



Ökkeş Hakan Miniksar,
Umud Sabri Kasapoğlu,
Ferda Özmen

Yaşlı Bir Hastada Aşırı Doz Rivastigmin Transdermal Flaster Sonrası Ölümcül Bir Sonuç

A Lethal Outcome After Overdose of Rivastigmine Transdermal Patch in an Elderly Patient

Geliş Tarihi/Received : 20.04.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 28.08.2020

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Ökkeş Hakan Miniksar
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Umud Sabri Kasapoğlu
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım
Kliniği, Malatya, Türkiye

Ferda Özmen
Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Kliniği, Malatya, Türkiye

Dr. Ökkeş Hakan Miniksar (✉),
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji
ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

E-posta : hminiksar@yahoo.com

Tel. : +90 530 468 67 18

ORCID ID : orcid.org/0000-0001-5645-7729

ÖZ Rivastigmin demans tedavisinde kullanılan, oral veya transdermal formları bulunan bir kolinesteraz inhibitörüdür. Bu çalışmada Alzheimer tipi demansı olan 92 yaşında erkek hastada görülen ve mortal seyreden rivastigmin toksisite olgusunu sunuyoruz. Hasta yakını tarafından sekiz adet rivastigmin yamanın yanlışlıkla çoklu uygulanması sonrası akut kolinerjik sendrom düşünülen hasta yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Pralidoksim tedavisi sonrası klinik bulgulara düzelmeye gözlenmeyen hastada bilinç kaybı ve solunum depresyonu gelişmesi sonrası endotrakeal entübe edilerek mekanik ventilatör desteği sağlandı. Çoklu organ yetersizliği gelişen hasta yatışının 20. gününde kaybedildi. Hatalı transdermal ilaç uygulamalarının ölümcül sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalı, hasta ve yakını bu ilaçların doğru uygulanması konusunda eğitilmeli ve tedavi sürecinde uygun hasta danışmanlığı sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Rivastigmin, transdermal, toksisite, pralidoksim

ABSTRACT Rivastigmine is a cholinesterase inhibitor with oral or transdermal forms used in the treatment of dementia. In this study, the case of a 92-year-old male with Alzheimer's type dementia was presented with rivastigmine toxicity. The patient who was considered to have acute cholinergic syndrome after accidental multiple administration of eight rivastigmine patches by the relative of the patient, was admitted to the intensive care unit. After treatment with pralidoxime, there was still no improvement in the clinical findings. The patient became unconsciousness and developed respiratory depression and was provided with endotracheal intubation and mechanical ventilator support. The patient who developed multiple organ failure died on the 20th day of hospitalisation. It should be noted that incorrect transdermal drug applications can lead to fatal results. Patients and their relatives should be trained on the correct application of these drugs and appropriate patient counselling should be provided during the treatment process.

Keywords: Rivastigmine, transdermal, toxicity, pralidoxime

Giriş

Alzheimer hastalığı (AH); genellikle yavaş başlayan ve zamanla kötüleşen, demans olgularının %60'ını oluşturan, kronik bir nörodejeneratif hastalıktır. AH'nin mevcut medikal tedavi seçenekleri arasında, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve orta ile şiddetli AH için düşük afiniteli N-metil-d-aspartat reseptör antagonistleri bulunmaktadır (1). Rivastigmin oral formda veya transdermal yama olarak uygulanabilen asetilkolinesteraz inhibitörüdür (2). Rivastigminin transdermal yama yoluyla uygulanması, optimum dozların elde edilmesini kolaylaştırmakta, ayrıca diğer uygulama yöntemlerine göre daha iyi tolere edilebilirlik ve terapötik avantajlar sunmaktadır

(3,4). Yutma güçlüğü olan veya kognitif bozukluğu bulunan yaşlı demans hastalarında oral form yerine transdermal ilaç uygulamaları önerilmektedir (4,5). Buna rağmen literatürde nadir de olsa transdermal rivastigmin intoksikasyon olgularına rastlanmıştır. Rivastigmin toksisitesi; dehidratasyon, akut tubüler nekroz, solunum depresyonu ve ani kardiyak ölüme yol açabilen herhangi bir karbamat toksisitesi belirtileri ile kendini göstermektedir (6,4). Bu sebeple, kötü sonuçlara neden olabilecek ilaç uygulama hatalarını önlemek için yaşlı birey ve ailesinin güvenli ilaç uygulamaları konusunda eğitilmeleri gerekmektedir (7).

Bu çalışmada Alzheimer tipi demansı olan olguda; yakını tarafından yanlışlıkla çok sayıda rivastigmin transdermal

flaster uygulaması sonrası gelişen ve mortal seyreden rivastigmin toksisitesi literatürler eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

AH olan 92 yaşında ve 68 kg ağırlığında erkek hasta baş dönmesi, şiddetli bulantı-kusma ve bilinç değişikliği şikayetleri ile acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde; derisi terli görünümde, ağız içi sekresyonlarında artış ve dehidrate görünüm mevcuttu. Ayrıca genel durumu orta-kötü, bilinç konfüze, pupiller bilateral miyotik ve Glasgow koma skalası (GKS) (E2V3M4) 9 puan idi. Takipneik olan hastanın dinlemekle akciğer sesleri kabalaşmıştı. Gastrointestinal sistem muayenesinde batının hassas ve bağırsak seslerinin hiperaktif olduğu tespit edildi. Üriner, fekal inkontinans ve diyare saptanmadı. Hastanın acil servise başvuru sırasındaki vital bulguları; vücut sıcaklığı: 36,6 °C, SpO₂ %94, tansiyon arteriyel: 160/80 mmHg ve kalp tepe atım hızı: 112 atım/dakika idi. Venöz kan gazında pH: 7,36, pCO₂: 43,4 mmHg, pO₂: 44,2 mmHg, HCO₃: 24,3 mmol/L, SO₂: %72,3, laktat: 2,6 mmol/dL, glukoz: 180 mg/dL idi. Hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitleri ve kanama parametreleri normaldi. Öyküsünde AH olduğu ve yaklaşık 2 aydır demans şikayetleri için nöroloji bölümünün önerisi ile rivastigmin transdermal yama (9,5 mg/24 saat) kullanmaya başladığı öğrenildi. Bilinen ek hastalığının olmadığı, yakın zamanlı genel durumunun iyi olduğu ve aralıklı olarak baş ağrısı için analjezik kullandığı belirtildi. Acil servise başvurudan yaklaşık 6 saat önce yakını tarafından yanlışlıkla hastanın göğüs ön tarafına 2 adet rivastigmin transdermal flaster yapıştırıldığı öğrenildi. Acil serviste flasterler çıkarıldı. Hasta rivastigmin toksikasyonuna bağlı akut kolinerjik sendrom tanısı ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı ve monitörize edilerek hastaya non-invaziv mekanik ventilasyon desteğine başlandı. Hastanın YBÜ’de detaylı fizik muayenesinde sırtına da 6 adet rivastigmin flaster yapıştırıldığı saptandı. Hasta yakınının okuma yazma bilmediği değerlendirildi ve hastanın şiddetli ağrılarını azaltmak amaçlı sırtına eş zamanlı 8 adet flaster yapıştırdığı öğrenildi. Hastaya Zehir Danışma Merkezi önerileri ile pralidoksim başlanması planlandı. Hastanemizde pralidoksim bulunmadığından il dışından pralidoksim (contrathion) temini için girişimde bulunuldu. Hastanın yatışının 12. saatinde 1 gr pralidoksim 100 mL %0,9 serum fizyolojik içinde bir saatte infüzyonla gönderildikten sonra intravenöz (iv) 200 mg/saat infüzyona başlandı. Pralidoksim tedavisine iki gün boyunca devam edildi ve hastaya toplam

9,6 gr pralidoksim infüzyonu verildi. Pralidoksim tedavisi sonrası klinik bulgularda düzelme gözlenmedi. GKS gerileyen ve solunumu yüzeyleşen hasta endotrakeal entübe edilerek mekanik ventilatörde senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon modunda FiO₂: 0,7, Vt: 6 mL/kg, frekans: 14/dakika, PEEP: 5 cmH₂O olarak takibe başlandı. Sekresyonları bol olan ve bradikardi saptanan hastaya anti-muskarinik etkiler için aralıklı olarak iv 1 mg atropin sülfat uygulandı. Atropin sonrası sekresyonlarında azalma gözlendi fakat bradikardi geçici olarak düzeldi. Sıvı resüsitasyonuna rağmen ortalama arter basıncı düşük olan hastaya vazopressör başlandı. Yatışının 3. günü il dışına gönderilen kan örneğinde kolinesteraz düzeyi 6.422 U/L (Normal değer: 3.714-11.513 U/L) olarak ölçüldü. Hastanın klinik izleminde elektrolit imbalansı (hipernatremi, hipokalsemi ve hiperkloremi) ve akut böbrek hasarı gelişti. Takiplerinin yedinci gününde trakeal aspirat kültüründe *Acinetobacter baumannii* üreyen hastaya antibiyoterapi (seftazidim ve kolistin) başlandı. Multipl organ yetmezliği gelişen ve vazopressör ihtiyacı artan hasta yatışının 20. gününde kaybedildi.

Hasta bu olgu sunumunun yayınlanması için onay veremeyeceğinden dolayı, onun adına hasta yakınından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tartışma

AH, başlıca nörokognitif bozuklukların en yaygın nedenidir (1) ve tedavisinde hem oral hem de transdermal formülasyonları olan kolinesteraz inhibitörü rivastigmin kullanılmaktadır. Transdermal rivastigminde; bulantı, kusma, diyare ve kilo kaybı gibi gastrointestinal yan etkiler diğer formlara göre daha az oranda görülmektedir (3).

Transdermal yama uygulama sistemleri (TDS), AH ve Parkinson hastalığı gibi kronik rahatsızlıkları olan yaşlı hastalarda uyumu artırmakta ve oral formlara göre daha pratik olup çeşitli farmakokinetik avantajlar sunmaktadır (4,5). TDS’nin görsel takip çizelgesi ve güvenlik nedenli bakıcı tercihi gibi avantajları olmakla birlikte anlama eksikliği, yapıştırma/çıkarma gibi hatalar nedeniyle dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle transdermal form ilaçların yaşlı hastalara reçete edilmesi durumunda hastaların takiplerinde özel dikkat gerekmektedir (4,5,8,9).

Literatürde nadir de olsa transdermal rivastigmin intoksikasyon olguları karşımıza çıkmaktadır. Hoffman ve ark. (10) 80 yaşında AH’ye yanlışlıkla dokuz adet transdermal rivastigmin uygulaması sonucu semptomların (bulantı,

kusma, kas fasikülasyonları) geliştiğini, Lövborg ve ark. (11) 87 yaşında demans hastasına hatalı olarak uygulanan altı transdermal rivastigmine bağlı mortalitenin görüldüğünü, Lee ve ark. (12) 70 yaşında AH'ye okuma yazma bilmeyen bakıcısı tarafından otuz adet transdermal rivastigmin uygulaması sonucu intoksikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu olgu raporları yaşlı hastalarda transdermal rivastigmine bağlı ilaç uygulama hatalarının mortalite ve morbiditeye neden olabileceğini göstermektedir.

İlaç üreticileri hasta bilgilendirme broşüründe transdermal yamaların genellikle gövde veya proksimal ekstremitelere yerleştirilmesini önermektedirler (13). Diğer olgularda olduğu gibi bizim olgumuzda da hasta yakını hastanın lokal ağrılarını hafifletmek amaçlı çoklu yamaları broşürde önerilen alanlara hatalı olarak uygulamıştır (10-12).

Transdermal yamalar ile ilaç uygulama hatalarının sistematik olarak gözden geçirildiği bir meta-analizde; toplam 42 makale değerlendirilmiş ve 52 hatalı transdermal yama uygulaması tespit edilmiştir. Bunlar arasında en sık fentanil (n=19), gliseril trinitrat (n=9) ve nikotin (n=10) saptanmış olup, rivastigmine bağlı üç olgu (n=3) bildirilmiştir. Bu üç olguda transdermal rivastigminin hatalı olarak çoklu uygulanması sonrası meydana gelmiştir. Aynı çalışmada, hatalı transdermal ilaç uygulanmasından kaynaklanan güvenlikle ilgili endişelerin arttığı belirtilmiştir. Bu durumun en önemli nedeni olarak da hasta ve yakınlarının ilaç uygulanması konusunda yeterli bilgi ve farkındalığa sahip olmamaları gösterilmiştir (5). Çok sayıda kronik hastalığı olan özellikle yaşlı demans hastalarına ve yakınlarına, klinisyenlerin ve klinik eczacıların ilaç yönetimi ve takibi konusunda eğitim ve danışmanlık hizmeti vermelerinin hatalı ilaç uygulanmasını önleyeceği vurgulanmıştır (5,7,9).

Rivastigmin intoksikasyonu yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Klinik semptomları asetilkolinesteraz inhibisyonuna bağlı sinaptik aralıkta asetilkolin birikimi sonucu kolinerjik aktiviteye bağlı görülmektedir (11). Dehidratasyon ve böbrek yetmezliğine yol açabilecek şiddetli kusma ve diyare ile birlikte hipersalivasyon, miyozis ve bronkospazm görülmektedir. Yüksek dozlarda kas güçsüzlüğü sonucu solunum depresyonu ve şiddetli bradikardi sonucu ani kardiyak ölüme yol açabilir (6,14). Bir olguda dehidratasyon ve akut tubüler nekroza bağlı akut böbrek hasarı sonucu mortalite geliştiği, diğer olguda şiddetli kusma, diyare, bilateral alt ekstremitelerde kas ağrıları ve fasikülasyonların olduğu fakat solunum semptomlarının eşlik etmediği (10), başka bir olguda ise solunum depresyonunun geliştiği ve pralidoksim ihtiyacı olmadan semptomların düzeldiği bildirilmiştir (15).

Olgumuzda ise akut kolinerjik sendrom kliniği gözlenmiş ve sonrasında solunum depresyonu ve akut böbrek hasarı gelişmiştir.

Toksik madde alımını teyit eden güvenilir bir öykü ve detaylı fizik muayene dışında tanısız çalışmaların hiçbirinin kolinerjik toksisiteyi ayırt etmede kesin tanı değeri yoktur. Destekleyici laboratuvar testi olarak bazal serum kolinesteraz düzeylerinde %50 azalmanın olması anlamlıdır (16). Olgumuzda ise hastaya yakını tarafından sekiz adet transdermal rivastigmin yapıştırma öyküsünün varlığı ve hastanın kliniğinin akut kolinerjik toksisite ile uyumlu olması nedeniyle rivastigmin intoksikasyon tanısı konulmuştur.

Akut kolinerjik sendromun tedavisi destekleyici olup muskarinik semptomların tersine çevrilmesi için atropin; nikotinik semptomlar için ise pralidoksim ve türevlerini içermektedir. Ancak pralidoksim uygulanması sadece şiddetli intoksikasyon belirtileri (fasikülasyon, kas güçsüzlüğü, solunum depresyonu, nöbetleri) olan olgular için önerilmektedir (17,18). Olgumuzda başlangıçta bronkore ve bronkospazm gibi ciddi muskarinik semptomlar gelişmediğinden ve sinüs taşikardisi bulunduğu hastaya atropin uygulanmamıştır. Bununla birlikte orta ve şiddetli intoksikasyonlarda erken dönemde başlanan yüksek doz pralidoksim infüzyon rejiminin morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (17).

Hoffman ve ark. (10), dokuz transdermal rivastigmin yama (9,5 mg/24 saat) uygulanan hastada gelişen fasikülasyonları pralidoksim ile başarılı şekilde tedavi etmişlerdir. Rivastigmin alımı sonrası kolinerjik sendrom gelişen pediatrik olguda ise ilk pralidoksim uygulaması sonrası iyileşme olmadığı, ikinci uygulama sonrası kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonlarda düzelme sağlandığını bildirilmiştir (19). Olgumuzda pralidoksim Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) doz önerilerine göre uygulanmış fakat hastanın kliniğinde iyileşme görülmemiştir.

Literatürde ayrıca pralidoksim kullanımına ilişkin kafa karışıklığına neden olan çalışmalar da vardır (20). Eddleston ve ark. (21) organofosfat intoksikasyon olgularında, DSÖ tarafından önerilen pralidoksim dozunun sağkalımı artırdığı veya entübasyon ihtiyacını azalttığına dair bir kanıt bulamamışlardır. Benzer şekilde bir meta-analiz de ise oksimlerin mortalite veya mekanik ventilasyon ihtiyacı üzerine etkileri sınırlı bulunmuştur (22). Yakın zamanda yapılan çalışmalar da göstermektedir ki oksimlerin tedavideki rolü belirsizliğini korumaktadır (20-23). Bizim olguda pralidoksim uygulaması sonrası olgunun kliniğinde gerileme görülmüş

olup bu durumun yüksek doz rivastigmin toksisitesine mi yoksa uygulanan pralidoksim dozuna mı bağlı olup olmadığı netlik kazanmamıştır.

Sonuç olarak; transdermal rivastigmin yamalarının yanlış uygulanmasının potansiyel olarak toksik veya ölümcül dozların salınmasına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle hasta ve yakınları transdermal ilaçların doğru bir şekilde uygulanması konusunda eğitilmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Hasta bu olgu sunumunun yayınlanması için onay veremeyeceğinden dolayı, onun adına hasta yakınından bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.H.M., U.S.K., F.Ö., Konsept: Ö.H.M., Dizayn: Ö.H.M., Veri Toplama veya İşleme: Ö.H.M., U.S.K., F.Ö., Analiz veya Yorumlama: Ö.H.M., U.S.K., Literatür Arama: Ö.H.M., Yazan: Ö.H.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers Dement (NY)* 2017;3:440-9.
2. Desai AK, Grossberg GT. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2005;5:563-80.
3. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, Olin JT. Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: data from three clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010;64:188-93.
4. Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:171-8.
5. Lampert A, Seiberth J, Haefeli WE, Seidling HM. A systematic review of medication administration errors with transdermal patches. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1101-14.
6. Ma M, Dorstyn D, Ward L, Prentice S. Alzheimers' disease and caregiving: a meta-analytic review comparing the mental health of primary carers to controls. *Aging Ment Health* 2018;22:1395-405.
7. Gulhan R. Rational Drug Use in Elderly. *Med J Okmeydani Train Res Hosp* 2013;29:99-105.
8. Malaiya MK, Jain A, Pooja H, Jain A, Jain D. Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer's disease. *J Drug Deliv Sci Technol* 2018;45:408-14.
9. Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:485-91.
10. Hoffman RS, Manini AF, Russell-Haders AL, Felberbaum M, Mercurio-Zappala M. Use of pralidoxime without atropine in rivastigmine (carbamate) toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2009;28:599-602.
11. Lövborg H, Jönsson AK, Hägg S. A fatal outcome after unintentional overdosing of rivastigmine patches. *Curr Drug Saf* 2012;7:30-2.
12. Lee DH, Choi YH, Cho KH, Yun SY, Lee HM. A case of rivastigmine toxicity caused by transdermal patch. *Am J Emerg Med* 2011;29:695.
13. Lefèvre G, Sedek G, Huang HL, Saltzman M, Rosenberg M, Kiese B, et al. Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch formulation in healthy volunteers: relative effects of body site application. *J Clin Pharmacol* 2007;47:471-8.
14. Yoshiki S, Yoshito K, Tomohiro Y, Yuji F, Kiyotaka U, et al. 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. *Clinical Toxicology* 2017;55:1008-10.
15. Sener S, Ozsarac M. Case of the month: rivastigmine (Exelon) toxicity with evidence of respiratory depression. *Emerg Med J* 2006;23:82-5.
16. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD001191.
17. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2136-41.
18. Syed S, Gurcoo SA, Farooqui AK, Nisa W, Sofi K, Wani TM. Is the World Health Organization-recommended dose of pralidoxime effective in the treatment of organophosphorus poisoning? A randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. *Saudi J Anaesth* 2015;9:49-54.
19. Saz EU, Yurtseven A, Kiliç MA, Sari F, Ağin H. The First Use of Pralidoxime in a Child With Rivastigmine Poisoning. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:184-6.
20. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India* 1996;44:529-31.
21. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning - A randomised controlled trial. *PLoS Med* 2009;6:1-12.
22. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006;34:502-10.
23. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chem Biol Interact* 2016;259:93-8.