



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Rivastigmine is geregistreerd voor de behandeling van licht-matig ernstige dementie in geval van de ziekte van Alzheimer. Een van de pathofysiologische processen die aan de ziekte van Alzheimer ten grondslag ligt, is het ontstaan van een tekort aan acetylcholine door verlies van cholinerge neuronen in de cerebrale cortex, nucleus basalis en hippocampus. Rivastigmine is een krachtige reversibele centraal werkende cholinesteraseremmer. De concentratie acetylcholine stijgt door remming van cholinesterase(1).

Preparaten:

Capsule 1.5, 3.0, 3,5 en 6.0 mg.

Transdermale pleister 4.6, 9.5 en 13.3 mg/24 uur.

Synoniemen

Exelon, Rivastigmine, Permente, Carbaoylatine, Prometax (België)

Toxische dosis

De bekende gevalsbeschrijvingen van rivastigmineintoxicaties in de literatuur betreffen gevallen waarin, per ongeluk, meerdere dermale pleisters tegelijk werden toegepast. Er is één casus beschreven waarin intentioneel een hoge orale dosering was ingenomen (46 mg) (3 - 5).

Kinetiek (2,6)

		Oraal	Transdermaal
<u>Absorptie</u>	F (biologische beschikbaarheid)	De biologische beschikbaarheid van een orale dosis van 3 mg bedraagt ong. 36%. Bij toenemende dosering is de stijging van de biologische beschikbaarheid 1.5x groter dan verwacht, omdat rivastigmine de eigen afbraak remt.	Bij transdermale toediening op dij of buik is de biologische beschikbaarheid 20-30% lager dan bij toediening op de rug, borst of onderarm.
	Tmax	1 uur. Inname met voedsel vermindert en vertraagt de opname met 30%	8 tot 16 uur.
<u>Distributie</u>	Vd	1.8 L/kg tot 2.7 L/kg Gaat goed over de bloed-hersenbarriere	
	Eiwitbinding	40%	
<u>Metabolisme</u>		Gemetaboliseerd door cholinesterasegemedieerde hydrolyse tot klinisch niet significant actieve metaboliet (5)	



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Eliminatie (6)		Renaal (als klinisch niet significant actieve metaboliet).	
	Eliminatiehalfwaardetijd	1.4-1.7 uur	3.4 uur

Klinisch beeld (3-6)

De beschikbare informatie is beperkt. Het klinisch beeld van het 'cholinerge toxidrome' kan sterk variëren.

Perifeer muscarinerg: ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, lacrimatie (tranenvloed), bronchorroe, myosis, bradycardie, onwillekeurige mictie en defecatie.

Perifeer nicotinerig: spierzwakte met daarbij respiratoire insufficiëntie, fasciculaties, paralyse.

Centraal zenuwstelsel: insulten

Differentiaaldiagnose

Toxicologisch:

Intoxicatie met carbamaten (organofosfaatpesticiden)

Intoxicatie met neostigmine

Overige:

-

Bloedspiegelbepaling

Niet geïndiceerd; bepaalt niet klinisch beleid.

Overige diagnostiek

Nierfunctie (kreatinine), elektrolyten (kalium, natrium), ECG.

Therapie

Algemeen

De behandeling is symptomgericht en ondersteunend waarbij de ernst van de symptomen leidend is voor de therapie. Observeer vitale parameters en bewustzijn. Let hierbij vooral op vochtbalans en verstoring van elektrolyten wanneer een patiënt significant vocht verliest (door braken, diarree en diaforese). Behandel misselijkheid en braken met anti-emetica en intraveneuze vochttoediening. Atropine is middel van eerste keus om cholinerge effecten als bradycardie, bronchorrhoe en bronchospasmen te behandelen.

Er is geen plaats voor oxime reactivators als obidoxim gezien het self-limiting karakter van een acetylcholinesterase-intoxicatie met rivastigmine tegen de achtergrond van de toxiciteit van obidoxim.

Absorptievermindering (3-6)

- Bij gebruik transdermale pleisters: pleisters verwijderen. Huid schoonspoelen.
- Bij orale inname: Indien patiënten niet braken ten gevolge van de intoxicatie, overweeg maagspoeling bij patiënten die zich binnen de 2 uur na inname aanmelden met een potentieel levensbedreigende ingestie. Niet toepassen bij comateuze



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

patiënten en/of patiënten met een verminderd bewustzijn zonder beschermde luchtweg in verband met het risico op aspiratie. Absorptievermindering met actieve kool is geïndiceerd, met name bij ingestie niet meer dan twee uur voor aanmelden. Volledige darmlavage (macrogol en elektrolyten) is aangewezen.

Eliminatieversnelling (6)

Geforceerde diurese en hemodialyse zijn niet effectief.

Symptoombestrijding (3-6)

A	Bronchorroe	Start atropine (zie tabel voor dosering)
B	Spierzwakte ademhalingsspieren	Een ernstige intoxicatie kan leiden tot een cholinerge crisis met daarbij ademhalingsdepressie en ernstige zwakte van de ademhalingsspieren. Monitor gebruik van hulpademhalingsspieren en effectieve ademhaling. Dien zuurstof toe. Intubatie en mechanische beademing kan geïndiceerd zijn.
	Bronchospasmen	Start bèta-2-agonist aërosolen, bijvoorbeeld salbutamol
C	Bradycardie	Start atropine
	Hypotensie	Toediening van isotone vloeistoffen is eerste keus bij hypotensie
D	Insulten	Behandel insulten met een benzodiazepine, bv. diazepam.

Tabel 1: doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	50 g (1 flacon)	In principe eenmalig
Atropine	0,5-1 mg i.v. elke 3-5 minuten (max. 3 mg per dag)	
Darmlavage (Macrogol + elektrolyten, bv Klean-Prep)	1-2 liter in het 1e uur, gevolgd door 1 liter per uur, meestal gedurende 4 uur, op dezelfde wijze als bij colon voorbereiding voor coloscopie.	
Diazepam	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 20 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
Salbutamol	10 mg gedurende 3-5 minuten toedienen (of tot aerosolvorming stopt) door middel van een positieve-drukventilator ,	zo nodig max. 4x herhalen.

Auteurs

Drs. D.R.M. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog i.o., Radboudumc, Nijmegen
Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen.



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Literatuur

1. Colović MB, Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013 May;11(3):315-35
2. Kennisbank KNMP. Geraadpleegd op 20-03-2016.
3. Lövborg H. A fatal outcome after unintentional overdosing of rivastigmine patches. *Curr Drug Saf.* 2012 Feb;7(1):30-2.
4. Hoffman RS, Use of pralidoxime without atropine in rivastigmine (carbamate) toxicity. *Hum Exp Toxicol.* 2009 Sep;28(9):599-602
5. Sener S. Case of the month: Rivastigmine (Exelon®) toxicity with evidence of respiratory depression. *Emerg Med J.* Jan 2006; 23(1): 82-85.
6. Micromedex. Geraadpleegd op 20-03-2016

Bijlagen

Geen

Revisie

-