

Forgiftning med betablokkere og calciumantagonister

To kardiologiske problemer med endokrinologiske løsninger?

1. reservelæge Lennart J. Friis-Hansen,
reservelæge Jens Peter Gøtze & overlæge Jens Kastrup

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling og
Medicinsk Afdeling B, Kardiologisk Laboratorium

Resumé

Betablokkere og calciumantagonister er nogle af de mest anvendte medikamenter inden for kardiologien, men trods sikre terapeutiske behandlingsområder sker der op til 200 forgiftninger årligt i Danmark. Med effektiv understøttende terapi har selv svært forgiftede patienter gode muligheder for at overleve, dog kan de sværeste tilfælde være delvist eller helt resistente over for konventionel pressorterapi. I de tilfælde synes intravenøs behandling med glukagon eller insulin at være en ny og effektiv terapi, der uden om de blokerede receptorer/kanaler kan aktivere relevante intracellulære signalkaskader, hvorved hjertefrekvensen og blodtrykket øges.

Betablokkere og calciumantagonister er hjørnesten i medicinsk kardiologi og anvendes til antihypertensiv, antianginøs, antikongestiv og antiarytmisk behandling. Selv om begge lægemiddelgrupper behandlingsmæssigt er relativt sikre, forekommer der dog alvorlige forgiftninger. I første halvdel af 1990'erne var der således ca. 5.000 forgiftninger med betablokkere årligt i USA, hvoraf 90 tilfælde medførte varige men, og 15 tilfælde medførte dødsfald. For calciumantagonister var der 1.000 alvorlige forgiftninger og 69 dødsfald årligt [1]. Selv om en tredjedel af forgiftningstilfældene sker hos børn, er dødsfald hos børn sjældne. I Danmark er de statistiske oplysninger svage pga. ringere toksikologisk overvågning. Alligevel registrerede Landspatientregistret 52 forgiftninger med betablokkere og 43 med calciumantagonister i 2000.

1. Betablokkere

Ved betareceptoraktivering øges den intracellulære koncentration af cyklisk adenosin monofosfat (cAMP) i hjerte, kar og lunger (**Figur 1**). Betablokkere hæmmer kompetitivt denne effekt af katekolaminer (noradrenalin og adrenalin) og anvendes i dag til behandling af angina pectoris, hypertension og arytmier samt ved svære former af hjerteinsufficiens.

Toksiciteten er afhængig af præparatet og grundsygdommen. Som tommelfingerregel er den akut toksiske dosis 2-3 gange den maksimale terapeutiske døgndosis [2]. Efter indta-

gelse af en toksisk dosis vil 80% af patienterne få symptomer inden for to timer og stort set alle inden for fire timer. Hvis der ikke har været symptomer fra hjerte/kredsløb efter 4-6 timer, får patienten sjældent behandlingskrævende symptomer [3]. Dette gælder dog ikke for forgiftning med sotalol og depotpræparater, der kan give arytmier med debut helt op til 20 timer efter indtagelse [4].

Symptomer

Hypotension og bradykardi er de dominerende symptomer. Funktionen af den sinoatriale (SA) knude er nedsat og kan helt bortfalde. Nedsat atrioventrikulær (AV) overledning med forlænget PQ-interval og evt. 2. og 3. grads AV-blok med breddeøget QRS-kompleks ses. Sotalol forlænger QT-intervallet og kan lede til torsade de pointes ventrikulære takyarytmier. Sværhedsgraden af bevidsthedspåvirkning, delirium, koma samt kramper følger som regel sværhedsgraden af hypotensionen. Kramper ses dog hos normotensive, euglykæmiske, især propranololforgiftede patienter. Det skyldes formentlig propranolols membrandepimerende aktivitet og dets evne til at passere blod-hjerne-barrieren. Udvikling af respirationsdepression ses kun ved meget svære forgiftninger. Bronkospasmer ses hos astmatikere, men er sjældne hos ikke-astmatikere. Hypoglykæmi ses mest hos forgiftede børn.

Behandling

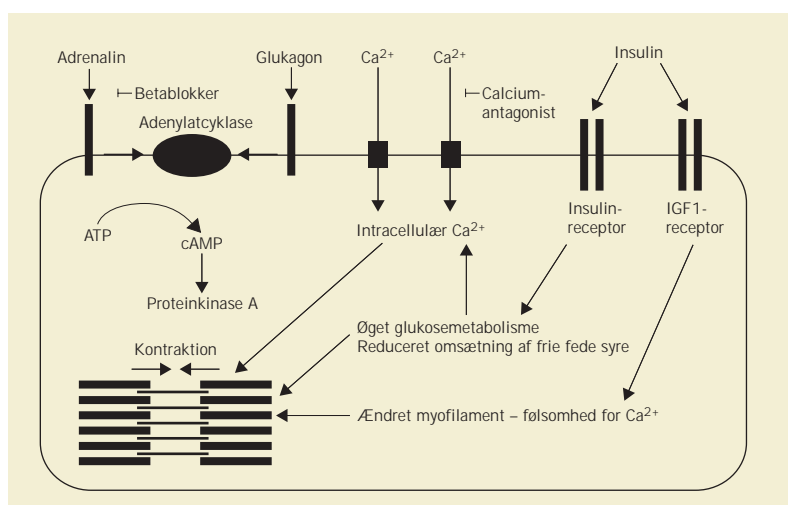
Der bør foretages gastrointestinal dekontaminering (GID) med aktivt kul, så snart patientens kardiopulmonale symptomer er stabiliseret (bevidstløse patienter skal intuberes for at undgå aspiration). For at beskytte mod manipulationsinduceret vasovageal bradykardi bør der gives intravenøs atropin før behandlingen. Atropin hæver også hjertefrekvensen hos ca. 25% [5]. Brækmidlet Ipecacuanha bør ikke anvendes til børn, da det har vist sig at forværre bradykardi og hypotension via en vagal mekanisme. Atenolol og sotalol kan elimineres ved dialyse og anbefales ved svære forgiftninger – de øvrige betablokkere har for høj proteinbinding, til at dialyse er virksom.

Hypotension

Hypotension behandles primært med volumenekspansion suppleret med atropin, og evt. calcium givet intravenøst. Calcium mildner overvejende hypotensionen, men effekten er mindre end ved calciumantagonistforgiftninger. Hos patien-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Skematisk fremstilling af nogle af receptorerne på myocytten og deres intracellulære signalveje. Aktivering af betareceptorer og glukagonreceptorer øger koncentrationen af cAMP, hvorved proteinkinase A aktiveres, og dermed fosforyleres bl.a. calciumkanaler, og den intracellulære koncentrationer af calcium øges, hvorefter myocytten kontrahere sig. Andre signalveje aktiveres også. Åbning af de spændingsafhængige calciumkanaler giver ligeledes øget intracellulær koncentration af calcium og aktivering af signalveje. Insulin aktiverer primært insulinreceptorerne og regulerer metabolismen i hjertet. Men insulin kan også (især ved farmakologiske koncentrationer) aktivere IGF 1-receptorerne, hvor bl.a. myofilamenternes følsomhed for Ca^{2+} øges. ATP: adenosintrifosfat. cAMP: cyklisk adenosin monofosfat. IGF 1: *insulin-like growth factor 1*



ter med mere alvorlige forgiftninger skal den nedsatte inotropi og abnorme overledning korrigeres for at forhindre et kardiovaskulært kollaps. Derfor skal det intracellulære cAMP-niveau i myocytterne normaliseres, hvilket opnås ved at give store doser adrenerge agonister – eller glukagon.

Adrenerge agonister

Hvilken adrenerg agonist, der initialt bør vælges (dobutamin, isoprenalin, noradrenalin, adrenalin eller dopamin), vides ikke, da der ikke foreligger opgørelser over hvert enkelt medikament ved betablokkerforgiftninger og slet ikke sammenligninger. Dobutamin må derfor i dag betragtes som førstevalg af pressorstof, da det giver god inotropi, sænker fyldningstrykket og kun giver let hypotension. Høje doser dobutamin kan dog medføre markant hypotension hos især den hypovolæmiske patient. Startdosis er 5 µg pr. kg pr. min og kan øges til 20 µg pr. kg pr. min, hvorefter der som regel skal suppleres med noradrenalin eller adrenalin. Høje doser af noradrenalin/adrenalin alene kan forværre tilstanden, da den perifere modstand øges uden øget hjertekontraktilitet. Teoretisk set burde den betareceptorspecifikke agonist isoprenalin være det ideelle valg, og det har da også vist sig i dyreforsøg at være overlegent. Men ved behandling af 17 svære betablokkerforgiftninger med isoprenalin steg blodtrykket kun hos 22% [5]. Den lave responsrate kan skyldes, at der ikke i tilstrækkelig grad blev taget højde for, at den adrenerge agonist konkurrerer med betablokkeren om receptorerne. Derfor kan det være nødvendigt at anvende supramaksimale doser af pressorstof/inotropika. Da det er svært at bedømme omfanget af betareceptorblokad, bør der startes i vanlige doser, hvorefter infusionshastigheden øges, indtil der er effekt eller bivirkninger (f.eks. hypotension eller arytmier).

Glukagon

I stedet for at forsøge at aktivere de allerede blokerede betareceptorer er en anden mulighed helt at omgå dem f.eks.

med glukagon, der også øger den intracellulære koncentration af cAMP (Figur 1) [6]. 67-86% af de forgiftede patienter responderer på glukagonindgift med øget hjerterefrekvens og blodtryk [5, 7] og er dermed mere effektivt end isoprenalin. Doseringen af glukagon er desuden ukompliceret, da glukagonreceptorerne ikke er upåvirkede af betablokaden [5, 8-13]. Der begyndes med 50-100 mg pr. kg (5-10 mg til en voksen) glukagon som intravenøs bolus over 1 min. Effekten indtræder inden for 1-2 min, topper i løbet 5-7 min og varer 15-30 min. Er der ikke effekt inden for 5 min, bør terapien gentages. Ved svære forgiftninger kan det efterfølgende være nødvendigt at supplere med en kontinuerlig infusion på 2-5 mg pr. time [14]. Ved disse doser ses øget inotropi, blodtryk og puls, mens venstre ventrikels slutdiastoliske tryk, *stroke index* og den totale vaskulære modstand er uændret [15]. Glukagon kan også anvendes, hvor selv maksimal pressor-terapi ikke giver tilstrækkeligt blodtryk, da der er synergi mellem glukagon og betaadrenerge stoffer. Modsat betaadrenerge agonister er glukagon ikke arytmogent, og der er ingen interaktioner med andre lægemidler. Derfor kan glukagon gives akut og med stor sikkerhed, selv om der ikke er fuldt kendskab til patientens medicinstatus eller overblik over evt. andre overdoserede lægemidler. Dog skal patienten være normokalcæmisk, da hyper- og hypokalcæmi reducerer det ino- og kronotrope glukagonrespons. Ydermere aftager virkningen af glukagon i takt med underliggende alvorlig hjerteinsufficiens [16]. Glukagon kan også anvendes til gravide og ammende. Bivirkningerne er dosisafhængig hyperglykæmi, kvalme og opkastninger, mens hypokaliæmi sjældent ses. Glukagon kan udløse en hypertensiv krise hos patienter med fæokromocytom. Regimenet kræver ca. 10-15 mg glukagon den første time og ca. 30-40 mg for de følgende 12-24 timers behandling [17].

Arytmier

Sotalol kan give torsade de pointes ventrikulær takykardi,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

hvilket behandles med intravenøs magnesiumsulfat: 10-20 mmol infunderet over 5-10 min. På grund af den reducerede overledning skulle amiodaron være kontraindiceret. I praksis har det dog vist sig gavnligt ved betablokkerforgiftninger [18, 19].

2. Calciumantagonister

Calciumantagonisterne blokerer spændingsafhængige calciumkanaler (Figur 1), som især cardiomyocytter og glatte muskelceller er afhængige af for at opretholde normal funktion. Calciumantagonister anvendes til behandling af angina pectoris, hypertension, hypertrofisk kardiomyopati, supraventrikulære arytmier og migræne. Calciumantagonister har generelt et snævert terapeutisk indeks, og indtagelse af mere end den maksimale anbefalede døgndosis kan medføre forgiftning [20]. Dødsårsagen ved forgiftning er cirkulatorisk kollaps og respirationsstop og ses især ved forgiftninger med verapamil og diltiazem, der begge virker på både hjerte og kar. Derimod er dødsfald sjældne ved forgiftninger med calciumantagonister, der primært har effekt på de perifere kar. Patienter med en calciumantagonistforgiftning får oftest symptomer inden for 2-3 timer, ved depotpræparater efter 8-15 timer [21, 22]. 80% af de forgiftede patienter vil være symptomfrie inden for 24 timer [21], dog er der ved verapamilforgiftninger rapporteret om arytmier helt op til syv dage efter indtagelsen [23].

Symptomer

Det kliniske billede ved forgiftninger med calciumantagonister er stort set identisk med betablokkerforgiftninger, og det kan være svært at skelne mellem de to. Calciumantagonistforgiftning kan også medføre forlænget PQ-interval, men ændrer sjældent QRS-komplekset. Symptomatologien domineres af hypotension evt. med tegn på iskæmi, hyppigst fra nyre og tarm. Ved milde forgiftninger ses svimmelhed og træthed, som tiltager med forgiftningens sværhedsgrad og kan ende med koma, apopleksi, kramper og død. Calciumantagonister er dog sjældent alene årsag til svær centralnervesystem depression, og er patienten i koma, bør kombinationsforgiftning med andre medikamenter/rusgifte overvejes. Arytmier ses især ved verapamilforgiftninger. Hyperglykæmi ses ofte ved calciumantagonistforgiftninger og skyldes hæmmet insulinsekretion.

Behandling

Behandlingen skal både normalisere blodtrykket og ophæve den negative inotropi. Derfor gives initialt intravenøs atropin og calcium. Calcium modvirker hypotension og øger inotropien, men har ringe effekt på bradykardi [24]. Effekten af calciuminfusion aftager i takt med forgiftningens sværhedsgrad [25], så symptomerne mildnes kun i en tredjedel af tilfældene. Desuden er effekten ofte forbigående (se oversigt i [1]). Anbefalet dosis er 10 ml 0,5 mmol/ml calciumklorid. Op til 10-15 g

calcium er givet i løbet af to timer, uden at der er set toksicitet [2]. Ved samtidig digoxinforgiftning er calcium kontraindiceret. Der er rapporteret om varierende effekt af atropin på bradykardien, pumpefunktionen og hypotensionen (se referencer i [1]). Atropin kan være virkningsløst, hvis der ikke samtidig er givet calcium, og effekten aftager med graden af forgiftningen. Da begge antidoter er relativt ufarlige, bør de administreres, før der påbegyndes gastrointestinal dekontaminering, især hvis man vil forsøge med ventrikelaspiration.

Toksisk Dosis

- Beta-blokkere:
2-3 gange mere end døgndosis kan være toksisk
- Calciumantagonister:
Overskridelse af døgndosis kan være toksisk

Symptomer

Hypotension, bradykardi og arytmier

- Kramper og CNS depression
(især propranolol-forgiftninger).
- Respirationsdepression/stop.
(beta-blokkere kan udløse astmaanfald hos astmatikere)
- Hypoglykæmi og hyperkaleæmi

Observation:

Intensiv/kardiologisk afd.

(både beta-blokkere og calciumantagonister):

- Alm. tabletter: 8 timer med telemetri
- Depottabletter: 24 timer med telemetri

Behandling

Primær behandling

- Calciumklorid:
Altid ved calciumantagonister, ikke obligatorisk ved beta-blokkere
- Atropin (beskytter også mod yderligere manipulations-induceret bradykardi)
- Gastrointestinal dekontaminering med kul
(ved aspirationsfare først endotracheal intubation)

Specifik behandling

Hypotensionsbehandling

- Volumenekspansion
- Pressorstøtte med dobutamin
(evt. suppleret med adrenalin/noradrenalin)

Refraktære tilstande/svært forgiftede patienter

- Beta-blokkerforgiftninger: Glukagon.
- Calciumantagonistforgiftninger:
Glukose-Insulin-Kalium behandling

Arytmier

- Lidocain, Amiodaron, iv. MgSO₄

Hypotension

Hos den forgiftede vil hovedproblemet hyppigst være hypotension, som initialt behandles med væsketerapi evt. suppleret med et katekolamin [26, 27]. Behandlingen styres efter det kliniske billede, og man må prøve sig frem, indtil der opnås effekt. Det tilrådes, at der påbegyndes med dobutamin, især hvis der er tale om »kardioselektive« calciumantagonister. Ved forgiftninger med karselektive calciumantagonister tilrådes noradrenalin/adrenalin enten som monoterapi eller sammen med dobutamin. Glukagon har i dyreforsøg kunnet ophæve hæmningen af hjertefunktionen induceret af diltiazem, nifedipin og verapamil, men virkningen er ikke sammenlignet med effekten af katekolaminer. Ud fra et teoretisk synspunkt burde glukagon ikke frembyde nogen fordel frem for katekolaminer, da begges cellulære signalvej er intakte ved calciumantagonistforgiftninger. Effekten af glukagon har da også været varierende, se oversigt i [1].

Bradykardi

Bradykardi (AV-blok og SA-blok) behandles primært med infusion af calcium og atropin, dernæst isoprenalin eller tempo-rær pacing. Andre arytmier, kramper mv. behandles med standardregimener.

Glukose-insulin-kalium

De sværest calciumantagonistforgiftede patienter kan være refraktære over for gængs terapi og udgør et særligt problem. Nye undersøgelser viser, at disse patienter med fordel kan behandles med en højdosis glukose-insulin-kalium-infusion (GIK). Insulins cellulære virkningsmekanisme i myocytten er skitseret i Figur 1. I den største publicerede undersøgelse blev fem patienter, der var refraktære over for standardbehandling (calcium, atropin, katekolaminer og glukagon), behandlet med GIK med godt resultat [28]. Der blev anvendt insulindoser på 0,1-1,0 IU pr. kg pr. time. Ved maksimale doser indsætter insulinets effekt i løbet af 10-15 min, mens der ved submaksimale doser kan gå op til 45-60 min, før der er effekt i form af øget pumpefunktion og blodtryksstigning. Patienterne blev behandlet med insulin i 9-49 timer, og selv om insulin ikke blev udtrappet, men blot brat seponeret, gav dette tilsyneladende ingen akutte hæmodynamiske ændringer. I stedet sås en langsomt aftagende effekt. For at modvirke hypoglykæmi blev der samtidig infunderet glukose i 12-72 timer (dosis 10-75 g pr. time). Det var nødvendigt at fortsætte glukoseinfusionen i 3-4 timer efter ophør med insulininfusionen. Dette er særlig vigtigt, da symptomerne på hypoglykæmi hos forgiftede patienter ofte vil være slørede. Derfor skal disse patienter monitoreres med hyppig bestemmelse af B/P-glukose (hver 1/4-1 time). Fordelene ved insulinbehandling er, som ved glukagonbehandling, at der stort set ikke er interaktion med andre lægemidler, og at insulin ikke er arytmogent. Men der er endnu mange uafklarede spørgsmål, som kommende undersøgelser må besvare. Hvor meget insulin er nødvendigt? Er

terapien også en mulighed ved lette/moderate calciumantagonistforgiftninger? Kan terapien fungere alene, eller skal den altid suppleres med pressorterapi?

Den kliniske effekt skyldes formodentlig insulins direkte virkning på hjerte og kar og ikke en normalisering af den hyperglykæmi, som disse patienter ofte har. Til trods for at GIK har været brugt i over 30 år i forbindelse med hjertesvigt og iskæmi, er de molekulære mekanismer bag den insulininducerede inotropi ikke endeligt afdækket. Insulin øger primært hjertets optagelse af glukose og dermed glykogendepoterne. I skeletmuskler findes der en sammenhæng mellem nedsatte glykogendepoter og nedsat kontraktion og calciumfrigivelse med hæmning af de kontraktile proteiner [29]. Dette forhold kunne også gælde i hjertet. Øget glukoseoptagelse øger hjertets evne til opretholde den intracellulære calciumhomeostase under suboptimale forhold. Ydermere vil insulin i farmakologiske koncentrationer ikke alene kunne aktivere insulinreceptoren men også *insulin-like growth factor 1* (IGF-1)-receptoren. Det er derfor muligt, at noget af insulins inotrope virkning under højdosis GIK medieres ad denne vej. IGF-1 øger bl.a. myokardiets sensitivitet for Ca^{2+} [30]. Insulins og IGF1's inotrope virkninger er mere kompleks end adrenerg stimulation og formentlig mest indirekte (Figur 1). Dette er i overensstemmelse med de kliniske observationer, hvor effekten af GIK er 10-30 min om at indsætte og langsomt aftager efter ophør af infusionen.

Konklusion

Der er gode muligheder for at behandle betablokker- eller calciumantagonistforgiftede patienter, hvis de bringes til hospitalet i tide. De farmakologiske principper ved behandling af forgiftningerne er interessante, da det har vist sig, at det er vigtigere at den rigtige intracellulære signalvej (f.eks. cAMP) bliver stimuleret, end hvilken agonist der anvendes til at aktivere signalvejen. Teoretisk set kan man derfor på sin målcelle vælge en given receptor, som kan stimulere det ønskede intracellulære signal. Ved at anvende farmakologiske doser af denne receptors agonist, lader det til at være muligt at genoprette det intracellulære miljø og omgå den hæmmede receptor. Hormonerne glukagon og insulin kan omgå den blokerede betareceptor eller calciumkanal og aktivere den ønskede intracellulære signalvej. Desuden er risikoen for interaktioner ringe ved behandling med peptidhormoner, og på grund af en kort halveringstid kan behandlingen let stoppes. Endelig er hormonernes egne bivirkninger lette at registrere og behandle, f.eks. hyperglykæmi ved glukagonbehandling og hypoglykæmi ved insulinbehandling. Efter nu 101 års erfaringer med peptidhormoner kan man således forestille sig, at dette nye behandlingsprincip vil kunne stå den kliniske prøve i større studier og være med til at sikre, at behandling af akutte forgiftninger sker med helt andre stoffer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Antaget: 7. juni 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 30 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatteren.

Litteratur

1. Deroos F. Calcium antagonist. I: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al, eds. Goldfranks toxicological emergencies. New York: McGraw-Hill, 1998:829-44.
2. Benowitz N. Beta-blockers. I: Olson KR, ed. Poisoning and drug overdose. New York: Appleton-Lange, 1998:107-9.
3. Love JN. Beta blocker toxicity after overdose: when do symptoms develop in adults. J Emerg Med 1994;12:799-802.
4. Neuvonen PJ, Elonen E, Vuorenmaa T et al. Prolonged QT interval and severe tachyarrhythmias, common features of sotalol intoxication. Eur J Clin Pharmacol 1981;20:85-9.
5. Weinstein RS. Recognition and management of poisoning with beta-adrenergic blocking agents. Ann Emerg Med 1984;13:1123-31.
6. Yagami T. Differential coupling of glucagon and beta-adrenergic receptors with the small and large forms of the stimulatory G protein. Mol Pharmacol 1995;48:849-54.
7. Lucchesi BR. Cardiac actions of glucagon. Circ Res 1968;22:777-87.
8. Levey G. Activation of adenyl cyclase by glucagon in cat and human heart. Circ Res 1969;24:151-6.
9. Glick G, Parmley W, Weschler AS et al. Glucagon: its enhancement of cardiac performance in the cat and dog and persistence of its inotropic action despite beta receptor blockade with propranolol. Circ Res 1968;22:789-99.
10. Oppenheim EB. Beta-blocker overdose in an LPN. Hosp Pract 1991;26:31-4.
11. Howland MA. Glucagon. I: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al eds. Goldfranks toxicological emergencies. New York: McGraw-Hill, 1998:826.
12. Brubacher JR. Beta-adrenergic antagonists. I: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al eds. Goldfranks toxicological emergencies. New York: McGraw-Hill, 1998:809-25.
13. Peterson CD, Leeder JS, Sterner S. Glucagon therapy for beta-blocker overdose. Drug Intell Clin Pharm 1984;18:394-8.
14. Love JN, Howell JM. Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. Ann Emerg Med 1997;29:181-3.
15. Parmley WW, Glick G, Sonnenblick EH. Cardiovascular effects of glucagon in man. N Engl J Med 1968;279:12-7.
16. Lvoeff R, Wilcken D. Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock- experience in 50 patients. Circulation 1972;45:534-42.
17. Love JN, Tandy TK. Beta-adrenoreceptor antagonist toxicity: a survey of glucagon availability. Ann Emerg Med 1993;22:151-2.
18. Mattioni TA, Zheutlin TA, Sarmiento JJ et al. Amiodarone in patients with previous drug-mediated torsade de pointes: long-term safety and efficacy. Ann Emerg Med 1989;111:574-80.
19. Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. Ann Intern Med 1989;111:549-51.
20. Benowitz N. Calcium antagonists. I: Olson KR, ed. Poisoning and drug overdose. New York: Appleton-Lange, 1998:119-21.
21. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M et al. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. Ann Emerg Med 1993;22:196-200.
22. Tom PA, Morrow CT, Kelen GD. Delayed hypotension after overdose of sustained release verapamil. J Emerg Med 1994;12:621-5.
23. Quezada Z, Lippman, Wertheimer J. Severe cardiac, respiratory and metabolic complications of massive verapamil overdose. Crit Care Med 1991;19:436-8.
24. Dolan DL. Intravenous calcium before verapamil to prevent hypotension. Ann Emerg Med 1991;20:588-9.
25. Pearigan PD, Benowitz N. Poisoning due to calcium antagonists. Drug Safety 1991;6:408-30.
26. Erickson FC, Ling LJ, Grande GA et al. Diltiazem overdose: case report and review. J Emerg Med 1991;9:357-66.
27. Watling SM, Crain JL, Edwards TD et al. Verapamil overdose: case report and review of the literature. Ann Pharmacother 1982;26:1373-7.
28. Yuan TH, Kerns WP, Tomaszewski CA et al. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. Clin Toxicol 1999;37:463-74.
29. Chin E, Allen D. Effects of reduced muscle glycogen concentration on force, Ca release and contractile protein function in intact mouse skeletal muscle. J Physiol 1997;498:17-29.
30. Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H et al. Insulin-like growth factor I but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca through a Wortmannin sensitive pathway. Circ Res 1998;83:50-9.

Kommunikationstræning for sundhedspersonale som arbejder med kræftpatienter, deres familie og/eller støttepersoner

1. reservelæge Marianne Klee

SymptomControl.com, København

Formålet med dette Cochrane-review [1] var at undersøge, om kommunikationstræning effektivt kan ændre den måde sundhedspersonale, der arbejder med kræftpatienter, kommunikerer/ interagerer med patienter på.

Oversigten dækker et relativt begrænset område, idet man kun har medtaget artikler om kommunikationstræning rettet mod arbejdet med kræftpatienter, desuden har man kun medtaget artikler, hvor personalets kommunikation/interaktion bliver direkte vurderet. Da det er en Cochrane-analyse, er der

kun inkluderet randomiserede undersøgelser, hvor der er medtaget en kontrolgruppe, som ikke fik nogen intervention.

Litteraturgennemgangen fandt sted i slutningen af 2001, og man fandt 2.822 artikler om kommunikation, heraf var 48 undersøgelser af effekten af kommunikationstræning. Syvogtyve artikler blev ekskluderet, fordi de vurderede deltagernes holdninger og viden og ikke deres evner. Fjorten studier var longitudinale, men havde ingen kontrolgruppe, og yderligere fem studier blev ekskluderet, fordi deres evaluering var baseret på subjektive vurderinger i stedet for objektive mål. Der var herefter to studier tilbage, som vurderes i denne analyse.

Det ene studie er udført af *Razavi et al* i 1993 [2] og inkluderer 72 sygeplejersker, som blev randomiseret til enten interventions- eller kontrolgruppen. Interventionen bestod af