

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Landiololhydroklorid til behandling av supraventrikulær takykardi og rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har hatt MT i Norge siden 2016 (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: C07AB14 Virkestoffnavn: Landiololhydroklorid (betablokker, selektiv) Handelsnavn: Raploc Legemiddelform: Konsentrat til injeksjonsvæske og pulver til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Amomed Pharma GmbH (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Hjerte- og karsykdommer
	1.4 Tag (merknad) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:		
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etiske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Supraventrikulær takykardi (SVT):

SVT er den vanligste rytmeforstyrrelsen i hjertet, og den omfatter flere ulike rytmeforstyrrelser. Supraventrikulær betyr den delen av hjertet som utgjøres av forkamrene (atriene), mens den øvrige delen av hjertet er hjertekamrene (ventriklene). Takykardi betyr at hjertet slår raskt og at pulsen er høy. Dersom slagene ikke er altfor raske (< 200 slag/minutt), vil forkammer og hjertekammer vanligvis trekke seg sammen i normal rekkefølge. En slik tilstand kan oppleves ubehagelig, men den er oftest ufarlig. Forbigående anfall med slik hurtig puls kalles paroksysmal (anfallsvis) supraventrikulær takykardi (2).

Dersom forkamrene pumper svært hurtig, kan det ved noen rytmeforstyrrelser være vanskelig for hjertekamrene å henge med. Da kan den situasjonen oppstå at de to delene av hjertet arbeider uavhengig av hverandre. Om det skjer, vil hjertet pumpe mindre effektivt, og det kan være nødvendig med behandling for å gjenopprette en felles rytme. Atrieflimmer og -flutter er eksempler på en slik tilstand. (2).

Ofte vet vi ikke hva som utløser anfall med hurtig forkammerrytme. Det kan være sykdommen i seg selv, men hjerterytmene kan også påvirkes av nervesignaler til hjertet og hormoner i blodet. Både fysisk og psykisk stress kan utløse rytmeforstyrrelse (2).

De fleste som plages av anfallsvis rask hjerterytm lever normale liv uten noen form for begrensninger. Men noen kan også ha underliggende hjertesykdom som trenger behandling. Anfall med hurtig forkammerrytme kan ramme alle, fra friske barn og ungdommer til hjertesyke eldre (2).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som har SVT.

Atrieflimmer eller -flutter:

Ved atrieflimmer eller -flutter utløses elektriske impulser i atriene mye raskere enn normalt. Dette fører til atriene trekker seg sammen raskere, ofte så raskt at de ikke rekker mer enn så vidt å starte på hver sammentrekning. Samtidig slipper ikke AV-knuten gjennom alle disse raske impulsene, og hovedkamrene vil derfor trekke seg sammen langsommere enn atriene. Forkammer og hovedkammer følger altså hver sin rytme. Dette gjør at hjertets pumping av blod blir mindre effektiv (3).

Atrieflimmer og -flutter har samme årsaker, forskjellen ligger i at forkammeret trekker seg raskere sammen ved atrieflimmer. Atrieflimmer kan opptre hos yngre voksne, spesielt har det vært mye fokus på økt forekomst hos personer som driver utholdenhetstrening. Atrieflimmer er imidlertid relativt sjelden før 60-årsalderen (3).

Atrieflimmer er den vanligst forekommende hjerterytmeforstyrrelse av klinisk betydning og rammer anslagsvis 100 000 pasienter i Norge (prevalens 1,5 – 2 %) (4).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for diagnostisering, forebygging og behandling av supraventrikulær takykardi og atrieflimmer eller -flutter.

Behandling av SVT:

Dersom vagusstimulerende prosedyrer (karotistrykk, Valsalva-manøver, finger i halsen) ikke gir omslag til sinusrytme, kan adenosin gis som rask intravenøs bolusinjeksjon i stor perifer vene. Som alternativ til adenosin kan man forsøke verapamil intravenøst, forutsatt at pasienten ikke står på behandling med betareseptorantagonist. Metoprolol intravenøst kan også være et alternativ, men ikke hvis pasienten bruker eller allerede har fått verapamil. Videre behandlingsmuligheter inkluderer elektrokonvertering eller ytterligere legemiddelbehandling (f.eks. flekainid intravenøst) (5).

Behandling av atrieflimmer eller -flutter:

Ved varighet > 48 timer bør antikoagulasjon gis (warfarin eller tilsvarende perorale antikoagulantia). Når pasient har vært tilfredsstillende antikoagulert i minst 3-4 uker kan elektrokonvertering forsøkes etterfulgt av 3-4 nye uker med antikoagulasjon. For å regulere frekvens av atrieflimmer gis verapamil intravenøst etterfulgt av verapamil tabletter. Alternativt metoprolol intravenøst etterfulgt av metoprolol tabletter. Ved hjertesvikt er digoksin og/eller amiodaron førstevalg. Medikamentell konvertering kan alternativt forsøkes med flekainid intravenøst eller som tabletter (4).

Virkningsmekanisme

Landiololhydroklorid er en svært selektiv beta₁-adrenoreseptorantagonist (selektiviteten for beta₁-reseptorblokade er 255 ganger høyere enn for beta₂-reseptorblokade) som hemmer

	<p>de positive kronotrope effektene av katekolaminer (adrenalin og noradrenalin) på hjertet, der beta₁-reseptorene hovedsakelig befinner seg. Landiololhydroklorid, som andre betablokkere, anses å redusere det sympatiske drivet, slik at hjerterytmen reduseres, den spontane utløsningen av «ektopiske pacemakere» reduseres, ledningsevnen reduseres og den refraktære perioden til AV-knuten økes (1).</p>
Tidligere godkjent indikasjon	<p>Landiololhydroklorid er indisert ved (1):</p> <ul style="list-style-type: none">- supraventrikulær takykardi og for rask kontroll av ventrikkelfrekvens hos pasienter med atrieflimmer eller -flutter i perioperative, postoperative eller andre tilstander der kortvarig kontroll av ventrikkelfrekvensen med et korttidsvirkende legemiddel er ønskelig.- ikke-kompensatorisk sinustakykardi der den raske hjerterytmen etter legens vurdering krever spesielle tiltak. <p>Landiololhydroklorid er ikke indisert til bruk ved kroniske tilstander.</p>
Mulig indikasjon	<p>Samme som tidligere godkjent indikasjon.</p>
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]	<p><input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)</p> <p>Kommentar fra FHI:</p>

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, placebo-kontrollert fase III studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år som har gjennomgått hjerteoperasjon (N = 58 pasienter)	Landiolol perfusion over 120 minutes in incremental doses: 0.5, 1, 2, 5 and 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Doses are modified every 20 minutes.	Placebo perfusion is sodium chloride NaCl 0.9% over 120 minutes in incremental doses : 0.03, 0.06, 0.12, 0.3 and 0.6 mL/kg/h. Doses are modified every 20 minutes. Perfusion are similar in landiolol group to preserve blind.	Tissular resaturation speed measured by somatic near-infrared spectroscopy (NIRS) at 20, 40, 60, 80, 100 and 120 minutes.	NCT03779178 , fase III	Avsluttet desember 2019
Pasienter 20 – 90 år som gjennomgår CABG ¹ (N = 100)	Intra- og perioperativ administrasjon av landiololhydroklorid	1. Postoperativ administrasjon av bisoprolol 2. Placebo	Incidence of postoperative atrial fibrillation	JPRN-UMIN000002489 , fase III	Avsluttet desember 2011
Pasienter 20 – 85 år som gjennomgår spiserørskreftoperasjon (N = 100)	Postoperativ administrasjon av landiololhydroklorid	Placebo	Incidence of postoperative atrial fibrillation	JPRN-UMIN000010648 , fase III	Avsluttet april 2016

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<p>Søket identifiserer flere Cochrane-rapporter og metodevurderinger publisert siste tre år om effekt av ulike behandlingsmetoder for arytmier og atrieflimmer.</p> <p>Matsuishi Y, Mathis BJ, Shimojo N, Kawano S, Inoue Y. Evaluating the Therapeutic Efficacy and Safety of Landiolol Hydrochloride for Management of Arrhythmia in Critical Settings: Review of the Literature. Vasc Health Risk Manag. 2020;16:111-123.</p> <p>Walter E, Heringlake M. Cost-Effectiveness Analysis of Landiolol, an Ultrashort-Acting Beta-Blocker, for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation for the Germany Health Care System. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(4):888-897.</p> <p>Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev 2019;(9):CD013438.</p> <p>Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery using low-dose landiolol: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. 2017;42:1-6.</p>

¹ CABG = Coronary Artery Bypass Grafting

Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
--------------	------------------------------

4. Referanser

- (1) Statens legemiddelverk. Preparatomtale – Raploc, Legemiddelsøk. [oppdatert 25. mai 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10510.pdf>
- (2) Norsk Helseinformatikk. Supraventrikulær takykardi (SVT). [oppdatert 22. oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/hjertearytmier/supraventrikular-takykardi-svt/>
- (3) Norsk Helseinformatikk. Atrieflimmer og –flutter. [oppdatert 4. mars 2019]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/hjertearytmier/atrieflimmer-og-flutter/>
- (4) Norsk legemiddelhandbok. Atrieflimmer. [oppdatert 9. mai 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T8.4.1.1/Atrieflimmer>
- (5) Norsk legemiddelhandbok. Paroksysmale supraventrikulære takykardier. [oppdatert 9. mai 2018]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T8.4.1.3/Paroksysmale_supraventrikul%C3%A6re_takykardier

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
21.08.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden