Aktuelles aus den Regionalen Pharmacovigilance-Zentren und Tox Info Suisse

Palpitationen unter Xylometazolin

Annette Rudolph[a]*, Pharmazeutin; PD Dr. med. Stefan Weiler[a,b]*

[a] Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Zürich, Klinik für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich;
[b] Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich
*Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Folgen der UAW:	Beeinträchtigung
Verlauf:	Nicht bekannt
Kausalitätsbeurteilung:	Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Die erwachsene Patientin wandte aufgrund einer verstopften Nase seit einigen Tagen abends vor dem Schlafengehen Otrivin® Schnupfen Menthol Dosierspray (Xylometazolin, Dosierung unbekannt) als Selbstmedikation an. Nach der Anwendung beklagte sie das Auftreten eines erhöhten Herzschlags mit Palpitationen, aufgrund dessen sie nicht einschlafen konnte. Beim Auslassversuch des Arzneimittels traten die Beschwerden nicht mehr auf. Jedoch hinderte sie die erschwerte Nasenatmung jetzt am Einschlafen.

Klinisch pharmakologische Beurteilung

Otrivin® Schnupfen Menthol Dosierspray enthält als Wirkstoff das α-Sympathomimetikum Xylometazolin, welches nach lokaler Applikation zu einer Vasokonstriktion in der Nasenschleimhaut und dem angrenzenden Rachenraum und so zu einer Abschwellung führt. Die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und hält für zirka zehn Stunden an. Gemäss der Schweizer Arzneimittelinformation beträgt die empfohlene Dosierung einen Sprühstoss pro Nasenloch. Bei Bedarf kann dies wiederholt werden, wobei jedoch drei Anwendungen pro Tag nicht überschritten werden sollten. Die Anwendungsdauer sollte auf maximal eine Woche beschränkt sein, da eine länger andauernde Anwendung zu einer Rhinitis medicamentosa führen kann [1].

Unregelmässige und erhöhte Herzfrequenz und Arrhythmien sind als sehr selten unter Otrivin® auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) dokumentiert [1]. In der amerikanischen Arzneimitteldatenbank wird über minimale kardiovaskuläre Effekte unter therapeutischen Dosen von Xylometazolin berichtet, jedoch wurden Palpitationen häufig beobachtet [2]. Als Symptome einer Überdosierung sind sowohl Tachy- als auch Bradykardie dokumentiert, sodass es sich bei der beschriebenen Symptomatik um eine dosisabhängige Wirkung handelt. Auch sind schwerwiegende kardiovaskuläre Effekte inklusive Hypertension beschrieben [1]. Substanzen, die das sympathische Nervensystem agonistisch oder antagonistisch beeinflussen, werden in den unterschiedlichsten Gebieten der Medizin, wie unter anderem der Kardiologie, Pneumologie, Urologie, angewandt (Tab. 1).

Besonders «Over-the-counter»(OTC)-Präparate, die in der Selbstmedikation angewendet werden, bergen das Risiko einer Überdosierung. Bei vermeintlich ausbleibendem Wirkungseintritt kann es leicht zu einer weiteren Dosisapplikation kommen. Die längerfristige Anwendung eines abschwellenden Nasensprays kann zu einem Rebound-Effekt führen, sodass die Nase kurz nach Anwendung des Nasensprays erneut verstopft erscheint. In Folge dessen wenden viele Patientinnen und Patienten den Spray häufiger an, wodurch das Risiko einer Überdosierung steigt [3]. Systemische Effekte durch Resorption lokal angewandter Substanzen in der Ophthalmologie, Dermatologie, Pneumologie und anderen können neben der verabreichten Dosis durch unterschiedliche Faktoren wie Hyperämisierung, Inflammation, Okklusionsverbände (bei dermatologischer Applikation) sowie die physikochemischen Eigenschaften der Substanz (z.B. Lipophilie) begünstigt werden [4].

Ein wichtiges Kriterium für einen Kausalzusammenhang ist die Chronologie der Ereignisse: dazu gehört auch, ob eine Besserung nach Absetzen («dechallenge») beobachtet wurde oder ob die UAW nach Wiederanwendung des Präparats («rechallenge») erneut auftrat respektive zunahm [5]. Im vorliegenden Fall besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Anwendung von Otrivin® Schnupfen Menthol Dosierspray und dem Auftreten des erhöhten Herzschlags. Das Ausbleiben des erhöhten Herzschlags beziehungsweise die subjektive Normalisierung bei Auslassversuchen des Nasensprays stellt eine positive Dechallenge dar.

Zusammenfassung

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs, der guten Dokumentation in der Fachinformation und -literatur, der positiven Dechallenge, der pharmakologischen Plausibilität sowie unter Berücksichtigung alternativer,

Annette Rudolph

Stefan Weiler

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 1: Übersicht über Rezeptoren und Effekte des sympathischen Nervensystems (adaptiert nach [6]).

	Sympathisches Nervensystem			
Sympathische Rezeptoren	**α1**	**α2**	**β1**	**β2**
Rezeptortyp	G_q-PCR	$G_{i/0}$-PCR	Gs-PCR	Gs-PCR
Neurotransmitter	Noradrenalin/Adrenalin	Noradrenalin/Adrenalin	Noradrenalin/Adrenalin	Noradrenalin/Adrenalin
Effekte				
Augen	Mydriasis		Fernakkomodation	
Lunge				Bronchodilatation
Herz			– Erhöhung der Herzfrequenz – Erhöhung der Kontraktilität	– Erhöhung der Herzfrequenz – Erhöhung der Kontraktilität
Vaskuläres System	Vasokonstriktion (Peripherie)	Vasokonstriktion (Peripherie)	Steigerung des Blutdrucks	Vasodilatation (Leber, Skelettmuskel)
Stoffwechsel			– Steigerung des Triglyzeridabbaus – Steigerung der Fettsäurefreisetzung	– Steigerung des Triglyzeridabbaus – Steigerung der Fettsäurefreisetzung – Steigerung des Glykogenabbaus (Leber, Skelettmuskel)
Gastrointestinaltrakt	– Reduktion des Speichelflusses – Erhöhung der Viskosität des Speichels – Erhöhung des Sphinktertonus (Blase, Magen) – Reduktion der gastrointestinalen Durchblutung			– Senkung der gastrointestinalen Peristaltik – Steigerung der hepatischen Glucosefreisetzung – Senkung des Blasentonus
Endokrines System		Freisetzung von Adrenalin/Noradrenalin	Steigerung der Reninsekretion	
Agonisten Sympathomimetika (Beispielpräparate®)	– Phenylephrin (Rhinocap®) – Xylometazolin (Otrivin®) – Oxymetazolin (Nasivin®)	– Clonidin (Catapresan®) – Xylometazolin (Otrivin®) – Oxymetzolin (Nasivin®)		– Salbutamol (Ventolin®) – Formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) – Salmeterol (Seretide®)
Antagonisten Sympatholytika (Beispielpräparate®)	– Doxazosin (Cardura CR®) – Terazosin (Hytrin® BPH)		– Propranolol (Inderal®) – Carvedilol (Dilatrend®) – Metoprolol (Beloc ZOK®) – Bisoprolol (Bilol®)	– Propranolol (Inderal®) – Carvedilol (Dilatrend®)

jedoch im vorliegenden Fall weniger wahrscheinlicher, nichtmedikamentöser Ursachen wurde die Kausalität zwischen dem Auftreten des spürbar erhöhten Herzschlags und der Anwendung von Otrivin® Schnupfen Dosierspray gemäss den Kriterien der «World Health Organization» (WHO) und des «Council for International Organizations of Medical Sciences» im vorliegenden Fall als wahrscheinlich beurteilt.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
UniversitätsSpital Zürich
Universität Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
Stefan.Weiler[at]usz.ch

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Arzneimittelinformation der Swissmedic Otrivin® (www.swissmedic.ch)
2 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: http://www.micromedexsolutions.com/
3 Peden D. An overview of rhinitis, Aug 2017. In: UpToDate, AM Feldweg (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (www.uptodate.com)
4 Abraham G. Unpredictable Systemic Risks to Topical Drugs. J Drug Metabol Toxicol. 2014;5:122.
5 Weiler S, Taegtmeyer AB, Müller S, Rollason Gumprecht V, Livio F, Ceschi A, Kullak-Ublick GA. Ausgewählte Fälle der Arzneimittelsicherheit der Regionalen Pharmacovigilance Zentren in der Schweiz. Swiss Medical Forum. 2016;37:757–63.
6 Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. Thieme, Stuttgart. 2008;p. 86–101, 342.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html