

# Insulin/Glukose

## bei Intoxikationen mit Calciumkanalblockern und Betablockern

Stand März 2018

C. Rauber-Lüthy; C. Reichert

<b>Beschreibung:</b>	Polypeptidhormon mit 2 Ketten Man unterscheidet tierische Insulinpräparate (in der Schweiz nicht mehr auf dem Markt), Humaninsulin und gentechno-logisch abgewandeltes Insulin.
<b>Primäre Wirkungen:</b>	Reversion der kardiovaskulären Toxizität von Calciumkanalblockern und Betablockern.
<b>Indikationen: (als Antidot)</b>	Therapie bei Vergiftungen mit Calciumkanalblockern und Betablockern <sup>15</sup> .
<b>Verfügbarkeit:</b>	ubiquitär

### Physiologie:

*Mechanismus der Toxizität der Calciumkanalblocker:* 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.

*Mechanismus der Toxizität der Betablocker:* 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.

### Pharmakodynamik:

*Mechanismus der antidotalen Wirkung des Insulins:* Der Wirkmechanismus ist noch nicht genau bekannt. In Versuchen an Hunden konnte gezeigt werden, dass Insulin bei durch Medikamente oder ischämisch bedingtem Herzversagen positiv inotrop wirkt<sup>3</sup>. Eine kardiale Verbesserung durch postoperative Verabreichung von Insulin/Glukose konnte auch bei Patienten mit kardiogenem Schock nach Bypass-Operationen erreicht werden<sup>4</sup>. Im Weiteren bestehen aus Versuchen an Kaninchen Hinweise darauf, dass Insulin eine positiv inotrope Wirkung bei Verapamilintoxikationen hat<sup>5</sup>. Es ist aber nicht sicher, dass die antidotale Wirkung beim Menschen nur bzw. überhaupt auf diesem Mechanismus beruht.



## Anwendung als Antidot:

### Indikationen

Die Erfahrungen mit Insulin bei Calciumkanalblocker- und Betablockerintoxikationen sind noch nicht sehr gross. Es kann aber versuchsweise bei Versagen der klassischen Therapiemassnahmen zur Stabilisierung des Kreislaufschocks angewendet werden<sup>6-8</sup>. Insulin muss relativ hoch (bis zu 10 IU/kg/h) dosiert werden, um eine Wirkung zu zeigen<sup>10</sup>.

### Dosierung<sup>(10,11)</sup>

**Erwachsene:** Insulin (nicht retardiert) 1.0 IU/kg i.v. als Bolus gefolgt von 1 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<sup>12</sup>. 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<sup>6,9,13</sup>.

**Kinder:** Insulin (nicht retardiert) 1.0 IU/kg i.v. als Bolus gefolgt von 1 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<sup>12</sup>. 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<sup>6,9,13</sup>.

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<sup>16</sup>.

Gemäss Laskey 2015 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<sup>14</sup>.

### Kontraindikationen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Insulin
- Hypoglykämie

## Unerwünschte Wirkungen:

Hypoglykämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie.

## Produkte in der Schweiz:

Diverse



## Referenzen:

1. **Shepherd** G, Klein-Schwartz W. High-dose insulin therapy for calcium-channel blocker overdose. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 923-30.
2. **Salhanick** SD, Shannon MW. Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65-79.
3. **Reikeras** O, Gunnes P, Sorlie D, Ekroth R, Jorde R, Mjos OD. Haemodynamic effects of high doses of insulin during acute left ventricular failure in dogs. *Eur Heart J* 1985; 6:451-7.
4. **Coleman** GM, Gradinac S, Taegtmeyer H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989; 80: 191-6.
5. **Kline** JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, Raymond RM. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exper Ther* 1993; 267: 744-50.
6. **Yuan** TH, Kerns W, 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.
7. **Boyer** EW, Shannon M. Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-2.
8. **Rasmussen** L, Husted SE, et al. Severe intoxication after an intentional overdose of amlodipine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1038-40.
9. **Dart** RC et al. (ed.). *Medical Toxicology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004. p. 698.
10. **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.
11. **Olson** KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2012.
12. **Engebretsen** KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol* 2011;49(4):277-83.
13. **Poisindex**<sup>®</sup> System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
14. **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.
15. **Graudins** A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):453-61.
16. **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.
17. **Page** CB, Ryan NM, Isbister GK. The safety of high-dose insulin euglycaemia therapy in toxin-induced cardiac toxicity. *Clin Toxicol* 2017. [Epub ahead of print]