



# Toxicologie behandelinformatie



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

## Parathion

### Algemeen

Parathion is een organische fosforverbinding welke toegepast wordt als pesticide. Parathion veroorzaakt remming van het (pseudo-)cholinesterase (AChE) door complexvorming en fosforylering. Bij een gebrek aan AChE ontstaat een cholinerg syndroom door accumulatie van acetylcholine in de neuromusculaire synapsspleten, de cholinerge neuro-effector juncties (muscarinerge effecten) en in autonome ganglia (nicotinerge effecten).

Na de initiële complexvorming vindt er een conformatieverandering van het complex plaats in de loop van 12-48 uur, waardoor de binding en dus de remming irreversibel wordt (dit proces wordt ook wel "aging" genoemd). De snelheid van herstel wordt bepaald door de aanmaaksnelheid van nieuw AChE.

Incidentiecijfers van intoxicaties zijn voor de Nederlandse situatie niet bekend. In Duitsland worden per jaar ongeveer 200 patiënten opgenomen na intoxicatie met organofosfaten, waarvan 30% overlijdt (1).

### Preparaten:

O.a.: Aseption, Condor etc.

Op de site van het CTB, College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen (<http://www.ctb-wageningen.nl/>) kan uitgaande van de merknaam de inhoudstof(fen) opgezocht worden.

CAS: 56-38-2 .

### Synoniemen

Parathion-ethyl; DNTP; ethyl parathion; fosforthiozuur O,O-diethyl O-(4-nitrofenyl) ester; diethyl-p-nitrofenyl-monothiofosfaat; O,O-diethyl-O-p-nitrofenyl fosforthioaat; O,O-diethyl-O-(4-nitrofenyl)fosforthioaat; O,O-diethyl-O-p-nitrofenyl-thiofosfaat.

### Toxische dosis

Parathion is extreem toxisch. Vanaf een dosis van 0,01 mg/kg bij kinderen en 0,05 mg/kg bij volwassenen kunnen toxische effecten worden verwacht.

Levensbedreigend kunnen zijn doseringen van < 5mg/kg resp. 0,1 mg/kg (kinderen). Voor volwassenen wordt ook vermeld als minimale letale dosis 10-20 mg.

### Kinetiek

#### Absorptie

Parathion wordt zeer snel geabsorbeerd na inhalatie (minuten) > orale inname (binnen 1 uur) > of penetratie door de huid (enkele uren).

#### Vd

Groot verdelingsvolume, tot 30 l/kg door grote lipofiliteit. Parathion accumuleert in het CZS en vetweefsel.

#### Eiwitbinding

De eiwitbinding is groot (>90%)

#### Eliminatie

Parathion wordt in de lever snel geoxideerd tot vele metabolieten. Hierbij wordt snel door cytochroom P450 het toxische paraoxon gevormd (met name CYP 3A4 en 2D6). Door hydrolyse ontstaan het inactieve p-nitrofenol en fosfor- en fosforigzuren. Zowel parathion als zijn metabolieten worden via de nier uitgescheiden. De toxiciteit van parathion is verhoogd als de



# Toxicologie behandelinformatie



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

activiteit van de CYP enzymen verhoogd is (inductie door o.a. ethanol, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne barbituraten, fenobarbital etc.)

## *Halfwaardetijd*

Niet bestudeerd bij mensen. Bij ratten werd 80% teruggevonden in de urine binnen 5 dagen na inname.

## Plasma/bloed concentraties:

Gegevens over toxische concentraties zijn niet bekend. Als afgeleide wordt de AChE activiteit gemeten. Deze kan zowel in plasma als in de erythrocyt gemeten worden; de meting in de erythrocyt is het meest betrouwbaar (zie bijzonderheden)

## Klinisch beeld

### 1. *Acute toxiciteit (Cholinerge crisis)*

Karakteristiek is het symptomencomplex aangeduid middels het acroniem "DUMBELS" = diarree, urinevloed, miosis, bronchospasmen, emesis, lacrimatie, salivatie.

#### **Muscarinerge effecten (parasymptisch)**

##### **Pulmonaal**

Drukkend gevoel op borst, piepende ademhaling door bronchospasmen, rhinitis, dyspneu toegenomen bronchussecretie hoest, longoedeem.

##### **Gastrointestinaal**

Misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, loze aandrang

##### **Zweet/speekselklieren/traanklieren:**

Toegenomen transpiratie, speeksel- en tranenvloed

##### **Cardiovasculair**

hypotensie, bradycardie, atriumfibrilleren, ventrikel tachycardie, AV-block

##### **Ogen**

miosis, wazig zien t.g.v. verstoorde werking corpus ciliare

##### **Urogenitaal**

toegenomen mictiefrequentie-incontinentie

#### **Nicotinerge effecten (sympatisch/somatisch)**

##### **Dwarsgestreepte spieren**

spiertrekkingen, fasciculaties, convulsies, kramp, algehele spierzwakte incl. paralyse ademhalingspijnen.

##### **Sympathische ganglia**

bleekheid, tachycardie (N.B.: bij ernstige intoxicaties staat bradycardie op de voorgrond), hyperglycemie, hypertensie.

#### **Centrale Effecten**

Agitatie, rusteloosheid, angst, psychose, delier, convulsie, depressie CZS, coma.

### 2. *Intermediair Syndroom (1-4 dagen)*

Treedt vnl. bij ernstige intoxicatie (7,7% in 272 patiënten). Na de eerste 48 tot 96 uur kan een zogenaamd intermediair syndroom optreden gekenmerkt door spier necrose ten gevolge van excessieve calcium influx in de spiercel (2,3). Kenmerken zijn: ademhalingsdepressie (stilstand); spierzwakte in gezicht, nek en benen, trage oogbewegingen, areflexie. Dit tweede stadium kan tot vier weken aanhouden.



## Toxicologie behandelinformatie



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

### 3. *Late toxiciteit (>8 dagen)*

Een derde fase gekenmerkt door atrofie van met name de distale spieren (benen), spasticiteit en ataxie treedt op in geval van delayed sensorimotor polyneuropathy (=OPIDN: organophosphate-induced delayed neuropathie tgv remming "neuropathy target esterases). OPIDN kan weken tot jaren blijven bestaan.  
In het geval van parathion intoxicatie kan soms een pijnloze acute pancreatitis ontstaan (4).

### 4. *Bijkomende toxiciteit*

Parathion komt voor opgelost in petroleum. Door braken kan aspiratie optreden met als gevolg ernstige chemische pneumonie.

#### **Differentiaaldiagnose**

Late toxiciteit: Guillain-Barré syndroom  
Nicotine vergiftiging  
Paddenstoelen (Clitocybe, Inocybe)  
Carbamaten  
Morfine (pinpoints)

#### **Bloedspiegelbepaling**

Parathion/-oxon in volbloed (2 ml)	GC-MS
p-Nitrofenol in urine (monster of "sparen)	kleurreactie, HPLC, GC
diverse metabolieten in urine	GC-(MS)
AChE bepaling (zie bijzonderheden)	diverse methoden; meteen heparinebloed
afnemen voor toediening obidoxim.	

#### **Overige diagnostiek**

- o Elektrolyten, glucose
- o Nierfunctie (creatinine, ureum)
- o Bloedgassen/pH
- o Leverenzymen, om toxiciteit obidoxim vast te stellen (uitgangswaarden), serumamylase (pancreatitis)
- o (continu) ECG
- o Röntgen longen (longoedeem)/buik (obstructie/perforatie)

#### **Therapie**

(dosering geneesmiddelen en antidota zie tabel 1 en figuur 1: "stroomschema parathionintoxicatie)

#### *Huidcontact:*

Verwijder besmette kleding en was de huid met veel water en zeep (draag handschoenen).

#### *Oogcontact:*

Oogwassing gedurende min. 15 min.

#### *Inname*

Meteen starten met behandeling; niet wachten op bevestiging middels AChE bepaling. De volgorde van handelen is afhankelijk van klinische status van de patiënt:



# Toxicologie behandelinformatie



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

8. Het vrijhouden van de luchtwegen is belangrijk; bij vermoeden van een ernstige intoxicatie in een vroeg stadium intuberen en beademen.
9. Maag spoelen (tot 1 uur na inname zinvol); niet laten braken i.v.m. mogelijkheid ademdepressie (N.B>: indien parathion opgelost is in petroleum is spoelen gecontraïndiceerd!)
10. Actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (herhaald toedienen i.v.m. enterohepatische kringloop)
11. Hemoperfusie over actieve kool is gerapporteerd, maar niet effectief gebleken.
12. Atropinesulfaat: m.n. op de muscarinerge effecten.  
Dosis: 0,015- 0,05 mg/kg i.v. en op geleide van hartfrequentie (90 - 100; cave: te sterke tachycardie voorkomen) en bronchussecretie evt. elke 10-15 min. herhalen. In latere fase kan continu infusie of intermitterende toediening van hoge doses (tot 300 mg/24 uur) nodig zijn.  
Algemeen: niet hoger doseren dan nodig is!  
Bij langdurig hoog gedoseerd atropiniseren, na 48 uur helft van de dosis atropine vervangen door methylatropine (minder centrale effecten)
13. Obidoxim (toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg) = reactivering cholinesterase.  
Tot ca 24 uur na intoxicatie is het zinvol nog te starten i.v.m. een mogelijke herverdeling van het parathion.

Continu toediening (bij voorkeur op geleide van reactiveerbaarheid erythrocyt AChE)  
Dosis: bolus 250 - 500 mg iv gevolgd door 0,5 - 2 mg/kg/uur als continu infuus zolang als erythrocyt AChE reactiveerbaar is (meestal 36-48 uur; gerapporteerd is tot 7 dagen).

14. Symptoombestrijding.
  - o Sedativa alleen geven als patiënt geïntubeerd is.
  - o Geen depolariserende spierrelaxantia, morfine, theofylline en fenothiazines gebruiken.
  - o Bij convulsies/ter preventie convulsies: diazepam.
  - o Eventueel maagzuur secretieremmer toevoegen.
15. Bij langdurige ernstige neurologische uitval eerst uitvoerig neurologisch onderzoek verrichten alvorens te besluiten tot abstinentie.

**Tabel 1: dosering geneesmiddelen en antidota**

geneesmiddel	leeftijd (jaren)	dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. na 6 uur 1 keer herhalen
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
atropinesulfaat		0,015-0,05 mg/kg elke 10-15 min.;	Op geleide hartfrequentie
		Gevolgd door continu infusie	



## Toxicologie behandelinformatie



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

obidoxim Toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg)		4-8 mg/kg i.v. gevolgd door continu infusie 0,5 - 2 mg/kg/uur	Bij hoge doseringen leverenzymen volgen en zodanig dosis verminderen. Meestal gedurende 36-48 uur.
Diazepam	> 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 20 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
	5 - 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 10 mg/dag)	
	< 5	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 5 mg/dag)	

### Farmacologie/bijwerkingen antidotum:

Obidoxim (toxogenin®) is in staat het gefosforileerde AChE te defosforileren = te reactiveren. Dit effect is in de tijd beperkt. Het "verouderen" van het enzym, door dealkylering van het fosforyladduct, zorgt ervoor dat de reactiviteitsgraad in de tijd (enkele dagen) afneemt.

### Kinetiek:

Vd: 0,17 - 0,80 l/kg  
Eiwitbinding: laag: < 1% aan serum albumine  
Eliminatie: Obidoxim wordt vnl via de nier uitgescheiden.  
Halfwaardetijd: 1,2-1,4 uur; verlengd bij nierfunctiestoornis

### Bijwerkingen:

Shock profylaxe beschikbaar houden i.v.m. mogelijke overgevoeligheidsreactie. Obidoxim kan leverbeschadiging induceren (meten leverenzymen) en leiden tot Qt-interval verlenging en ventriculaire aritmien.

### Bijzonderheden

Cholinesterase komt in twee soorten voor nl. plasma AChE of Pseudocholinesterase in plasma en "true" cholinesterase in neuronen, neuromusculaire juncties en erythrocyten. Erythrocyt AChE is in principe een betere indicator voor het biologisch effect; de onderdrukking begint soms later en kan veel langer aanhouden (maanden) dan bij pseudocholinesterase. Bij het vermoeden op een intoxicatie met parathion moet een cholinesterase spiegel bepaald worden die in geval van intoxicatie verlaagd zal zijn. Dit kan op twee manieren gebeuren. De meest gebruikte, eenvoudigste en meest sensitieve methode is bepaling van het plasma cholinesterase (normaal in plasma circa 3.500-12.000U/l; cave: normaalwaarden in eigen laboratorium verifiëren). Deze bepaling kan snel worden verricht en is een grove maat voor de ernst van de intoxicatie.

Globaal kan worden gesteld dat bij afname van het plasma cholinesterase tot 50% sprake is van een latente, milde intoxicatie; bij een afname tot 20-50% van een matige intoxicatie bij afname tot 10-20% van een ernstige intoxicatie; < 10% van een acuut levensbedreigende intoxicatie. Door de grote inter- en intraindividuele variatie kan er echter sprake zijn van een ernstige intoxicatie terwijl de plasma AChE vrijwel "normaal" is.

Snel herstel van het plasma AChE is een aanwijzing voor een intoxicatie met carbamaten (reversibele remming). Deze groep pesticiden veroorzaakt in tegenstelling tot de organofosfaten een reversibele remming van het AChE. Een nadeel van de plasma AChE bepaling is de grote interindividuele variabiliteit en lage specificiteit.



# Toxicologie behandelinformatie



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

Tegenwoordig wordt dan ook steeds vaker een cholinesterasespiegel in de erythrocyt bepaald, die een nauwkeuriger afspiegeling is van de acetylcholinesteraseactiviteit ter plaatse van de zenuwuiteinden (5). *Aan de hand van het erythrocyt AChE kan men ook de duur van behandeling met oximen (cholinesterase reactivators) titreren door de reactiveerbaarheid te bepalen. Tot nu toe kan deze bepaling echter nog niet in alle ziekenhuizen worden verricht.*

- Cholinesterase (plasma en erythrocyt) is in 3% van de bevolking sterk verlaagd tgv een genetisch defect.
- De volgende (genees)middelen verlagen de plasma cholinesterase activiteit: cocaïne, kooldisulfide, benzalkoniumzouten, organische kwikverbindingen en metoclopramide.
- De volgende pathologische aandoeningen verlagen de plasma cholinesterase activiteit: hepatitis, ondervoeding, alcoholisme, dermatomyositis, cirrhose
- De volgende pathologische aandoeningen verlagen de erythrocyt cholinesterase activiteit: hemolytische anemie.

## Auteurs

Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog,  
Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist,  
Dr A.N. Roos, internist-intensivist,  
Catharina Ziekenhuis Eindhoven

## Literatuur

- 1 Slapper D. Toxicity, Organophosphate and carbamate. eMedicine Journal 2003; february. <http://www.emedicine.com/emerg/topic346.htm>
- 2 Worek F, Mast U, Kiderlen D et al.: Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. Clinica Chimica Acta 199; 288:73-90.
- 3 Organophosphates. In: Toll LL & Hurlbut KM (Eds): POISINDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado.
- 4 Hansen ME, Wilson BW: Oxime reactivation of RBC acetylcholinesterases for biomonitoring. Arch. Envir. Contam. Toxicol. 199; 37:283-9.
- 5 Thiermann H, Szinicz L, Eyer F et al.: Modern Strategies in therapy of organophosphate poisoning. Toxicology letters 1999; 107: 233-9.
- 6 Worek F, Backer M, Thiermann H: Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. Human & Experimental Toxicology 1997; 16:466-72.
- 7 Bleecker de JL: The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. Clinical toxicology 1995;33:683-6.
- 8 Eaton DL: Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. NeuroToxicology 2000;21:101-12.

## Bijlagen

Geen bijlagen.

## Revisie

1<sup>e</sup> uitgave, 31 januari 2005

Figuur 1 op volgende pagina.



**Figuur 1: stroomschema parathionintoxicatie**

