

Rivastigmine

Inhoud

| | |
|---|---|
| Algemeen..... | 1 |
| Preparaten | 1 |
| Synoniemen..... | 1 |
| Toxische dosis | 2 |
| Kinetiek | 2 |
| Klinisch beeld..... | 2 |
| Differentiaal diagnose | 2 |
| Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling..... | 3 |
| Overige diagnostiek | 3 |
| Therapie..... | 3 |
| Auteurs | 4 |
| Literatuur..... | 4 |
| Bijlagen | 5 |
| Revisie | 5 |

Algemeen

Rivastigmine is geregistreerd voor de behandeling van licht-matig ernstige dementie in geval van de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson. 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, 4,5 en 6.0 mg.
Transdermale pleister 4.6, 9.5 en 13.3 mg/24 uur.

Synoniemen

Exelon, Rivastigmine, Permente, Carbamoylatine, Prometax (Belgie)

TOXICOLOGIE.ORG

Toxische dosis

De bekende gevalsbeschrijvingen van rivastigmine intoxicaties 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 - 7).

Kinetiek

| | | 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 Gaait goed over de bloed-hersenbarrière | |
| | Eiwitbinding | 40% | |
| <u>Metabolisme</u> | | Gemetaboliseerd door cholinesterase gemedieerde hydrolyse tot klinisch niet significant actieve metaboliet (5) | |
| <u>Eliminatie (6)</u> | | Renaal (als klinisch niet significant actieve metaboliet). | |
| | Eliminatiehalfwaardetijd | 1.4-1.7 uur | 3.4 uur |

Klinisch beeld

De beschikbare informatie is beperkt. Het klinisch beeld van het 'cholinerge toxidroom' kan sterk variëren.
Perifeer muscarinerg: ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, lacrimatie (tranenvloed), bronchorroe, myosis, bradycardie, onwillekeurige mictie en defecatie.

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

Centraal zenuwstelsel: insulten

Differentiaal diagnose

Toxicologisch:

Intoxicatie met carbamaten (organofosfaatpesticiden)

Intoxicatie met neostigmine

Overige:

-

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Niet geïndiceerd; bepaalt niet klinisch beleid.

Overige diagnostiek

Nierfunctie (creatinine), 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 de 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 (3-8)

- Bij gebruik transdermale pleisters: pleisters verwijderen en de huid schoonspelen. Pleisters bevatten nog 50% van de originele hoeveelheid na 24u.
- 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 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 (8)

Geforceerde diurese en hemodialyse zijn niet effectief.

Symptombestrijding (3-8)

| | | |
|---|--------------------------------|---|
| A | Bronchorrhoe | 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 parasymphaticolyticum inhalatie, bijvoorbeeld ipratropium |
| C | Bradycardie | Start atropine |
| | Hypotensie | Toediening van isotone vloeistoffen is eerste keus bij hypotensie |
| D | Insulten | Behandel insulten met een benzodiazepine, bv. diazepam. |

TOXICOLOGIE.ORG

Bij asymptomatische patiënten met een potentieel matige of ernstige intoxicatie dient tot 6 uur na inname van een oraal preparaat observatie plaats te vinden.

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 |
| Ipratropium | Vernevelvloeistof: 500ug per keer, zo nodig meerdere keren herhalen | Maximale dosering van 2mg per dag |

Auteurs

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

Literatuur

1. Colović MB, Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol.* 2013 May;11(3):315-35
2. Kennisbank KNMP. Geraadpleegd op 19-06-2022.
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. Lee DH, Choi YH, Cho KH, Yun SY, Lee HM. A case of rivastigmine toxicity caused by transdermal patch. *Am J Emerg Med.* 2011 Jul;29(6):695.e1-2.
7. Suzuki Y. Acute cholinergic syndrome in a patient with mild Alzheimer's type dementia who had applied a large number of rivastigmine transdermal patches on her body. *Clin Toxicol (Phila).* 2017 Nov;55(9):1008-1010
8. Micromedex. Geraadpleegd op 19-06-2022

Bijlagen

Geen

Revisie

Juli 2022 versie 2

Drs. J.F. Schouten, AIOS ziekenhuisfarmacie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Drs. D.R.M. Jansen, klinisch geriater, klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen

Prof. Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen.