Calciumantagonisten

Inhoud

Algemeen 1
Preparaten 1
Synoniemen 2
Toxische dosis 2
Kinetiek 2
Klinisch beeld 3
Differentiaal diagnose 3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling 4
Overige diagnostiek 4
Therapie 4
Praktisch stappenplan 7
Auteurs 8
Literatuur 8
Bijlagen 10

Algemeen

Calciumantagonisten worden, op basis van hun chemische structuur, ingedeeld in drie klassen:

I Fenylalkylamines (b.v. verapamil).
II Benzothiazepines (b.v. diltiazem).
III Dihydropyridines (b.v. nifedipine, amlodipine, nicardipine).

Door remming van de calcium-instroom via trage calciumkanalen, nemen de contractiliteit van het myocard, de sinoatriale en atrioventriculaire geleiding af. Daarnaast treedt vasodilatatie op.

Preparaten

Preparaten:

Generiek (klasse)	Toxische dosis (case reports)	Specialité
Amlodipine (III)	> 105 mg; dood na 140 mg (15 j.)	Norvasc®
Barnidipine (III)		Cyress®
Diltiazem (II)	> 400 mg (case reports)	Tildiem®, Diloc®, Surazem®, Tiadil®
Felodipine (III)	> 150 mg	Plendil®, Renedil®

Lacidipine (III)		Motens®
Lercanidipine (III)		Lerdip®
Nicardipine (III)	> 600 mg immediate release > 2160 mg sustained release	Cardene®
Nifedipine (III)	> 300 mg	Adalat®
Nimodipine (III)		Nimotop®
Verapamil (I)	> 500 – 1000 mg	Isoptin®, Geangin®

Synoniemen

Zie preparaten.

Toxische dosis

Zie ook preparaten.

Plasma concentraties zijn beperkt bruikbaar voor beoordeling van de ernst van de intoxicatie. Plasma concentraties boven therapeutische waarde kan het vermoeden op een intoxicatie bevestigen.

Kinetiek

						Excretie (%)	
	F (%)	**V_d (L/kg)**	**Eiwitbinding (%)**	**T_{max} (uur)**	**Klaring**	**renaal**	**Gal / faeces**
Amlodipine	64-80	21	97.5	6-12	Hepatisch	70	-
Barnidipine	1,1	-	89-95	5-6	Hepatisch	40	60
Diltiazem	32-40	5,3	80-85	1-4 3-4 (MGA)	Hepatisch	<5	65
Felodipine	15	10	99	3-5	Hepatisch	70	30
Lacidipine	10	1-2	95	0,5 – 2,5	Hepatisch	30	70
Lercanidipine	3-10	-	>98	1,5-3	Hepatisch	50	-
Nicardipine	-	8.3	>95	-	Hepatisch	49	43
Nifedipine	Caps: 56 MGA: 51-52	1,32	92-98	Caps: 0,5-2 MGA: 1,5-4,3	Hepatisch	70-80	20
Nimodipine	16	0,9 – 1,7	99	<1 (40min)	Hepatisch	-	-
Verapamil	22 MGA33-66	1.8-6.8	90	1-2 4-5 (MGA)	Hepatisch tot metabolieten wv 1 actief (met 10-20% activiteit)	70	16

Tabel 2: kinetische parameters van calciumantagonisten. MGA = met gereguleerde afgifte

Klinisch beeld

Er is een onderscheid in klinisch beeld tussen intoxicatie met dihydropyridines (b.v. nifedipine, amlodipine), fenylalkylamines (b.v. verapamil) en benzothiazepines (b.v. diltiazem). Alle calciumantagonisten leiden tot hemodynamische instabiliteit, maar bij fenylalkylamines en benzothiazepines staan (brady)aritmieën (met name AV-blok) meer op de voorgrond vanwege de hun klasse IV anti-aritmische eigenschappen, en bij dihydropyridines staat refractaire hypotensie meer op de voorgrond gezien de sterke perifere vasodilatatie.

In het algemeen treden de symptomen 1-5 uur na orale ingestie op, echter bij preparaten met vertraagde afgifte kan dit tot 24 uur na inname oplopen.

Overdosering met fenylalkylamines (b.v. verapamil) en benzothiazepines (b.v. diltiazem)
Verapamil geeft over het algemeen ernstigere symptomen dan diltiazem.

Centraal staan de cardiovasculaire effecten:
- Negatief chronotrope/dromotrope werking: sinusbradycardie, sinus- en 1e, 2e of 3e graads AV-blokkade, verlenging PR interval.
- Negatief inotrope werking leidend tot cardiogene shock
- Perifere vasodilatatie, ernstige hypotensie en syncope

Overdosering met dihydropyridines (b.v. amlodipine)
Bij deze middelen staat in principe de vaatverwijdende werking op de voorgrond. Zij hebben geen invloed op de AV-nodale geleiding, waardoor geen bradycardie, maar meestal juist een reflextachycardie optreedt als gevolg van perifere vasodilatatie. Wel zijn zij eveneens negatief inotroop.

Overige symptomen bij overdosering calciumantagonisten kunnen zijn:
- Misselijkheid en braken
- Longoedeem (verapamil, amlodipine)
- Obstipatie, ileus (verapamil)
- Depressie van het CZS, verwardheid, lethargie en coma
- Hyperglycemie (mogelijk t.g.v. afname van de calciumafhankelijke insulinesecretie)
- Lactaatacidose
- Gegeneraliseerde convulsies

Differentiaal diagnose

Intoxicatie met bètablokkers is vrijwel niet te onderscheiden van een intoxicatie met calcium-antagonisten. De behandeling komt dan ook in grote lijnen overeen. Ook een overdosering met digoxine laat symptomen als hypotensie, sinus bradycardie, sinus- en AV-blokkade zien.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bloedspiegelbepalingen van calciumantagonisten worden zelden routinematig uitgevoerd. Bepaling van de bloedspiegel in geval van een vermoede intoxicaties met calciumantagonisten is uitsluitend zinvol indien onduidelijkheid bestaat omtrent de aard van de intoxicatie; patiënten dienen al behandeld te worden voordat de uitslagen van het analytische onderzoek bekend zijn.

Benodigd voor het bepalen van calciumantagonisten:
Medium: serum, circa 5 ml
Methode HPLC (STIP), duur minimaal 2uur

Therapeutische/Toxische waarde:
Spiegels van calciumantagonisten zijn beperkt bruikbaar voor beoordeling van de ernst intoxicatie omdat ze niet goed correleren met de kliniek. Plasmaconcentratie boven therapeutische waarde kan vermoeden op een intoxicatie bevestigen.

Onderstaande waarden zijn slechts indicatief.

Naam	**Therapeutisch (mg/l)**	**Toxisch (mg/l)**
Amlodipine	0,010 – 0,015	> 0.015
Diltiazem	0,05 – 0,2	> 0,2
Nifedipine	0,015 – 0,1	> 0,1
Verapamil	0,08-0,3	> 0,3
felodipine	0.0015-0.0038	>0.0038

Tabel 3: therapeutische en toxische spiegels van calciumantagonisten.

Overige diagnostiek

ECG
Elektrolyten en nierfunctie
Glucose, calcium, kalium
Spiegelbepaling indien onduidelijkheid bestaat omtrent de aard van de intoxicatie
digoxinespiegel (ter uitsluiting digitalis/digoxine intoxicatie)
Arteriële bloedgas, lactaat

Therapie

1. *Algemeen*

Het is belangrijk om patiënt te observeren en vitale functies te bewaken. Zeer laagdrempelige opname op de IC is geïndiceerd bij een verdenking op een ernstige intoxicatie gezien het beloop snel progressief kan zijn. Bij een ernstige intoxicatie moet laagdrempelig en in vroege fase contact gezocht worden met een VA-ECMO centrum.

Indien farmacologische maatregelen falen, kan het aanbrengen van een pacemaker nodig zijn. Het te verwachten effect van een pacemaker is echter beperkt, zelfs wanneer het lukt de hartfrequentie te doen toenemen, blijft de bloeddruk vaak onveranderd.

2. Absorptievermindering

Maagspoeling mag geen routine procedure zijn, maar kan nuttig zijn bij patiënten die zich binnen de 1-2 uur na inname aanmelden met een potentieel levensbedreigende ingestie. Ook is hierbij absorptievermindering met actieve kool geïndiceerd. Volledige darmlavage in combinatie met actieve kool is aangewezen in geval van intoxicatie met preparaten met vertraagde afgifte.

3. Eliminatieversnelling

Gezien het grote verdelingsvolumina en de sterke eiwitbinding zijn extracorporale eliminatieversnellende technieken niet effectief.

4. Symptoombestrijding

Er zijn meerdere therapieën beschikbaar voor de behandeling van een calciumantagonist intoxicatie. Afhankelijk van de individuele situatie kan de voorgestelde behandel volgorde iets verschillen. Bij snel verslechterende patiënten worden de voorgestelde behandelingen simultaan opgestart. Bij een ernstige intoxicatie wordt vroegtijdig overleg met een VA-ECMO centrum geadviseerd.

Bij hypotensie/shock zijn er verschillende therapeutische opties (zie verder voor praktisch stappenplan):

- **Vulling** & vasopressie: Toedienen van isotone vloeistoffen is eerste keus (gezien doorgaans euvoleme patiënt max 2L gezien risico op overvulling gezien de cardiogene shock). Laagdrempelig en vroegtijdig vasopressie (noradrenaline) bijstarten indien niet-volumeresponsief.
- **HIET**: high-dose insulin euglycemic therapy (HIET). Als bovenstaande onvoldoende resultaat biedt, wordt aangeraden om direct hyperinsulinemie/euglycemie therapie (HIET) te starten aangezien er dan vermoedelijk sprake is van een ernstige intoxicatie. Het is belangrijk om deze therapie in een vroege fase te starten. Indien de behandeling te laat gestart wordt, zal deze therapie minder effectief zijn. Ten tijde van shock prefereren myocyten koolhydraten boven vrije vetzuren als energiebron. Insulinetherapie verhoogt het intracellulaire transport van glucose in de myocyt. Verder leidt insuline tot toename van de plasmaconcentratie van calcium wat een positief inotroop effect heeft. Bij de behandeling wordt een insulinebolus van 1 U/kg toegediend gevolgd door een continu infuus van 0.5 U/kg/u. Terzelfdertijd dient glucose te worden gestart met een bolusdosis van 25 g gevolgd door 0.5-1 g/kg/u welke dient getitreerd te worden om euglykemie te behouden. Geadviseerd wordt hiervoor hetzij glucose 50%, hetzij glucose 20% te gebruiken. Er dient initieel frequent (bijv. elk kwartier) glucose gecontroleerd te worden om hypoglycemie te voorkomen. Deze therapie wordt HIET genoemd (high-dose insulin euglycemic therapy).
  Wees bedacht op een iatrogene hypokaliëmie ten gevolge van transcellulaire shift.

- **Calcium**: Intoxicatie met een calciumantagonist leidt tot intracellulaire hypocalciëmie. Toediening van calcium i.v. kan de cardiale geleiding verbeteren, heeft een positief inotroop effect en kan leiden tot bloeddrukstijging. Het effect is echter van korte duur en patiënten met een ernstige intoxicatie reageren wellicht niet op calcium. In de literatuur wordt melding gemaakt van een behandeling met calciumchloride 10% (10 tot 20 ml bolus, gevolgd door infuus 0,2-0,4 ml/kg/uur) en calciumgluconaat 10% (30-60 ml intraveneus, gevolgd door infuus 0,6-1,2 ml/kg/u). Indien besloten wordt calcium toe te dienen, dient de calciumconcentratie gemonitord te worden. Mik op een hoog normale calciumconcentratie in het bloed. Indien onvoldoende effectief, overleg met ECMO centrum. Cave: in combinatie met een digoxineoverdosering kan de toediening van calcium aanleiding geven tot een verergering van de hartblokkade, dus digitalis- of digoxineintoxicatie moet uitgesloten zijn.

Ondersteunende therapie:

- **Vasopressie en/of inotropie** in overleg met intensivist
  - Nagenoeg iedere patiënt met een ernstige intoxicatie zal vasopressie nodig hebben in verband met de vasoplegie (ten gevolge van perifere vasodilatatie). **Noradrenaline** is eerste keuze.
  - Bij een cardiogeen shockbeeld zal laagdrempelig inotropie gestart moeten worden.
- **Atropine** 0,5 mg i.v. bij ernstige bradycardie, zo nodig herhalen. Overweeg isoprenaline of externe pacing in overleg met intensivist en/of cardioloog. Er wordt een verminderd effect verwacht bij deze intoxicatie.
- Bij insulten wordt er gestart met benzodiazepinen volgens lokaal protocol en zo nodig na 5 minuten herhalen, bijvoorbeeld midazolam 5mg i.v. of lorazepam 4 mg i.v. of 5mg diazepam i.v. Indien er geen i.v. toegang is: midazolam nasaal 2.5mg in elk neusgat.

Rescue therapie:

- **Lipiden emulsie**: Lipidenemulsie zou positieve effecten op de hemodynamiek kunnen hebben door het versnellen van de klaring/distributie van lipofiele geneesmiddelen. Na falen van insuline/glucose therapie (refractaire hypotensie) is lipidenemulsie effectief gebleken bij intoxicaties met diltiazem, amlodipine en verapamil. Zie tabel 1 voor doseerschema. Let op, de mogelijkheden voor VA-ECMO worden hiermee beperkt.
- **VA-ECMO**: veno-arteriële extracorporele membraan oxygenatie. Indien cardiogene shock niet reageert op bovenstaande middelen, kan ECMO toegepast worden. ECMO is niet in ieder ziekenhuis beschikbaar, verwijzing naar een centrum met ECMO zou gezien de duur van het transport vroegtijdig overwogen moeten worden. NB. De toediening van lipidenemulsie beperkt de mogelijkheden voor va-ECMO. Derhalve moet laagdrempelig en in vroege fase van het klinisch beloop reeds contact gezocht worden met een ECMO-centrum bij een (vermoeden op) een ernstige intoxicatie.

N.B. Glucagon heeft geen plaats in de behandeling van een calciumantagonist intoxicatie.

Patiënten met ernstige hypotensie door een intoxicatie met calciumantagonisten herstellen meestal zonder complicaties mits de ventilatie en circulatie gehandhaafd blijven terwijl het lichaam de kans krijgt de calciumantagonist te metaboliseren en uit te scheiden.

Praktisch stappenplan

Dit praktisch stappenplan is gemaakt om hoofdrekenen tijdens een acute situatie te vermijden. Voorkeur heeft het echter om altijd de exacte doseringen per kg lichaamsgewicht te berekenen.

Calcium

Calciumgluconaat bevat minder Ca^{2+} dan calciumchloride. Derhalve verschillen de doseringen.

Indien **calciumgluconaat** beschikbaar:

- Calciumgluconaat 10%, 1 ampul is 10 ml = 1 gram = 90 mg Ca^{2+}= 2.25 mmol Ca^{2+}
- Infusiesnelheid 10-20 minuten per bolus
- Indien als **herhaalde bolus** voorgeschreven: 3-6 gram (= 30-60ml)
  → praktisch: 4 gram bolus aanvankelijk elke 30 minuten
  = 40 ml bolus aanvankelijk elke 30 minuten
- Indien als **continue infusie** voorgeschreven: bolus 3-6 gram (= 30-60 ml) gevolgd door 0.6-1.2 ml/kg/u
  → praktisch: 4 gram bolus + 4-8 gram/uur continueren
  = 40 ml bolus + 40-80ml/uur continueren

Indien **calciumchloride** beschikbaar:

- Calciumchloride 10%, 1 ampul is 10 ml = 1 gram = 273 mg Ca^{2+} = 6.80 mmol Ca^{2+}
- Infusiesnelheid 10-20 minuten per bolus
- Indien als **herhaalde bolus** voorgeschreven: 1-2 gram (= 10-20ml)
  → praktisch: 2 gram bolus aanvankelijk elke 30 min
  = 20 ml bolus aanvankelijk elke 30 min
- Indien als **continue infusie** voorgeschreven: bolus 1-2 gram (= 10-20 ml) gevolgd door 0.2-0.4 ml/kg/u
  → praktisch: 2 gram bolus + 1-2 gram/uur continueren
  = 20 ml bolus + 10-20 ml/uur continueren

NB. Zowel herhaalde bolus als continue infusie op geleide van ECG en strikte monitoring van serum geïoniseerd calcium (advies de bovengrens van de normaalwaarde aan te houden).

HIET

Discrepant hoge insuline doseringen zijn nodig voor de adequate behandeling van deze intoxicatie. Bedenk dat de dosering van 1 EH/kg al erg hoog voelt, maar slechts de startdosering is bij een intoxicatie met een calciumantagonist. **Vroegtijdige en agressieve behandeling met HIET is de hoeksteen van de behandeling**.

1. Start kortwerkende insuline (zoals novorapid) 1 EH/kg + 25g glucose (= 50cc glucose 50% of 125cc glucose 20%)

2. Continueer met insuline 0.5 EH/kg/uur + 0.5-1 g/kg/uur glucose (= 1-2 ml/kg/uur glucose 50% of 2.5-5 ml/kg/uur glucose 20%).
   NB. Bij een patiënt van 70kg is dit insuline 35 EH/uur + glucose 50% 70-140 ml/uur (of glucose 20% 175-350 ml/uur; derhalve voorkeur voor glucose 50%)
3. Er zal een iatrogene **hypokaliëmie** ontstaan ten gevolge van transcellulaire shift: controleer het serum kalium iedere 30 minuten en suppleer (via een perfusor)
4. Monitor iedere 15 minuten het serum glucose (middels een vingerprik)
5. Monitor iedere 30 minuten een arterieel bloedgas met lactaat en serum kalium
6. Bij geen verbetering van hemodynamiek (dwz afbouw noradrenaline) of bij stijgend of stagnerend lactaat na 30 minuten tot 1 uur therapie: **verdubbel de HIET therapie**. Doseringen insuline tot 10 EH/kg/uur zijn succesvol beschreven.
7. Overleg laagdrempelig met een VA-ECMO centrum voor overname

Overige medicatie

Atropine:

- Bij volwassen: begindosering 0,5-1 mg intraveneus. Herhalen elke 2-3 minuten (maximaal 3 mg als cumulatieve dosis)
- Bij kinderen: begindosering 0,02 mg/kg intraveneus.
  - Kinderen t/m 11 jaar: maximaal 0,5 mg/dosering. De dosis mag 1 maal herhaald worden (maximale cumulatieve dosis 1 mg).
  - Kinderen 12 t/m 17 jaar: maximaal 1 mg/dosering. De dosis mag 1 maal herhaald worden (maximale cumulatieve dosis 2 mg).

Intralipid:
Intralipid 20% 1.5 ml/kg in 1 min (patiënt van 70 kg: 100 ml), gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg per minuut gedurende 5 minuten (patiënt van 70 kg: 100 ml in 5 min).
Evalueer effect. Daarna ofwel 1 a 2 bolussen 1,5 ml/kg (patiënt van 70 kg 100 ml) met 5 minuten interval ofwel continu infuus 0,5 ml/kg/minuut (patiënt van 70 kg: 35 ml/min).
Geef maximaal 10 ml/kg in totaal. (patiënt van 70 kg: maximaal 700 ml in totaal)

Auteurs

Dr. Esther Karssemeijer, klinisch geriater en klinisch farmacoloog in opleiding
drs. ir. J.D. Workum, intensivist en klinisch farmacoloog
Prof. dr. Kees Kramers, internist en klinisch farmacoloog

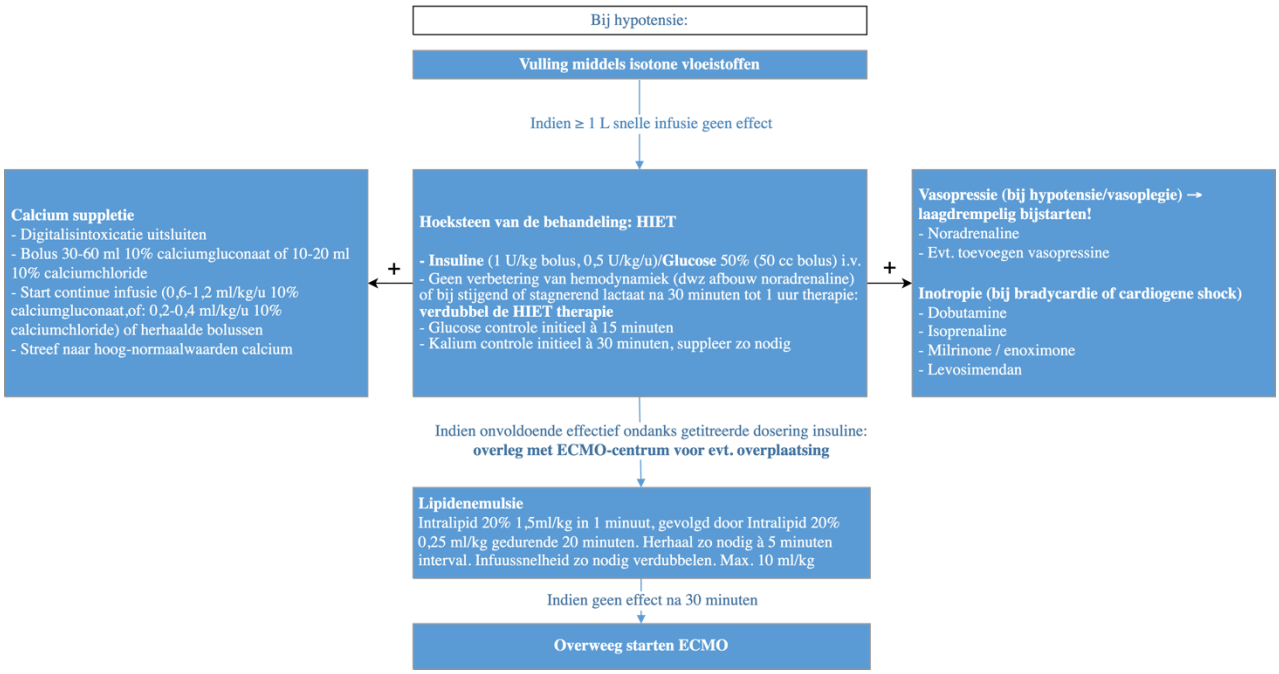
Literatuur

Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. Br J Clin Pharmacol 2016; 81: 453-61.
St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52: 926-44

Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. Semin Respi Crit Care Med 2002; 23: 19-25.
Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. J Control Release 2015; 198: 62-70.
Sebe A, Disel NR, Acikalin Akpinar A, Karakoc E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and B-blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. Postgrad Med 2015; 127: 119-24.
Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, Procelewska M, Mroczek T, Malec E. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. J Intensive Care Med 2007; 22: 381-5.
Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. Resuscitation 2012; 83; 1413-7.
Rietjens SJ, de Lange DW, Donker DW, Meulenbelt J. Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning. Neth J Med 2016; 74(2): 60-67.
Montiel V, Gougnard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. Eur J Emerg Med. 2010 Nov 17.
Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. Resuscitation. 2009 May; 80(5): 591-3.
Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis. 2017.

Bijlagen

Behandeling van een **calciumantagonistintoxicatie**:

- Opname IC bij HD/respiratoire instabiliteit
- Maagspoeling (< 1 uur)
- Geactiveerde kool/darmlavage (bij preparaat met vertraagde afgifte)

Behandeldoel : MAP > 60mmHg; indien niet bereikt volgende stap