

Denk aan kindcheck!

Acute bètablokker of calciumantagonist intoxicatie

Algemene opvang (denk aan mengintoxicatie)

ABCDE opvang, IV toegang, (ECG)monitoring
99Tox1-pakket
Hypotensie: bolus 500cc NaCl 0,9%/RL in 10 min IV
Insult: 4 mg lorazepam of 5 mg midazolam IV

Lage verdenking op ernstige intoxicatie

Ernstige intoxicatie met of zonder hemodynamische instabiliteit

Overleg met de ziekenhuis apotheker

Overwegingen

- Maagspoeling < 1 uur na inname*
- Norit Carbomix 50 gram + Natriumsulfaat 30 gram**

Monitoring en observatie

Cave: denk aan ritmestoornissen en/of hemodynamische instabiliteit

Hemodynamische instabiliteit overleg direct met de Intensive Care voor een beoordeling

Overwegingen

- Maagspoeling < 1 uur na inname*
- Norit Carbomix 50 gram + Natriumsulfaat 30 gram**
- Darmlavage neusmaagsonde (Klean-Prep 2 liter per uur) na inname retard tabletten**

Hemodynamisch stabiel

Hemodynamisch instabiel volg stroomschema ernstige intoxicatie

Stap 1 glucose en kalium voor infusie meten
Bolus: Insuline (novorapid) 1E/kg en glucose 20% 125 ml IV

Stap 2 hypokaliëmie & hypoglycemie***
Continue infusie: Insuline 0,5-1E/kg/uur + Glucose 0,5 gram/kg/uur (2.5 ml/kg/uur glucose 20%)

Stap 3 Bolus: 30 ml calciumgluconaat 10% IV in 5 min, zo nodig herhalen na 20 min

Observatie met telemetrie of IC (symptomatisch)

Medisch vrijgeven

Asymptomatisch

- Observatie ten minste 6 uren
- Sotalol ten minste 12 uren
- Retard tabletten ten minste 16 uren

Symptomatisch

- Observatie ten minste 24 uren

Suïcidaliteit

- Bewaken en psychiater in consult

Voor ontslag uit het ziekenhuis beoordeling door een psychiater

Monitoring en observatie

Glucose: meten na 30 min, daarna elk uur
Kalium: elke 2 uren meten

Overwegen bij geen effect

- Vasopressoren: (nor)adrenaline IV
- Atropine: 0.5-1 mg IV elke 2 min tot max dosis 3 mg
- ECMO (vroeg overwegen)
- Intralipid (20%): Bolus 1.5 ml/kg in 2-3 min, nadien continue infusie 0.25 ml/kg/min IV (effect na 5 min bepalen, 1 à 2 bolussen, max 10 ml/kg IV)
- Pacing (streeffrequentie 50-60/min)
- Hemodialyse of CVVH (bij inname Sotalol of Atenolol)
- (Glucagon: Bolus 5 mg IV in 1 min (zo nodig 1x herhalen na 5 min), + metoclopramide 10 mg IV)

* Niet bij comateuze en/of patiënten met een verminderd bewustzijn zonder beschermde luchtweg

** Hemodynamisch stabiele patiënten

*** Kalium alleen suppleren < 2.5 mmol/l

*** Hypoglycemie (< 3.5 mmol/l) eerst 100 ml 20% glucose

• QRS verbreding (propranolol)

> Natriumbicarbonaat 1-2 mmol/kg IV (100 ml 8.4%)

• QTc verlenging/Torsades de pointes (sotalol)

> Magnesiumsulfaat 2 gram IV in 10 min

Acute bètablokker of calciumantagonist intoxicatie bij volwassenen

December 2016

Doel

Behandeling van een acute bètablokker of calciumantagonist intoxicatie bij volwassenen.

Opbouw van dit protocol is aan de hand van het acroniem PIRAATT:

Primaire opvang

(ABCDE-beoordeling, hoekstenen van eerste behandeling, symptomatologie)

Identificatie agens & antidotum

(eigenschappen van bètablokkers en calciumantagonisten)

Risico-inschatting

(toxische dosis)

Absorptie verminderen en eliminatie bevorderen

(maagspoelen, actieve kool & laxans, hemodialyse)

Aanvullend onderzoek

(bloedonderzoek, tox screening, ECG, bepaling prognose)

Therapie

(specifieke therapie: insuline/glucose, calciumgluconaat, vasopressoren, atropine, ECMO, intralipid, glucagon, pacing, natriumbicarbonaat, magnesium)

Traject

((psychiatrisch) vervolgttraject en opname/ontslag)

Primaire opvang

- Benadering volgens *ABCDE + monitoring*.
 - A/B:** Overweeg vroegtijdige intubatie bij een verwachte ernstige intoxicatie. Wanneer klinisch al evidente hemodynamisch effecten te zien zijn, wees dan juist terughoudend met intubatie en zorg eerst voor optimalisatie van de hemodynamiek.
 - C:** Geef bij hypotensie een initiële vochtbolus van 500 ml NaCl 0.9% of ringerslactaat. Wees voorzichtig met extra vochtbolussen gezien de kans op decompensatie ten gevolge van de intoxicatie. Start vroeg met de specifieke therapie (zie onder therapie).
 - D:** Bij insult (> 5 minuten): lorazepam 4 mg IV of midazolam 5 mg IV
 - E:** Cave: hypothermie
- Ga uit van een significante intoxicatie en denk aan een mengintoxicatie.
- Doe de kindcheck

Identificatie en risico-inschatting

Intoxicatie	Symptomen	Vroege symptomen
Bètablokker en Calciumantagonist	Cardiovasculair <ul style="list-style-type: none"> - Hypotensie - Bradycardie - Cardiogene shock - 1ste, 2de of 3de graads AV-blok - QRS verbreding (<i>propranolol</i>) - QT verlenging Centrale zenuwstelsel (<i>met name lipofiele bètablokkers</i>) <ul style="list-style-type: none"> - Delier - Coma - Insulten Overig <ul style="list-style-type: none"> - Longoedeem 	Hypotensie Bradycardie 1ste, 2de of 3de graads AV-blok
Bètablokker	- Hypoglycemie	
Calciumantagonist	- Hyperglycemie	

Tabel 1. Symptomen bètablokker of calciumantagonist intoxicatie ¹⁻⁷

Bètablokkers

Stofnaam	Absorptie	Tmax (uren)	T _{1/2} (uren)	Lipofiel	Eiwitbinding	Eliminatie
Atenolol	50-60%	2-4	6-9	Hydrofiel	5-15%	Renaal
Bisoprolol	90%	2-4	9-12	Matig	30%	Renaal/Hepatisch
Labetalol	25-35%	40-60 min	2,5-8	Matig	50%	Hepatisch
Metoprolol	35-50%	1,5-2	3-8	Matig	5-10%	Hepatisch
Propranolol	30-70%	1-2	2-6	Sterk	80-95%	Hepatisch
Sotalol	100%	2,5-4	10-20	Hydrofiel	0%	Renaal

Tabel 2. Eigenschappen verschillende bètablokkers ¹⁻⁷

Calciumantagonisten

Groep	Stofnaam	Absorptie	Tmax (uren)	T _{1/2} (uren)	Lipofiel	Eiwitbinding	Metabolisering
1. Fenylalkylamines	Verapamil	33%	1-2	2-8	Sterk	90%	Hepatisch
2. Benzothiazepines	Diltiazem	40%	3-4	4-8	Sterk	70-80%	Hepatisch
3. Dihydropyridines	Amlodipine	64-80%	6-12	35-50	Sterk	97,5%	Hepatisch
	Nifedipine	20-90%	0,5-2	2-4	Sterk	92-98%	Hepatisch
	<i>Retard</i>			6-11			

Tabel 3. Eigenschappen verschillende calciumantagonisten ¹⁻⁷

Een bètablokker intoxicatie verloopt in het algemeen minder ernstig dan een calciumantagonist intoxicatie. Uitzondering hierop zijn propranolol en sotalol. Specifieke aandacht is nodig voor propranolol dat als extra effect natriumkanalblokkade geeft, en daarmee verbreding van het QRS complex en ventriculaire ritmestoornissen (denk aan TCA intoxicatie). De lipofiliteit van propranolol heeft effect op het CZS in de vorm van insulten en een verminderd bewustzijn. Sotalol blokkeert de

kaliumkanalen in het hart en veroorzaakt hiermee QT verlenging en risico op torsades de pointes (behandeling middels magnesium).

De calciumantagonisten, en met name verapamil en diltiazem geven een hoger risico op een levensbedreigende intoxicatie. De calciumantagonisten kunnen in drie groepen worden ingedeeld: 1. Fenyalkylamines (verapamil), 2. Benzothiazepines (diltiazem) en 3. Dihydropyridines (de –dipines zoals amlodipine, nifedipine, nimodipine). Voor het klinisch gebruik is het handig om te denken in dihydropyridine (dus –dipines), of niet-dihydropyridines (dus verapamil en diltiazem) vanwege hun verschillende werkingsmechanismen en daardoor verschillen in uitkomst bij een intoxicatie. De dihydropyridines werken selectief op de gladde spieren en geven met name hypotensie. Verapamil en diltiazem daarentegen geven ernstige cardiotoxiciteit door hun negatief inotrope- en chronotrope effecten.¹¹

Onderscheid: een intoxicatie met een bètablokker, calciumantagonist of digoxine is vrijwel niet van elkaar te onderscheiden.⁶ De symptomen van een bètablokker en calciumantagonist intoxicatie komen grotendeels overeen: hypotensie en bradycardie. Een verschil dat gezien kan worden is hypoglycemie bij een bètablokker intoxicatie (ten gevolge van een verminderde glycogenolyse), en hyperglycemie bij een calciumantagonist intoxicatie (ten gevolge van blokkade van calciumkanalen in pancreas, waardoor er minder insuline vrijkomt met als gevolg hyperglycemie en minder glucose gebruik door de weefsels).

Denk aan andere oorzaken van bradycardie en hypotensie. Toxicologisch kan dit ook veroorzaakt worden door digoxine, clonidine of mengintoxicaties met bijvoorbeeld opioïden. Niet toxicologisch door o.a. cardiale oorzaak (ischemie of ritmeproblematiek), hypothermie of hypothyreoïdie.

Antidotum: er is *geen* antidotum voor een bètablokker of calciumantagonist beschikbaar.

Risico inschatting

Toxische dosis: geen toxische dosis vastgesteld, vanwege het feit dat er geen correlatie is tussen de spiegel van een bètablokker of calciumantagonist en het klinische effect.^{2,6-8}

Risicofactoren ernstige toxiciteit: inname verapamil, diltiazem, propranolol of sotalol (weinig pillen kan al ernstige toxiciteit geven), onderliggende hart of longziekte, co-ingestie van andere medicamenten, en kinderen of oudere leeftijd.²

Absorptie verminderen & eliminatie bevorderen

Onderstaande is niet geïndiceerd bij een instabiele, comateuze patiënt en/of een patiënt met een verminderd bewustzijn zonder een beschermde luchtweg, in verband met het risico op aspiratie.^{2,6,8}

Maagspoelen⁶⁻⁸

Geïndiceerd bij een ernstige bètablokker en/of calciumantagonist intoxicatie binnen 1 uur na inname.

Actieve kool (Norit® Carbomix 50gram) met natriumsulfaat (30gram)^{1,2,6-8}

Actieve kool bindt in vitro effectief aan bètablokkers en/of calciumantagonisten. Het vermindert de absorptie van deze middelen met ongeveer 50% na 2 uren na inname.⁸

Geïndiceerd bij een intoxicatie binnen < 1-2 uren na ingestie en tot 4 uren bij een retard preparaat. Er kan actieve kool (Norit® Carbomix 50 gram) met natriumsulfaat (30 gram) laxans gegeven worden.

Darmlavage (Klean-Prep 1-2 liter per uur)^{1,2,6-8}

Bij inname van retard tabletten is het te overwegen om bij een hemodynamisch stabiel patiënt via een neusmaagsonde Klean-Prep 1-2 liter per uur te geven, totdat de rectale vloeistof helder is.

Hemodialyse of continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) ^{1,4,6-8}

Bij een intoxicatie met sotalol en/of atenolol kan het overwogen worden om de patiënt te dialyseren of CVVH toe te passen. Sotalol en atenolol, beide bètablokkers, zijn hydrofiel en hebben nagenoeg geen eiwitbinding, hierdoor zijn ze geschikt voor deze therapieën. Calciumantagonisten en de overige bètablokkers zijn eiwit gebonden en hebben een groot verdelingsvolume, waardoor dialyse niet geschikt is.

Aanvullend onderzoek

Lab: 99Tox1-pakket. Met name gericht op: glucose, elektrolyten (o.a. natrium, kalium, chloride, magnesium en calcium), ureum, CK, creatinine en een arterieel bloedgas. Een bètablokker intoxicatie kan een hypoglycemie veroorzaken en een calciumantagonist intoxicatie een hyperglycemie. Cave: mengintoxicatie ^{2,6-8}

Bloedspiegelbepaling: Spiegelbepalingen van bètablokkers en/of calciumantagonisten zijn in het algemeen niet zinvol. Er is geen correlatie tussen spiegel en het klinische effect. Het is zinvol om een spiegel te bepalen wanneer er onduidelijkheid bestaat omtrent de aard van de intoxicatie. Cave: denk aan een digoxine intoxicatie ^{2,6-8}

ECG: zowel bij een bètablokker- als calciumantagonist-intoxicatie bestaat kans op een bradycardie, 1^{ste}, 2^{de} of 3^{de} graads AV-blokken. Specifieke ECG afwijkingen: QRS verbreding bij propranolol en diltiazem (natrium kanaal blokkade), QTc verlenging bij sotalol vanwege kalium kanaal blokkade. ^{1,2,6-8,17}

Therapie

Insuline/Glucose **denk bij toediening aan een hypokaliëmie en/of hypoglycemie**

HIET (High Insulin Euglycemic Therapy) is de eerste keus behandeling. Door het inotrope effect is het waarschijnlijk de meest effectieve behandeling. De drie mogelijke werkingsmechanismen zijn inotropo effect, toegenomen glucose transport naar myocyten en vaatverwijding wat leidt tot toegenomen weefselperfusie. Start deze behandeling daarom vroegtijdig. ¹⁰

Dosering: bolus snelwerkend insuline (novorapid) 1E/kg en bolus glucose van 25 gram (20% 125 ml) i.v., daarna continu 0.5E/kg/uur insuline op spuitpomp (kan opgehoogd worden tot 1 en in uitzonderlijke situaties tot 10E/kg/uur) en glucose 0.5 gram/kg/uur op de infuuspomp (20% glucose = 2.5 ml/kg/uur). Overweeg een centraal veneuze lijn voor de toediening. Eenmalig na 30 min de bloedglucose meten, nadien de glucose elk uur en het kalium om de 2 uren meten. Te agressieve correctie van het kalium moet worden vermeden. Het advies is om kalium alleen te suppleren < 2.5 mmol/L en wanneer er een bron van kaliumverlies is. Hypokaliëmie treedt overigens zelden op en is meestal reversibel. ^{1,6-9,13,16}

Calciumgluconaat 10% ^{1,2,6-9,12,13,16} **niet bij (verdenking) digoxine intoxicatie**

Het bewijs is zwak dat calcium bij met name een calciumantagonist intoxicatie werkzaam is.

Calciumgluconaat kan veilig via een perifere intraveneus infuus worden gegeven.

Dosering: bolus 30 ml calciumgluconaat 10% (1 ampul is 10 ml) intraveneus in 5 minuten. Zo nodig herhalen na 20 minuten, streefwaarde calcium boven 2 mmol/l.

Calcium wordt ontraden bij digoxine intoxicatie vanwege mogelijke verergering van hartblokkade. De "stone heart" theorie is echter nooit bewezen.

Vasopressoren ^{1,2,6-8}

Het gebruik van vasopressoren (noradrenaline en adrenaline) kan bij hypotensie overwogen worden, maar het effect is vaak matig.

Dosering: noradrenaline of adrenaline start 10 mcg/min IV en titreren op eventueel effect. Dit kan initieel over een perifere lijn toegediend worden.

Cave: gebruik geen isoprenaline bij een bètablokker intoxicatie, vanwege het optreden van een ernstige hypotensie.

Atropine ^{1,2,6-8}

Het gebruik van atropine bij een intoxicatie met een bètablokker of calciumantagonist is zelden effectief. Overigens is het bij een digoxine intoxicatie wel zinvol.

Dosering: bolus 0.5-1 mg elke 2 minuten tot een maximale dosis van 3 mg i.v.

ECMO ^{2,6-9,18}

Enkele case reports hebben positieve resultaten laten zien na gebruik van Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECMO) bij patiënten met een instabiele intoxicatie met bètablokkers of calciumantagonisten. Cave: overweeg dit in een vroeg stadium, gezien de te treffen voorbereidingen.

Intralipid (20%) ^{1,2,6-8,12,13}

Het is in de literatuur beschreven dat Intralipid bij hemodynamisch instabiele patiënten met een bètablokker of calciumantagonist intoxicatie werkzaam zou kunnen zijn. Het exacte werkingsmechanisme is nog onduidelijk.

Dosering: bolus 1.5 ml/kg Intralipid in 2-3 min, nadien continue infusie 0.25 ml/kg/min i.v. (effect na 5 minuten bepalen, eventueel 1-2 bolussen herhalen, maximaal 10 ml/kg i.v.)

Cave: na het gebruik van Intralipid zijn de biochemische laboratorium testen van glucose, magnesium en creatinine verstoord, echter niet het kalium.

Pacing ^{1,2, 6-8,13}

De werkzaamheid van pacing bij deze intoxicaties is onzeker. Transveneus ventriculair pacen wordt aangeraden vanwege frequent aanwezig AV-blok. Er wordt een hartfrequentie tussen de 50 en 60 slagen per minuut nagestreefd.

Glucagon ^{1,6-8,13-15}

Tijdens een intoxicatie met een bètablokker of calciumantagonist is het cAMP verminderd, dit leidt tot negatief inotroop en chronotroop effecten. In dierenstudies zorgt glucagon voor een toename van cAMP, hierdoor een stijging van de hartfrequentie met een minimale invloed op de bloeddruk. Een belangrijke bijwerking van glucagon is misselijkheid en braken, daarom wordt geadviseerd om vooraf intraveneus een anti-emetikum te geven.

Dosering: bolus 5 mg i.v. in 1 minuut (zo nodig 1x herhalen na 5 minuten (glucagon wordt per 1 mg geleverd)), tevens metoclopramide 10 mg i.v. geven.

Natriumbicarbonaat ⁶⁻⁸

Bij een verbreding van het QRS complex (propranolol) kan overwogen worden om een bolus natrium bicarbonaat intraveneus te geven. Het wordt niet routinematig gebruikt bij de behandeling van een calciumantagonist en/of een bètablokker intoxicatie.

Dosering: 1-2 mmol/kg natriumbicarbonaat IV bolus (bijvoorbeeld 1 flesje van 100 ml 8.4%), zo nodig herhalen.

Magnesium⁸

Bij een patiënt met bekende sotalol intoxicatie en verlengd QTc is het te overwegen om magnesium toe te dienen. Indien er torsades de pointes optreden dan zeker.

Dosering: 2 gram magnesiumsulfaat IV over 10 minuten (1 gram in 10 ml = 4 mmol)

Traject

- Bij enige manifestatie van toxiciteit: de intensivist in consult vragen, opname ter observatie op de IC tenminste 24 uren
- Normale hemodynamiek: opname met telemetrie
- Ontslag: indien ECG normaal en normale vitale parameters gedurende 6 uren. Bij een intoxicatie met sotalol ten minste 12 uren observeren en bij vertraagde afgifte preparaten 16 uren aanhouden.
- Voor ontslag de psychiater in consult vragen.

Zie de flowchart acute bètablokker of calciumantagonist intoxicatie op het voorblad voor de behandeling.

Referenties

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ et al. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 7th edition, 2010. McGraw-Hill Medical.
2. Murray LM, Daly F, McCoubrie D, et al. Toxicology Handbook, 2nd edition. 2010. Churchill Livingstone Australia.
3. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM et al. Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice. 8th edition, 2014. Elsevier Saunders.
4. Farmacotherapeutisch Kompas - bètablokkers o.a. atenolol, bisoprolol, labetalol, metoprolol, propranolol en sotalol. Geraadpleegd op: 04-11-2015
5. Farmacotherapeutisch Kompas - calciumantagonisten o.a. amlodipine, diltiazem, nifedipine en verapamil. Geraadpleegd op: 04-11-2015
6. Toxicologie.org, RIVM. www.toxicologie.org. Geraadpleegd op: 04-11-2015
7. Vergiftigingen.info, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum UMCU. www.vergiftigingen.info. Geraadpleegd op: 04-11-2015.
8. Emergency Medicine Practice, Emergency Department Management Of Calciumchannel Blocker, Beta Blocker And Digoxin Toxicity, February 2014, Volume 16, Number 2
9. M. St-Onge et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review, Clinical Toxicology, 2014, 52, 926-944
10. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2011; 49(4): 277-83.
11. Tomassoni A, Sanders S, Marcolini E. Emergency Department treatment of beta blocker and calcium-channel blocker poisoning. EM Critical Care. 2014; 4: 1-16
12. David H. Jang et al. Toxin-Induced Cardiovascular Failure. Emerg Med Clin N Am 32 (2014)79-102
13. Kerns, W. Management of β -Adrenergic Blocker and Calcium Channel Antagonist Toxicity. Emerg Med Clin North Am. 2007; 25(2), 309-331.
14. Bailey, B. Glucagon in β -Blocker and Calcium Channel Blocker Overdoses: A Systematic Review. Clinical Toxicology. 2003; 41(5), 595-602
15. Boyd R, Ghosh A. Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. Emerg Med J. 2003; 20(3): 266-7.
16. Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: A practical review. Am J Health-System Pharmacy. 2012; 69(3), 199-212
17. Holstege CP, Eldridge DL, Rowden AK. ECG Manifestations: The Poisoned Patient. Emerg Med Clin N Am. 2006; 24: 159-177
18. Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. Crit Care. 2007; 11(2): 207
19. Aanbevelingen sectie Toxicologie NVSHA, november 2016