



# Toxicologie behandelinformatie



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

## Organofosfaten en carbamaten

### Algemeen

Organofosfaten en carbamaten hebben verschillende toepassingen maar worden vooral gebruikt als pesticide. Hoewel ze van structuur verschillen, veroorzaken ze beiden een sterke remming van het acetylcholinesterase (AChE) door fosfylering en complexvorming. Hierdoor is AChE niet in staat om acetylcholine te hydrolyseren en ontstaat een cholinerg syndroom door accumulatie van acetylcholine in de neuromusculaire synapspleten, in de cholinerge neuro-effector juncties (muscarinerge effecten) en in de autonome ganglia (nicotinerge effecten). Na de initiële complexvorming kunnen er twee post inhibitie reacties plaatsvinden, spontane reactivatie en dealkylering. Door de dealkylering wordt de binding en dus de remming irreversibel (dit laatste proces wordt ook wel "aging" genoemd).<sup>1</sup> De snelheid van herstel wordt in dit geval bepaald door de aanmaaksnelheid van nieuw AChE. Carbamaten binden, in tegenstelling tot organofosfaten, niet irreversibel en zijn hierdoor over het algemeen minder toxisch.<sup>2</sup>

Wereldwijd is het de meest voorkomende intoxicatie met naar schatting 3 miljoen blootstellingen en 300.0000 doden ieder jaar, met name in ontwikkelingslanden door het ontbreken van adequate zorg.<sup>3</sup>

Het aantal blootstellingen per jaar van organofosfaten en carbamaten gemeld bij het NVIC in de afgelopen 5 jaar zijn gemiddeld 41 respectievelijk 7 per jaar (bron NVIC).

### Preparaten

Organofosfaten die nog geregistreerd zijn in Nederland/Europa:

Geneesmiddel: malathion (bij hoofd en schaamluis), pesticiden: dimetooat (oa Danadim Progress), ethoprofos, chlorpyrifos, (parathion is niet meer in Europa geregistreerd).

Zenuwgassen: sarin, tabun, soman, VX, novitsjok.

Carbamaten, allen pesticiden: Methiocarb (Mesurol), methomyl (Lannate), aldicarb

Wereldwijd komen (auto)intoxicaties het meeste voor bij: aldicarb, chlorpyrifos, diazinon, fenthion, malathion, methomyl, en parathion.

Op de site van het ctgb, College voor de toelating van gewasbeschermingsmiddelen en biociden kan uitgaande van de merknaam de generieke naam worden opgezocht.

<https://toelatingen.ctgb.nl/> In de EU Pesticides database kan op generieke naam worden gezocht: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/>.

### Toxische dosis

Grote variabiliteit, ook afhankelijk van duur en wijze van blootstelling.

### Kinetiek/dynamiek

Een aantal farmacokinetische eigenschappen zijn belangrijk in verband met het begin en de duur van de toxiciteit. De route van blootstelling (via de huid, ingestie of inhalatie), de lipofiliciteit, het distributievolume, eliminatiesnelheid en of het product nog moet worden omgezet in een "werkzame" component. De werking is tevens afhankelijk van de potentie, de snelheid waarmee de AChE wordt gehinibeerd en de snelheid van "aging".<sup>4</sup>



# Toxicologie behandelinformatie



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

---

## *Absorptie*

Organofosfaten en carbamaten worden via alle routes geabsorbeerd. Ze worden over het algemeen zeer snel geabsorbeerd na inhalatie (minuten) > orale inname (binnen 1 -3 uur) > of via penetratie door de huid (enkele uren-12 uur).

## *Verdeling*

Organofosfaten zijn lipofiele verbindingen welke kunnen accumuleren in het CZS en vetweefsel.

## *Eiwitbinding*

De eiwitbinding is groot (>90%)

## *Eliminatie*

Verschillend

## *Halfwaardetijd*

Niet bestudeerd bij mensen. Lipofiele verbindingen laten een vertraagde start van de symptomen en een langdurige toxiciteit zien. Carbamaten kunnen spontaan binnen 48 uur hydrolyseren vanuit het gevormde AChE-complex waardoor de toxiciteit in vergelijking met de organofosfaten korter is.

## *Plasma/bloed concentraties*

Gegevens over toxische concentraties zijn niet bekend. Als afgeleide wordt de AChE activiteit in de erythrocyt gemeten. In veel gevallen zal deze bepaling niet voorhanden zijn maar wel de AChE bepaling in plasma. Deze bepaling in plasma van (pseudo-) cholinesterase activiteit is vaker voor handen maar correleert niet goed met de ernst van de intoxicatie en kan niet als monitoring voor de (obidoxim) therapie worden gebruikt (zie bijzonderheden).<sup>4-5</sup>

## **Klinisch beeld**

### 1. Acute toxiciteit (Cholinerge crisis)

De diagnose wordt gesteld op basis van de kliniek. Bij afwezigheid van bewezen ingestie of blootstelling is een cholinerge crisis bestaande uit muscarine, nicotine en centrale effecten, een sterke indicatie. Bij twijfel kan een proefdosis atropine worden gegeven; 1 mg bij volwassenen en 0,01-0,02 mg/kg bij kinderen. Tevens kan, indien mogelijk, de AChE bepaling worden ingezet (zie bijzonderheden).

Muscarine effecten kunnen middels twee acroniemen worden onthouden:

**DUMBELS** = Defacatie, Urinevloed, Miosis, Bronchorrhoea/Bronchospasmen/Bradycardie, Emesis, Lacrimatie, Salivatie

**SLUDGE/BBB** = Salivatie, Lacrimatie, Urinevloed, Defacatie, Gastrointestinale Emesis/ Bronchorrhoea, Bronchospasmen, Bradycardie.

Let op, de effecten op het centrale zenuwstelsel en de nicotine effecten, zijn niet opgenomen in deze acroniemen.



# Toxicologie behandelinformatie



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

Muscarinerge effecten (parasymptatisch): **DUMBELS, SLUDGE/BBB**

## **Pulmonaal**

Bronchussecretie, hoest, drukkend gevoel op borst, piepende ademhaling door bronchospasmen, rhinitis, dyspneu, longoedeem.

## **Gastrointestinaal**

Misselijkheid, braken, buikkrampen, diarree, loze aandrang

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

Transpiratie, speeksel- en tranenvloed

## **Cardiovasculair**

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

## **Ogen**

Miosis, onvermogen tot accommoderen

## **Urogenitaal**

Toegenomen mictiefrequentie-incontinentie

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

### **Dwarsgestreepte spieren**

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

### **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. Intermediate syndroom (1-4 dagen)

Het intermediate syndroom kan bij 10-40% van de patiënten optreden na 48 tot 96 uur. Het karakteristieke kenmerk is de spierzwakte van de nek maar ook spierzwakte in gezicht en in de benen, ademhalingsdepressie (stilstand) en areflexie kunnen optreden. Risicofactoren voor het optreden van het intermediate syndroom zijn de blootstelling aan een lipofiel organofosfaat en kan gerelateerd zijn aan een inadequate dosering oxim (obidoxim).<sup>6-7</sup> Met adequate supportieve care kan de patiënt binnen 2-3 weken restloos herstellen van de neurologische disfunctie.<sup>8</sup>

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

Organofosfaat geïnduceerde late neurotoxiciteit, OPDIN (OrganoPhosphate inDuced Delayed Neuropathy) kan optreden bij een klein aantal organofosfaten zoals chlorpyrifos en malathion. Bij carbamaten ontstaat OPDIN zelden. Patiënten hebben initieel pijnlijke paresthesien van de lagere extremiteiten gevolgd door symmetrische polyneuropathie en atrofie van met name de distale spieren (benen), spasticiteit en ataxie. OPDIN ontstaat na 1 tot 3 weken en kan weken tot jaren blijven bestaan, in patiënten met spasticiteit van de benen kan de schade permanent zijn.

Het risico op late neurotoxiciteit is onafhankelijk van de ernst van de intoxicatie maar wel afhankelijk van het soort organofosfaat, parathion is bijvoorbeeld erg toxisch maar is niet geassocieerd met OPDIN. Waarschijnlijk is de remming van neuropathy target esterasen in de



# Toxicologie behandelinformatie



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

hersenen, perifere zenuwen en lymfocyten voor deze toxiciteit verantwoordelijk (zie bijzonderheden).

#### 4. Bijkomende toxiciteit

Organofosfaten en carbamaten zijn vaak opgelost in organische oplosmiddelen zoals petroleum. Door braken kan aspiratie van het oplosmiddel optreden met als gevolg ernstige chemische pneumonie.

Acute nierfunctiestoornis en het optreden van pancreatitis zijn tevens beschreven.

#### Differentiaaldiagnose

Late toxiciteit: Guillain-Barré syndroom

Nicotine vergiftiging

Paddenstoelen (Clitocybe, Inocybe)

#### Bloedspiegelbepaling

AChE bepaling liefst in erythrocyten (zie bijzonderheden), diverse methoden.

#### Overige diagnostiek

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

#### Therapie

dosering geneesmiddelen en antidota zie tabel 1 en figuur 1: “stroomschema organofosfaat/carbamaat intoxicatie”

#### 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:

1. Het vrijhouden van de luchtwegen is belangrijk; bij vermoeden van een ernstige intoxicatie in een vroeg stadium intuberen en beademen met 100% zuurstof.
2. Maag spoelen bij beschermde luchtweg (tot 1 uur na inname zinvol); niet laten braken i.v.m. mogelijkheid ademdepressie (N.B.: indien agens was opgelost in petroleum is spoelen gecontra-indiceerd!)
3. Actieve kool en laxeren met natriumsulfaat kan nuttig zijn maar niet >4 uur na ingestie.<sup>9</sup>



## Toxicologie behandelinformatie



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

4. Atropinesulfaat: m.n. op de muscarinerge effecten. Snelle atropinisatie, binnen een uur, is bij ernstige intoxicatie noodzakelijk.<sup>4,10,11</sup> Dosering: 2 tot 5 mg i.v. bij volwassenen en 0,05 mg/kg voor kinderen indien geen effect, dan moet de dosering iedere 3 tot 5 minuten worden verdubbeld totdat de pulmonaire muscarine effecten verminderen. Controleer de hartfrequentie (90 - 100; cave: te sterke tachycardie voorkomen). 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!
5. Obidoxim (toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg) voor reactivering van cholinesterase. In principe alleen geven bij een organofosfaat intoxicatie maar indien nog niet bekend is of het een organofosfaat of carbamaat intoxicatie is, niet wachten met geven tot hier duidelijkheid over is en starten met obidoxim behandeling.<sup>4,11-13</sup>  
Tot ca 24 uur na intoxicatie is het zinvol nog te starten i.v.m. een herverdeling van het organofosfaat.

Dosis: bolus 250-500mg 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).

6. Symptoombestrijding.
  - Sedativa alleen geven na intubatie.
  - Geen depolariserende spierrelaxantia of nicotineagonisten (suxamethonium) toepassen aangezien een korte spiercontractie kan plaatsvinden voordat paralyse optreedt. Daarbij wordt suxamethonium afgebroken door acetylcholinesteraseremmers (cabamaten/organofosfaten). Niet-depolariserende spierrelaxantia kunnen wel worden gebruikt bij intubatie, soms is een hogere dosering nodig dan gebruikelijk..
  - Bij convulsies/ter preventie convulsies: diazepam.
  - Eventueel maagzuur secretieremmer toevoegen.
  - Ipratropium per inhalatie kan (additief) worden overwogen<sup>4</sup>
  - Indien noodzakelijk kan ipv atropine glycopyrrolate worden gegeven<sup>4</sup>
7. Nagaan welk organofosfaat/carbamaat is betrokken ivm behandelplan.



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	Volwassenen	2 tot 5 mg i.v. voor volwassenen verdubbelen iedere 3-5 minuten totdat de pulmonale muscarine effecten zijn gecoupeerd. (ook wel: 0,015-0,05 mg/kg elke 10-15 min.; gevolgd door continue infusie).	Op geleide van de bronchosecretie/bronchoconstrictie/tachycardie
	Kinderen (>1 maand)	0,05 mg/kg i.v. (max 2mg) per keer	
Obidoxim Toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg	Volwassenen	Oplaaddosis: 250-500mg i.v. gevolgd door continue infusie 0,5 - 2 mg/kg/uur (of 250mg gevolgd door 750mg per 24 uur)	Totale dagdosis (volw.) 1000-2000 mg. Dosering verhogen of verlagen op basis van de AChE in erythrocyten/ leverfunctiewaarden Meestal gedurende 36-48 uur tot 7 dagen
	Kinderen (>1 maand)	4-8 mg/kg in 5-10min i.v. eventueel na 1-2 uur herhalen (of 4-8 mg/kg gevolgd door 10 mg/kg)	
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 défosforileren = 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%

Eliminatie: Obidoxim wordt vnl via de nier uitgescheiden.

Halfwaardetijd: 1,2–1,4 uur; verlengd bij verminderde nierfunctie



# Toxicologie behandelinformatie



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

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

## Bijzonderheden

Cholinesterase komt in twee soorten voor, plasma AChE of pseudocholinesterase 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 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.

Aan de hand van het erythrocyt AChE kan men ook de duur van behandeling met oximen (cholinesterase reactivators) titreren door de reactiveerbaarheid te bepalen. De bepaling kan niet 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

I.M.Rigter, Ziekenhuisapotheker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

## Literatuur

- 1 Worek F, Wille T, Koller M, Thiermann H: Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. Arch. Toxicol. 2016; 90(9):2131-45. PMID:27349770 doi: 10.1007/s00204-016-1772-1
- 2 Rotenberg M, Shefi M, Dany S, et al.: Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. Clin. Chim. Acta 1995; 234:11-21. PMID:7758210
- 3 Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. BMJ 2004;328:42-44 PMID:14703547 doi:10.1136/bmj.328.7430.42



- 4 King AM, Aaron CK: Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg.Med.Clin.N.Am.* 2015 (33)133-151. doi:10.1016/j.emc.2014.09.010
- 5 Worek F, Mast U, Kiderlen D et al.: Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clinica Chimica Acta* 1999; 288:73-90. PMID:10529460 doi: 10.1016/S0009-8981(99)00144-8
- 6 Senanayake N, Karalliedde L: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med.*1987;316(13):761-763.PMID 3029588 doi:10.1056/NEJM198703263161301
- 7 Indira M, Andrews MA, Rakesh TP: Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin Toxicol (Phila).*2013;51(9):838-845 PMID 24047461 doi:10.3109/15563650.2013.837915
- 8 Karalliedde L, Baker D, Marrs TC: Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol.Rev.*2006;25(1):1-14. PMID:16856766
- 9 Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al.: Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9612):579-587 PMID: 18280328 doi: 10.1016/S0140-6736(08)60270-6
- 10 Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS: Comparison of current recommended regimens of atropinisation in organophosphate poisoning. *J.Med.Toxicol.* 2014;10:143-147 doi:10.1007/s13181-013-0324-9
- 11 Roberts DM, Aaron CK :Managing acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* 2007 Mar 24;334(7594):629-34 PMID:17379909 doi:10.1136/bmj.39134.566979.BE
- 12 Eddleston M, Chowdhury FR: Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Mar;81(3):462-70. PMID:26366467 doi: 10.1111/bcp.12784
- 13 Buckley NA, Eddleston M, Li Y et al.: Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD005085. PMID: 21328273 doi: 10.1002/14651858.CD005085.pub2





Figuur 1: stroomschema Organofosfaat/carbamaat intoxicatie

