

Flecainid – når støkiometrien driller



Torben Breindahl,
hospitalskemiker,
Klinisk Biokemisk
Afd., Sygehus
Vendsyssel

Flecainid er et lægemiddel mod hjerterytmeforstyrrelser, der markedsføres i Danmark under handelsnavnene Tambocor, Flecainid Actavis og Flecainid Stada. Alle produkter indeholder substansen flecainidacetat (salt af eddikesyre). For at undgå forgiftninger og minimere bivirkninger bestemmes serumkoncentrationen for patienter i behandling med stoffet (TDM).

Lægemiddelformuleringer kan være diverse salte eller derivater, men der er normalt tradition for, at man måler koncentrationen af det aktive stof og sammenholder dette med et terapeutisk interval. Desværre er det ikke tilfældet for flecainid. Af historiske årsager rapporteres lægemidlet som ”flecainidacetat”, selvom det aktive stof er flecainid, der frigives, når tabletten opløses. Dette specielle fænomen og de misforståelser, der opstod som følge heraf, blev pointeret i litteraturen for årtier siden (1), men der er stadig uklarhed på området. Hensigten med dette indlæg er at redegøre for, hvorledes fejlene opstår, og hvordan de kan undgås i fremtiden.

I 1998 ophørte Abbott med at producere fluorescens-polarisations-immunoassay reagens til bestemmelse af flecainidacetat, og som følge heraf udviklede Sygehus

Vendsyssel en ny analysemetode baseret på væskrokromatografi og massespektrometri (HPLC-MS) (2), der blev krydsvalideret med en HPLC-UV metode fra lægemiddelproducenten 3M Medica (Tyskland). Analysesvar blev afgivet som µg/ml ”flecainidacetat”.

Det terapeutiske interval for flecainid har været uændret siden begyndelsen af 1990'erne og er som angivet i produktresumé for Tambocor: 0,2-1,0 µg/ml (3). Der står dog uheldigvis ikke nævnt, at det er beregnet som flecainidacetat. Korrekt omregning af intervallet til molaritet foretages med molvægten for flecainidacetat (474 g/mol), og resultatet er 0,42-2,11 µmol/l (se skema).

Stof	Molvægt g/mol	Terapeutisk interval	
		µg/ml	µmol/l
Flecainid	414,34	Anvendes ikke	0,42-2,11
Flecainidacetat	474,39	0,2-1,0	

Også ved prøveudsendelser og anvendelse af kontrolmaterialer i klinisk biokemi kan der opstå misforståelser. Værdier for

flecainid i både Sero A/S, UKNEQAS og DEKS kontrolmaterialer refererer til en fremstilling ved tilsætning af flecainidacetat, men der benyttes forskellige enheder: henholdsvis "mg", "nmol/l" og "µmol/l".

I Medicinhåndbogen og på internetsiden (www.medicin.dk) er et korrekt terapeutisk interval for flecainid opgivet til 0,42-2,11 µmol/l, men i parentes angives "174-874 µg/l". Dette er ganske vist et korrekt beregnet terapeutisk interval for koncentrationen af "flecainid", hvis denne blev anvendt, men det er ikke praksis, hvorved værdien kommer til at optræde i modstrid med intervallet fra litteraturen, hvor det stadig hyppigst refereres som "0.2-1 µg/ml", eller i enhederne "mg/l", "ng/ml" og "pg/l".

Unilabs hjemmeside (www.unilabs.dk) angiver to forskellige, aldersinddelte terapeutiske intervaller for flecainid, men det er uvist, hvor de stammer fra. Som kommentar ses: "Ved værdier > 2,40 µmol/l er der risiko for toksiske virkninger". Dette kunne tyde på, at Unilabs fejlagtigt har omregnet værdier for flecainidacetat fra litteraturen i µg/ml til molariteter ved anvendelse af molvægten for flecainid (414 g/mol).

Omregningsfejl af denne type er af størrelsesordenen 14-15%, svarende til forskellen i molvægt for de to stoffer. Spørgsmålet er, hvorvidt det har en praktisk klinisk betydning, eller kun vil ses som bias mellem målemetoder og niveauforskydninger for kontrolprøver.

Flecainid er efterhånden et sjældent anvendt lægemiddel i Danmark, hvilket sandsynligvis skyldes det snævre terapeutiske interval. Ved opstart af behandling og dosisændringer anbefales tæt monitoring. Overdosering med flecainid er potentielt livstruende, og der kendes ingen antidot. Der er øget risiko for bivirkninger, når plasmaniveauet overstiger 0,7-1,0 µg/ml (3), det vil sige allerede i den øverste del af det terapeutiske interval. Ved nedsat nyre- eller leverfunktion er det snævre terapeutiske interval særdeles kritisk.

For at sikre en optimal behandling for patienter i behandling med flecainid bør klinikerne sikre, at analyseresultater og terapeutiske intervaller er samhoørende. Det kan efter min overbevisning bedst ske gennem tæt kontakt til det udførende laboratorium. Rapportering i molaritet er i dag påkrævet og stemmer godt overens

med praksis for klinisk biokemi og TDM, men det "oprindelige" terapeutiske interval for flecainidacetat i enheden masse pr. volume giver stadig anledning til fejl. Disse kan undgås ved kendskab til lægemidlets historik og ved opdatering af produktresumé hos Lægemiddelstyrelsen.

Referencer

1. Ray J. Flecainide: what are we measuring? *Ther Drug Monit* 1990;12:416.
2. Breindahl T. Therapeutic drug monitoring of flecainide in serum using high-performance liquid chromatography and electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2000;746:249-254.
3. Produktresumé for Tambocor, tabletter (2. juli 2007). Lægemiddelstyrelsen.