

Hartritmestoornissen door xylometazoline bij patiënten met een lang-QT-syndroom

Florence van Hunsel, Eugène van Puijenbroek

Xylometazoline is geregistreerd voor de behandeling van een verstopte neus, al dan niet in combinatie met ipratropium. Na paracetamol is xylometazoline het best verkochte middel dat vrij verkrijgbaar is in de apotheek en bij de drogist. Bijwerkingencentrum Lareb krijgt geregeld meldingen binnen van patiënten met een lang-QT-syndroom die hartritmestoornissen krijgen na gebruik van middelen als xylometazoline. Wat zijn de risico's van xylometazoline bij deze patiënten?

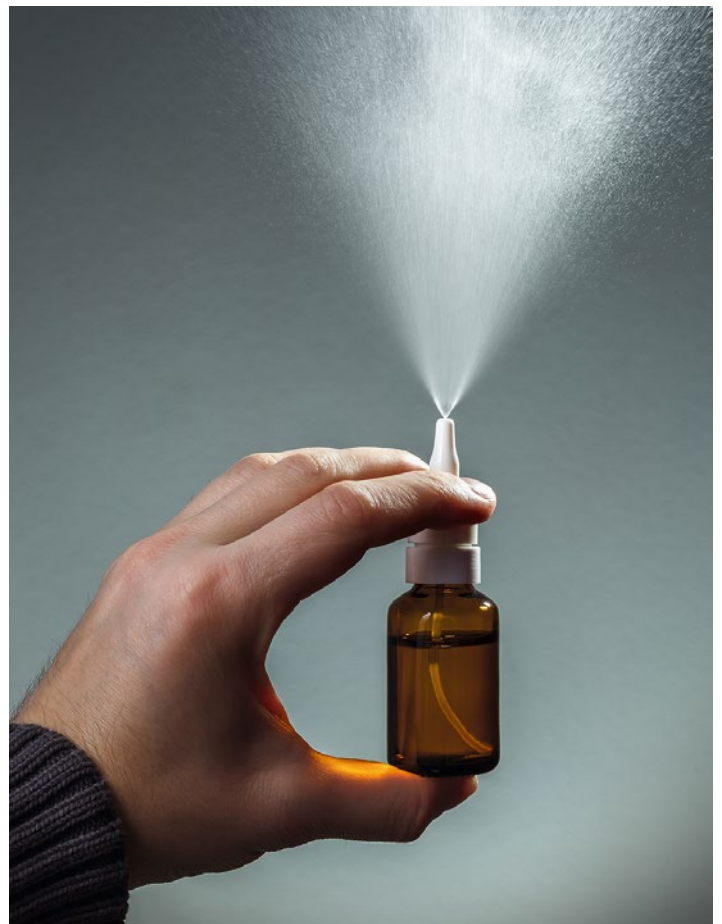
CASUS 1

Een meisje van 15 jaar had last van rinitis en gebruikte daarvoor xylometazoline neusspray 1 mg/ml. Behalve een lang-QT-syndroom bevatte haar dossier geen andere medische bijzonderheden. Vanwege het lange-QT-syndroom had ze een interne cardioverter-defibrillator (ICD). Verder gebruikte ze propranolol. Ongeveer een uur gebruik van xylometazoline trad ventrikelfibrilleren op, waarna ze het bewustzijn verloor. De ICD trad in werking met een succesvolle defibrillatie als gevolg. De casus werd gemeld bij Lareb.

CASUS 2

Een man van 73 jaar gebruikte xylometazoline neusspray 1 mg/ml wegens een verkoudheid. Comedicatie bestond uit levothyroxine, liothyronine, metoprolol, perindopril en acenocoumarol. Hij heeft een erfelijke aritmogene rechterventrikelcardiomyopathie, waarvoor hij indertijd een ICD heeft gekregen. Na drie dagen gebruik van de neusspray ontstond er ventrikelfibrilleren, gevolgd door een circulatiestilstand. De ICD zorgde voor een succesvolle defibrillatie. Ingrijpen van de ICD bleek dus terecht. Ook deze casus werd gemeld bij Lareb. De melding bevatte geen informatie over de doseringen van de comedicatie.

Xylometazoline behoort tot de imidazolinederivaten, net als oxymetazoline en tramazoline. Ze worden ook wel decongestiva genoemd en veelvuldig gebruikt als zelfzorgmiddel.^{1,2} Xylometazoline is een alfa-adrenerge agonist die een lokaal effect in de neus heeft.³ Volgens de officiële productinformatie van xylometazoline is voorzichtigheid geboden bij het gebruik door patiënten die een sterke reactie vertonen op adrenerge substanties. De patiënt kan last krijgen van slapeeloosheid,



Het is belangrijk dat patiënten met een lang QT-syndroom voor gebruik zelf goed de bijsluiter van xylometazoline lezen.

Foto: Shutterstock

duizeligheid, tremor, hartritmestoornissen of een verhoogde bloeddruk.³ Zeer zelden voorkomende cardiale bijwerkingen (< 0,01%) zijn hartkloppingen, een onregelmatige en versnelde hartslag, en een verlenging van het QTc-interval.^{1,3} Xylometazoline kan daarnaast door remming van de sympatiscusactiviteit via presynaptische alfa-1-receptoren zorgen voor bradycardie, hypotensie en syncope.⁴ Dit is vooral bij kinderen beschreven.⁴⁻⁶ Systemische bijwerkingen treden met name op bij kinderen die xylometazoline te vaak of in een hoge dosering gebruiken.¹ Bij patiënten met een lang QT-interval vormt bradycardie een risico voor het optreden van ritmestoornis-

sen, waarna ventrikelfibrilleren kan ontstaan.⁷ Bij personen die een ICD dragen is bradycardie een signaal om in te grijpen. De literatuur bevat casusbeschrijvingen over atriumfibrillatie en het ontstaan van een hartstilstand bij imidazolinederivaten, bijvoorbeeld tramazoline, oxymetazoline en ook xylometazoline. Dit betreft zowel volwassenen als kinderen.⁷⁻¹⁰ Bij overdosering van xylometazoline blijken ook ernstige ritmestoornissen op te treden, zoals sinusbradycardie met supra-ventriculaire extrasystoles, en reversibele cardiomyopathie na langdurig gebruik.^{11,12}

Zoals gezegd werden beide casussen gemeld bij Lareb. Ook bijwerkingencentra buiten Nederland krijgen dit soort meldingen. Zo ontving een ander Europees bijwerkingencentrum een melding over een patiënt die zichzelf volgens de gebruiksinstructies intranasaal xylometazoline had toegediend en daarna een hartstilstand en ventriculaire fibrillatie kreeg, wat overeenkomt met het lange-QT-syndroom (LQTS).¹³ Deze melding was aanleiding om in Europees verband ernstige ventriculaire aritmie bij patiënten met LQTS als mogelijke bijwerking te bespreken bij het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA). Er waren nog meer casussen bekend: 6 gevallen van hartstilstand, 27 van verlies van bewustzijn, 16 van syncope, 4 van ventriculaire fibrillatie en 3 van ventriculaire tachycardie. Deze zijn allemaal opgenomen in de Europese bijwerkingendatabank.¹³

Na analyse van de beschikbare meldingen in de Europese bijwerkingendatabank en de literatuur besloot het EMA in het najaar van 2019 dat de productinformatie van xylometazoline-bevattende geneesmiddelen aanpassing behoefde. De volgende waarschuwing werd toegevoegd: 'Patiënten met een lang-QT-syndroom die worden behandeld met xylometazoline lopen mogelijk een hoger risico op ernstige ventriculaire aritmieën.'¹⁴

Hoewel de incidentie van ritmestoornissen in de algemene patiëntenpopulatie zeer laag is, is het aannemelijk dat patiënten met LQTS meer risico lopen. Dit risico is echter vastgesteld op basis van spontane meldingen bij bijwerkingencentra en we beschikken niet over aanvullende gegevens uit epidemiologische onderzoeken. Gezien de ernst van de bijwerking (leven en dood) is, hoe incidenteel ook, vermelding van dit risico toch zeer relevant.

TERUGHOUDENDHEID BIJ VOORSCHRIJVEN

Bij Lareb is niet bekend in hoeverre beide patiënten uit de casussen op de hoogte waren van de mogelijke risico's van het gebruik van deze vrij verkrijgbare neusdruppels. Op het moment dat zij last kregen van ventrikelfibrilleren bevatte de bijsluiters van xylometazoline nog géén duidelijke waarschuwing. In de paraattekst van xylometazoline in het *Farmacotherapeutisch Kompas* staat inmiddels ook een waarschuwing: 'Patiënten met lange-QT-syndroom kunnen een verhoogd risico hebben op ernstige hartaritmieën.'¹

Hoewel de herziene productinformatie en bijsluiters patiënten met risicofactoren waarschuwen, is het verstandig voor huisartsen en specialisten om terughoudend te zijn bij het

voorschrijven van dit middel aan patiënten met LQTS. De medicatiebewakingssystemen van de apotheek bevatten sinds 2019 een aangeboren lang-QT-intervalsyndroom als contra-indicatie.^{15,16} Patiënten die xylometazoline bij hun apotheek halen en van wie bekend is dat ze LQTS hebben worden dan gewaarschuwd. Omdat patiënten xylometazoline ook vaak bij de drogist kopen, heeft ook deze een verantwoordelijkheid. Het is echter vooral aan patiënten met LQTS zelf om de bijsluiters voor gebruik goed te lezen. ■

LITERATUUR

1. Farmacotherapeutisch Kompas. Xylometazoline. Diemen: Zorginstituut Nederland, 2020.
2. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Paracetamol het vaakst 'over the counter' van apotheek. *Pharm Weekbl* 2017;152:28.
3. Geneesmiddeleninformatiebank.nl. Xylometazoline HCl Sandoz neusdruppels 0,5 mg/ml, neusdruppels, oplossing. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, 2019.
4. Glazener F, Blake K, Gradman M. Bradycardia, hypotension, and near-syncope associated with Afrin (oxymetazoline) nasal spray. *N Engl J Med* 1983;309:731.
5. Fabi M, Formigari R, Picchio FM. Are nasal decongestants safer than rhinitis? A case of oxymetazoline-induced syncope. *Cardiol Young* 2009;19:633-4.
6. Bucaretschi F, Dragosavac S, Vieira RJ. Acute exposure to imidazole derivatives in children. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:519-24.
7. Lionte C, Bologna C, Sorodoc L. Toxic and drug-induced changes of the electrocardiogram. In: *Advances in electrocardiograms. Clinical applications*. Millis R (editor). London: IntechOpen, 2012:271-96.
8. Wieneke H. Induction of atrial fibrillation by topical use of nasal decongestants. *Mayo Clin Proc* 2016;91:977.
9. Dokuyucu R, Gokce H, Sahan M, Sefil F, Tas ZA, Tutuk O, et al. Systemic side effects of locally used oxymetazoline. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2674-8.
10. Thrush DN. Cardiac arrest after oxymetazoline nasal spray. *J Clin Anesth* 1995;7:512-4.
11. Musshoff F, Madea B, Woelfle J, Vlanic D. Xylometazoline poisoning: a 40-fold nasal overdose caused by a compounding error in 3 children. *Forensic Sci Int* 2014;238:e3-5.
12. Figueiras-Graillet LM, Martínez-Sellés M, Perez-David E, Fernandez-Avilés F. Reversible cardiomyopathy due to chronic use of xylometazoline topical nasal spray. *Int J Cardiol* 2013;164:e17-8.
13. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 11-14 June 2018. London: European Medicines Agency, 2018.
14. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29-31 October 2018 PRAC meeting. London: European Medicines Agency, 2018.
15. Stichting HealthBase. Xylometazoline in CI 13 Lang-QT-intervalsyndroom. Houten: Health Base, 2019.
16. KNMP Kennisbank. Xylometazoline. Den Haag: KNMP, 2020.

Van Hunsel F, Van Puijenbroek E. Hartritmestoornissen door xylometazoline bij patiënten met een lang-QT-syndroom. *Huisarts Wet* 2020;63:DOI:10.1007/s12445-020-0782-7.
Bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch: dr. F. van Hunsel, apotheker-epidemioloog, f.vanhunsel@lareb.nl; prof. dr. E. van Puijenbroek, huisarts [niet-praktiserend], klinisch farmacoloog.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.