

Parathion

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Muscarinerge effecten (parasymptisch).....	4
Pulmonaal	4
Gastrointestinaal	4
Zweet/speekselklieren/traanklieren.....	4
Cardiovasculair	4
Ogen	4
Urogenitaal.....	4
Dwarsgestreepte spieren	4
Sympathische ganglia	4
Differentiaal diagnose	5
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	5
Overige diagnostiek	6
Therapie.....	6
Auteurs	8
Literatuur.....	8
Bijlagen	9
Revisie	9

Algemeen

Parathion is een organische fosforverbinding welke toegepast wordt als pesticide. Het gebruik van deze middelen is de laatste 10 tot 20 jaar afgenomen. Toxiciteit is meestal het gevolg van blootstelling aan landbouwpesticiden. Dit kan ook optreden door het consumeren van besmet fruit, meel of bakolie, en het dragen van gecontamineerde kleding (1,2). De meeste organofosfaatinsecticiden worden goed geabsorbeerd via slijmvliezen, conjunctiva, het maagdarmkanaal en de longen. Parathion passeert de bloed-hersenbarriere.

Parathion remt de functie van acetylcholinesterase (AChE) door irreversibele complexvorming. Remming van AChE veroorzaakt een toename van acetylcholine (ACh) in de neuromusculaire synapsspleet (perifeer en centraal). Een overmaat van ACh veroorzaakt muscarinerge en nicotinerge effecten, wat leidt tot cholinergisch toxidroom.

Ongeveer 12-48 uur na initiële complexvorming tussen parathion en AChE verandert de conformatie van het complex waardoor de binding irreversibel wordt. Hierdoor ontstaat een “aged organophosphate complex”, wat ook wordt gezien bij vergiftigingen met andere organofosfaten (sarin, malathion, sarin enz.).

Incidentiecijfers van intoxicaties zijn voor de Nederlandse situatie niet bekend. Parathion en andere organofosfaten zijn de oorzaak van honderdduizenden vergiftigingen per jaar wereldwijd, vooral bij suïcide (3). Het gebruik van parathion is in de hele Europese Unie (EU) verboden, vanwege het risico op vergiftigingen. Het is echter bekend dat dit bestrijdingsmiddel wordt gebruikt op fruit dat van buiten de EU geïmporteerd wordt, zoals bijvoorbeeld op mango's uit Zuid-Amerika.

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 ; fosfortho-*o*zuur O,O-diethyl O-(4-nitrofenyl) ester ; diethyl-p-nitrofenyl-monothiofosfaat ; O,O-diethyl-O-p-nitrofenyl fosfortho-*o*aat ; O,O-diethyl-O-(4-nitrofenyl)fosfortho-*o*aat ; 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 meer dan 5mg/kg resp. 0,1 mg/kg (kinderen). Voor volwassenen wordt ook vermeld als minimale letale dosis 10-20 mg.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

Absorptie

Parathion kan worden geabsorbeerd na inhalatie (binnen minuten), orale inname (binnen 1 uur), of penetratie door de huid (enkele uren).

V_d

Groot verdelingsvolume, tot 30 L/kg door grote lipofiliteit. Parathion accumuleert in het centrale zenuwstelsel en vetweefsel.

Eiwitbinding

De eiwitbinding is groot (>90%).

Halfwaardetijd

De serum halfwaardetijd van organofosfaten varieert van enkele minuten tot uren. Echter kan verlengde absorptie (bijvoorbeeld tijdens dermale blootstelling) of redistributie uit vetweefsel resulteren in het langdurig (tot 48 dagen) aantoonbaar zijn van organofosfaten in de circulatie.

Halfwaardetijd van parathion is niet bestudeerd in mensen. Een halfwaardetijd van 5 uur werd gevonden na intraveneuze toediening aan konijnen en een halfwaardetijd van 1,08 uur na orale toediening aan honden. Bij ratten werd 80% teruggevonden in de urine binnen 5 dagen na inname.

Eliminatie

Parathion wordt in de lever snel geoxideerd tot vele metabolieten. Hierbij wordt snel door cytochroom (CYP) P450 het toxische paraoxon gevormd (met name door CYP3A4 en CYP2D6). Door hydrolyse ontstaan het inactieve p-nitrofenol en fosfor- en fosforigzuren. Zowel parathion als zijn metabolieten worden via de nier uitgescheiden. De metaboliet p-nitrofenol kan, evenals parathion, in klinische situaties in de urine aangetoond worden. De eliminatie is uiteindelijk volledig. Er zijn aanwijzingen dat een klein deel onveranderd parathion via de huid wordt uitgescheiden.

De toxiciteit van parathion is verhoogd als de activiteit van de CYP enzymen verhoogd is (inductie door o.a. ethanol, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, barbituraten, fenobarbital enz.). Er is onderzoek gedaan naar remmers van de CYP-bioactivatie van organofosfaten als methode om toenemende parathiontoxiciteit te voorkomen. Toediening van menadion (aan ratten) verminderde het metabolisme van parathion, en ook de door parathion veroorzaakte remming van de AChE in de hersenen (4).

Klinisch beeld

Acute toxiciteit van organofosfaten vertoont verschijnselen van cholinerge overmaat. De primaire toxische effecten betreffen het autonome zenuwstelsel, de neuromusculaire synapsspleet en het centrale zenuwstelsel (CZS).

Acute toxiciteit (cholinerge crisis)

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

Deze afkorting houdt echter geen rekening met de CZS en nicotinerge effecten, waaronder fasciculaties, spierzwakte en verlamming. Nicotine- en muscarine-receptoren in de hersenen kunnen bijdragen tot centrale ademhalingsdepressie, lethargie, epileptische aanvallen (insulten) en coma.

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, speekselvloed en lacrimatie

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 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 van het CZS, coma

Intermediair syndroom (1-4 dagen)

Mogelijk is redistributie van (lipofiele) parathion uit vetweefsel verantwoordelijk voor het ontstaan van dit syndroom. Het intermediair syndroom wordt gekenmerkt door het opnieuw optreden van effecten na een periode waarin de klachten verminderen of verdwijnen. Dit syndroom treedt meestal 1-4 dagen na het schijnbare herstel van de initiële symptomen op. Effecten zijn onder andere spierzwakte en hyporeflexie. Een van de eerste tekenen is het onvermogen van de patiënt het hoofd op te tillen. Parese is het meest kenmerkende symptoom en parese van de ademhalingsspieren het meest bedreigend. Met adequate ondersteunende therapie herstellen patiënten vaak spontaan binnen 1-2 weken.

Late toxiciteit (>8 dagen)

Een veel voorkomend laat effect bij intoxicaties met organofosfaten is organofosfaat geïnduceerde vertraagde neuropathie (*organophosphate induced delayed neuropathy*; OPIDN). Dit wordt gekenmerkt door atrofie van met name de distale spieren (benen), spasticiteit en ataxie.

Het risico om OPIDN te ontwikkelen kan niet voorspeld worden door de ernst van de acute cholinerge toxiciteit van het organofosfaten. Parathion is een potente AChE remmer, maar heeft geen hoog risico op OPIDN.

Een recente meta-analyse beschrijft een mogelijke link tussen blootstelling aan organofosfaten in ouders en hersentumoren in kinderen (5).

Bijkomende toxiciteit

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

Differentiaal diagnose

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

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Bloedspiegelbepaling

Type bepaling	Methode
Parathion/-oxon in volbloed (2 mL)	Gas chromatografie-mass spectrometrie (GC-MS)
p-Nitrofenol in urine (monster of "sparen")	Kleurreactie, high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatografie (GC)
Diverse metabolieten in urine	GC-(MS)
Pseudocholinesterase/plasma AChE bepaling (zie bijzonderheden) afnemen voor toediening obidoxim	Diverse methoden; meten heparinebloed

Bijzonderheden

Cholinesterase komt in twee soorten voor: plasma AChE of pseudocholinesterase in plasma en "true" cholinesterase in neuronen, neuromusculaire juncties en erythrocyten. Bij het meten van de cholinesterase-activiteit wordt de voorkeur gegeven aan de bepaling van cholinesterase in de rode bloedcellen (RBC cholinesterase). Echter omdat deze bepaling vaak niet beschikbaar is, wordt vaak gekozen voor de bepaling van de pseudocholinesteraseactiviteit in plasma of serum. Normaalwaarden van pseudocholinesterase kunnen verschillen tussen laboratoria, maar bedragen 5400-13800 nmol/L voor mannen en 4200-12000 nmol/L voor vrouwen van 17-40 jaar en 4800-12600 nmol/L voor vrouwen ouder dan 41 jaar.

De volgende referentiewaarden worden globaal aangehouden voor pseudocholinesterase spiegels.

- Afname tot 50% → latente, milde intoxicatie
- Afname tot 20-50% → matige intoxicatie
- Afname tot 10-20% → ernstige intoxicatie
- Afname tot < 10% → acuut levensbedreigende intoxicatie.

Door de grote inter- en intraindividuele variatie kan er echter sprake zijn van een ernstige intoxicatie terwijl de pseudocholinesterase vrijwel "normaal" is.

Snel herstel van het pseudocholinesterase 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 pseudocholinesterase bepaling is de grote interindividuele variabiliteit en lage specificiteit. Tegenwoordig wordt vaker een cholinesterasespiegel in de erythrocyt bepaald, wat een nauwkeurigere afspiegeling is van de acetylcholinesteraseactiviteit bij zenuwuiteinden (7). 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.

Aandachtspunten

- AChE (plasma en erythrocyt) is in 3% van de bevolking sterk verlaagd ten gevolge van een genetisch defect.
- Pathologische aandoeningen die de erythrocyt AChE activiteit verlagen, bijvoorbeeld hemolytische anemie.
- (Genees)middelen die de plasma AChE activiteit kunnen verlagen: cocaïne, kooldisulfide, benzalkoniumzouten, organische kwikverbindingen en metoclopramide.
Pathologische aandoeningen die de plasma AChE activiteit verlagen: hepatitis, ondervoeding, alcoholisme, dermatomyositis, cirrose

Overige diagnostiek

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

Therapie

Voor de dosering van 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 in verband met besmettingsgevaar).

Oogcontact:

Oogwassing gedurende min. 15 min.

Inname:

Meteen starten met de behandeling, wacht niet 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.
2. 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!)
3. Actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (herhaald toedienen i.v.m. enterohepatische kringloop)
4. Hemoperfusie over actieve kool is gerapporteerd, maar niet effectief gebleken.
5. Atropinesulfaat: met name voor 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 minuten 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
6. Bij langdurig hoog gedoseerd atropine: na 48 uur helft van de dosis atropine vervangen door methylatropine (minder centrale effecten)

7. Obidoxim (Toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg) leidt tot reactivering AChE (zie Antidotumlijst voor verkrijgbaarheid: <https://nvic.umcutrecht.nl/nl/acute-vergiftigingen>/telefoon 088 - 755 8000).
 - o Tot ca 24 uur na intoxicatie is het zinvol nog te starten i.v.m. een mogelijke herverdeling van parathion.
 - o Continue toediening (bij voorkeur op geleide van reactieverbaarheid erythrocyt AChE)
 - o Dosis: bolus 250 – 500 mg iv gevolgd door 0,5 – 2 mg/kg/uur als continu infuus zolang als erythrocyt AChE reactieverbaar is (meestal 36-48 uur; gerapporteerd is tot 7 dagen).
8. 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.
9. 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
	4 – 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natriumsulfaat	> 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. gevolgd door continue infusie	Op geleide hartfrequentie
Obidoxim Toxogenin® inj opl 1 ml = 250 mg)		4-8 mg/kg i.v. gevolgd door continue infusie 0,5 – 2 mg/kg/uur	Bij hoge doseringen leverenzymen volgen en zo nodig 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, ofwel te reactiveren. Dit effect is in de tijd beperkt. Het “verouderen” van het enzym, door dealkylering van het fosforyladduct, zorgt ervoor dat de reactieverbaarheid in de tijd (enkele dagen) afneemt.

Kinetiek obidoxim:

V_d: 0,17 – 0,80 L/kg
 Eiwitbinding: laag: < 1% aan serum albumine
 Eliminatie: Obidoxim wordt voornamelijk via de nier uitgescheiden
 Halfwaardetijd: 1,2 - 1,4 uur; verlengd bij nierfunctiestoornis

Bijwerkingen obidoxim:

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

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

I. Radanovic, klinisch farmacoloog in opleiding
L. Pagan, klinisch farmacoloog in opleiding
Centre for Human Drug Research, Leiden

Literatuur

- 1 Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ*. 2004 Jan 3;328(7430):42-4. doi: 10.1136/bmj.328.7430.42
- 2 Karunarathne A, Gunnell D, Konradsen F, Eddleston M. How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural Green Revolution? *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Apr;58(4):227-232. doi: 10.1080/15563650.2019.1662433
- 3 Litchfield MH. Estimates of acute pesticide poisoning in agricultural workers in less developed countries. *Toxicol Rev*. 2005;24(4):271-8. doi: 10.2165/00139709-200524040-00006
- 4 Jan YH, Richardson JR, Baker AA, Mishin V, Heck DE, Laskin DL, Laskin JD. Novel approaches to mitigating parathion toxicity: targeting cytochrome P450-mediated metabolism with menadione. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Aug;1378(1):80-86. doi: 10.1111/nyas.13156
- 5 Feulefack J, Khan A, Forastiere F, Sergi CM. Parental Pesticide Exposure and Childhood Brain Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Confirming the IARC/WHO Monographs on Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. *Children (Basel)*. 2021 Nov 28;8(12):1096. doi: 10.3390/children8121096
- 6 Slapper D. Toxicity, Organophosphate and carbamate. *eMedicine Journal* 2003; february. <http://www.emedicine.com/emerg/topic346.htm>
- 7 Worek F, Mast U, Kiderlen D et al.: Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. *Clinica Chimica Acta* 1999; 288:73-90.
- 8 Organophosphates. In: Toll LL & Hurlbut KM (Eds): *POISINDEX® System*. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado.
- 9 Hansen ME, Wilson BW: Oxime reactivation of RBC acetylcholinesterases for biomonitoring. *Arch. Envir. Contam. Toxicol*. 199; 37:283-9.
- 10 Thiermann H, Szinicz L, Eyer F et al.: Modern Strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicology letters* 1999; 107: 233-9.
- 11 Worek F, Backer M, Thiermann H: Reappraisal of indications and limitations of oxime therapy in organophosphate poisoning. *Human & Experimental Toxicology* 1997; 16:466-72.
- 12 Bleecker de JL: The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *Clinical toxicology* 1995;33:683-6.
- 13 Eaton DL: Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. *NeuroToxicology* 2000;21:101-12.

Bijlagen

Geen bijlagen

Revisie

1^e uitgave, 31 januari 2005

2^e uitgave, 22 maart 2023

Figuur 1 op volgende pagina.

Figuur 1: stroomschema parathionintoxicatie

