



Farmacotherapeutisch Kompas

Calciumantagonisten

Calciumantagonisten vormen bij de behandeling van hypertensie zonder comorbiditeit geen middelen van eerste keus. Een gunstige beïnvloeding van de morbiditeit of mortaliteit is minder overtuigend aangetoond dan van thiazidediuretica en β -blokkers.

1. Eigenschappen geneesmiddelen

Calciumantagonisten remmen de calciuminstroom in de cel. Men onderscheidt 'calciuminstroomblokkerende middelen' en middelen die overmatige intracellulaire stijging van de calciumconcentratie tegengaan in een pathologische situatie: calcium'overload'-blokkers. Tot deze laatste groep behoort flunarizine dat onder bepaalde voorwaarden voor de profylaxe van migraine en bij vertigo wordt toegepast; zie Middelen om een migraineaanval te voorkomen.

De calciuminstroom-blokkerende middelen zijn op grond van hun chemische structuur te verdelen in:

1. fenyalkylaminen (verapamil);
2. benzothiazepinen (diltiazem);
3. dihydropyridineverbindingen ofwel de nifedipinegroep (amlodipine, barnidipine, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nitrendipine).

Als over calciumantagonisten wordt gesproken, worden meestal de calciuminstroomblokkerende middelen bedoeld; ook hier is dit het geval.

1.1 Werking

Voor de contractie van alle spiercellen zijn vrije intracellulaire calciumionen nodig; dit geldt zowel voor de skeletspieren als voor de vaatwandmusculatuur en de hartspiervezels. Is bij skeletspieren de intracellulaire calciumvoorraad voldoende, voor de contractie van myocard en vaatwandspieren is voor de noodzakelijke toename van de vrije calciumionen eerst een instroom van extracellulair calcium door 'langzame calciumkanalen' (L-type) nodig. Pas daarna kan uit het sarcoplasmatisch reticulum van de gladde spiercellen het voor de contractie nodige calcium vrijkomen. Vrije calciumionen zijn tevens nodig voor de vorming en geleiding van impulsen in de SA- en AV-knoop van het hart. Een geringere instroom van calcium in de cellen van de SA- en AV-knoop geeft een lagere automatie van de SA-knoop en vertraagt de AV-geleiding.

Calciumantagonisten blokkeren de instroom via de langzame calciumkanalen en verminderen de binnenkomst van extracellulair calcium, waardoor ze de prikkelgeleiding en contractie van hartspiervezels en gladde spieren in de vaatwand kunnen doen afnemen. Ze hebben geen invloed op de serumcalciumconcentratie. Deze werking resulteert in de volgende effecten:

- vertraging in de prikkelgeleiding in SA- en AV-knoop;
- vasodilatatie (coronair en systemisch), waardoor o.a. de bloeddruk kan dalen;
- en bij sommige een negatief-inotroop effect.

Binnen de drie groepen calciumantagonisten zijn grote verschillen in orgaanspecificiteit (zie Verschillen tussen calciumantagonisten).

Bij de dihydropyridinen staat de vaatverwijdende werking op de voorgrond. De werking op het hart is afwezig of beperkt zich tot voorbijgaande reflaxtachycardie die via circulatoire effecten kan ontstaan. Verapamil en diltiazem kunnen in geval van boezemfibrilleren de hartfrequentie doen dalen; tijdens sinusritme is dit onwaarschijnlijk. In tegenstelling tot verapamil en diltiazem hebben de dihydropyridinen in therapeutische doseringen weinig tot geen invloed op de SA- en AV-geleiding. Een negatief-inotrope

werking wordt bij de dihydropyridinen klinisch zelden gezien: het wordt gemaskeerd door de reflectoire toename van de hartfrequentie en perifere vasodilatatie. Het negatief-inotroop effect van verapamil en diltiazem kan relevant zijn bij een gestoorde linkerventrikelfunctie.

Tabel 1: **Verschillen tussen calciumantagonisten**

Invloed op:	Selectief voor langzame calciumkanalen		
	verapamil	diltiazem	dihydropyridine-verbindingen
Hartfrequentie	0 –	0 –	+ 0
Contractiliteit hartspier	– –	–	0 –
SA- en AV-geleiding	– –	–	0
Perifere vasodilatatie	+	+	+ +
+ + sterke toename			0 - geen verandering tot lichte afname
+ toename			- afname
+ 0 lichte toename tot geen verandering			- - sterke afname
0 geen verandering			

2. Indicaties

De meeste calciumantagonisten vinden toepassing bij angina pectoris ([Calciumantagonisten](#)) en hypertensie ([Calciumantagonisten](#)), zie [Klinische toepassingen van calciumantagonisten](#).

Sommige worden toegepast bij een aantal andere indicaties:

- nimodipine na subarachnoïdale bloedingen ter voorkoming van cerebrale ischemie;
- verapamil ter voorkoming van een re-infarct na een doorgemaakt myocardinfarct bij patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met een β -blokker;
- verapamil en intraveneus diltiazem bij bepaalde aritmieën; ze worden beschouwd als klasse IV-antiarrhythmica; [Middelen met klasse IV\(-achtige\) eigenschappen](#);
- nifedipine bij de ziekte van Raynaud; [Middelen bij het fenomeen van Raynaud](#).

Tabel 2: **Klinische toepassingen van calciumantagonisten**

Toepassing	Groepen
<i>Cardiovasculair</i>	
Prinzmetal angina pectoris	1, 2, 3a
Stabiele angina pectoris	1, 2, 3a
Hypertensie	1, 2, 3a
Paroxysmale supraventriculaire tachycardie	1
Boezemfibrilleren en -fladderen	1, 2
Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie	1
Profylaxe van een re-infarct	1
Preventie van myocardischemie tijdens algemene anesthesie	2
<i>Cerebrovasculair</i>	
Na subarachnoïdale bloeding	3b
1 verapamil	
2 diltiazem	
3a dihydropyridinen met perifere werking	
3b dihydropyridinen met cerebrale werking (nimodipine)	

3. Bijwerkingen

De bijwerkingen van de calciumantagonisten hangen samen met het specifieke werkingsprofiel van de verschillende groepen. Frequentie en intensiteit kunnen onderling variëren. Voor alle calciumantagonisten zijn gemeld: ongewenste vaatverwijdende effecten zoals hoofdpijn, 'flushes' en duizeligheid. Deze bijwerkingen staan vooral bij de dihydropyridinen op de voorgrond en hangen samen met een hoge plasmaspiegel. Preparaten met geregleerde afgifte en langwerkende dihydropyridinen zoals amlodipine, waarbij hoge piekspiegels worden vermeden of afwezig zijn, geven minder vaatverwijdende bijwerkingen en daardoor ook minder reflextachycardie. Verder treden bij alle calciumantagonisten op: hypotensie, lichte hartkloppingen, maag-darmklachten en enkeloedeem. Enkeloedeem komt vaker voor bij de dihydropyridinen, ook bij preparaten met geregleerde afgifte. Een mogelijke oorzaak is toegenomen capillaire druk of afgenomen lymfatische afvoer, die niet reageert op diuretica. Verapamil en in geringere mate diltiazem veroorzaken door hun negatief-inotroop en -chronotroop effect eerder bradycardie en door hun negatief-dromotroop effect soms geleidingsstoornissen. Verder is alleen bij verapamil als bijwerking hartfalen gemeld.

Calciumantagonisten kunnen door verslapping van de gladde spieren ook oesophageale reflux veroorzaken. Obstipatie treedt met name op bij verapamil. Bij enkele gevallen van in vitro fertilisatie is een verband gelegd tussen gebruik van calciumantagonisten, met name nifedipine, door de man en een verminderd functioneren van het sperma.

Veiligheid

Behalve casestudy's over depressie tijdens gebruik van calciumantagonisten zijn er ook aanwijzingen dat gebruik van calciumantagonisten gepaard kan gaan met een toegenomen risico van suïcide. Een oorzakelijk verband is niet bewezen. Uit een meta-analyse bij patiënten met coronaire aandoeningen, met name na een myocardinfarct, bleek dat hoge doseringen kortwerkend nifedipine mogelijk een ongunstig effect hebben op de mortaliteit. Ook in een prospectieve cohortstudie bij oudere hypertensiepatiënten kwam van kortwerkend nifedipine een negatief effect op de overleving naar voren. Een reflectoire toename in sympathische activiteit wordt wel genoemd als oorzaak. Daarnaast was in een patiënt-controle-onderzoek bij hypertensiepatiënten zonder cardiovasculaire ziekte de kans op een myocardinfarct groter onder behandeling met een kortwerkende calciumantagonist (diltiazem, nifedipine, verapamil) dan met een β -blokker of diureticum. Kortwerkend nifedipine wordt daarom afgeraden. Verder bleek in een meta-analyse dat ook gebruik van langwerkende calciumantagonisten vergeleken met andere antihypertensiva gepaard ging met een significant hoger risico op myocardinfarct (26%), hartfalen (25%) en gecombineerde cardiovasculaire ziekte (10%). Van de meeste calciumantagonisten ontbreken lange termijngegevens over mortaliteit en morbiditeit; zie Dihydropyridinen en Calciumantagonisten.

4. Interacties

Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van β -blokkers met verapamil of diltiazem. Door de negatief-inotrope effecten op de hartspier en de negatief-chronotrope effecten op de sinus- en AV-knoop kunnen hypotensie, hartfalen en geleidingsstoornissen ontstaan, met name bij reeds gestoorde linkerventrikelfunctie, geleidingsstoornissen of verminderde sinusknopfunctie. Het grootste risico bestaat bij intraveneuze toediening van verapamil aan patiënten die al een β -blokker gebruiken. Bij intraveneus toegediend diltiazem is dit risico al veel minder, terwijl combinatie van oraal toegediend verapamil of diltiazem met β -blokkers bij angina pectoris en hypertensie nog minder risicovol is en bij niet-gestoorde hartfunctie weinig problemen oplevert. Toch dient men voorzichtig te zijn en bij combinatie met een β -blokker de voorkeur te geven aan één van de dihydropyridineverbindingen. Verder kan digoxine het remmend effect op de sinusknop en de AV-geleiding van verapamil en diltiazem potentiëren. De digoxinespiegel kan stijgen door combinatie met de meeste calciumantagonisten. Verapamil verhoogt de plasmaspiegel van digoxine dosisafhankelijk en gemiddeld met 70%, diltiazem en nitrendipine met 20% (niet bij alle patiënten). De meeste dihydropyridineverbindingen kunnen het saluretisch en hypokaliëmisches effect van diuretica initieel versterken. De dihydropyridinen en verapamil worden gemetaboliseerd via het CYP3A4-enzym. Diltiazem is een remmer van het CYP3A4-enzym en daarnaast ook van het CYP1A2-enzym. Daarom kunnen veel interacties optreden met CYP3A4-remmers (HIV-proteaseremmers, cimetidine, itraconazol, erytromycine, ketoconazol, grapefruitsap), met inductoren (carbamazepine, rifampicine en fenytoïne) en met (substraten) stoffen die via het CYP3A4-enzym worden omgezet. Met name bij calciumantagonisten met een lage biologische beschikbaarheid zoals bij barnidipine, lacidipine en lercanidipine (4-8% door een first-pass-effect) kunnen theoretisch de gevolgen van een interactie ernstig zijn indien door enzymblokkade het first-pass-effect wegvalt of drastisch vermindert.

5. Behandeling

5.1 Overdosering

Bij overdosering, kan men van alle calciumantagonisten dezelfde effecten verwachten. Symptomen die zijn beschreven zijn o.a. hypotensie, sinusbradycardie, stoornissen in de AV-geleiding en coma. Verder kunnen optreden centrale effecten zoals duizeligheid of verwarring en metabole effecten zoals hyperglykemie en metabole acidose. De prognose is afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid, leeftijd en de BMI van de patiënt, bijkomende aandoeningen en eventueel gebruik van andere geneesmiddelen. De overdosering kan letaal zijn; de prognose met een overdosering verapamil is slechter dan die met diltiazem.

Behandeling: Algemene maatregelen zijn maagspoelen, toediening van adsorberende kool en laxans. Bij preparaten met gereguleerde afgifte kunnen herhaalde giften adsorberende

kool nodig zijn. De rol van calcium bij de behandeling van een overdosering met calciumantagonisten is controversieel en afhankelijk van de eventuele inname van andere cardiovasculaire middelen. Hypotensie als gevolg van een verminderde myocardfunctie kan gunstig reageren op intraveneus calcium; calcium verbetert de myocardcontractiliteit. Calcium wordt bij voorkeur als 10 ml 10% calciumchloride intraveneus toegediend, maar calciumgluconaat of -glubionaat kunnen eveneens worden gebruikt. Indien nodig kan deze dosis elke tien tot twintig minuten maximaal viermaal worden herhaald, onder controle van de serumcalciumconcentratie. Glucagon 10 mg intraveneus heeft positief-inotrope en -chronotrope effecten en kan eveneens van nut zijn. Bij onvoldoende effect van calcium kunnen β -sympathicomimetica worden ingezet: dobutamine, dopamine of isoprenaline. Atropine kan zinvol zijn bij sinusbradycardie. Een totaal AV-blok wordt met een pacemaker behandeld.

Aanbevolen literatuur

- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. N Engl J Med 1999; 341: 1447-56.
- Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. Am J Med 2004; 116: 35-43