



Paraquat en diquat

Algemeen

Paraquat en diquat worden toegepast als contactherbiciden. Het zijn quaternaire ammoniumverbindingen vallend onder de klasse van de bipyridyl herbiciden. Zowel in planten als in mens en dier worden radicalen gevormd die lipidenperoxidatie en verstoring van de celademhaling kunnen veroorzaken. Een (intentionele) orale intoxicatie met paraquat is vaak letaal. Diquat wordt in het algemeen als minder toxisch gekenmerkt dan paraquat. Bij diquat zou longtoxiciteit niet of nauwelijks een rol spelen.

In onderstaand gedeelte hebben de gegevens met name betrekking op paraquat. Gegevens over diquat zijn beperkt. Het klinisch beeld en de therapie komen echter in sterke mate overeen.

Paraquat ondergaat na absorptie in diverse cellen redox-reacties, waarbij er o.a. superoxide radicalen, een zeer reactieve vorm van zuurstof, worden gevormd. Bij deze redox-reacties wordt er nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat (NADPH) verbruikt, hetgeen een belangrijk anti-oxidant is. De oxidatieve stress door de vorming van vrije radicalen en de depletie van NADPH bewerkstelligt een snelle celdood (via lipide peroxidatie, mitochondriale dysfunctie, necrose en apoptose) en triggert een secundaire inflammatoire respons.¹⁰ Het toedienen van zuurstof kan de celschade vergroten. Een terughoudend beleid ten aanzien van zuurstoftoediening is daarom aangewezen.

Preparaten/synoniemen

Paraquat en diquat zijn in het algemeen apart geformuleerd. Beide stoffen kunnen echter ook in combinatie voorkomen. Paraquat is in de EU sinds 2007 verboden, maar is in diverse andere landen vrij verkrijgbaar. Ook diquat is in Nederland niet meer in de handel. Intoxicaties kunnen plaatsvinden met uit het buitenland meegenomen preparaten. De meeste paraquat-preparaten kenmerken zich door een doordringende geur ten gevolge van toegevoegde geurstoffen.

Paraquat (dichloride/diiodide/dimethylsulfaat): Aglukon onkruidverdelger, Agrichem paraquat, Gramonol, Gramoxone, ICI-Ivosta onkruidverdelger, Imex-paraquat 2, Luxan Paraquat-g/-vloeibaar, Prigluzone ZU, Weedol.

Producten kunnen 2,5% - 20% w/v paraquat bevatten. Producten verschillen ook in samenstelling wat betreft oplosmiddelen en andere toevoegingen. Aan producten met paraquat is vaak een braakmiddel, en meer recent ook een alginat en laxans, toegevoegd ten einde de absorptie in het maag-darmkanaal te verminderen.

Diquat (dibromide): Aquacide, Dextrone, Preeglone, Deiquat, Detrone, Reglone, Reglon, Reglox, Ortho-Diquat and Weedtrine-D

Toxische dosis (volwassenen, na ingestie)

Paraquat en diquat zijn niet toxisch bij contact met de intacte huid of bij inhalatie.

Paraquat: Ernstige toxiciteit en zelfs letaliteit treedt op bij inname van >5 ml 20% oplossing. Er wordt aangehouden dat >30 ml (1 à 2 mondvolle slokken) van een 20-24% oplossing meestal lethaal is.

Diquat: ingestie van 6 gram kan letaal zijn. Ingestie van > 12 gram is in het algemeen letaal.



Toxicologie behandelinformatie



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

Kinetiek (paraquat)

<i>Absorptie</i>	Snelle absorptie na ingestie, T _{max} 0,5-6 uur; F= 5-10%. Aanwezigheid van voedsel vermindert de mate en snelheid van absorptie. Absorptie is mogelijk via beschadigde, maar niet via intacte huid. Echter na langdurig contact kan de huid beschadigen en absorptie alsnog mogelijk zijn; toxische effecten na inhalatie zijn niet expliciet beschreven.
<i>Vd</i>	1 - 2 l/kg; accumulatie in longen en nieren (maximaal na 6 uur) door specifieke transporters die paraquat tegen een concentratiegradient in kunnen opnemen. Tevens accumulatie in spieren. De paraquat concentratie in de longen is 10-15 (tot 50) maal hoger dan in plasma en kan stijgen ondanks een dalende plasmaconcentratie. Paraquat gaat vrijwel niet door de bloed-hersenbarrière. Diquat: niet of nauwelijks accumulatie in de longen.
<i>Eiwitbinding</i>	Geen.
<i>Metabolisme</i>	Geen.
<i>Eliminatie</i>	Met name door de nieren; binnen 48 uur is het grootste gedeelte via de urine uitgescheiden; uitscheiding via de nier kan snel afnemen door de geïnduceerde nierbeschadiging; ongeveer 20-30% blijft in de weefsels en wordt verspreid over 2-3 weken uitgescheiden. Het niet geabsorbeerde deel wordt via de feces uitgescheiden.
<i>Halfwaardetijd</i>	In de eerste fase (distributie) circa 5 uur; in de tweede fase (eliminatie) circa 84 uur (als gevolg van verminderde nierfunctie en de hoeveelheid langzaam vrijkomend paraquat uit de weefsels).

Klinisch beeld

Na ingestie

Aanvankelijk hebben patiënten na ingestie of na langdurige blootstelling aan de huid meestal niet veel symptomen. Bij grotere hoeveelheden is een direct effect braken, en na enkele uren ook mond- en keelulceraties, abdominale pijn en diarree. Bij diquat kunnen maagdarmlachten en diarree voorkomen. Bij ingestie van een lage dosis paraquat of diquat kan herstel optreden, maar veelal ontwikkelt zich blijvende schade aan met name de longen en nieren.

Bij ingestie van grotere hoeveelheden paraquat ontwikkelt zich, naast de maagdarmtoxiciteit, binnen 1-4 dagen cardiogene shock (tachycardie, hypotensie) en multi-orgaan falen (o.a. longen, hart, nier, en lever), meestal leidend tot de dood. Het nierfalen is een gevolg van directe tubulaire toxiciteit van paraquat als ook door hemodynamische veranderingen. Ook kan dyspnoe en longoedeem optreden (ARDS beeld).

Bij patiënten met een ernstige intoxicatie die de eerste fase overleven kan in een tweede fase (1-3 weken na ingestie) pulmonaal falen ontstaan door longfibrose, hetgeen alsnog tot de dood kan leiden.

Bij ernstige intoxicaties met diquat treedt geen longfibrose op, maar ontstaat multi-orgaan falen (longoedeem, lever- en nierfalen).



Toxicologie behandelinformatie



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

Een aantal factoren is prognostisch voor een slechte uitkomst van een systemische intoxicatie met paraquat:¹¹

- Hoge serum spiegel in relatie tot tijdstip van inname (zie kopje hieronder);
- Voorgeschiedenis van nierfunctiestoornissen, leeftijd > 50 jaar;
- het optreden van gegeneraliseerde 'brandende huid' sensaties die binnen 1-2 dagen kunnen optreden;
- Ademhalingsproblemen.

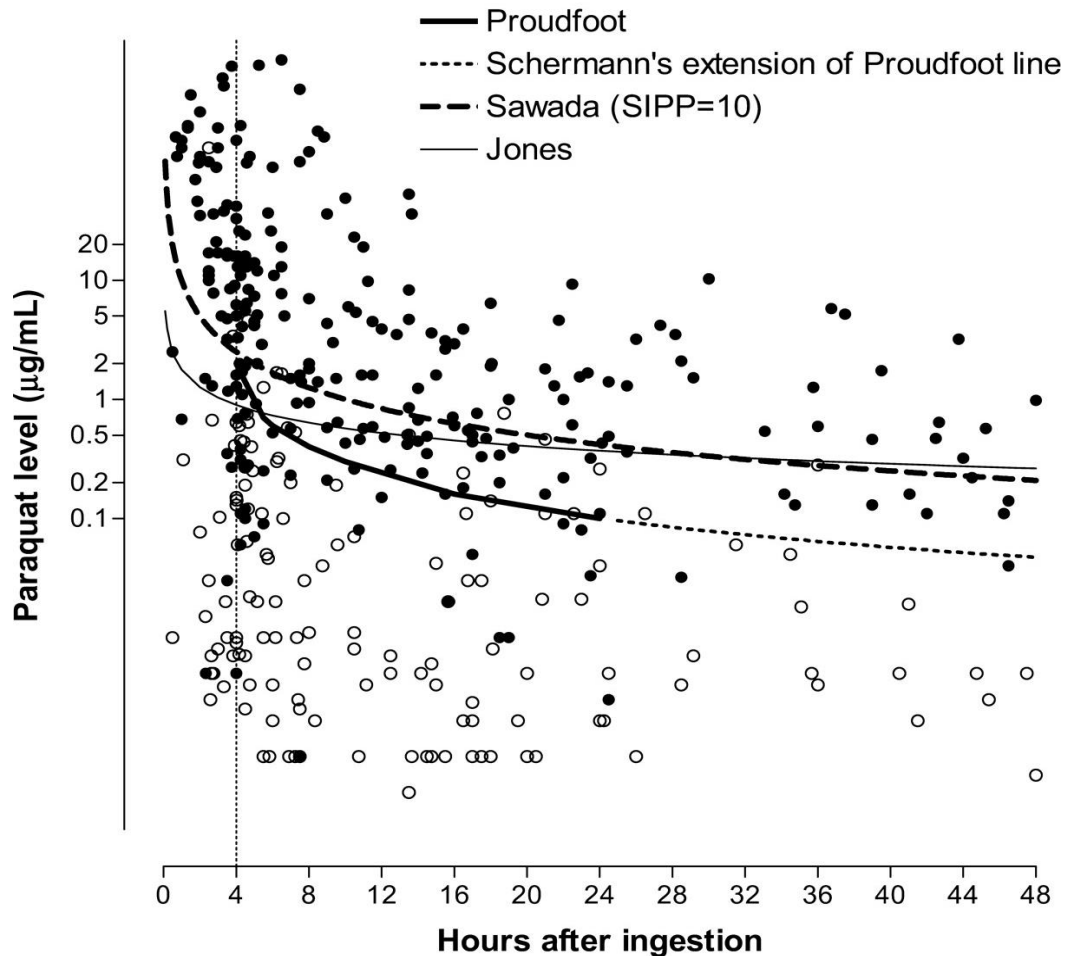
Lokale effecten

Huid: geconcentreerde oplossingen kunnen ontsteking van de huid veroorzaken en blaarvorming. Hoewel paraquat en diquat een intacte huid niet passeren, kunnen ze de huid zo ernstig beschadigen dat alsnog absorptie ontstaat. Nagels kunnen scheuren en/of uiteenvallen.
Oog: spatten van paraquatpreparaten in het oog kunnen na circa 12-24 uur leiden tot conjunctivitis, cornea-oedeem en soms blijvende corneabeschadiging. Vermoedelijk worden deze verschijnselen mede veroorzaakt door de in deze oplossingen aanwezige surfactanten.

Urine-/serum-/plasmaspiegel bepaling

Diquat en paraquat kunnen **kwalitatief** in urine en serum worden aangetoond met behulp van een alkalische oplossing van natriumdithioniet. Een blauwe kleur geeft aan dat er paraquat aanwezig is in hoge concentraties (> 1mg/l). Een lichtgroene kleur suggereert diquat.

Kwantitatieve analyse van diquat en paraquat serum-/plasmaspiegels kan met behulp van GC, HPLC of UV bij twee golflengten met tweede afgeleide (zie ook Clarke's Analysis of Drugs and Poisons). Een paraquat bepaling is operationeel in o.a. het UMCG en bij Apotheek Haagse Ziekenhuizen. Voor paraquat kan aan de hand van plasmaspiegels een voorspelling worden gedaan van de kans op overlijden. Er zijn hiervoor diverse nomogrammen beschikbaar. Figuur 1 geeft drie nomogrammen weer die veel worden gebruikt.¹³ Bij elk van de nomogrammen geldt dat een fatale uitkomst waarschijnlijk is indien de plasmaconcentratie op betreffende tijd na ingestie boven de lijn ligt. Over het algemeen worden plasmaconcentraties van 0,6mg/l (6 uur na inname) en 0,1mg/l (24 uur na inname) geassocieerd met een acute ernstige intoxicatie.³



Figuur 1. Plasma serum concentratie versus tijd na inname. Nomogrammen van Proudfoot met een verlenging door Scherrmann, SIPP=10 van Sawada, en Jones. Bij een plasmaconcentratie boven de nomogram is de kans op fatale afloop waarschijnlijk.¹³ De bullets zijn aanvullende data van Senarathna et al, waarbij een dichte bullet een dodelijk afloop weergeeft en een open bullet een overlevende.

Overige diagnostiek

Inspecteer bij orale inname de mond en pharynx op necrose, ontstekingen of ulceraties. Inspecteer de longen en abdomen op afwijkingen. Monitor de bloeddruk, puls en O₂-saturaties. Bepaal, arterieel bloedgas, serum creatinine, leverfunctie parameters, , electrolyten, creatinine kinase (CK),. Maak een uitgas X-thorax.^{10,11}

Therapie

Lokale therapie



Toxicologie behandelinformatie



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

Na huidcontact: verwijder direct kleding en reinig de huid met water en zeep gedurende 15 minuten.¹¹

Na oogcontact: verwijder eventuele contactlenzen, spoelen met water of NaCl 0,9% gedurende 30 minuten en consult oogarts.¹¹

Bij normale beschermingsmaatregelen (bv handschoenen) is er geen risico op een secundaire intoxicatie voor de behandelaars.

Algemeen bij orale expositie

De behandeling is voornamelijk symptomatisch. In principe wordt ontraden om zuurstof toe te dienen, dit kan de pulmonale toxiciteit van paraquat vergroten.^{1,3} Indien beademing is aangewezen ter behandeling van de hypoxemie, dient een gasmengsel met verlaagde zuurstofconcentratie (10-12%) te worden gebruikt.¹ Er wordt een arteriële PO₂ van 50-70 mmHg (= 6,7 - 9,3 kPa) nagestreefd met de laagst mogelijke concentratie zuurstof. Bij diquat-intoxicaties vormt extra zuurstof geen risico.

Plaats uit voorzorg zo snel mogelijk een neus-maagsonde, omdat dit in een later stadium kan worden bemoeilijkt door slikproblemen.¹⁰ Als uit de anamnese een intoxicatie met paraquat of diquat aannemelijk is, moet niet worden gewacht met absorptieverminderde maatregelen en eventueel eliminatieversnelling tot bevestiging volgt uit urine of bloed.¹¹

Start met een (intraveneuze) protonpompremmer bij ulcera in mond, pharynx of oesophagus.

Absorptievermindering

Probeer braken te voorkomen in verband met de etsende werking van paraquat. Indien de situatie dit toelaat: zo snel mogelijk toedienen van een eenmalige gift actieve kool (volwassenen 50 gram) in combinatie met een laxans, eventueel al vóór opname in het ziekenhuis tot maximaal 2 uur na ingestie.¹¹

Maagspoelen wordt in zijn algemeenheid afgeraden in verband met de etsende eigenschappen.^{10,11} Bij patiënten die zich snel na ingestie melden, en waarbij er direct een neus-maagsonde wordt geplaatst, kan worden overwogen om de maaginhoud op te zuigen alvorens de actieve kool wordt toegediend.¹¹

Eliminatieversnelling

Door de snelle accumulatie in het long- en nierweefsel zijn technieken om de eliminatie te versnellen, met name hemoperfusie, in theorie alleen zinvol als deze binnen 4 uur na ingestie worden gestart. Er is weliswaar bewijs dat toepassing van hemoperfusie gedurende 4 uur de eliminatie van paraquat uit het bloed bevordert, maar het is niet bewezen dat dit een reductie geeft in mortaliteit.^{5,15} Gelet op de hoge mortaliteit in centra die wel regelmatig hemoperfusie toepassen en het feit dat hemoperfusie zelf ook complicaties kan geven, zoals trombocytopenie⁵, wordt een terughoudend beleid ten aanzien van het toepassen van hemoperfusie geadviseerd.

Hemodialyse of CVVH kan wel zinvol zijn als nierfunctievervangende behandeling, mits deze snel na inname wordt gestart.¹¹

Geforceerde diurese is obsoleet.

Palliatieve zorg



Toxicologie behandelinformatie



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

Gezien het klinisch beloop en de afwezigheid van een effectieve behandeling lijkt het aangewezen om palliatieve zorg te bieden bij een bewezen intoxicatie met serum spiegels (ruim) boven de behandelnomogram, en met ingestie meer dan 4 uur geleden.^{10,11}

Therapie waarvan de bijdrage aan de overleving niet is bewezen

In de literatuur worden diverse behandelingen met anti-inflammatoire middelen en anti-oxidantia beschreven. Het effect daarvan is zeer twijfelachtig: in diverse onderzoeken zijn dusdanige confounding variabelen dat de resultaten niet goed te interpreteren zijn. Ondanks deze agressieve therapieën is de mortaliteit bij een ernstige intoxicatie zeer hoog:

- Immunosuppressiva en ontstekingsremmers (bv Cyclofosfamide¹², methylprednisolon¹², dexamethason¹²)¹⁴
- Anti-oxidantia en radicaalvangers (bv. N-acetylcysteïne, vitamine E, vitamine C, salicylzuur, deferoxamine, mannitol, glutathion)

Literatuur

1. NVIC monografie Paraquat . Versie 11-06-2010 Geraadpleegd 24-01-2019.
2. Meulenbelt J, de Vries I, Joore H. Behandeling van acute vergiftigingen. Houten, Nederland: Bohn Stafleu Van Loghum, 1996: 365-368.
3. Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Baltimore, Maryland, USA: Williams & Wilkins, 1997: 1631-1638.
4. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Eds: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF. Philadelphia, PA, USA; WB Saunders Company, 1998; 3^e ed.:1396-1403.
5. POISINDEX® Managements. MICROMEDEX, Inc. Greenwood Village, Colorado (geraadpleegd 23-8-2013, laatste herziening 30-11-2012).
6. Diquat. Toll LL & Hurlbut KM (Eds): POISINDEX® System. MICROMEDEX, Inc. Greenwood Village, Colorado (2008).
7. Chen GH, Lin JL, Huang YK. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. Crit Care Med 2002; 30: 2584-87.
8. Sato S: Human paraquat toxicology: Prognostic factors, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, pp 267-274.
9. Lin J, Lin-Tan D, Chen K, et al: Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit Care Med 2006; 34(2):368-373.
10. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol (2011); 72(5):745-57.
11. Up to date: paraquat poisoning. www.uptodate.com, topic 337, versie 22.0, 16 juli 2018, geraadpleegd 25-07-2019..
12. Gawarammane I, Buckley NA, Mohammed F, et al. Randomised controlled trial of high-dose immunosuppression in paraquat poisoning. Clin Toxicol 2012; 50: 278 (abstract).



Toxicologie behandelinformatie



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

13. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, Buckley NA. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM* 2009;102:251-259
14. Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning - a randomized controlled trial. *Clin Toxicol* 2018; 56: 633-639
15. Lin G, Long J, Luo Y et al. Continuous venovenous hemofiltration in the management of paraquat poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trial. *Medicine* 2017 May; 96(20): e6875

Auteurs:

Initiele versie 03-05-2009: M. Malingré, F.F.T. Ververs, I. de Vries

Algehele revisie 23-8-2013: dr. M.E.L. Arbouw, ziekenhuisapotheker, Prof. dr. J. Meulenbelt, internist-intensivist-toxicoloog

Revisie 25-07-2019: drs B.N. Storm, apotheker, klinisch farmacoloog i.o.