

Fenylefrine oogdruppels en bradycardie bij neonaten

Introductie

Fenylefrine is een mydriaticum dat geïndiceerd is om de pupil te verwijden voor diagnostische of therapeutische procedures en is beschikbaar in twee sterktes: 25 mg/ml (standaard) en 100 mg/ml (bij volwassenen wanneer met lagere concentratie onvoldoende resultaat wordt bereikt). De veiligheid en werkzaamheid van fenylefrine oogdruppels zijn niet vastgesteld bij zuigelingen [1]. Fenylefrine (25 mg/ml) wordt onder andere gebruikt bij de screening van *retinopathy of prematurity* (ROP) bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur < 32 weken en/of lichaamsgewicht < 1500 gram) [2]. ROP ontstaat als gevolg van een verstoorde uitgroei van bloedvaten in het netvlies. Pas bij een zwangerschapsduur van 38 tot 40 weken is de uitgroei van deze bloedvaten voltooid. ROP kan leiden tot slechtiendheid of blindheid [3].

De productinformatie van fenylefrine waarschuwt om voorzichtig te zijn bij cardiovasculaire aandoeningen, omdat systemische effecten kunnen optreden zoals hartkloppingen, tachycardie, aritmie en hoge bloeddruk. Bradycardie wordt niet genoemd [1]. Bradycardie kan bij prematuur geboren kinderen optreden als gevolg van apnoe door een gestoorde ontwikkeling van de ademhaling [4].

Casuïstiek

Tot 3 september 2019 ontving Lareb twee meldingen van bradycardie bij prematuur geboren kinderen bij gebruik van fenylefrine voor screening van premature retinopathie, waarbij de hartslag kort na toediening daalde en na enkele uren weer normaliseerde op uitgangsniveau. In één melding was sprake van een drievoudige rechallenge.

NL-LRB-00330933

This serious spontaneous report from a physician concerns a female aged 0-1 years (premature born with 27 week of gestation), with bradycardia (decrease of 30-40 bpm to a rate of 100-110 bpm) following ocular administration of tropicamide 5mg/ml and phenylephrine eyedrops 25mg/ml for screening of retinopathy of prematurity at three separate occasions in both eyes (8-4-19 and 23-4-19 and 6-5-2019). The patient is recovering from bradycardia. Concomitant medication: coffeine 0-water, colecalciferol tablet 600ie, ferrous fumarate tablet 100mg, fytomenadion, miconazole creme 20mg/g, vancomycine hydrochloride, natriumchloride. The premature baby has a persisting open duct of Botalli, although the heart is structurally normal based on ultrasounds. She had no other known congenital abnormalities.

NL-LRB-221234

This well documented non-serious spontaneous report from a specialist doctor concerns a male aged 0-1 years (premature born with 25 weeks of gestation), with neonatal bradycardia (drop to 80-100 beats/min) following administration of a single dose of phenylephrine eye drops for ophthalmological examination with a latency of 10 minutes after administration (in both eyes). The reporter mentioned that during crying the heartrate increases adequately. 2,5 hours after start of the symptoms, the patient recovered. Concomitant medications were ferrous fumarate and caffeine.

The medical history indicates that the premature baby had a status following respiratory insufficiency, metabolic acidosis, renal failure, anaemia, hyperbilirubinemia and intraventricular haemorrhage.

Enkele opmerkingen bij de meldingen:

- In melding 2 werd niet genoemd dat tropicamide is toegediend. Conform de richtlijn voor mydriasis bij ROP screening wordt zowel tropicamide 0.5% als fenylefrine 2.5% gegeven, indien nodig wordt de toediening twee tot drie keer herhaald [5]. Tropicamide kan tachycardie als bijwerking veroorzaken.
- In beide meldingen werd coffeine als comedicatie gegeven. Hoewel de indicaties niet zijn opgegeven in de meldingen, is het aannemelijk dat deze werden gegeven voor apneu bij prematuren. Coffeine remt het enzym fosfodiësterase, waardoor intracellulair de concentratie cAMP stijgt. Coffeine kan tachycardie als bijwerking veroorzaken [6].

Literatuur

Case-reports

Ahmad et al. beschrijven twee cases van ritmestoornissen waaronder één van bradycardie na ROP screening, waarbij fenylefrine en cyclopentolaat werden gebruikt. Cyclopentolaat is een parasymphaticolytisch mydriaticum. Een bij 28 weken geboren baby onderging bij 22 en bij 38 dagen oud een ROP screening aan beide ogen, waarna bradycardie optrad (tot 70-80 bpm). Naast al bestaande CPAP (continuous positive airway pressure) met zuurstof voor apneu door prematuriteit herstelden de episoden van bradycardie vanzelf. De tweede baby, geboren bij 26 weken en 9 weken oud, ontwikkelde 12 uur na toediening van de oogdruppels tachycardie [7].

Agrawal et al. beschrijven het ontstaan van cardiopulmonair arrest met apneu en bradycardie bij een bij 31 weken geboren meisje dat op de leeftijd van 6 weken ROP screening onderging waarbij fenylefrine en tropicamide werden gebruikt. De auteurs stellen dat de oogdruppels de uitlokkende factor waren voor de reactie, omdat deze optrad binnen minuten na toediening. Bovendien, zo verklaarden zij, neemt bradycardie bij apneu door prematuriteit af bij een gecorrigeerde leeftijd van 36 weken [8].

In een trial naar de toepassing van een insert met fenylefrine en tropicamide bij neonaten, werd een gemiddeld hogere bloeddruk gevonden in de insert groep vergeleken met de controle groep die gewone oogdruppels ontving. Er was geen verschil in de gemiddelde hartslagfrequentie tussen beide groepen. Eén patiënt in de insert groep ontwikkelde bradycardie, die werd toegeschreven aan neonatale pathologie [9].

Andere databanken

De bijwerkingendatabank van de WHO (Vigibase®) bevat 122 meldingen van bradycardie bij fenylefrine. Hiervan hebben er 15 betrekking op fenylefrine oogdruppels bij kinderen tussen 28 dagen en 23 maanden. [10]

Farmacologisch mechanisme

Fenylefrine is een selectieve agonist voor α 1-receptoren. Het heeft tevens een indirect sympathicomimetisch effect doordat het noradrenaline vrijmaakt uit de zenuwuiteinden. [11] Door stimulatie van α 1-receptoren op de *m. dilator pupillae* (een radiaire spier in de iris) zorgt voor aantrekking van deze spier en daarmee te verwijding van de pupil. [12] Bijwerkingen van α 1-agonisten zijn tachycardie en palpitations. Dit treedt mogelijk op als gevolg van (niet-selectieve) activatie van β -receptoren (alleen bij hoge doseringen) of door constrictie van coronaire arteriolen via α 1-receptoren [13]. Verder is beschreven dat fenylefrine reflex-bradycardie kan veroorzaken als reactie op bloeddrukstijging als gevolg van vasoconstrictie door fenylefrine op α 1-receptoren in venen. Dit effect treedt vooral op bij intraveneuze toediening [11, 14].

In de eerste Lareb melding werd ook tropicamide gebruikt. Tropicamide verwijdt de pupil door blokkade via muscarine-3 (M3) receptoren op de *m. sphincter pupillae* (een kringspier in de iris). Ook bij tropicamide is tachycardie een bekende bijwerking. Bradycardie of reflex bradycardie is bij tropicamide niet beschreven [11].

Systemische absorptie

Van iedere oogdruppel die toegediend wordt, bereikt tot 80% de systemische circulatie. Uit onderzoek is gebleken dat bij pasgeboren baby's fenylefrine 2,5% oogdruppels met een druppelgrootte van 8 μ l even effectief was als met een (gebruikelijke) druppelgrootte van 30 μ l. Echter, de plasmaconcentratie van fenylefrine bleek tweemaal zo hoog bij deze grotere druppel. Hierdoor stijgt de kans op systemische complicaties [15].

Discussie en conclusie

Tachycardie is bekend als bijwerking als bijwerking van mydriatica, zowel bij de parasymphaticolytica ((hom)atropine, tropicamide, cyclopentolaat) als de sympathicomimetica (fenylefrine). Reflex bradycardie is beschreven bij systemische toepassing of hoge dosering van fenylefrine. Het staat echter niet in de bijsluiters en het kinderformularium [16].

De meldingen van Lareb en in de WHO databank en de case-reports suggereren dat systemische absorptie uit fenylefrine oogdruppels ook aanleiding kan geven tot bradycardie bij prematuur

geboren baby's. Tijdens een ROP screening kan zowel tachycardie als bradycardie optreden. Vanwege de kwetsbaarheid en complexe problematiek bij te vroeg geboren kinderen, dient men hierop bedacht te zijn. Een aanvulling in de informatievoorziening zoals het Kinderformularium behoort tot de mogelijkheden.

Referenties

1. Nederlandse SmPC van fenylefrine minims (Bausch&Lomb Pharma) (versie datum 6-1-2016). Via: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h14872_smpc.pdf
2. Prematuren retinopathie. Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prematuren_retinopathie/inclusiecriteria_screening_rop.html (geraadpleegd op 3-9-2019)
3. Prematuren retinopathie (ROP) bij vroeg geboren. Via: https://www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/prematuren_retinopathie_rop/ (geraadpleegd op 3-9-2019)
4. Richard Martin. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of apnea of prematurity. In: UpToDate.com. (version date 18-5-2018)
5. Logistiek rondom de Prematuren retinopathie screening. Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten. Via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prematuren_retinopathie/logistiek_rondom_rop_screening.html (geraadpleegd op 10-9-2019)
6. Preparaattekst Coffeine. In: Informatorium Medicamentorum via KNMP Kennisbank (geraadpleegd op 10-9-2019)
7. Ahmad A, Mondal T, Klein B. Atrial arrhythmia after newborn eye exam, to caffeine or not to caffeine? J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(4):427-431.
8. Agrawal Y, Patri S, Kalavakunta JK, Gupta V. Retinopathy of prematurity screening leading to cardiopulmonary arrest: fatal complication of a benign procedure. BMJ Case Rep. 2016 Jul 28;2016. pii: bcr2016216594.
9. Bremond-Gignac D, Jacqz-Aigrain E, Abdoul H, Daruich A, Beresniak A, Baud O, Alberti C; on behalf of the CLAIR FO Study Group. Ophthalmic Insert versus Eye Drops for Mydriasis in Neonates: A Randomized Clinical Trial. Neonatology. 2019;115(2):142-148.
10. WHO Bijwerkingendatabank via <http://www.vigiaccess.org/> (geraadpleegd op 3-9-2019)
11. Preparaatteksten Fenylefrine en Tropicamide. In: Informatorium Medicamentorum via KNMP Kennisbank (geraadpleegd op 3-9-2019)
12. Iris (regenboogvlies), pupil (oogdruppels, pupilgrootte) en aandoeningen. Op: Oogartsen.nl Via: https://www.oogartsen.nl/oogartsen/onderzoeken/pupil_iris_regenboogvlies_oogdruppels_oogdruppelen/ (geraadpleegd op 3-9-2019)
13. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (ed.). Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011 (p 206, 220, 295)
14. Product Information: VAZCULEP intravenous injection, phenylephrine HCl intravenous injection. Eclat Pharmaceuticals (per FDA), Chesterfield, MO, 2014. In: 2. Micromedex Healthcare Series (online). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. (geraadpleegd op 3-9-2019)
15. Fraunfelder Basic Pharmacology and toxicology of topical medications <https://expertconsult.inkling.com/read/drug-induced-ocular-side-effects-fraunfelder-7/part-2/basic-pharmacology-and>
16. Fenylefrine Oculaire toepassing. Kinderformularium.nl. Via: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/471/fenylefrine-oculaire-toepassing> (geraadpleegd op 3-9-2019)

This signal has been raised on October 1, 2019. It is possible that in the meantime other information became available. For the latest information, including the official SmPC's, please refer to website of the MEB www.cbq-meb.nl