

Angina pectoris/ischemische hartziekte: flecaïnide 5483

BI: betrouwbaarheidsinterval, RR: relatief risico

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Echt DS et al. Mortality and morbidity in patients receiving encaïnide, flecaïnide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991;324:781-8.	studie n=323	Patiënten met linkerventrikeldisfunctie en asymptomatische of mild symptomatische ventriculaire aritmie na een myocardinfarct 6 dagen tot 2 jaar eerder kregen ofwel flecaïnide (n=323) ofwel encaïnide (n=432) ofwel placebo gedurende gemiddeld 10 maanden. De geselecteerde patiënten hadden een ejectiefactie kleiner of gelijk aan 0,55 bij opname in de studie binnen 90 dagen na het myocardinfarct en een ejectiefactie kleiner of gelijk aan 0,40 bij opname in de studie 90 dagen of meer na het myocardinfarct. Flecaïnide werd niet gegeven aan patiënten met een ejectiefactie kleiner dan 0,30 om mogelijke verergering van linkerventrikeldisfunctie te voorkomen. Aan deze patiënten werd encaïnide gegeven. Patiënten werden alleen in de studie opgenomen als flecaïnide of encaïnide ventriculaire aritmie voor 80-90% onderdrukte. Patiënten werden in de studie gerandomiseerd over geneesmiddel en de hierbij behorende placebo. De incidentie van overlijden of hartstilstand was hoger in de flecaïdegroep dan in de placebogroep (5,9% t.o.v. 2,2%). Hetzelfde gold voor de incidentie van overlijden door cardiale oorzaken of hartstilstand (5,6% t.o.v. 1,9%) en voor de incidentie van overlijden of hartstilstand door aritmie (4,3% t.o.v. 1,3%). De incidenties waren ook verhoogd in de encaïdegroep. Voor flecaïnide en encaïne samen was het risico op overlijden of hartstilstand door aritmie verhoogd met $RR = 2,64$ (95% BI: 1,60-4,36). Voor overlijden of hartstilstand was de RR 2,38 (95% BI: 1,59-3,57). Voor flecaïnide en encaïne samen was de incidentie van overlijden en hartstilstand door cardiale oorzaken anders dan aritmie ook hoger dan in de placebogroep (2,3% versus 0,67%). Voor flecaïnide betrof het 4 patiënten, die alle overleden aan myocardinfarct met shock. Voor flecaïnide en encaïne verschilde de incidentie van overlijden door niet-cardiale oorzaak niet van die voor placebo. Hetzelfde gold voor de incidentie van niet-fatale cardiale incidenten (ook voor alleen de flecaïdegroep), voor bijwerkingen die staken van de behandeling noodzakelijk maakten, voor therapietrouw en voor gebruik van cardiovasculaire comedicatie. In alle groepen was het percentage gebruikers van β-blokkers laag (25-30%), terwijl 47-53% een calciumantagonist gebruikte. Patiënten met overlijden of hartstilstand door aritmie gebruikten minder vaak acetylsalicylzuur en vaker digitalispreparaten, diuretica of nitraten.
ref. 2 Tamargo J et al. Safety of flecaïnide. Drug Saf 2012;35:273-89.	review	De review noemt de toename van aritmieën en overlijden door flecaïnide die was gevonden in de studie van Echt 1991. Uit een Duitse meta-analyse bleek dat dit effect alleen betrekking had op een specifieke groep patiënten met linkerventrikeldisfunctie en ischemische hartziekte. In overeenstemming hiermee werd in ongecontroleerde studies geen ernstige ventriculaire pro-aritmie of plotselinge dood gevonden bij gebruik van flecaïnide met een gemiddelde dosis van 199 mg/dag bij patiënten met weinig tot geen structurele hartziekte. Ventriculaire pro-aritmische effecten van flecaïnide lijken zeldzaam te zijn bij normale linkerventrikelfunctie en ontbreken van andere risicofactoren. Bij patiënten met sustained-type-ventrikeltachycardie, die vaak ook congestief hartfalen, een lage ejectiefactie of een voorgeschiedenis van myocardinfarct hebben, was de incidentie van pro-aritmische effecten door flecaïnide 13% bij een startdosis van 200 mg/dag (en verhoging tot niet meer dan 300 mg/dag in de meeste patiënten) en 26% bij een startdosering van 400 mg/dag. Flecaïnide is daarom gecontraïndiceerd bij patiënten met sustained-type-ventrikeltachycardie en een bestaande hartziekte. Er zijn weinig gegevens over eenmalig gebruik van flecaïnide bij patiënten met structurele hartziekte. In een prospectieve observationele studie kregen 106

ref. 2, vervolg	patiënten met nieuw ontstaan atriumfibrilleren en additionele cardiale risicofactoren een eenmalige dosis flecaïnide 300 mg. De additionele risicofactoren waren één of meer van de volgende: coronaire hartaandoening, gedilateerde cardiomyopathie met verminderde linkerventriek-ejectiefractie, hartfalen en/of PROCAM-score voor myocardinfarctrisico > 41. Er waren geen gevallen van levensbedreigende ventriculaire aritmie, atrioventriculaire geleidingsstoornissen waarvoor behandeling nodig was of atriumflutter. 36 van de 43 patiënten met succesvolle flecaïnidegeïnduceerde cardioversie ontwikkelde asymptomatische sinusbradycardie. Prospectieve studies zijn echter niet toegestaan in deze patiëntenpopulatie wegens ethische vraagstukken over patiëntveiligheid (Richtlijnen voor management van atriumfibrilleren van de European Society of Cardiology). De huidige Europese richtlijnen geven aan dat flecaïnide niet moet worden gebruikt bij patiënten met ischemische hartziekte. Dit geldt zowel voor acute behandeling van atriumfibrilleren als voor behoud van het normale hartritme in patiënten met atriumfibrilleren.
ref. 3 SPC Tambocor (flecaïnide) 08-07-14.	<u>Cl:</u> Flecaïnide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct die hetzij asymptomatische ventriculaire ectopia, hetzij asymptomatische niet-aanhoudende ventriculaire tachycardie hebben. <u>Waarschuwing:</u> Bij sommige patiënten hebben zich problemen met defibrilleren voorgedaan vanwege het kleine negatieve inotrope effect van flecaïnide. In de meeste van de gemelde gevallen was een reeds bestaande hartaandoening aanwezig met hartvergroting, een voorgeschiedenis van myocardinfarct, arteriosclerotische hartaandoening en hartfalen. Flecaïnide kan het risico op mortaliteit van postmyocardiaal infarct patiënten met asymptomatische ventriculaire aritmieën verhogen. <u>Bw:</u> De meest voorkomende cardiovasculaire bijwerkingen zijn tweede en derde graads AV-blok, bradycardie, pijn op de borst, myocardiaal infarct, hypotensie, sinusarrest, tachycardie (AT en VT) en palpitaties. Vaak: proaritmie (het meest waarschijnlijk bij patiënten met een structurele hartaandoening). Soms: patiënten met atriumfibrilleren kunnen een 1:1 AV-geleiding krijgen met een toegenomen hartritme. Frequentie niet bekend: Er kan een dosisgerelateerde toename van het PR- en QRS-interval optreden. Veranderde pacingdrempel. Tweede- en derdegraads AV-blok, hartstilstand, bradycardie, pijn op de borst, hypotensie, myocardinfarct, palpitaties, sinusarrest en tachycardie (AT of VT).

Opmerkingen:

- Alleen de meest recente review en de belangrijkste daarin genoemde studie zijn opgenomen in de risicoanalyse. Andere artikelen droegen onvoldoende bij aan de bewijslast.
- In Pharmaceutisch Weekblad 2013; 43, p14-15 wordt de herziene NHG-Standaard Atriumfibrilleren besproken. Ziekenhuisapotheker Vera Deneer geeft hieraan aan: "Flecaïnide kan niet worden gebruikt bij coronairlijden en hartfalen. Het verhoogt bij deze aandoeningen de kans op ventriculaire aritmieën." Flecaïnide wordt in de NHG-Standaard zelf niet genoemd. De NHG-Standaard geeft aan: "Bovendien veroorzaakt de na cardioversie gebruikte antiaritmische medicatie om de recidiefkans op atriumfibrilleren te verkleinen vaak bijwerkingen en is deze potentieel juist aritmogeen: de gebruikte middelen kunnen vooral aanleiding geven tot ventriculaire aritmie en worden daarom niet door de huisarts geïnitieerd."

Datum literatuursearch: 22 juli 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	Toename van de incidentie van overlijden of hartstilstand van 2,2% naar 5,9% bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie en asymptomatische of mild symptomatische ventriculaire aritmie na een myocardinfarct 6 dagen tot 2 jaar eerder. Incidentie van pro-aritmische effecten door flecaïnide van 13% bij een startdosis van 200 mg/dag (en verhoging tot niet meer dan 300 mg/dag in de meeste patiënten) en van 26% bij een startdosering van 400 mg/dag bij patiënten met sustained-type-ventrikeltachycardie, die vaak ook congestief hartfalen, een lage ejectiefractie of een voorgeschiedenis van myocardinfarct hebben.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	19 november 2015