hvad der gælder for Tambocor-flecainid. Man kunne af praktiske grunde tænke sig i højere grad at anvende dette præparat, hvilket ikke nødvendigvis vil være til gavn for patienterne.

Fra forfatternes side anbefales følgende:

- Behandling indledes på sygehus
- Bolus i.v. nødvendigvis monitorering
- Plasmakoncentrationsbestemmelse bør udføres ved anvendelse af høje doser og i situationer, hvor der bør udvises særlig opmærksomhed (nedsat lever- eller nyrefunktion samt ved interaktionsrisiko). Det terapeutiske koncentrationsinterval er anført at være 200-1000 ng/ml. I Danmark udføres plasmakoncentrationsbestemmelser for flecainid af Unilab, som anvender lidt andre terapiintervaller: 0,48-1,21 mikromol/l (< 16 år) og 0,72-1,93 mikromol/l (> 16 år).
- EKG-12: hver 6. måned
- Langtids-EKG: overvejes ved symptomer, som kan give mistanke om *proarytmi* (anderledes arytmisymptomer, nytilkommen svimmelhed eller synkoper)
- Væske-/levortal: hver 6. måned

SST's kommentar til ovennævnte var, at man havde forståelse for de anførte argumenter og at man fra styrelsens side var af den opfattelse, at sådanne nationale eks-

pert-retningslinjer har en gyldighed, selvom de i et vist omfang afviger fra produktresumeeet.

Sundhedsstyrelsen er efterfølgende blevet præsenteret for ovennævnte og har skriftligt tilkendegivet accept af redegørelsen uden kommentarer.

Forfatterne har senere erfaret, at EMA (European Medical Agency) for nyligt har godkendt et prolonged-release flecainid-præparat til peroral brug, bl.a. under navnet Tambocor XL, 200 mg kapsler. Præparatet er markedsført under forskellige navne (Juneflecad, Tarflec, Fleiderina, Tambocor Retard) i forskellige EU-lande. Det er bemærkelsesværdigt, at man i dette præparats produktbeskrivelse ikke anbefaler samme omfattende kontrolniveau som for de konventionelle Tambocor-flecainid præparater.

## Implementeringsplan

Såfremt holdningspapiret godkendes, foreslås det, at anbefalingerne indarbejdes i næstkommende NBV.

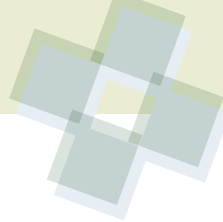
Marts 2015

Steen Pehrson

Henrik Kjærulf Jensen

## Referencer

- 1 Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, Schramm TK, Folke F, Fosbøl E, Abildstrøm SZ, Madsen M, Køber L, Torp-Pedersen C. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;11:886-891.



## Addendum

Klinisk farmakologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, er af forfatterne blevet bedt om at redegøre for plasma-analyse af flecainid. Der er kommet følgende svar:

Flecainid analyseres rutinemæssigt S/P af Unilabs (<http://www.unilabs.dk/DK/activities/analyses/Pages/analysislist.aspx>).

Prøven rekvireres ligeledes rutinemæssigt via Klinisk Biokemisk afdelinger på alle hospitaler i DK.

Svar afgives i mikromol/l og der foreligger angivelse af såvel terapeutisk som toksisk interval.

Ved omregning fra mikromol/liter til ng/ml og omvendt anvendes molekylvægten (414,343 g/mol) for flecainid.

<b>Analysenummer</b>	9582-160
<b>Analysenavn</b>	P/S-Flecainid; stofk.
<b>Engelsk navn</b>	P/S-Flecainide; subst.c.
<b>Synonymer</b>	Tambocor
<b>IFCC-IUPAC kode</b>	NPU02059
<b>Patientforberedelse</b>	Det anbefales at prøven tages før indtagelse af morgenmedicin.
<b>Prøvemateriale</b>	1 ml (min. 0,5 ml) serum, EDTA- eller heparinplasma. Gelglas kan ikke anvendes.
<b>Prøvetagning</b>	Veneblod tages under mindst mulig stase i glas uden tilsætning (hvis serum ønskes) eller glas indeholdende heparin (hvis plasma ønskes). Førstnævnte glas henstår i ca. 30 minutter, sidstnævnte vendes straks forsigtigt. Glasset centrifugeres 10 min. ved 1800-2000 x g, hvorefter serum/plasma afpipetteres.
<b>Forsendelse</b>	Ingen særlige forholdsregler.
<b>Vejl. terap. interv.</b>	< 16 år: 0,48 - 1,21 µmol/l ≥ 16 år: 0,72 - 1,93 µmol/l
<b>Kommentarer</b>	Ved værdier > 2,40 µmol/l er der risiko for toksiske virkninger.