

Dinitrofenol (DNP)

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	2
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Farmacokinetiek/Toxicokinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek.....	4
Therapie.....	4
Auteurs	5
Literatuur.....	5
Bijlagen	6
Revisie	6

Algemeen

Dinitrofenol (DNP) werd in het begin van de 20^e eeuw op de markt gebracht als afslankpreparaat. Wegens ernstige bijwerkingen (o.a. cataract en sterfte ten gevolge van ernstige hyperthermie) werd het middel in 1938 door de FDA afgekeurd. Complicaties als gevolg van gebruik van DNP kwamen nauwelijks voor tot 2001. Sinds 2001 wordt door een toegenomen beschikbaarheid via verschillende internetsites een forse toename van misbruik gezien, waarbij DNP vooral als afslankmiddel wordt ingezet door anorexiapatiënten en bodybuilders. De veelal aanbevolen dosering door bodybuilders is 5-8 mg/kg. In 2003 werd het middel opnieuw door de FDA op de 'lijst verboden middelen' geplaatst; desalniettemin bleef het vrijelijk verkrijgbaar via internet.

Naast humane consumptie wordt DNP tevens toegepast als grondstof voor verf, impregneermiddel, foto-ontwikkelvloeistof, onkruidverdelger en explosieven. Overlijden door dermale blootstelling en inhalatie is beschreven.

DNP treedt op als ontkoppelaar van de oxidatieve fosforylering in mitochondrieën. Resumerend werkt de oxidatieve fosforylering volgens de volgende principes: energierijke elektronen uit de citroenzuurcyclus geven hun energie af in een serie redoxreacties waarbij uiteindelijk zuurstof wordt gereduceerd tot water. De vrijgekomen energie wordt gebruikt om een protonengradiënt te creëren, welke de synthese van ATP drijft. Door de oxidatieve fosforylering te ontkoppelen verplaatsen waterstofionen zonder generatie van ATP tussen de binnenste en buitenste membraan van de mitochondrieën. In plaats van ATP ontstaat warmte.

TOXICOLOGIE.ORG

Om aan de energiebehoefte tegemoet te komen schakelt de cel over op vetverbranding. Hyperthermie en een forse verhoging van het basaalmetabolisme zijn het gevolg. Toxische effecten worden versterkt door hogere omgevingstemperaturen, inspanning en dehydratie.

Preparaten

DNP is niet legaal verkrijgbaar. Via diverse bodybuildingwebsites en -fora kunnen capsules en/of tabletten van 100-200mg worden besteld. Daarnaast is bekend dat DNP als grondstof in poedervorm geconsumeerd wordt. De concentraties hiervan zijn onbekend en verschillen mogelijk per sample.

Synoniemen

Dinitrophenol	2,4-dinitriphenol	Aldifen
Dinitrocresol	CASRN — 51-28-5	Chemox PE
Dinitrofenolo	alpha-dinitrophenol	2,4-DNP
Fenoxyl Carbon N	1-hydroxy-2,4-dinitrobenzeen	Maroxol-50
Nitro Kleenup	NSC 1532	RCRA waste number P048
SOLFO BLACK 2B SUPRA	SOLFO BLACK B	SOLFO BLACK BB
SOLFO BLACK G	SOLFO BLACK SB	TERTROSULPHUR BLACK PB
TERTROSULPHUR PBR	2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol	CAS 88-85-7
Dinitrobutylphenol	Dinoseb	RCRA waste number P020
NIOSH/RTECS SJ 9800000	Disophenol	2,6-diiodo-4-nitrophenol

Toxische dosis

Een dosis van 1-3mg/kg kan binnen enkele uren tekenen van toxiciteit geven. De aanbevolen dosis DNP kan al potentieel toxisch zijn. De fatale dosis voor volwassenen bedraagt 1-3g per os (20-50 mg/kg lichaamsgewicht), hoewel er ook al fatale doseringen onder de 5 mg/kg zijn gemeld. Deze doseringen zijn beschreven in verschillende case reports en hangt waarschijnlijk samen met de gevoeligheid van een patiënt. Inhalatie of dermale expositie kan leiden tot systemische verschijnselen van toxiciteit. De gemiddelde tijd tot overlijden in de beschreven casereports bedraagt 14 uur na ingestie.

Farmacokinetiek/Toxicokinetiek

De farmacokinetiek van DNP is niet systematisch onderzocht. De hieronder beschreven informatie komt voort uit case reports en proefdieronderzoek.

Absorptie

Dinitrofenol lijkt zeer snel te worden geabsorbeerd na orale ingestie en inhalatie. Het maximale effect wordt veelal waargenomen na 30-60 minuten. Maatregelen om absorptie te vertragen zijn derhalve naar alle waarschijnlijkheid weinig effectief.

Vd

Waarschijnlijk is sprake van een groot verdelingsvolume. Bij obductie van fatale DNP-intoxicaties werden in verschillende weefsels aanzienlijke concentraties DNP gevonden. De hoogste concentraties worden gezien

TOXICOLOGIE.ORG

in de longen, lever, nieren en het hart. Voorts blijkt uit de beschikbare literatuur dat DNP deels eiwitgebonden is. Op basis van deze theoretische gronden wordt dialyse afgeraden.

Eiwitbinding

Dinitrofenol lijkt deels aan plasma-eiwitten gebonden te zijn. De ongebonden vrije fractie veroorzaakt na infiltratie orgaanfalen (cataract is hier een voorbeeld van).

Metabolisme

Het metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever door het verminderen van de nitro-groepen door nitroreductases, met nicotinamide-adenine-dinucleotide fosfaat (NADPH) als cofactor. De overgebleven metabolieten zijn minder toxisch.

Eliminatie

De eliminatie van DNP verloopt normaliter binnen 3-4 dagen. Mogelijk treedt vertraging van de eliminatie op indien sprake is van lever- en/of nierfalen. De 2,4-DNP wordt voornamelijk via de lever geklaard. 97% van de DNP moleculen die door de glomerulus worden gefiltreerd, worden geresorbeerd. Er lijkt geen sprake van accumulatie bij langdurig gebruik.

Halfwaardetijd

Zeer uiteenlopende getallen, geschat 5-14 dagen, hoewel er ook een halfwaardetijd van drie uur is gerapporteerd. Zoals reeds gezegd is de eliminatietijd bij lever- en/of nierfalen mogelijk verlengd leidend tot een toename van de halfwaardetijd.

Klinisch beeld

Acute effecten, eerste effecten te verwachten ongeveer 30-60 minuten na inname:

- Verhoogd basaal metabolisme: hyperthermie (CAVE diffuse intravasale stolling), tachypneu, zweten, tachycardie, malaise, dorst
- Cardiovasculair: tachycardie en andere ritmestoornissen. Mogelijke ECG-afwijkingen oa. bifasische T-toppen, T-top inversie, ST-segment elevatie of depressie, reductie R-top amplitude.
- Respiratoir: dyspneu, tachypneu, cyanose, pulmonaal oedeem
- Gastro-intestinaal: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, levernecrose, icterus
- Urogenitaal: nierfalen kan optreden 12-72 uur na expositie (mogelijk secundair aan rhabdomyolyse), acute tubulusnecrose, hematurie, metabole acidose, gele fluorescerende urine
- Neurologisch: hoofdpijn, duizeligheid, insulten, coma, hersenoedeem, agitatie
- Musculoskeletaal systeem: rigiditeit
- Dermaal: rash, jeuk, gele verkleuring huid (zonder leverafwijkingen)
- Laboratoriumafwijkingen: methemoglobinemie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie
- Geconcentreerde oplossingen veroorzaken mogelijk caustisch letsel van de slokdarm

Agitatie, tachycardie, hyperpyrexie en acidose bij presentatie zijn geassocieerd met een hogere mortaliteit.

Differentiaal diagnose

Toxicologisch: intoxicatie met drugs als amfetamine en cocaïne, andere dieetpreparaten of plantenextracten, serotonerg toxicodroom

Overige: thyreotoxische crise, sepsis, maligne neuroleptica syndroom

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

DNP kan middels toxicologische screeningsmethode kwalitatief en semi-kwantitatief worden aangetoond. Plasmaspiegels van dinitrofenol kunnen worden verkregen door aanpassing van de dinitro-o-cresol methode, maar de acute beschikbaarheid van de test is beperkt. Dinitrofenol en 2-amino-4-nitrophenol kunnen middels de Derrien test (urine) worden opgespoord. Een rood/paarse verkleuring in deze test wijst op de aanwezigheid van 2-amino-4-nitrofenol, een geel/oranje verkleuring op de aanwezigheid van 4-amino-2-nitrophenol. De kleurintensiteit weerspiegelt de concentratie, maar een kwantitatieve analyse is voor deze test niet beschreven. Ongemetaboliseerde nitrofenolen en nitrocresolen kunnen ook worden geïdentificeerd middels spectrofotometrie en gas-vloeistof chromatografie in het serum en in de urine. DNP kan zorgen voor een fout-positieve screeningstest op salicylaten.

Overige diagnostiek

- Elektrolyten, glucose, arterieel bloedgas, leverenzymen, CK en nierfunctie, ketonen (Geisler et al., (2016))
- Urinesediment
- ECG

Therapie

Algemeen

Wegens de mogelijke ernst van dit type intoxicatie direct starten met agressieve behandeling. Indien de kliniek zich na actief koelen en absolute lichamelijke rust stabiliseert, treedt herstel naar alle verwachting binnen 12-24 uur op.. CAVE bemoeilijkt intubatie wegens rigiditeit (ondanks toediening spierverslappers). Bewaakte klinische observatie voor ten minste 24 uur is aanbevolen.

1. *Absorptievermindering*

De bijdrage van absorptievermindering middels maagspoelen en actieve kool is onduidelijk. Overweeg actieve kool bij recente orale ingestie DNP.

2. *Eliminatieversnelling*

Waarschijnlijk is sprake van een groot verdelingsvolume. Bij obductie van fatale DNP-intoxicaties werden in verschillende weefsels aanzienlijke concentraties DNP gevonden. Voorts blijkt uit de beschikbare literatuur dat DNP deels eiwitgebonden is. Op basis van de literatuur is er onvoldoende bewijs voor dialyse en wordt derhalve niet aangeraden. Wel worden nierfunctie vervangende therapieën soms gebruikt voor het corrigeren van zuur-base stoornissen.

3. *Symptombestrijding*

- Agitatie en delier: behandel met benzodiazepines (diazepam iv volgens onderstaand schema).
- Hyperthermie: naast behandeling agitatie als hierboven beschreven actief koelen. Behandeling met dantroleen kan worden overwogen (zie onderstaand schema). Bij onvoldoende snelle temperatuurdaling/klinische verslechtering laagdrempelig overwegen patiënt te sederen en te verslappen. Monitor nierfunctie, CK-concentraties en urineproductie, zorg voor optimale hydratatie.
- Insulten: benzodiazepine iv (diazepam iv 5-10mg te herhalen iedere 10-15 minuten indien nodig), daarnaast zuurstof, correctie van elektrolyten, glucose en stoornissen in het zuurbase-evenwicht.

TOXICOLOGIE.ORG

- Metabole acidose: indien metabole acidose persisteert ondanks herstel van de hypoxemie en de vullingsstatus kan correctie middels natriumbicarbonaat worden overwogen. CAVE: ontstaan van een ongecompenseerde metabole acidose na intubatie, zeer regelmatig controle arterieel bloedgas.
- Rhabdomyolyse: zorg voor optimale hydratatie. Indien ondanks preventieve maatregelen nierinsufficiëntie optreedt, overweeg start nierfunctie vervangende therapie.
- Caustisch letsel slokdarm: overweeg endoscopie < 2 dagen of >15 dagen na ingestie. In de tussenliggende periode is het risico op perforatie te groot.

Farmacologische behandeling

Middel	Leeftijd in jaren	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool	Volwassenen Kinderen < 12 jaar Kinderen < 1 jaar	Slurry (per 240ml water 30g actieve kool) 25-100g 25-50g 1g/kg	Niet bij verdenking caustisch letsel
Dantroleen	Volwassenen	Begindosis 1mg/kg (1 flacon in 1-2min). Indien nodig herhalen, max 10mg/kg.	
Diazepam	Volwassenen Kinderen	5-10mg iv zn à 10-15 min 0.2-0.5mg/kg iv zn à 5 min	Overweeg fenobarbital of propofol* bij recidief insulten na 30mg diazepam bij volwassenen of 10mg bij kinderen > 5 jaar

NB. Salicylaten zijn gecontra-indiceerd. Dit medicament is evenals DNP een ontkoppelaar van de oxydatieve fosforylering en kan de hyperpyrexie verergeren! Anticholinergica zijn tevens gecontra-indiceerd.

* Over het gebruik van propofol bij een intoxicatie met DNP is weinig bekend. In enkele case reports is beschreven dat het succesvol gebruikt is bij insulten (Griffiths et al., (2021); Freeman et al. (2021)). Echter op basis van theoretische gronden kan het gebruik van meerdere middelen die ingrijpen op de oxydatieve fosforylering negatieve effecten hebben.

Auteurs

A. Baten, fellow acute interne geneeskunde Radboudumc, Nijmegen
K. Kramers, internist-farmacoloog, interne geneeskunde Radboudumc/CWZ, Nijmegen
R. Aarnoutse, ziekenhuisapotheker, Radboudumc, Nijmegen
Prof. dr. P. Pickkers, intensivist, Radboudumc, Nijmegen

Literatuur

1. Tewari A et al. Weight loss and 2,4-dinitrophenol poisoning. Br J Anaesth. 2009; 102: 566-7.
2. Van Veenendaal et al. Surviving a life-threatening 2,4-DNP intoxication: 'Almost dying to be thin'. Neth J o Med, 2011; 69(3) 154
3. Lu et al. Clinical features and treatment in patients with acute 2,4-dinitrophenol poisoning. Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol) 2011 12(3): 189-192
4. MICROMEDEX® 2.0
5. TOXBASE®

6. Sousa D, Carmo H, Roque Bravo R, Carvalho F, Bastos ML, Guedes de Pinho P, et al. Diet aid or aid to die: an update on 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP) use as a weight-loss product. *Arch Toxicol.* 2020;94(4):1071-83.
7. Dufayet L, Gorgiard C, Vayssette F, Barbet JP, Hoizey G, Ludes B. Death of an apprentice bodybuilder following 2,4-dinitrophenol and clenbuterol intake. *Int J Legal Med.* 2020;134(3):1003-6.
8. Dufloy J. A case of fatal 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP) intoxication with delayed onset methaemoglobinaemia. *Pathology.* 2019;51(5):548-9.
9. Kopec KT, Freiermuth C, Maynard S, Beuhler M. Dinitrophenol (DNP) Fatality Associated with a Falsely Elevated Salicylate Level: a Case Report with Verification of Laboratory Cross Reactivity. *J Med Toxicol.* 2018;14(4):323-6.
10. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M, Wood DM. 2,4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol.* 2011;7(3):205-12.
11. Kopec KT, Kim T, Mowry J, Aks S, Kao L. Role of dantrolene in dinitrophenol (DNP) overdose: A continuing question? *Am J Emerg Med.* 2019;37(6):1216 e1- e2.12. Meyer LF, Rajadhyaksha PM, Shah DK. Physiologically-based pharmacokinetic model for 2,4-dinitrophenol. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2022;49(3):325-36.13. Geisler JG, Marosi K, Halpern J, Mattson MP. DNP, mitochondrial uncoupling, and neuroprotection: A little dab'll do ya. *Alzheimers Dement.* 2017 May;13(5):582-591. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.001. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27599210; PMCID: PMC5337177.
14. Griffiths, A., Milne, N., Ong, B., & Watkins, T. (2021). 2,4-Dinitrophenol overdose - Everything old is new again. *Journal of forensic and legal medicine*, 79, 102148. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2021.102148>
15. Meyer LF, Rajadhyaksha PM, Shah DK. Physiologically-based pharmacokinetic model for 2,4-dinitrophenol. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2022;49(3):325-36.
16. Freeman, N., Moir, D., Lewis, E., & Tam, E. (2021). 2,4-Dinitrophenol: 'diet' drug death following major trauma. *Anaesthesia reports*, 9(1), 106–109. <https://doi.org/10.1002/anr3.12121>

Bijlagen

Geen

Revisie

Deze versie is in maart 2023 herzien door drs. M. Hartjes, klinisch farmacoloog in opleiding onder supervisie van dr. E.B. Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.