



UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

Benzylimidazoline

Unklare Sicht im Sprühnebel der Nasensprays

Jahrestagung der Gesellschaft für Klinische Toxikologie
Berlin - 11. November 2022

M. Friis, N. Wolf, N. El Alaoui, J. Trompelt, O. Sauer, A. Stürer

Wer kennt es nicht...?



Hintergrund

- AMK: 11/2020 Zulassungsbeschränkung für „Otriven® 0,025% Nasentropfen“ – ohne Rückruf¹⁾
- Problem: Erhöhtes Risiko der Fehldosierung durch Tropfpipette¹⁾²⁾³⁾
- Alternative für Säuglinge:
„Nasivin® Dosiertropfer o. Kons. Baby 0,01%“
Vorteil: Genauere Dosierung, ø Konservierungsmittel¹⁾
- 05/2022 Wiederzulassung für „Otriven® 0,025%“ bei Säuglingen - nun mit Dosiertropfer²⁾

DAZ.online NEWS PHARMAZIE APOTHEKE & POLITIK

APOTHEKE » Alle Artikel

ERST AB DEM ALTER VON EINEM JAHR

Otriven 0,025 Prozent Nasentropfen: nicht mehr für Säuglinge

STUTTGART - 05.11.2020, 13:45 UHR 1



Otriven 0,025 Prozent Nasentropfen gegen Schnupfen dürfen nicht mehr bei Säuglingen angewendet werden, sondern erst ab dem Alter von einem Jahr. (m / Foto: izholudeva / stock.adobe.com)

Otriven gegen Schnupfen 0,025 Prozent Nasentropfen darf nicht mehr bei Säuglingen angewendet werden. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) informiert, dass fortan die abschwellenden Nasentropfen erst bei Kleinkindern ab einem Alter von einem Jahr verwendet werden dürfen. Für Säuglinge ist Otriven

Abb.1

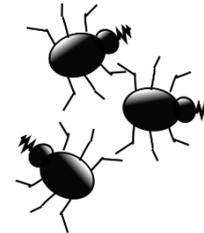
Fallbeschreibungen

Meyburg et al 2006⁴⁾

- 3 Neugeborene (Alter 1W. – 2W.)
- Vorbest. Resp. Infekt
- Behandlung mit Benzylimidazolinen (2x Xylometazolin, 1x Oxymetazolin)
- Symptome: Apnoe, red. AZ, Blässe, Zuckungen, t.w. komatös

Bielenberg 1998⁶⁾

- Nach Xylometazolin: 4 Jährige halluziniert „Krabbeltiere“
- Nach Xylometazolin: 5 Jährige halluzinierte Käfer auf Bettdecke



Fachinfo Zitat 2018¹¹⁾

Produktinformation zu Otriven 0,025%
„Bei Säuglingen unter 1 Jahr
empfohlen“

„Neugeborene und in
werden. [...] **Dosierung**“

Warnung**Fachinfo Stand August 2021^{a)}:**

„Bei Säuglingen unter einem Jahr soll die Anwendung **nur**
auf ärztlichen Rat hin erfolgen.“

... sind un...
... mit beson...

... **nur unter ärztlich**

Hersteller Otriven 2020¹²⁾:

„Die empfohlene **Dosierung darf nicht überschritten werden.**“

Fachinfo Ergänzung Punkt 4.3 **Gegenanzeigen** -> „**Bei Säuglingen unter 1 Jahr.**“

Otriven gegen Schwellen 0,025% Lösung Nasentropfen
angewendet werden. Die Arzneimittelkommission der Deutschen
informiert, dass fortan die abschwellenden Nasentropfen erst bei Kleinkindern
Alter von einem Jahr verwendet werden dürfen. Für Säuglinge ist Otriven

Abb.1

VS.

Tropfpipette



Dosiertropfer



Beratungsleitlinie im GIZ Mainz 4)5)

- **Neugeborene (< 1 Monat):** *immer* ärztliche Vorstellung
- **Säuglinge (1 Monat - < 1 LJ):**
 - ➔ regelrechte Dosierung:
 - aktuell ärztlich verordnet = bei Symptomen ärztliche Vorstellung
 - aktuell *nicht* ärztlich verordnet = ärztliche Vorstellung
 - ➔ bei jeglicher Fehldosierung / Symptomatik / Überdosierung:
immer ärztliche Vorstellung, ggf. Überwachung (mind. 6 h)
 - ➔ > 0,1 mg/kg:
immer ärztliche Vorstellung + Überwachung (mind. 6 h), ggfs. Kohle / Monitoring etc.
- **Kleinkinder (ab 1 LJ) bis Erw.:**
 - ➔ bei Symptomen / *immer* ab > 0,2 mg/kg:
ärztliche Vorstellung + Überwachung (mind. 6h), ggfs. Kohle / Monitoring etc.

Fragestellung

Wie häufig treten relevante Vergiftungen mit Benzylimidazolinen auf?
Ist Oxymetazolin weniger gefährlich als Xylometazolin?



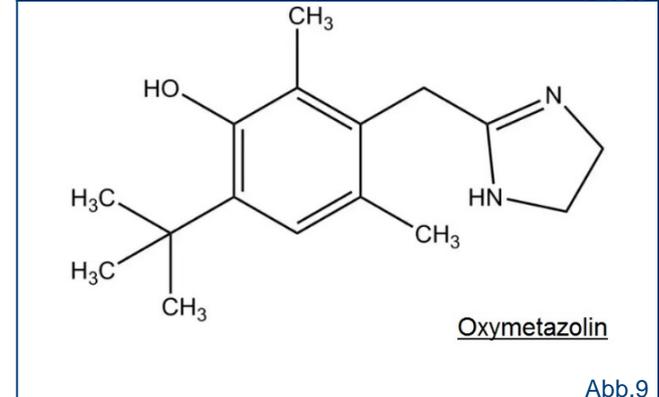
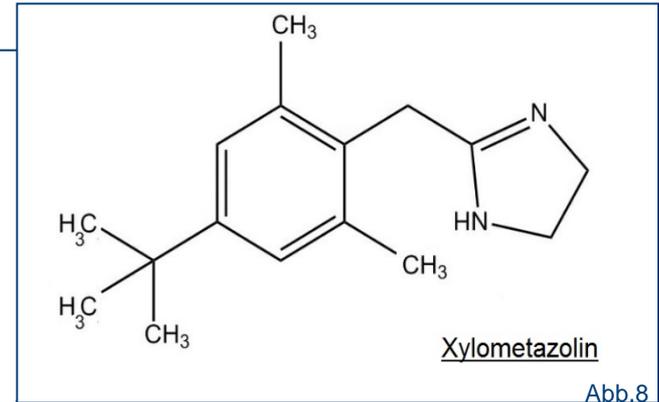
Muss wirklich **jeder** Säugling bei **1 Tropfen zuviel** in die Kinderklinik?

Methode / Einschlusskriterien

- Retrospektive Auswertung der ADAM-Datenbank des GIZ Mainz (01.01.1995 bis 31.12.2021)
- Einschluss Monointoxikationen durch Xylometazolin / Oxymetazolin
- Alter < 14 Jahre (Neugeborene bis Schulkinder)
- Separate Auswertung von Fällen mit Follow Up
- Plausibilitätskontrolle der Symptome und ihrer Schweregradeinteilung nach PSS

Xylometazolin vs. Oxymetazolin

- Imidazolin - Derivate mit Benzylgruppe
- Agonisten an α – Adrenozeptoren
=> Sympathomimetischer Effekt mit primär lokaler Vasokonstriktion⁶⁾
- Agonisten an Imidazolin – Rezeptoren ($I_1 - I_3$) & zentralen α - Rezeptoren
=> Sympatholytischer Effekt mit Hypotension, Sedierung und Bradykardie⁷⁾⁸⁾⁹⁾



Xylometazolin vs. Oxymetazolin

Xylometazolin	Oxymetazolin
Lipophiler als Oxymetazolin	Durch OH-Gruppe sauer
Wirkeintritt nach 4 – 10min ⁹⁾	Wirkeintritt nach 3 - 8min ⁹⁾
Wirkdauer: 7 – 9h ¹⁰⁾	Wirkdauer: 5 – 7h ¹⁰⁾
LD50 _{Maus} – oral: 215mg/kg ⁹⁾	LD50 _{Maus} – oral: 10mg/kg ⁹⁾

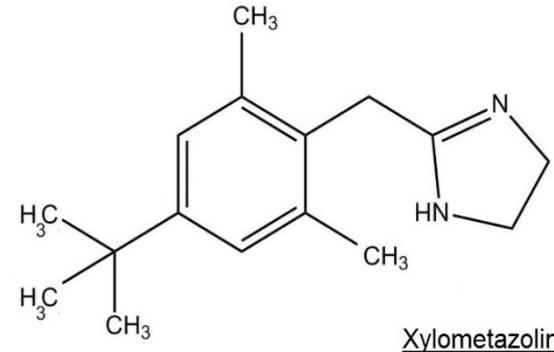


Abb.8

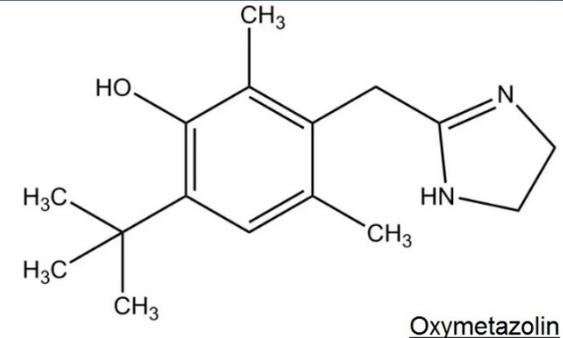


Abb.9

Ätiologie und Epidemiologie Xylometazolin

- Gesamt: N = 3553
- Monointoxikationen: N = 3472
- Fälle mit FUP: N = 1205
- Follow-up Rate 34,7% aller eingeschlossenen Fälle
- Ätiologie: 99,6% akzidentell
- Pforte: 66,3% oral, 28,5% nasal, 4,6% andere

Geschlecht	N	%
M	1781	51,3
W	1564	45,0
U	127	3,7

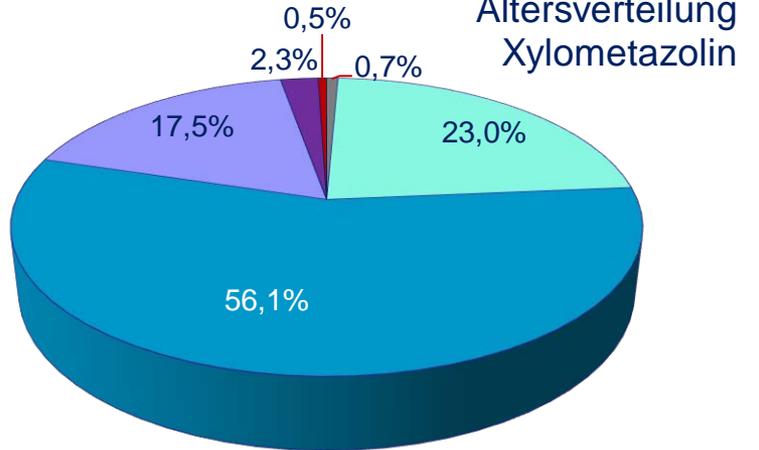
Ätiologie und Epidemiologie Oxymetazolin

- Gesamt: N = 146
- Monointoxikationen: N = 139
- Fälle mit FUP: N = 47
- Follow-up Rate 33,8% aller eingeschlossenen Fälle
- **Ätiologie**: Ausschließlich akzidentell
- **Pforte**: 48,2% oral, 48,2% nasal, 3,6% andere

Geschlecht	N	%
M	77	55,4
W	53	38,1
U	9	6,5

Epidemiologie

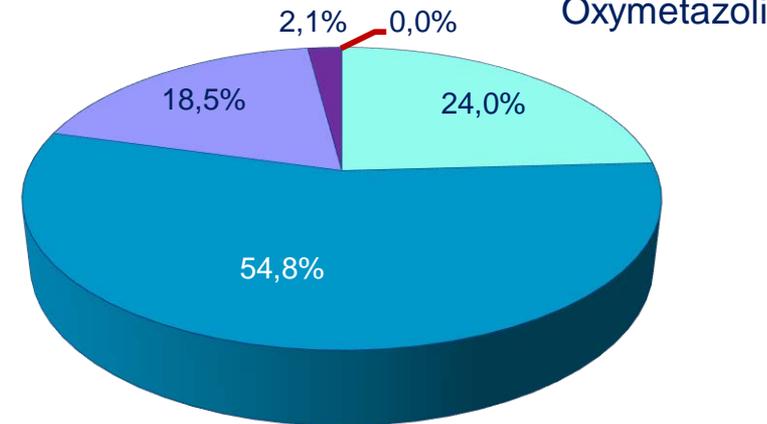
Altersverteilung
Xylometazolin



■ U ■ < 1 J ■ 1 - < 3 J ■ 3 - < 6 J ■ 6 - < 10 J ■ 10 - < 14 J

Altersgruppen	N	%
Neugeborene/s	30	0,9
Säugling/e	772	22,2
Kleinkind/er	2572	74,1
Schulkind/er	98	2,8

Altersverteilung
Oxymetazolin



■ < 1 J ■ 1 - < 3 J ■ 3 - < 6 J ■ 6 - < 10 J ■ 10 - < 14 J

Altersgruppen	N	%
Neugeborene/s	2	1,4
Säugling/e	32	22,6
Kleinkind/er	102	74,0
Schulkind/er	3	2,1

Produktvielfalt

- ABDA-Datenbank: 121 verkehrsfähige Xylometazolin-haltige Nasal-Präparate
- Gelbe Liste: 100 Xylometazolin-haltige Nasalprodukte

- ABDA – Datenbank: 58 verkehrsfähige Oxymetazolin-haltige Nasal-Präparate
- Gelbe Liste: 6 Oxymetazolin-haltige Nasalprodukte

- In Auswertung:
 - ca. 37 verschiedene Xylometazolin – Produkte
 - ca. 17 verschiedene Oxymetazolin – Produkte

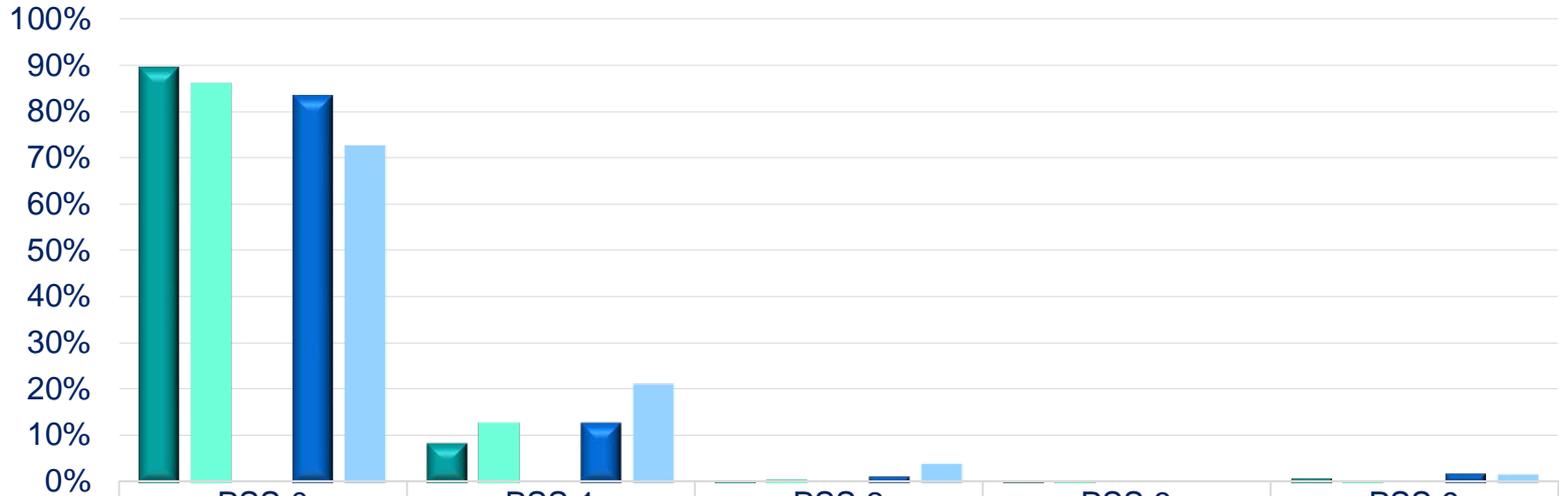
Häufigste Produkte mit Xylometazolin

Produkt	Applikationsform	Dosierung ^{q)}	Anteil Monointox N (Prozentsatz)
Otriven Nasentropfen 0,025% für Säuglinge & Kleinkinder	- Pipette (außer Handel) - Dosiertropfer	1Tr. = 23µl = 6µg	1 508 (43,4%)
Olynth Nasentropfen 0,025%	- Pipette (außer Handel)	1Tr. = ?µl = ?µg	312 (9,0%)
Otriven Nasentropfen 0,05% für Kinder	- Pipette	1Tr. = 25µl = 13µg	227 (6,5%)
Nasentropfen AL 0,05% für Kinder	- Pipette	1Tr. = ?µl = ?µg	170 (4,9%)
Nasenspray Ratiopharm 0,1% für Erwachsene	- Dosierspray	1 Hub = 90µl = 90µg	105 (3,0%)

Häufigste Produkte mit Oxymetazolin

Produkt	Applikationsform	Dosierung ^{q)}	Anteil Monointox N (Prozentsatz)
Nasivin Nasentropfen 0,01% gegen Schnupfen	Dosiertropfer	1 Tr. = 28 µl = 2,8 µg	N = 27 (19,4%)
Nasivin Nasentropfen 0,025% gegen schnupfen	Dosiertropfer Pipette (außer Handel)	1 Tr. = 28 µl = 2,8 µg	N = 17 (12,2%)
Nasivin Dosierspray 0,025% für Kleinkinder	Dosierspray	1 Hub = 45µl = 11,25µg	N = 11 (7,9%)
Nasivin Dosierspray 0,05% für Erwachsene & Schulkinder	Dosierspray	1 Hub = 45µl = 22,5µg	N = 9 (6,5%)
Nasivin Nasentropfen 0,05% für Erwachsene & Schulkinder	Pipette	1 Tr. = 40µl = 20µg	N = 7 (5,0%)

Schwere max nach PSS



■ Xylometazolin	89,5%	8,7%	0,6%	0,03%	1,2%
■ Xylometazolin + FUP	85,9%	13,1%	0,8%	0,1%	0,1%
■ Oxymetazolin	83,5%	13,0%	1,4%	0,0%	2,2%
■ Oxymetazolin+FUP	72,3%	21,3%	4,3%	0,0%	2,0%

Xylometazolin - Symptomatik bei Vergiftungen PSS 2 & 3

Symptomgruppe	PSS 2 - Symptom (N = 20)
Neurologisch	Agitiert (4), Halluzination (2), Unruhe (2), müde (2), Krampfanfall (1), Apathie (1), Gleichgewichtsstörung (1), Miosis (1), Mydriasis (1), schlapp (1), Torkeln (1)
Kardial	Hypertonie (3), Tachykardie (3), Arrhythmie (1)
Gastrointestinal	Erbrechen, teils blutig (10), Diarrhoe (2)
Unspezifisch	Fieber (1), kaltschweißig (1), Schmerzen (1)
unbekannt	schläft zur Zeit (2)
Symptomgruppe	PSS 3 - Symptom (N = 1)
Neurologisch	Bewusstlosigkeit (1), kollabiert (1)
Respiratorisch	Apnoe (1)

Oxymetazolin - Symptomatik bei Vergiftungen PSS 1 & 2

Symptomgruppe	PSS 1 - Symptom (N = 18)
Neurologisch	Unruhe (3), müde (1), Miosis (1), Mydriasis (2), Schläfrigkeit (1), Schlafstörung (1)
Kardial	Tachykardie (1), Herzrhythmusstörung (1)
Gastrointestinal	Erbrechen (5), Brechreiz (1), Magenbeschwerden (1)
Unbekannt /Unspezifisch	Fieber (1), Rötung (1), Brennen (1), schläft zur Zeit (2)
Symptomgruppe	PSS 2 - Symptom (N = 2)
Neurologisch	Unruhe (1), agitiert (1)
Kardial	Tachykardie (2)

Varianzangaben

Xylometazolin

Oxymetazolin

Nasentropfen	Dosis pro Tropfen	Nasentropfen	Dosis pro Tropfen
--------------	-------------------	--------------	-------------------

0,025%

[...] „Das pro Tropfen applizierte Volumen ist in den uns vorliegenden Dokumenten nicht angegeben.“
- Apotheker einer einschlägigen Apotheke

0,05%

[...] „Die Information wieviel µg bzw. µl / Sprühstoß enthalten sind, liegt uns leider nicht vor“ [...]
- Quality Assurance Manager

0,1%

25-56 µg

Nasenspray	Dosis pro Tropfen
------------	-------------------

0,1%

[...] „pro Tropfen sind zwischen 0,017 und 0,028mg bzw. 0,034 und 0,056mg Xylometazolinhydrochlorid enthalten“ [...]
- Apothekerin / Fachreferentin Medizin und Wissenschaft

0,1%

0,05%

11,25 µg

22,5-25 µg

Fazit 1

Wie häufig treten relevante Vergiftungen mit Benzylimidazolinen auf?

Auswertung GIZ Mainz 01.01.1995 – 31.12.2021

- Gesamtanzahl Humanintoxikationen: 671 741 Fälle
- Monointoxikationen mit Benzylimidazolinen: 3 611 Fälle
- Gesamtanzahl schwerer & mittelschwerer (PSS 2 & 3): 23 Fälle

 Anteil Benzylimidazoline an Gesamtintoxikationen: 0,54%

 Anteil schwerer & mittelschwerer Fälle: 0,64%

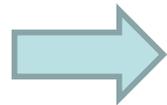
Fazit 2

Ist Oxymetazolin weniger gefährlich als Xylometazolin?

NEIN !

- Toxizität: Oxymetazolin **20 fach** höher als Xylometazolin

- Anteil mittelschwerer und schwerer Fälle relativ höher



1,4% Oxymetazolin vs. 0,65% Xylometazolin

- **Grenzdosen** sollten für Oxymetazolin spezifiziert werden

Fazit 3

Muss wirklich jeder Säugling bei **1 Tropfen zuviel** in die Kinderklinik?

- Keine klare Aussage zu treffen
- Risiko gering, jedoch nicht ausgeschlossen
- Abhängig von u.a.:
 - Produktidentifikation
 - Dosierungsvariabilität
 - Vorerkrankungen / Alter / Sensitivität des Kindes
- Weitere Untersuchungen notwendig!

Limitationen

- geringe Stichprobe Oxymetazolin – Fälle
- Alte Fälle schwer nachzuverfolgen
- Unvollständigkeit der Angaben zu Dosisangaben

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Diskussion

- Wie handhaben andere Giftinformationszentren Intoxikationen mit abschwellenden Nasenpräparaten?
- Sollte ärztliche Supervision/ Verordnung strenger oder entspannter gehalten werden?

Quellen & Literatur

- 1) <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/11/05/otriven-0-025-prozent-nasentropfen-nicht-mehr-fuer-saeuglinge>
- 2) <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/04-20-informationen-der-institutionen-und-behoerden-amk-potentielle-medikationsfehler-bei-otriven-gegen-schnupfen-0025-nasentropfen-fuer-saeuglinge-aufgrund-unzureichender-dosiergenauigkeit-der-pipettenmontur/>
- 3) <https://www.abda.de/fuer-apotheker/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/28-22-information-der-amk-bitte-um-verstaerkte-aufmerksamkeit-bei-der-abgabe-von-otriven-gegen-schnupfen-0025-nasentropfen/>
- 4) Von Mühlendahl, Oberdisse, Bunjes et al., „Vergiftungen im Kindesalter“, 2003 Thieme Verlag
- 5) Anpassung der Empfehlung der AG I der Gesellschaft für Klinische Toxikologie 2019
- 6) Meyburg, Kölker et al. „Koma bei Neugeborenen durch abschwellende Nasentropfen?“, Deutsches Ärzteblatt, Jg.103, Heft 50, 15. Dezember 2006
- 5) Dunn C, Gauthier M, Gaudreault P. Coma in a neonate following single intranasal dose of xylometazoline. Eur J Pediatr. 1993 Jun;152(6):541.
- 6) Bielenberg J, „Von Schlangen und Krokodilen“, HNO, 1998 Springer Verlag
- 7) Goldfranks, Hoffmann, Nelson et al., Toxicologic emergencies, 11th edition, New York, McGraw Hill Education, 2019
- 8) Forth W., Henschler D., Förstermann U. et al. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage, 2001 Urban und Fischer Verlag
- 9) Böckler F., Eisenbrand G., Faupel F., et al, RÖMPP [Online], Stuttgart, Georg Thieme Verlag, [November 2022]
- 10) MEDITEXT © - Medical Management © 1987-2022. Thomson Reuters, Inc., Zugriffen am 08.11.2022 (<https://www.rightanswerknowledge.com>)
- 11) Fachinformation - GSK Otriven gegen Schnupfen 0,025 %Nasentropfen für Kleinkinder unter 2 Jahren – April 2018
- 12) Fachinformation - GSK Otriven gegen Schnupfen 0,025 %Nasentropfen für Kleinkinder unter 2 Jahren – Mai 2020

Abb. 1: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/11/05/otriven-0-025-prozent-nasentropfen-nicht-mehr-fuer-saeuglinge>

Abb. 2: modifiziert nach 5) https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Xylometazolin_69

Abb. 3: modifiziert nach 6) https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Oxymetazolin_22014

Abb. 4: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/_processed_/7/e/csm_117302_e9253fb888.jpg - Foto: Marko Lazarevic

Abb. 5: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/_processed_/6/f/csm_38185_afc4a9b528.jpg - Foto: Adobe Stock/ Kzenon

Abb. 6: https://dccc.de/www.doccheck.com/data/zs/7x/sf/7d/4y/ep/img_4566_original.jpg

Abb. 7: https://dccc.de/www.doccheck.com/data/da/6g/az/xe/wp/zy/nase_original.jpg

Abb. 8: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Xylometazolin_69

Abb. 9 https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Oxymetazolin_22014

Dosierungsschemata:

q) Nach Fachinformationen der Produkte sowie individuell eingeholten Angaben von Herstellern / Pharmakonzernen

Käfer: <https://publicdomainvectors.org/de/kostenlose-vektografiken/Winzige-schwarze-K%C3%A4fer/87557.html>

Endabbildungen:

a) Fachinformation - GSK Otriven gegen Schnupfen 0,025 %Nasentropfen für Kleinkinder unter 2 Jahren – Stand August 2021

b) https://de.freepik.com/vektoren-premium/kinder-mit-einer-erkaeltung-auf-weissem-hintergrund_26277570.htm#query=schnupfen&position=29&from_view=keyword

c) Information für Anwender - GSK Otriven gegen Schnupfen 0,025 % Nasentropfen Für Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren