

Het gebruik van glucagon

Dr. Tom Schaumont

Spoedgevallen, september 1998, nummer 22 - pg. 5-6

Glucagon wordt vooral gebruikt bij een bewusteloze patiënt met een iatrogene hypoglycemie. Niettemin bestaan er een aantal andere toepassingsmogelijkheden in kritieke situaties. Naast het gebruik bij een hypoglycemie heeft glucagon nog een aantal andere interessante indicaties. Zo kan glucagon niet alleen gebruikt worden bij (-blokker en calciumantagonist intoxicatie, maar wordt ook onderzocht in welke mate het gebruik ervan toesbaar is in geval van acute ischemie van het mesenterium, acute nierstenen en galstenen, acute diverticulitis, oesofagale impactio, en hartfalen.

Glucagon en hypoglycemie

Glucagon verhoogt het glucosegehalte in het bloed via stimulatie van de glycogenolyse en de gluconeogenese. Terzelfdertijd worden glycolyse en glycogeensynthese gehinibeerd. Ook stimuleert glucagon de hepatische ketogenese, een effect dat gepotentieerd wordt door een insulinetekort. De ketoacidose van diabetes mellitus wordt bijgevolg veroorzaakt door een lage insuline/glucagon ratio, zodat deze ketoacidose in het algemeen behandeld wordt met toediening van insuline.

De behandeling van een hypoglycemie bestaat bij voorkeur uit de orale toediening van koolhydraten. Indien dit echter niet mogelijk is omdat de patiënt bewusteloos is of omdat geen intraveneuze toediening mogelijk is, kan glucagon op een zeer efficiënte manier de glucosespiegel verhogen. Een studie vergeleek de toediening van 1 mg glucagon subcutaan met de toediening van dextrose intraveneus (25 g D50) bij insulinedependente patiënten met een hypoglycemie. Glucagon veroorzaakte daarbij een geleidelijker (maar even effectieve) terugkeer naar een normoglycemie, en minder hyperglycemie.

Terugkeren van het bewustzijn duurde echter langer (9 min versus 3 min). Er dient opgemerkt te worden dat de toediening van een hypertone glucose oplossing (50% dextrose) steeds gepaard gaat met het optreden van een hyperglycemie die bij patiënten met cerebrale ischemie kan leiden tot extra neurologische schade.

De dosis bedraagt 1 mg subcutaan, intramusculair of intraveneus toegediend. De werking begint na 1 tot 3 minuten bij intraveneuze toediening, en na 8 tot 10 min bij intramusculaire of subcutane toediening. De werkingsduur bedraagt gemiddeld 15 tot 30 minuten, zodat de etiologie van de hypoglycemie langer kan duren dan de werking van glucagon. Opvolging van de glucosespiegels is dus noodzakelijk. Vermits de hyperglycemische actie van glucagon veroorzaakt wordt door de sterke glycogenolytische eigenschappen in de lever wordt het effect van glucagon verminderd (of is afwezig) in geval van glycogeen depietie ter hoogte van de lever (extreem vasten, bijnierinsufficiëntie, chronische hypoglycemie). De werking is eveneens verminderd bij leverfalen (cirrose, hepatitis), sepsis, glycogeenstapelingsziektes, en alcohol abusius. Glucagon is eveneens minder effectief in geval van een hypoglycemie te wijten aan een overdosis van sulfonylurea.

Contra-indicaties zijn insulinoom, glucagonoom, en feochromocytoom. Indien er zich onoplosbare deeltjes vormen bij mengen van het solvens en het poeder mag het eveneens niet gebruikt worden. Glucagon wordt op de intensieve zorgen, waar glucose gemakkelijk beschikbaar is, zelden gebruikt ter behandeling van een hypoglycemie. Het gebruik van glucose is echter zeer nuttig in gevallen waar intraveneuze toediening van glucose niet mogelijk is.

Glucagon en intoxicaties

Glucagon vermindert de cardiotoxische effecten van calciumantagonisten. Het vermindert de door verapamil geïnduceerde hypotensie en bradycardie en vermindert de myocarddepressieve effecten van verapamil, diltiazem en nifedipine.

De meest frequente verschijnselen van een (-blokker intoxicatie zijn hypotensie, bradycardie, respiratoire insufficiëntie, coma en convulsies. Alle (blokkers kunnen bij overdosis leiden toe een fatale afloop. In het algemeen treedt eerst een verlies van de contractiliteit van het myocard op, gevolgd door een vermindering van het hartritme (en asystolie). Het is aangetoond dat het negatief inotrop effect van de (blokkers niet de belangrijkste factor is die de vermindering van de contractiliteit veroorzaakt. Dit zou kunnen verklaren waarom (-agonisten in veel gevallen niet voldoende therapeutisch zijn bij de behandeling van een (-blokker intoxicatie.⁽²⁾

Vermits glucagon werkt via glucagonreceptoren, antagoniseert het meer effectief de bradycardie, hypotensie, en de verminderde contractiliteit in vergelijking met atropine en (-agonisten in geval van (-blokker intoxicatie. Epinefrine komt op de tweede plaats wat betreft effect op bloeddruk en hartritme, gevolgd door atropine.⁽¹⁾

Ook insuline kan gebruikt worden bij een (-blokker intoxicatie en een studie⁽³⁾ stelde dat insuline superieur zou zijn aan glucagon (dierproeven). Het toedienen van glucose met de insuline maakt de vergelijking met het gebruik van glucagon echter moeilijk, vermits glucagon beter werkt bij voldoende hoge glucosespiegels. In het algemeen kan nog steeds geconcludeerd worden dat het gebruik van glucagon de voorkeur heeft bij de behandeling van een (-blokker intoxicatie.

De dosis glucagon gebruikt bij intoxicatie met een calciumantagonist of een (-blokker bestaat uit een bolus van 1 tot 10 mg IV, gevolgd door een infuus van 1 tot 10 mg/uur. De auteurs stellen dat elke spoedgevallendienst minstens 50 mg glucagon in voorraad zou moeten hebben.

Glucagon en hartfalen

Glucagon heeft zowel inotrope als chronotrope effecten op het hart en indien geen hartfalen aanwezig is wordt het hartritme er door verhoogd. Indien wel hartfalen aanwezig is worden zowel het hartritme als de cardiac output verhoogd. Het bijzondere aan glucagon is het feit dat de cardiotonische effecten onafhankelijk zijn van catecholamines of adrenerge receptoren. Bovendien wordt het effect van glucagon niet geïnhibeed door (- of (-antagonisten. De werking van glucagon gebeurt immers via glucagon receptoren, met verhoging van cyclisch AMP en verbeteren van de calciuminflux in de cel als gevolg. Ondanks de gunstige cardiotonische effecten wordt glucagon weinig gebruikt om de cardiale functie te ondersteunen. De effecten van (-agonisten zoals epinefrine, dobutamine en dopamine zijn krachtiger en zijn daarom te prefereren bij de behandeling van hartfalen. Desalniettemin wordt het gebruik van glucagon, vooral omdat het werkt via glucagonreceptoren en niet via adrenerge receptoren, verder onderzocht wat betreft de mogelijk cardiovasculaire toepassingen.

Beperkingen en neveneffecten

Een nadeel is de beperkte houdbaarheid. Indien glucagon in de koelkast bewaard wordt bedraagt de houdbaarheid 3jaar. Op kamertemperatuur (maximum 25 °C) kan het bewaard worden gedurende een periode van 18 maanden, op voorwaarde dat de vervaldatum niet verstreken is. Jammer genoeg wordt glucagon niet meer terugbetaald en de prijs is aanzienlijk (Glucagen® Hypokit 1.148 BEF).

De neveneffecten kunnen bestaan uit misselijkheid en braken, vooral indien de toegediende dosis meer dan 1 mg bedraagt of wanneer de injectie te snel toegediend wordt. Andere neveneffecten zijn tachycardie, hypokaliëmie, duizeligheid en hyperglycemie. Deze neveneffecten zijn echter zelden een belangrijk klinisch probleem bij correcte behandeling en opvolging. Zeldzamere neveneffecten zijn erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en anafylaxis. Vermits glucagon de atrioventriculaire geleidingssnelheid verhoogt, kan het de ventriculaire respons bij patiënten met atriale flutter/fibrillatie verhogen. Het verhoogt eveneens het hartritme en de zuurstofconsumptie ter hoogte van het hart zodat myocardischemie bij patiënten met coronaire pathologie tot de mogelijkheden behoort.

1. M. M. Johnson, G. P. Zaloga, - The place of glucagon in emergency medicine; *Glucagon III* 1996; 123: 171-193.

2. J. J. M. Langemeijer, D. J. de Wildt, G. de Groot, - Intoxication with beta-sympaticolytics; *Netherlands journal of medicine* 1992; 40: 308-315.

3. W. Kerns, D. Schroeder, Williams, et al; *Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity*; *Ann Emerg Med* 1997; 29(6): 748-757.