



Dr. Kristian Lexow
 Styret i Norsk Resuscitasjonsråd
 Norsk Resuscitasjonsråd (org.nr. 964 252
 939) P.b. 466 Sentrum
 4002 Stavanger

Bergen, 09.11.07

Kjære kollega. Viser til henvendelse.

Behandling med ufortynnet amiodaron som intravenøs bolus ved resuscitering

Aktuelle preparat og bivirkninger

Cordarone 50 mg/ml inneholder amiodaronhydroklorid 50 mg samt hjelpestoffene benzylalkohol 60 mg, polysorbat 80 300 mg og vann til injeksjonsvæsker ad 3,0 ml (1). En utredning fra RELIS fra 2002 (2) viser til at ved gjennomgang av relevante kilder angir alle at amiodaron til injeksjon skal fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %). I den amerikanske litteraturen omtales preparatet som et injeksjonskonsentrat, som betyr at preparatet ikke er bruksferdig, men må fortynnes før bruk. I Norge brukes betegnelsen injeksjonsvæske, noe som kan lede til misforståelse og feilbruk fordi det oppfattes som bruksferdig og dermed ikke skal fortynnes før bruk. Amiodaron kan bare fortynnes med glukose infusjonsvæske 50 mg/ml (5 %). Legemidlet er uforlikelig med saltoppløsninger på grunn av fare for utfellinger, og kan heller ikke blandes med andre legemidler. I akuttmedisin brukes amiodaron i dose 5 mg/kg kroppsvekt fortynnet i 5 % glukose til 20-30 ml, og injiseres fortrinnsvis i minst 3 minutter (2). I den tidligere utredningen (2) vises det til at bruk av ufortynnet amiodaron i akuttmedisin medfører risiko for hypotensjon og kardiovaskulært kollaps med fare for fatal utgang. Dokumentasjon på ufortynnet amiodaron til injeksjon er mangelfull. Risiko for tromboflebitter er ikke avgjørende årsak til krav om fortynning ved akuttbruk ifølge kontakt med produsenten i 2002 (2).

Det er flere kilder som angir at en hypotensiv effekt er assosiert med hjelpestoffer i preparatet. I dyrestudier er det rapportert negativ inotrop effekt og vasodilatasjon med nedsatt arterielt blodtrykk ved bruk av benzylalkohol (3), men også hemodynamiske effekter av polysorbat 80 som har blitt evaluert i både dyre- og humane studier (4-10). Polysorbat 80 er blitt assosiert med umiddelbar vasodilatasjon, nedsatt arterielt blodtrykk, takykardi og nedsatt kontraktilitet (5,7). Det er også vist at intravenøs administrasjon av amiodaron uten polysorbat 80 ikke gir hypotensjon, mens administrasjon av polysorbat 80 alene gir hypotensjon tilsvarende det man ser med kombinert preparat (5,7,8). Studier har også rapportert at den umiddelbare hypotensive effekten skyldes polysorbat 80, mens den påfølgende kardiodepressive effekten antas å skyldes amiodaron (4,7-9).

Et forsøk på oppsummering (10) viser til at de fleste studier av intravenøs administrasjon av amiodaron finner en tidlig vasodilatasjon, fulgt av en kompensatorisk økt hjertefrekvens og en forlenget kardiodepressiv effekt som vedvarer etter at administrasjon er avsluttet. De fleste studier

har funnet at systolisk blodtrykk har blitt redusert med 15-20% som kan være assosiert med risiko for kardiovaskulær kollaps hos pasienter med lavt blodtrykk, nedsatt venstre ventrikkelfunksjon eller manglende evne til kompensasjon (10). Det er allikevel omdiskutert om amiodaron har en negativ inotrop effekt etter intravenøs administrasjon fordi studier har basert dette på økt venstre ventrikkel endedialstolisk trykk og redusert cardiac index uten ekkokardiografisk bekreftelse (11). Den negative kronotrope effekten av amiodaron kan ha komplisert bildet i tilfeller hvor cardiac output er avhengig av frekvens (11). Kilden (11) viser til en studie (12) hvor venstre ventrikkels slagvolum var bevart på tross av redusert cardiac index.

Intravenøs amiodaron er forsøkt hos pasienter med redusert venstre ventrikkel funksjon. En rapport (13) fant at amiodaron 5mg/kg administrert over 5 minutter hos 10 pasienter med koronar sykdom ble godt tolerert hos 10 pasienter med normal (> 45%) eller nedsatt (< 45%) ejsjonsfraksjon. Tendens til økning i venstre ventrikkel endedialstolisk trykk tilsier imidlertid behov for monitorering hos enkelte pasienter. En annen studie (14) så på administrasjon av en 450 mg intravenøs bolus av amiodaron til 78 pasienter med atrieflimmer hvor 39 hadde alvorlig hjertesvikt, 26 hadde lungødem og 13 hadde kardiogent sjokk. Amiodaron ble gitt i en perifer vene, og behandlingen ble godt tolerert uten behov for akutt intervensjon.

Basert på det overstående synes det som om preparat med polysorbat 80 er assosiert med en hypotensiv effekt som kan skyldes en umiddelbar vasodilatasjon. En foreslått mekanisme er aktivering av mastceller med frigjøring av histamin (6). Det er kontroversielt om amiodaron har en direkte negativ inotrop effekt ut over sin negative kronotrope effekt. Intravenøs administrasjon av amiodaron er forsøkt hos pasienter med normal og nedsatt venstre ventrikkel funksjon, og har vært godt tolerert. De humane studiene som har sett på hemodynamiske effekter etter intravenøs administrasjon av amiodaron har dog gitt varierende resultater. Dette skyldes begrenset pasientmateriale, bruk av ulike formuleringer, ulike type hastighet på administrasjon, ulike patofysiologi og klinisk situasjon hos pasientene, bruk av andre legemidler, og endelig tidspunkt og metode for måling av ulike variabler i forhold til administrasjon. Et problem er også at flere av studiene kun oppgir hvilke generiske stoff som er brukt uten å spesifisere preparat.

Bruk av preparat uten polysorbat 80 er forsøkt administrert til hemodynamisk stabile pasienter via perifer vene uten at man har observert hypotensjon (10). To bolusinjeksjoner av 150 mg Amio-Aqueous i forbindelse med hjertekateterisering ble godt tolerert. Andre har vist tilsvarende funn ved direkte injeksjon av formulering uten hjelpestoffet i høyre atrium (8). En kilde (15) viser til at i kontrollerte studier har hypotensjon oppstått hos 20% av pasientene etter intravenøs amiodaron, og bivirkningen er assosiert med hjelpestoffene og for rask infusjon. I et datamateriale fra 4 kliniske studier fikk 185 pasienter Amio-Aqueous hvorav 153 under anfall med ventrikkeltakykardi. Bolusinjeksjon av preparatet 150 mg i løpet av 2 min (evt. gjentatt med 5 min mellomrom) ble godt tolerert (15). På tross av dette og kommunikasjon med produsenter og regulatoriske myndigheter (2), har tilgjengelighet av kommersielle preparat uten polysorbat 80 vært uendret.

Hypotensjon er den vanligste bivirkningen som observeres hos pasienter som får legemiddelet intravenøst, og en kilde (16) angir en frekvens på 16 % av pasientene. Samme kilde viser til at dette er observert hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon, er ikke assosiert med dose, men med hastighet på infusjon og sees hyppigst initielt under behandling. Ved a priori redusert venstre ventrikkelfunksjon anbefales derfor nøye hemodynamisk overvåking (16).

Hva er så risiko ved å administrere amiodarone uforynnet? En finsk gruppe har i 2004 publisert en rapport som har studert dette (17). 75 pasienter med enten ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi ble i forbindelse med resuscitering behandlet med uforynnet amiodaron (bolus

på 300 mg ufortynnet amiodaron Cordarone 50mg/ml, Sanofi-Synthelabo, Helsinki, Finland) i en større vene (external jugular eller antecubital vene) i tillegg til annen behandling ved resuscitasjon. Forfatterene fant at dette ikke representerte noen økt risiko for ukontrollert hypotensjon eller bradykardi.

Amiodaron er assosiert med tromboflebitt. Bivirkningen skyldes at substansen er kraftig karirriterende, og det anbefales å skylle rikelig etter injeksjon (1). Reaksjoner observert ved injeksjonsstedet inkluderer smerte, erytem, ødem, nekrose, ekstravasasjon, infiltrasjon, inflammasjon, indurasjon, tromboflebitt, flebitt, cellulitt, infeksjon, pigmentforandringer (1). En kilde anbefaler derfor injeksjon i større vener (17). En klinisk studie fant ikke tegn til betennelse i perifer vene etter administrasjon av en 450 mg intravenøs bolus av amiodaron til 78 pasienter (14). En annen studie rapporterte at intravenøs bolus av 450 mg amiodaron i perifer vene hos 100 pasienter førte til 4 tilfeller av asymptomatisk hypotensjon og 1 tilfelle av overfladisk flebitt (18). Forfatterene hevder at flebitt sannsynligvis er et større problem ved vedvarende infusjon enn ved injeksjon av bolus. Ved søk i WHO`s bivirkningsdatabase (19) var det totalt 4 rapporter på søketermene: "thrombosis/thromboembolism og amiodarone". Disse dataene ikke sier noe om frekvens, men assosiasjon. WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn og at dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemet eller dokumenterer en sikker sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen. I monografien for Cordarone er ikke alvorlig tromboemboli nevnt som noen hyppig bivirkning (1).

Resuscitering

Vurdering av egenskaper ved de aktuelle preparatene og deres risikoprofil er dessverre ikke er basert på den ekstreme situasjonen som resuscitering representerer. Her er tidsaspektet og effektiv administrasjon av legemidler av avgjørende betydning. Både fortynningsprosedyre og begrenset mengde virkestoff i tilgjengelige preparater kan representere unødvendig tidsbruk. Fortynning av amiodaron i 5 % glukose kan ta ca. 90 sekunder i sykehus, sannsynligvis lengre tid utenfor, noe som er lang tid i en slik ekstrem situasjon (17). I tillegg kan man ha behov for større mengde virkestoff enn i tilgjengelige ampuller (300 mg bolus ved bruk av to 150 mg ampuller).

Resuscitering er også en situasjon hvor tilførsel av elektrolytter og bruk av vasopressor på forhånd (1 mg adrenalin) er tiltak som vil redusere eventuelle bivirkninger av preparater med amiodaron (17). Dokumentasjonsgrunnlaget er naturlig nok beskjedent, men det finnes faktisk systematiske tilnærminger som omfatter et såpass stort materiale som 75 pasienter (17). På bakgrunn av dette hevder kilden (17) at man i Finland har endret informasjonen for bruk av amiodaron, slik at man kan bruke det ufortynnet gitt at man umiddelbart etterpå administrerer en 200 ml bolus med krystalloid væske.

Ved fornyet kontakt med produsenten (20) kontaktet de sitt kontor i Finland. Finske produktomtaler har samme utsagn om å ikke bruke amiodaron ufortynnet som i Norge. Kontoret kjente ikke til noen endringer i retningslinjer i Finland. Den norske representanten viste til at eldre produkter som amiodaron ikke har noe dedikert medisinsk eller markedsføringsteam, og ingen ved kontorene arbeider spesifikt med dette produktet. Derfor var manglende kjennskap til eventuelle endringer i retningslinjer ikke overraskende.

Den norske avdelingen som arbeider med tekstene har ikke fått informasjon om kommende endringer på dette produktet, hverken i tekst eller i forhold til utvalg av mengde/volum for preparatet. Representanten viste til at legemiddelmyndighetene (Statens legemiddelverk, SLV) har svært strenge krav til dokumentasjon for disse typer endringer. Før SLV har godkjent endringer i

den norske teksten kan produsenten ikke anbefale bruk av uførtynnet Cordarone. Produsenten viste forøvrig til et firma i England som selger ferdigfylte sprøyter med amiodaron.

Vurdering

Injeksjon av uførtynnet amiodaron anbefales generelt ikke på grunn av egenskaper ved tilgjengelige preparater. Bivirkninger som umiddelbar hypotensjon pga vasodilatasjon er sannsynligvis relatert til hjelpestoffer og administrasjonsmåte (volum/tid). Det er holdepunkter for at virkestoffet i liten grad bidrar til denne effekten. Ved resuscitering vil hypotensjon kunne motvirkes av foregående administrasjon av vasopressor. Utvikling av tromboflebitt skyldes virkestoffet, men er sannsynligvis påvirket av administrasjonsmåte. Langvarig infusjon i en perifer vene øker risiko. Bolusinjeksjon i perifer eller helst sentral vene med prosedyre for skylning vil redusere risikoen. Hvorvidt tromboflebitt disponerer for senere alvorlig tromboemboli er trolig ikke systematisk undersøkt for amiodaron, men slik dokumentasjon vil uansett være assosiert med en rekke feilkilder fordi pasienter som får amiodaron er disponert for tromboemboli pga grunnsykdommer. Erfaringer med bruk av uførtynnet amidaron ved en resuscitering er ikke bakgrunn for produsentens anbefalinger, og tilgjengelig dokumentasjon tyder på at de aktuelle bivirkningene ikke representerer noen kontraindikasjon i en slik ekstrem situasjon. Dette innebærer at man må vurdere aktuelle prosedyrer skjønnsmessig inntil mer egnede preparater er tilgjengelig på markedet. Disse bør ikke inneholde polysorbat 80, og de bør foreligge i mengde/volum som er praktisk egnet ved resuscitering.

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Cordarone, Sanofi-Aventis Norge . <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 2007-08-29).
2. RELIS database 2002; spm.nr. 1938, RELIS Sør.
3. Yasaka WJ, Eichbaum FW, Oga S. Antiarrhythmic effects of solvents: III. effects of propylene glycol and benzyl alcohol on contractile force of isolated rabbit heart. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 717-722.
4. Sicart M, Besse P, Choussat A, Bricaud H. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone in humans. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1977; 70: 219-227.
5. Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El-Sherif N. Hypotensive action of commercial intravenous amiodarone and polysorbate 80 in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 375-380.
6. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents Actions* 1985; 16: 470-7.
7. Platou ES, Refsum H. Acute electrophysiologic and blood pressure effects of amiodarone and its solvent in the dog. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 58: 163-168.
8. Munoz A, Karila P, Gallay P, Zettelmeier F, Messner P, Grolleau R. A randomized hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without Tween 80. *Eur Heart J* 1988; 9: 142-8.
9. Path GJ, Dai XZ, Schwartz JS, Benditt DG, Bache RJ. Effects of amiodarone with and without polysorbate 80 on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow during treadmill exercise in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 11-6.
10. Gallik DM et al. Hemodynamic and Surface Electrocardiographic Effects of a New Aqueous Formulation of Intravenous Amiodarone *Am J Cardiol* 2002; 90: 964-968.
11. Cheung AT et al. Acute Circulatory Actions of Intravenous Amiodarone Loading in Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 535- 41.

12. Cinelli P, Romano S, Castaldo G, de Scalzi M, Citi S, de Leonardis V. Computerized M-mode echocardiography in the assessment of cardiovascular effects during intravenous administration of amiodarone. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1984; 6: 27-32.
13. Remme WJ et al. Hemodynamic effects and tolerability of intravenous amiodarone in patients with impaired left ventricular function. *Am Heart J* 1991; 122: 96-103.
14. Hoffmann R et al. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr.* 2004; 116: 744-9.
15. Somberg JC et al. Lack of hypotensive effect with rapid administration of a new aqueous formulation of intravenous amiodarone. *Am J Cardiol* 2004; 93: 576-581.
16. Klasco RK (Ed): Amiodarone (Drug Evaluation). DRUGDEX® System (electronic version). Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (29.10. 2007).
17. Skrifvars MB, et al. The use of undiluted amiodarone in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 582-587.
18. Hoffmann R et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *International Journal of Cardiology* 2006; 110: 27 - 32.
19. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, søk 15.10.2007.
20. Personlig med. Repr. Sanofi-aventis Norge AS, 31.10.07.

Mvh

Jan Schjøtt
Seksjonsoverlege, dr.med.
Leder RELIS Vest