Universiteit Leiden
The Netherlands

Onterechte bezwaren tegen gebruik salbutamol/ipratropium

Lucassen, E.A.; Rood, R.; Tibboel, J.; Piers, S.R.D.

Citation
Lucassen, E. A., Rood, R., Tibboel, J., & Piers, S. R. D. (2025). Onterechte bezwaren tegen gebruik salbutamol/ipratropium. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, (169). Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4259160

Version:	Publisher's Version
License:	Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law (Amendment Taverne)
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4259160

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER

Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Onterechte bezwaren tegen gebruik salbutamol/ipratropium

Eliane A. Lucassen, Ragna Rood, Jeroen Tibboel en Sebastiaan R.D. Piers

Menig arts is terughoudend met salbutamol bij patiënten met tachycardie, uit angst voor ritmestoornissen. In dit artikel leggen we uit dat die angst niet terecht is.

Bij een aanval van astma of COPD is het middel van eerste keuze een combinatie van salbutamol, een β_2-sympathicomimeticum, en ipratropium, een parasympathicolyticum, om snelle en effectieve bronchodilatatie te bewerkstelligen. In documenten van het 'Global Initiative for Asthma' (GINA) en het 'Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease' (GOLD) wordt geadviseerd om deze combinatie te gebruiken bij een ernstige longaanval, met daarbij de waarschuwing voor sinustachycardie en ritmestoornissen door salbutamol.

Casus

Op de SEH komt een 67-jarige man met dyspneu en hoesten. Hij is bekend met COPD. Er is sprake van tachypneu, hypoxie en een piepende ademhaling. Ook heeft hij een sinustachycardie met een hoog-normale bloeddruk. De arts-assistent en de SEH-verpleegkundige twijfelen: is het gezien de tachycardie wel veilig om de patiënt salbutamol/ipratropium te geven? Ze kiezen er zekerheidshalve voor om alléén ipratropium te geven.
Deze casus is weliswaar fictief, maar menig zorgverlener in de acute zorg zal zich herkennen in het dilemma. Wij vinden dat de angst voor ritmestoornissen door salbutamol niet zo bepalend mag zijn voor ons handelen bij een acuut bronchospastische patiënt en stellen dit beleid ter discussie.

Waar komt de angst vandaan?

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas komen bijwerkingen als tachycardie en hartritmestoornissen soms (0,1-1%) voor bij salbutamol/ipratropium; dit leert menig arts en verpleegkundige in de schoolbanken. Pathofysiologisch zouden bèta-agonisten door de aanwezigheid van β_2-receptoren op het hart inderdaad potentieel een snellere AV-geleiding en positief chronotrope werking kunnen hebben. De collectieve angst voor bèta-agonisten blijkt te berusten op geruchten over de bèta-agonist fenoterol, die in 1971 op de markt kwam. In de jaren 80 werd een toegenomen mortaliteit aan astma beschreven, waarna een reeks studies volgde die fenoterol als schuldige aanwezen. Na veel ophef werden oude data opnieuw geanalyseerd en bleek er ruimschoots bewijs dat er géén relatie is tussen het gebruik van fenoterol – of andere bèta-agonisten – en mortaliteit.[1]
Over het voordeel van salbutamol/ipratropium boven alleen ipratropium is het bewijs duidelijk: bij patiënten met astma geeft het combinatiepreparaat bij een longaanval een 24-43% sterkere verhoging van de FEV_1 en daarmee is het een superieure behandeling bij bronchospasmen. Ook bij COPD geeft salbutamol/ipratropium ongeveer 10% méér verbetering van de FEV_1.[2] Maar wat weten we over de veiligheid?

Hoe vaak geeft salbutamol een tachycardie?

De bijwerkingendatabase van het LAREB bevat over een periode van > 30 jaar slechts twee meldingen van atriumfibrilleren en één melding van een supraventriculaire tachycardie bij salbutamol. Dit is waarschijnlijk een onderrapportage.
De huidige literatuur is geruststellend. Salbutamol gaf bij 129 astmapatiënten op de SEH met een longaanval juist een lichte daling van de hartslag en een QTc-stijging van slechts 3 ms (SD: 3) (tabel).[3] Bovendien werden gedurende het gehele verblijf op de SEH géén gevaarlijke aritmieën of episodes van atriumfibrilleren of -flutter geobserveerd; 13% had supraventriculaire premature slagen en 14% ventriculaire premature slagen – onschuldige ritmestoornissen die in de algemene populatie ook frequent voorkomen. Er werd een hoge dosis salbutamol gegeven: een equivalent van 12,5 mg salbutamolvernevelingen – dus vijfmaal de dosis in salbutamol/ipratropium (2,5 mg/0,5 mg).

referentie; eerste auteur	populatie; n	dosis salbutamol	hartslag in bpm; gemiddelde (SD)	QTc-interval in ms; gemiddelde (SD)	QTc-dispersie in ms; gemiddelde (SD)
Newhouse[3]	SEH; 129	1 mg (MDI)	-3 (1)*†	+3 (3)*†	
Khorfan[4]	IC; 70	2,5 mg	+1 (5)†		
Jasinski[5]	IC; 50	2,5 mg	voor: 89 (8)◊ na: 94 (7)*		
		5 mg	voor: 90 (8)◊ na: 97 (8)*		
Lam[6]	IC; 20	2,5 mg	bij aanvang > 90: +1 (3)† bij aanvang < 90: +4 (7)†		
		1,25 mg‡	bij aanvang > 90: +2 (5)† bij aanvang > 90: +4 (5)†		
Yuksel[7]	kinderen < 2 jaar; 13	0,15 mg/kg	voor: 119 (22)◊ na: 128 (4)	voor: 362 (42)◊ na: 389 (35)*	voor: 29 (4)◊ na: 37 (5)*
Coskun[8]	kinderen, 7 jaar (SD: 3); 43	0,15 mg/kg	voor: 120 (31)◊ na: 134 (21)	voor: 368 (46)◊ na: 399 (36)*	voor: 29 (3)◊ na: 41 (5)*
Ralston[9]	kinderen 6-18 jaar; 140	5 mg	+10 (30)		
		25 mg	+26 (30)*		

Bpm = slagen per minuut;
MDI = 'metered dose inhaler' (1 mg via MDI is het equivalent van 12,5 mg via verneveling);
SD = standaarddeviatie.

* p < 0,05.
† Weergegeven is de verandering in deze parameter.
‡ Deze patiënten kregen de rechtsdraaiende isomeer van salbutamol (R-salbutamol). Alleen deze isomeer is bronchodilatoir.
◊ Weergegeven is de parameter voor en na verneveling.

Tabel
Verandering van cardiale parameters bij gebruik van salbutamol in verschillende populaties

Ook bij bronchospastische patiënten op de IC was er geen of slechts een minimale stijging van de hartslag na toediening van salbutamol (zie de tabel).[4-6] Er traden bovendien niet méér ritmestoornissen op. Twee van de drie studies op de IC waren klein (20 en 50 patiënten) en er werd slechts eenmalig salbutamol gegeven.[5,6] In de grotere en meest overtuigende studie (836 vernevelingen bij 70 patiënten) was het ecg gemiddeld vier dagen continu gemonitord. Na vier- tot zesmaal daags vernevelingen met salbutamol trad bij slechts vijf patiënten een aritmie op.[4] Het ging hierbij om één 'non-sustained' ventrikeltachycardie (vijf slagen), drie premature ventriculaire contracties en bij één patiënt ventriculaire bigeminie. Dit zijn geen levensbedreigende aritmieën en deze incidentie is relatief laag in de aritmogene IC-populatie.

Bij kinderen met een longaanval door astma zijn meerdere studies verricht; daarin deed salbutamol/ipratropium evenmin de hartslag stijgen (zie de tabel).[7-9] Bij hogere doses salbutamol trad wél een geringe QTc-verlenging op (+28 en +32 ms), maar niet tot gevaarlijk hoge waarden (tot gemiddeld 389 en 399 ms). Daarnaast steeg de QTc-dispersie (QTcd, dat is het verschil tussen het langste en kortste QTc-interval) van +8 en +11 ms tot gemiddeld 37 en 41 ms. Deze parameter is gecorreleerd met het risico op aritmieën (zie kadertekst).

Een verhoogd risico op 'sustained' ventriculaire aritmie is beschreven, maar die trad pas op bij een QTcd van gemiddeld 77 ms, waarbij de controlegroep zónder ritmestoornissen een QTcd van 38 ms had.[10] De stijgingen van de QTc en de QTcd bij salbutamolgebruik lijken dus niet klinisch relevant. Er lijkt wel een dosisafhankelijk effect op de hartfrequentie te zijn, want bij het vernevelen met 25 mg salbutamol (let op: 10 maal de dosis in salbutamol/ipratropium) steeg de hartfrequentie weldegelijk, met 20-30 slagen per minuut.

Wat gebeurt er met het risico op atriumfibrilleren?

Bij patiënten met een recente acute longaanval komt atriumfibrilleren vaak voor. In een onderzoek met 944 patiënten met een recente acute longaanval werden tot 7,3 SEH-bezoeken per 100 patiëntmaanden gezien die verband hielden met atriumfibrilleren.[11] Waarschijnlijk hangt dit samen met de leeftijd, hypoxie en comorbiditeit met ischemische hartziekten.

Verhoogt salbutamol/ipratropium dan ook het risico op atriumfibrilleren? Bij 8 (36%) patiënten uit een groep van 22 patiënten met

ernstig COPD werden ritmestoornissen geobserveerd tijdens een holterregistratie gedurende 24 uur; hierbij was ten minste één episode van asymptomatische supraventriculaire tachycardie met een duur variërend van 5 tot 30 s. Na toediening van 5 mg salbutamol was er géén toename van ritmestoornissen.[12] Er was ook geen relatie tussen de ritmestoornissen en het tijdstip van toediening van de salbutamol.

Van de eerder geciteerde studies rapporteert alleen de kleinste IC-studie een subgroepanalyse van patiënten met reeds bestaande tachycardie (n = 10).[6] Eenmalig gebruik van salbutamol had geen invloed op de hartfrequentie. Het meest geruststellende resultaat vinden we in de beschreven studie op de IC, waarin na in totaal 836 vernevelingen slechts vijf ongevaarlijke ritmestoornissen werden gerapporteerd; in deze bijzonder aritmogene IC-populatie had maar liefst 41% een hartziekte.[4] Ook bij deze patiënten met een hoge a priori-kans op atriumfibrilleren lijkt salbutamol/ipratropium dus veilig.

Er bestaat één meta-analyse naar de ongewenste bijwerkingen ('adverse events') van salbutamol, maar deze is van zeer lage kwaliteit.[13] Het artikel richt zich enkel op zelfgerapporteerde tachycardie bij patiënten met stabiel astma of COPD – ons inziens een onbetrouwbare uitkomstmaat in een andere patiëntenpopulatie dan waarin dit klinische dilemma zich afspeelt. Rapportage van de incidentie van hartritmestoornissen ontbreekt volledig in deze meta-analyse.

Conclusie

Er is op basis van de literatuur geen reden om terughoudend te zijn met het toedienen van salbutamol/ipratropium bij de acuut bronchospastische patiënt, ook niet als er sprake is van tachycardie of een pre-existente hartziekte. Pas bij het herhaaldelijk toedienen van hoge doseringen salbutamol/ipratropium wordt tachycardie beschreven. Salbutamol/ipratropium geeft wel milde repolarisatieveranderingen, maar deze zijn niet klinisch relevant. In klinische studies zijn geen gevaarlijke ritmestoornissen geobserveerd en er waren geen verschillen in voorkomen van ongevaarlijke ritmestoornissen.

Aangezien het toevoegen van salbutamol meer bronchodilatatie geeft dan ipratropium alleen, stellen wij voor om minder terughoudend te zijn met salbutamol/ipratropium. Ook bij aritmogene populaties, en wellicht juist bij patiënten met tachycardie op basis van stress ten gevolge van hypoxemie.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D8346

- Haga Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Den Haag: dr. E.A. Lucassen, internist acute geneeskunde.UMC Utrecht, afd. Interne Geneeskunde, Utrecht: drs. R. Rood, aios interne geneeskunde. LUMC, Leiden, afd. Longziekten: dr. J. Tibboel, longarts; afd. Cardiologie: dr. S.R.D. Piers, cardioloog.
- Contact: E.A. Lucassen (eliane.lucassen@gmail.com)

- Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

- *Eliane A. Lucassen en Ragna Rood delen het eerste-auteurschap.

- Aanvaard op 29 januari 2025
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2025;169:D8346

Literatuur

1. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. Lancet. 1995;345(8941):41-44. doi:10.1093/cid/ciad363. Medline
2. Gross N, Tashkin D, Miller R, et al; Dey Combination Solution Study Group. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 1998;65(5):354-362. doi:10.1159/000029295. Medline
3. Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. Chest. 1996;110(3):595-603. doi:10.1378/chest.110.3.595. Medline
4. Khorfan FM, Smith P, Watt S, Barber KR. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients. Chest. 2011;140(6):1466-1472. doi:10.1378/chest.11-0525. Medline
5. Jasiński T, Owczuk R, Wujtewicz M. The effect of nebulized salbutamol on atrial electrical properties in mechanically ventilated critically ill patients - a randomized, double-blind study. Anaesthesiol Intensive Ther. 2018;50(4):270-276. doi:10.5603/AIT.a2018.0031. Medline
6. Lam S, Chen J. Changes in heart rate associated with nebulized racemic albuterol and levalbuterol in intensive care patients. Am J Health Syst Pharm. 2003;60(19):1971-1975. doi:10.1093/ajhp/60.19.1971. Medline
7. Yuksel H, Coskun S, Polat M, Onag A. Lower arrythmogenic risk of low dose albuterol plus ipratropium. Indian J Pediatr. 2001;68(10):945-949. doi:10.1007/BF02722593. Medline

8. Coskun S, Yuksel H, Tikiz H, Danahaliloğlu S. Standard dose of inhaled albuterol significantly increases QT dispersion compared to low dose of albuterol plus ipratropium bromide therapy in moderate to severe acute asthma attacks in children. Pediatr Int. 2001;43(6):631-636. doi:10.1046/j.1442-200X.2001.01471.x. Medline
9. Ralston ME, Euwema MS, Knecht KR, Ziolkowski TJ, Coakley TA, Cline SM. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol combined with ipratropium bromide in acute pediatric asthma: a randomized controlled trial. J Emerg Med. 2005;29(1):29-35. doi:10.1016/j.jemermed.2005.02.003. Medline
10. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? Br Heart J. 1994;71(6):511-514. doi:10.1136/hrt.71.6.511. Medline
11. Hirayama A, Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Subsequent Risk of Emergency Department Visits and Hospitalizations for Atrial Fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(9):e006322. doi:10.1161/CIRCEP.118.006322. Medline
12. Hall IP, Woodhead MA, Johnston ID. Effect of high-dose salbutamol on cardiac rhythm in severe chronic airflow obstruction: a controlled study. Respiration. 1994;61(4):214-218. doi:10.1159/000196340. Medline
13. Ma LH, Jia L, Bai L. Safety outcomes of salbutamol: A systematic review and meta-analysis. Clin Respir J. 2023;17(12):1254-1264. doi:10.1111/crj.13711. Medline

QTc-dispersie

De QTc-dispersie (QTcd) is een maat om het risico op ernstige ventriculaire hartritmestoornissen in te schatten. De QTcd is het verschil tussen het maximale en het minimale QTc-interval dat gevonden wordt op de 12 verschillende leads van één ecg. De achterliggende gedachte is dat de repolarisatie van het myocard op verschillende plekken in een ander tempo verloopt, bijvoorbeeld door schade aan de hartspier. Hierdoor is het myocard op de ene plek eerder gereed voor de volgende depolarisatie dan op de andere plek, wat kan leiden tot ventriculaire re-entry van de actiepotentiaal. Dit kan een 'sustained' ventriculaire aritmie uitlokken. Hoe groter de QTcd, hoe hoger het risico op deze potentieel levensbedreigende ritmestoornissen.