

# Therapieoptionen bei Intoxikationen mit Calciumkanal- und Beta-Blockern

Stand Oktober 2016

Degrandi C., von Dechend M., Rauber-Lüthy C.

## Allgemeines

**Betablocker** haben einen negativ inotropen und chronotropen Effekt, sie wirken aufs Myokard und kaum auf die peripheren Gefässe. Es kommt zu verzögerter Überleitung, Bradykardie und verminderter Kontraktilität. Bei Überdosierung kann es zu kardiogenem Schock durch Myokarddepression kommen.

**Calciumkanalblocker** hemmen spannungsabhängige Calciumkanäle am Myokard (negativ inotrop und chronotrop) und peripher an den Gefässmuskelzellen (Vasodilatation). Verapamil und Diltiazem wirken in erster Linie am Myokard. Ca-Kanalblocker vom Dihydropyridintyp (z.B. Amlodipin, Nifedipin) wirken primär peripher. Bei Überdosierung geht diese Spezifität z.T. verloren und es kann zu kardiogenem und/oder vasodilatatorischem Schock kommen.

## Unspezifische Massnahmen

- Dekontamination
  - Kohle
  - Ganzdarmspülung (bei Retardpräparaten)
- Bei Verdacht auf schweren/letalen Verlauf sollte frühzeitig ein invasives hämodynamisches Monitoring eingeleitet werden, weil eine Verschlechterung sehr rasch eintreten kann.
- Leichte Bradykardie: Atropin
- Leichte Hypotonie: Volumen, allenfalls Vasopressoren

## Spezifische Massnahmen

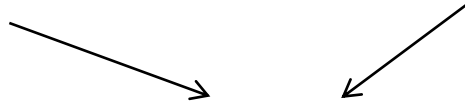
Bei schwerer Bradykardie (HF<40/min) oder Hypotonie (<80mmHg systol.) oder klinischen Zeichen der Hypoperfusion bestehen zusätzlich folgende Therapieoptionen, die auch kombiniert eingesetzt werden können:

**Ca-Kanal-Blocker**

1. Insulin/Glukose
2. Vasopressoren
3. Calcium

**Beta-Blocker**

1. Insulin/Glukose
2. Vasopressoren

**Weitere Massnahmen bei therapierefraktären Symptomen:**

- Glucagon (*bei Betablockern*)
- Intravenöse Lipidemulsion
- Methylenblau (*bei Ca-Kanal-Blockern, v.a. bei Amlodipin*)
- Pacemaker
- Intraaortale Ballonpumpe
- Phosphodiesterasehemmer (*Cave: Hypotonie!*)
- Vasopressin (*momentan nur in wenigen Spitälern verfügbar*)
- Extrakorporelle Membranoxygenierung (ECMO), Herzlungenmaschine
- Levosimendan (Simdax®)

**Erläuterungen zu den spezifischen Therapiemassnahmen**

**Insulin/Glucose** (hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy=HIET) (siehe auch separate Monographie)

Prinzip: Ist nicht genau bekannt. Insulin wirkt positiv inotrop und verbessert im kardiogenen Schock die mechanische Herzleistung. Die positive Inotropie beruht nicht auf einer Katecholaminfreisetzung und ist daher betarezeptorenunabhängig. Hypothese: Insulin stellt die myokardiale Energiegewinnung von der Fettsäureoxidation auf die Glukoseverstoffwechslung um, was zu einer effizienteren Nutzung des Sauerstoffs führt.

Dosis: Erw.: Insulin 1 IU/kg i.v. als Bolus; danach 1.0 IU/kg/h i.v. Erhöhung dieser Infusion alle 10-15 Minuten um 1-2 IU/kg/h (maximal 10 IU/kg/h) bis zum klinischen Ansprechen. Bei Patienten mit einem Glukosewert von <250mg/dl (<13.9mmol/l) muss 20-30 g Glukose 50% i.v. als Bolus verabreicht werden. Danach Glukoseinfusion unter engmaschiger Kontrolle der Glukosewerte und Anpassung der Glukose-Zufuhr falls nötig. (7,24)

Dosis: Kinder: Insulin 1 IU/kg i.v. als Bolus; danach 1.0 IU/kg/h i.v. Erhöhung dieser Infusion alle 10-15 Minuten um 1-2 IU/kg/h (maximal 10 IU/kg/h) bis zum klinischen Ansprechen. Bei Patienten mit einem Glukosewert von <250mg/dl (<13.9mmol/l) muss 0.25g/kg Glukose 25% i.v. als Bolus verabreicht werden. Danach Glukoseinfusion unter engmaschiger Kontrolle der Glukosewerte und Anpassung der Glukose-Zufuhr falls nötig. (7,24)

Blutzucker und Serumkalium müssen engmaschig kontrolliert werden (anfangs BZ alle 20 min; K<sup>+</sup> stündlich), ebenso Phosphor und Magnesium. Da die Wirkung erst nach 20-30 min. eintritt, wird ein frühzeitiger Therapiebeginn empfohlen (5).

Gemäss Laskey 2015 (30) bleibt eine Lösung von Insulin 16 IU/ml NaCl 0.9% sowohl bei einer Temperatur von 4°C, als auch bei 25°C über 14 Tage stabil.



## Vasopressoren

Vasopressoren wurden z.T. in sehr hohen Dosen und auch in Kombination verabreicht, um einen Effekt zu erreichen. Beschrieben ist die Anwendung von Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin, Dopamin, Isoprenalin und Phenylephrin. (29,31)

## Calcium

Prinzip: Erhöht die intrazelluläre Calcium-Konzentration (bei Calciumkanalblockerintoxikationen über nicht blockierte Calciumkanal-Subtypen).

Dosierung: Erw. 7-14 mmol, Kinder: 0.125-0.175 mmol/kg langsam i.v. wiederholen unter engmaschiger Überwachung des Ca-Blutspiegels. Es kann sowohl Ca-Glucionat als auch CaCl<sub>2</sub> (nur über ZVK) verwendet werden. Die Menge muss entsprechend berechnet werden (Konzentrationsangaben kann man der Antidotliste entnehmen, über [www.toxinfo.ch](http://www.toxinfo.ch)).

Kontraindikation: Verdacht auf Digitalisintoxikation.

Die Wirkung bei Calciumkanalblockerintoxikationen beim Menschen ist in schweren Fällen nur in Kombination mit anderen Massnahmen (Katecholamine, externer Pace-Maker) gezeigt worden (1,2). Aus theoretischen Überlegungen muss man annehmen, dass ein Calciumeinstrom nur bei partieller Kanalblockade und damit eher bei den leichteren Intoxikationen möglich ist.

Bei Betablockerintoxikationen gibt es einige Hinweise auf Wirksamkeit bei hoher Calciumdosis und wiederholter Verabreichung in rascher Folge (3,4), eine routinemässige Anwendung bei Betablockerintoxikationen wird aber nicht empfohlen (29).

## Glucagon (siehe auch separate Monographie)

Prinzip: Glucagon wirkt positiv inotrop und chronotrop. Glucagon erhöht das intrazelluläre cAMP ohne Beteiligung der Betarezeptoren.

Dosierung: Erwachsene: initial 50 µg/kg i.v. über 15 min in 5% Glucose, gefolgt von 2-5 mg/h i.v. als Dauerinfusion. Kinder: initial 50-150 µg/kg i.v. über 15 min, gefolgt von 50 µg/kg/h i.v. als Dauerinfusion.

CAVE: Ausfällung von Glucagon in der Infusionslösung ist möglich, deshalb Glucagon-Glucose-Lösung regelmässig kontrollieren und keine grossen Mengen der Infusionslösung zubereiten (25,26,27).

Glucagon ist seit den 70iger Jahren Teil der Standardbehandlung bei Betablockerintoxikationen (13). Bei Calciumkanalblockern ist die Wirkung nicht gezeigt (14).

## Lipidemulsion (siehe auch separate Monographie)

Prinzip: Es werden drei mögliche Mechanismen diskutiert: 1.) Eine Umverteilung von lipidlöslichen Calciumkanalblockern (evtl. auch von lipidlöslichen Betablockern) in die Lipidpartikel; 2.) Verbesserung des mitochondrialen Fettsäure-Transports; 3.) Aktivierung der Ionenkanäle insbes. der Calciumkanäle.

Dosis: Die Dosierung wird kontrovers diskutiert. Das Dosierungsschema unter A ist etabliert bei Kardiotoxizität unter Lokalanästhetika. Das Dosierungsschema unter B wird bei Kardiotoxizität durch andere Wirkstoffe vorgeschlagen.

A) Lipidemulsion 20 % 1.5 mL/kgKG i.v. als Bolus, bei fehlender Verbesserung 1-2x wiederholen; gefolgt von einer Infusion 0.25 mL/kg/min i.v. über 30 min (20).

B) Lipidemulsion 20 % 1.5 mL/kgKG i.v. als Bolus über 1 min, dann 0.25 mL/kg/min i.v. über 3 min, anschliessend Infusion von 0.025ml/kg/min über max. 6.5h (max. empfohlene Menge ≤12.5ml/kg/24h) (28).



CAVE reine Lipidinfusion verwenden, kein Disoprivan®.

Es gibt zu dieser Massnahme nur wenige Daten bei Calciumkanalblocker-/Betablockerintoxikationen beim Menschen. In Anlehnung an die gute Wirksamkeit im Rahmen unerwünschter Wirkungen von Lokalanästhetika wurde eine mögliche Wirkung auch bei anderen fettlöslichen Substanzen postuliert. Im Tierversuch mit Verapamil (21, 22) verbesserte die Fettemulsionstherapie das Überleben sowie den arteriellen Mitteldruck, bzw. die Herzfrequenz. Keine Verbesserung konnte bei spätem Einsatz erst nach den anderen spezifischen Therapiemassnahmen erreicht werden (23).

### **Methylenblau**

Die Anwendung von Methylenblau zur Therapie bei vasodilatatorischem Schock durch Sepsis, Anaphylaxie oder Intoxikationen mit Medikamenten ist beschrieben (32). Methylenblau erhöht den systemischen vaskulären Widerstand durch Hemmung der löslichen Guanylylcyclase und der NO-Synthase (32). Die Erhöhung der NO-Konzentration führt zu vermehrter Bildung von cGMP und damit zu Vasodilatation. Dieser Wirkmechanismus könnte bei Schock nach Überdosierung mit Ca-Kanalblockern (v.a. Amlodipin) eine Rolle spielen. Amlodipin erhöht die NO-Konzentration durch Stimulation der NO-Synthase. Methylenblau wurde bei Fallberichten mit Amlodipinüberdosierung erfolgreich eingesetzt (33).

### **Phosphodiesterase-Hemmer**

Prinzip: Phosphodiesterase-Hemmer wirken positiv inotrop und nur gering positiv chronotrop über eine cAMP-Wirkung unabhängig von den Betarezeptoren, Vasodilatation.

In allen Case Reports wurde Enoximon (Perfan®) verwendet. Dieser Phosphodiesterase-Hemmer steht in der Schweiz nicht zur Verfügung, so dass Milrinon (Corotrop®) verwendet werden müsste.

In drei Case Reports (vier Patienten mit Betablockerintoxikationen, bzw. Kombinationsintoxikation mit Betablockern und Calciumkanalblockern) wurde Enoximon mit Erfolg eingesetzt (15-17). Zu Milrinon liegen in der Literatur zwei Case Reports vor (Nifedipin, respektive Diltiazem), bei denen Milrinon zusammen mit anderen Substanzen eingesetzt wurde (34,35).

Dosis Milrinon: Initialdosis 50µg/kg langsam i.v. über ca. 10 min, gefolgt von Erhaltungsdosis als i.v. Dauerinfusion 0.375-0.750µg/kg/min (0.60-1.13mg/kg/d).

Dosis Enoximon: Dosis 0.5-1 mg/kgKG i.v. als Bolus, gefolgt von 0.5-15 ug/kg/min i.v.

### **Vasopressin**

Prinzip: Vasopressin wirkt positiv inotrop durch Stimulation der V1-Rezeptoren und bewirkt eine direkte, selektive Dilatation der Koronarien.

Dosis (18): Noch nicht etabliert. In einem Fall wurde initial 2.4 IU/h i.v. verabreicht und dann über 2 h auftitriert bis 4.8 IU/h i.v. In einem anderen Fall wurde 20 IU i.v. als Bolus, danach 4 IU/h i.v. verabreicht.

In zwei Case Reports (drei Patienten mit bis dahin therapierefraktären Calciumkanalblocker-intoxikationen) wurde Vasopressin mit Erfolg eingesetzt (18, 19). Es könnte als Ultima Ratio in Erwägung gezogen werden. In der Schweiz ist es noch nicht registriert, aber im Inselspital Bern/Anästhesie und im Universitätsspital Zürich verfügbar. Das verwandte Desmopressin ist wesentlich weniger vasoaktiv und vermutlich keine Alternative.



### Levosimendan (Simdax®)

Levosimendan hat eine positiv inotrope und vasodilatatorische Wirkung. Es erhöht die Herzleistung. Die Erfahrung bei Überdosierung ist minimal (14,29).

Mögliche Indikation: Therapierefraktärer kardiogener Schock (29).

### Literatur

1. **Isbister** GK. Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium. *Emerg Med J* 2002; 19: 355-7.
2. **Hung** YM, Olson KR. Acute amlodipine overdose treated by high dose intravenous calcium in a patient with severe renal insufficiency. *Clin Toxicol* 2007; 45: 301-3.
3. **Brimacombe** JR, Scully M, Swainston R. Propranolol overdose - a dramatic response to calcium chloride. *Med J Aust* 1991; 155: 267-8.
4. **Pertoldi** F, D'Orlando L, Mercante WP. Electromechanical dissociation 48 hours after atenolol overdose: usefulness of calcium chloride. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 777-81.
5. **Mégarbane** B, Karyo S, Baud FJ. The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 2004; 23: 215-22.
6. **Greene** SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI. Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2019-24.
7. **Yuan** TH, Kerns WP 2nd, Tomaszewski CA, Ford MD, Kline JA. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 463-74.
8. **Boyer** EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-2.
9. **Rasmussen** L, Husted SE, Johnsen SP. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1038-40.
10. **Hasin** T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low-dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology* 2006; 106: 233-6.
11. **Patel** NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: case report. *Am J Crit Care* 2007; 16: 520, 518-9.
12. **Kerns** W 2nd, Schroeder D, Williams C, Tomaszewski C, Raymond R. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 748-57.
13. **White** CM. A review of potential cardiovascular uses of intravenous glucagon administration. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 442-7.
14. **St-Onge** M, Dubé PA, Gosselin S et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systemic review. *Clin Toxicol* 2014; 52(9):926-44.
15. **Hoepfer** MM, Boeker KH. Overdose of metoprolol treated with enoximone. *N Engl J Med* 1996; 335: 1538.
16. **Sandroni** C, Cavallaro F, Caricato A, Scapigliati A, Fenici P, Antonelli M. Enoximone in cardiac arrest caused by propranolol: two case reports. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 759-61.
17. **Sandroni** C, Cavallaro F, Addario C, Ferro G, Gallizzi F, Antonelli M. Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil: a case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 790-2.
18. **Kanagarajan** K, Marraffa JM, Bouchard NC, Krishnan P, Hoffman RS, Stork CM. The use of vasopressin in the setting of recalcitrant hypotension due to calcium channel blocker overdose. *Clin Toxicol* 2007; 45: 56-9.
19. **Weisgerber** K, Link A, Hammer B, Böhm M. [Vasopressin analogue injection as ultimate measure for counteracting severe catecholamine-refractory poisoning by several vasodilators taken with suicidal intent.] *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2189-92.



20. **Weinberg G.** Lipid rescue resuscitation from local anaesthetic cardiac toxicity. *Toxicol Rev* 2006; 25: 139-45.
21. **Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH.** Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 105-11.
22. **Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G.** Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 134-9.
23. **Bania T, Chu J, Perez E, Lyon T, Yoon JT, Rosselli M.** Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion plus standard therapy in a model of severe verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2007; 14 (5, Suppl.1): S49.
24. **Holger JS, Stellpflug SJ, Cole JB, Harris CR, Engebretsen KM.** High-dose insulin: A consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol* 2011; 49: 653-8.
25. **Beaven GH, Gratzler WB, Davies HG.** Formation and structure of gels and fibrils from glucagon. *Eur J Biochem* 1969;11(1):37-42.
26. **Steiner SS, Li M, Hauser R, Pohl R.** Stabilized glucagon formulation for bihormonal pump use. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(6):1332-7.
27. **Lao Y, Heyerdahl F.** Chemical instability of glucagon when given as a continuous infusion. *Clin Toxicol* 2015;53(4):253.
28. **Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G.** Confusion about infusion: Rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdose. *Ann Emerg Med* 2015;62(2):185-8.
29. **Graudins A, Lee HM, Druda D.** Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Sept 7. [Epub ahead of print]
30. **Laskey D, Vadlapatla R, Hart K.** Stability of high-dose insulin in normal saline bags for treatment of calcium channel blocker and beta blocker overdose. *Clin Toxicol* 2016;54(9):829-32.
31. **Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM.** Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Amn Emerg Med* 2013;62(3):252-8.
32. **Lo JC, Darracq MA, Clark RF.** A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *J Emerg Med.* 2014; 46(5):670-9
33. **Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS.** Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. *Ann Emerg Med.* 2011;58:565-7.
34. **Morris-Kukoski CL, Biswas AK, Parra M, Smith C.** Insulin euglycemia therapy for accidental nifedipine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:577. [Abstract NACCT 2000]
35. **Oakes JA, Piquette C, Barthold CL.** Successful use of intravenous lipid as adjunctive therapy in a severe calcium channel antagonist poisoning. *Clin Toxicol* 2009;47(7):755-6. [Abstract NACCT 2009]