

Forgiftninger med ukrudtsbekæmpelsesmidlerne glyphosat og glyphosat-trimesium

Originale meddelelser
28. august 2000 nr. 35

ORIGINAL MEDDELELSE

Ole Steen Mortensen, stud.med. Frans W. Sørensen, Markil Gregersen & Karsten Jensen

[Befolkningsscreening for hiv i Sisimiut, Grønland.](#) 4652

Forgiftninger med ukrudtsbekæmpelsesmidlerne glyphosat og glyphosat-trimesium. 4656

Resumé

Introduktion: Ukrudtsbekæmpelsesmidlet glyphosat bærer som trimesiumsalt (Touchdown) faremærkningen sundhedsskadelig (Xn), medens isopropylaminsaltet (Roundup m.fl.) ikke er faremærket. Da produkterne har givet anledning til alvorlig akut forgiftning, har man ønsket at henlede opmærksomheden på risikoen forbundet med ikke-regelret omgang med stoffet.

Metode: Giftinformationens materiale af henvendelser om glyphosat er opgjort for perioden 1991-1997.

Resultater: Udsættelsen var peroral i 47 tilfælde, ved inhalation i 24, resten ved kontakt med øjne og/eller hud. De fleste personer var i aldersgrupperne 0-14 og 20-59 år. Niogtyve var symptomfri. Peroral dosis var angivet hos ni personer: Mellem 1,5 og 90 g. Otte oralt eksponerede (hvor symptomerne er noteret) havde symptomer fra mund eller gastrointestinalkanal, seks havde andre symptomer. Elleve patienter blev indlagt; to døde. Den ene døde af multiorgansvigt to døgn efter indtagelse af 54 g glyphosat-isopropylamin; den anden døde mindre end en time efter indtagelse af mellem 72 og 96 g glyphosat-trimesium. Ud over de nævnte forgiftninger beskrives et accidentelt dødsfald hos en seksårig dreng, der døde kort efter indtagelse af en mundfuld glyphosat-trimesium. Ved retslægelig obduktion af de to sidstnævnte påvistes lungeødem, brune, eroderede slimhinder i luftveje og gastrointestinalkanal.

Diskussion: De fleste udsættelser for glyphosat medfører i praksis ingen eller uvæsentlige symptomer. Glyphosat-trimesium synes at være mere toksisk end isopropylaminsaltet, og forgiftningsforløbet efter indtagelse af trimesiumforbindelsen har efter det foreliggende vist sig at være mere dramatisk end forløbet af forgiftning med isopropylaminforbindelsen.

Glyphosat markedsførtes som herbicid i USA i 1971 som et alternativ til paraquat med ringere toksicitet over for pattedyr end paraquats toksicitet. Midlet har vundet global udbredelse; det godkendtes til brug i Danmark i 1976 (Roundup m.fl.). Mediernes interesse for stoffet har især omfattet mulige bivirkninger hos mennesker af længere tids påvirkning med små mængder samt mulig forurening af grundvandet. Indtil 1980'erne betragtedes stoffet som harmløst for mennesker, om end tilfælde af akut forgiftning var beskrevet (1, 2).

Glyphosat, N-phosphonomethylglycin som isopropylaminsalt, er tilsat en mindre mængde surfaktant (POEA) af hensyn til fremme af absorptionen af herbicidet i planter.

I denne artikel ønsker vi at gøre opmærksom på, at alvorlig forgiftning kan forekomme med pesticider uden alarmerende faremærkning.

Materiale og metode

Opgørelserne af telefoniske henvendelser til Giftinformationen omfatter 47 om glyphosatudsættelse af i alt ca. 14.000. Der er udfyldt en blanket af vagthavende læge med de oplysninger, der forelå på henvendelsestidspunktet. Hvor den udsatte var indlagt eller formodedes at ville blive det, blev der bedt om lægebrev.

Resultater

I perioden 1991-1997 har Giftinformationen modtaget henvendelse om flere end 47 perorale udsættelser for glyphosat, 24 inhalationsekspositioner, 22 hudkontakter, 15 øjenekspositioner og fem udsættelser af både øjne og hud.

Af de *peroralt eksponerede* var 17 kvinder, 22 mænd og fire hunde. Kønnen var uoplyst hos to personer, og to henvendelser gjaldt »en gruppe« uden talmæssig angivelse. Der var flest udsatte i aldersgrupperne hhv. 0-14 år: 21 og 20-59 år: 14. Børneudsættelserne er ulykker, medens der i voksengruppen skjuler sig flere tilstræbte forgiftninger. En talmæssig dosisangivelse foreligger hos ni personer, nemlig mellem 1,5 og 90 g. Præparatets koncentration er ukendt i 27 tilfælde. Fire præparater havde »lav« koncentration (7,2 60 60 72 g/l), medens 12 havde »høj« koncentration (300-480 g/l). Niogtyve eksponerede personer var symptomfri. To havde symptomer fra mund og svælg, seks havde gastrointestinale klager. Én havde symptomer fra luftvejene, én fra centralnervesystemet, og én havde hjertesymptomer. Tre havde almensymptomer eller »andet«. Elleve personer blev indlagt; to døde. Den ene var en 69-årig kvinde, som indtog 54 g og døde to døgn senere i nyre-, respirations- og kredsløbssvigt. Den anden var en 34-årig kvinde, der indtog 90 g og angiveligt døde få minutter efter indtagelsen i formodet kredsløbssvigt. Dette tilfælde er detaljeret beskrevet nedenfor.

Symptomerne hos de 24 *inhalationseksponerede* var oftest almen sygdomsfornemmelse: Der var her tale om ni personer. Fem var symptomfri. Fire personer blev indlagt.

Én havde hæmoptyse, én havde AV-blok, én havde behov for respiratorbehandling, og én havde aplastisk anæmi. Det er ikke efter det foreliggende muligt at afgøre, om symptomerne hos disse fire skyldtes glyphosat eller havde andre årsager.

Øjeneksposition medførte kun lokal irritation, og *hudkontakt* medførte oftest ingen symptomer eller lokal reaktion. Det samme gjaldt personerne med blandet eksposition.

Retsmedicinsk Institut i Århus har inden for de sidste tre år obduceret to ofre for glyphosat-trimesium-forgiftning.

Sygehistorier

I. En mand fik ca. ½ liter ukrudtsmiddel af naboen, ophældt i en 1½ l sodavandsflaske. Han opblandede lidt med vand og var i færd med at sprøjte, da han blev opmærksom på, at hans seksårige søn var vaklet ind i huset og faldet om. Han konkluderede, at drengen havde drukket af sodavandsflasken, idet den nu ikke stod midt på bordet som før, men ved kanten. Da manden nåede ind til drengen efter at have tilkaldt naboen, trak drengen ikke vejret, og der kunne ikke konstateres puls. Der blev givet kunstigt åndedræt og hjertemassage, og der tilkaldtes ambulance (kl. 17.33). Under ambulancetransporten havde drengen hjertefrekvens på 4, men ingen respiration. Ved ankomsten til sygehuset (kl. 18.04) var drengen pulsløs, og der blev foretaget genoplivningsforsøg til kl. 18.50.

En seksårig dreng forklarede senere, at han var gået med nu afdøde ind i en garage, hvor afdøde havde drukket af en sodavandsflaske. Han havde kun drukket en lille mundfuld og havde spyttet næsten alt ud igen. De var herefter gået ind i baggangen, hvor afdøde havde drukket vand og udtalt, at han havde ondt og ikke kunne se. Han kastede herefter op, faldt om på gulvet og var bevidstløs.

Naboen forklarede, at han ikke vidste, hvilken type gift det var, og at han havde modtaget giften fra en kommunalt ansat ca. et år tidligere i en 2 l plastikdunk, som var uden mærkeseddel. Han havde opbevaret dunken i 2 m højde i sin garage. Den kommunalt ansatte, som menes at have udleveret giften, kunne hverken be- eller afkræfte påstanden over for politiet.

På dødstidspunktet var kommunen kun i besiddelse af ukrudtsmidler af typen diquat.

Den retslægelige obduktion påviste et brunligt maveindhold med en svag »metallisk« lugt, svær irritation af slimhinderne i ventrikel og luftveje samt nedsugning af en smule maveindhold i luftvejene. Endvidere fandtes svært hjerne- og lungeødem samt dilatation af hjertets højre side.

Ved mikroskopi af organerne påvistes svær akut stase samt akut irritationstilstand i ventrikelslimhinden.

De retskemiske undersøgelser udelukkede forgiftning med kendte insektbekæmpelsesmidler samt paraquat/diquatmidler.

Derefter forestod et større detektivarbejde med henblik på at fastslå giftens art. På Statens Planteavlsvforsøg, Slagelse, fik man mistanke om, at det kunne dreje sig om plantegiften Touchdown (glyphosat-trimesium). Analyser foretaget på Dansk Teknologisk Institut på restindholdet i sodavandsflasken og nabovens plastikdunk viste et indhold af glyphosat-trimesium i en koncentration på ca. 33% (326 g/l). Koncentrationen i afdødes maveindhold var 7,2 mg/ml beregnet som ren glyphosat.

Det konkluderedes, at dødsårsagen måtte antages at være forgiftning med glyphosat-trimesium.

II. En 34-årig kvinde skændtes med ægtefællen i en stald. Hun forlod stalden, men kom lidt efter tilbage med en flaske ukrudtsmiddel, som hun angav at have drukket af. Kort efter gispede kvinden og faldt omkuld; hun var ukontaktbar. Ægtefællen anbragte hende i sideleje og løb ind for at tilkalde ambulance. Da han kom tilbage, lå hun på ryggen; hun trak ikke vejret og var pulsløs. Ambulancen ankom efter 20 minutter, og der blev givet ilt og hjertemassage. Ved ankomsten til sygehuset, 38 minutter efter alarmopkald, konstaterede lægerne dødens indtræden.

Flasken, som afdøde havde drukket af, var en 1 l-flaske, der stod blandt andre giftemerker tilgængeligt på en hylde i 170-200 cm højde. Flasken var mærket med en etikette, hvorpå der stod »Touchdown syntetisk virkende total ukrudtsmiddel«. Endvidere var der et firkantet, rødt mærke med et kryds og teksten »sundhedsfarlig«. Det fremgik også, at indholdet var farligt ved indtagelse (risikoangivelse R 22). Af en vedhængende brugsanvisning fremgik det, at indholdet har sundhedsfarlige egenskaber, og at det ved indtagelse er moderat akut giftigt. Ud fra restindholdet og oplysninger om et forbrug på ca. 50 ml kunne det godtgøres, at kvinden havde indtaget ca. 150 ml.

Ved den retslægelige obduktion påvistes brunligt maveindhold med en »metallisk« lugt, brunfarvning af slimhinder i pharynx, esophagus, ventrikel og duodenum samt i luftvejene. Endvidere fandtes stase og ødem af slimhinderne i pharynx samt stase og ødem i lungerne.

Ved mikroskopi af organerne påvistes svært lungeødem, men også ætsningslignende forandringer af slimhinderne i pharynx, esophagus og duodenum.

Ved den retskemiske undersøgelse foretaget på retskemisk afdeling og Dansk Teknologisk Institut fandtes flasken at indeholde glyphosat-trimesium (0,28 g/ml, beregnet som ren glyphosat).

I maveindholdet blev påvist glyphosat i en koncentration på 0,08 g/ml. Herudover påvistes kun en betydningsløs koncentration af bromazepam i blodet.

Det konkluderedes, at dødsårsagen måtte antages at være forgiftning med glyphosat-trimesium indtaget gennem munden, og at der forelå

selvmord.

Diskussion

Glyphosat er blevet betragtet som et relativt ufarligt stof humantoksikologisk set, og der er ikke tidligere beskrevet accidentelle dødsfald i Danmark. Virkningen på planter skyldes hæmning af 5-enolpyruvat-shikimat-3-phosphatsyntase, hvilket blokerer dannelse af chlorimesyre, aromatiske aminosyrer, karotenoider og chlorophyl (1, 2). Glyphosat er et bredspektret herbicid; det er meget effektivt over for flerårige vækster med dybe rødder. Fordelen ved stoffet humantoksikologisk set skulle være, at det virker på et metabolisk system, som ikke findes hos pattedyr. En videreudvikling af glyphosat har medført markedsføring af glyphosat-trimesium. Denne forbindelse absorberes angiveligt bedre i planter end glyphosat.

Dødsfald indtræder almindeligvis nogen tid efter indtagelse af glyphosat, og det lader til, at kulindgift kan bedre prognosen, hvis kulbehandlingen institueres sammen med adækvat symptomatisk behandling. Glyphosat-trimesium har ikke været på markedet så længe som glyphosat. På trods af dette har vi nu kendskab til to dødsfald forårsaget af glyphosat-trimesium, heraf ét accidentelt. Producenten af glyphosat-trimesium har kendskab til yderligere tre dødsfald i Europa efter indtagelse af glyphosat-trimesium. Mindst et af disse forgiftningstilfælde havde et hurtigt, letalt forløb (personlig meddelelse). Trimethylsulfonium-ionen faciliterer tilsyneladende absorptionen af stoffet ved oral indtagelse. Man kan ikke sammenligne koncentrationen af stofferne direkte, idet glyphosat-trimesium er tungere end glyphosat. I betragtning af hastighedsforskellen i forgiftningsforløbet mellem glyphosat og glyphosat-trimesium må den letale mekanisme formodes at være forskellig; for glyphosat-trimesiums vedkommende formentlig hjertepåvirkning. Dette har naturligvis afgørende indflydelse på mulighederne for iværksættelse af livreddende behandling.

Denne forskel imellem glyphosat og glyphosat-trimesium har stor klinisk og rådgivningsmæssig betydning. I vanlig toksikologisk litteratur er disse forskelle ikke beskrevet, idet kun forgiftninger med glyphosat er gennemgået og beskrevet.

Import, salg og brug af bekæmpelsesmidler kræver Miljøstyrelsens godkendelse i henhold til Lov om kemiske stoffer og produkter, der er udformet i henhold til EU-direktiv. Produkterne klassificeres i henhold til Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 6, 1995.

Anvendelse og mærkning

I Danmark forhandles 28 glyphosatprodukter fra 13 firmaer (3). Koncentrationen varierer fra 7,2 g/l til koncentrationen i »koncentratet«: 41% glyphosat, 15% POEA. Produkter med glyphosat-trimesium indeholder dog 480-640 g/l. Brugsopløsningen i vand er omkring 1% glyphosat.

Ud fra »giftigheden«, der er en samlet vurdering på baggrund af en række forhold, bærer de produkter, der ikke anvendes erhvervmæssigt, en advarsel, nemlig »sundhedsskadelig« (Xn, faresymbol Andreaskors), »lokalirriterende« (Xi, faresymbol Andreaskors) eller »ætsende« (C, faresymbol reagensglas, der drypper på ætset (metal)emne og hånd). De mindst giftige produkter bærer dog ingen advarsel eller faresymbol. Produkter indeholdende glyphosat-trimesium bærer advarselsbetegnelsen Xn, medens de øvrige glyphosatholdige produkter ikke bærer faresymbol.

De patofysiologiske mekanismer ved glyphosاتفorgiftning hos mennesker er endnu ikke afklaret. Kinetikken af glyphosat og glyphosat-trimesium er kun delvis kendt. Ved oral indgift af glyphosat absorberes 30-36% af stoffet, 62-69% udskilles uomdannet i faeces. Af de absorberede stof udskilles noget i urinen (14-29%) og en mindre del med galden (5-8%) (2, 4). Hovedmetabolitten er aminomethylfosforsyre (AMPA) (2, 4). Irritation stigende til

ulceration af slimhinden i gastrointestinalkanalen og virkning på hjertekredsløb tilskrives surfaktanten. I rotteforsøg er der fundet virkning på flere enzymesystemer, fx reduktion af hepatisk P450, men betydningen af dette er uklar. *Toksisk dosis* ud fra 93 udsættelser for glyphosat i Taiwan (2): Indtagelse af fra fem til 50 ml koncentrat har ikke givet anledning til forgiftningssymptomer. Let forgiftning er set efter indtagelse af mellem fem og 150 ml, moderat forgiftning mellem 20 og 500 ml, svær forgiftning (inkl. dødsfald) mellem 85 og 200 ml. Udsættelse for glyphosat ved hudpåvirkning eller ved indtagelse af glyphosatsprøjtede afgrøder har ikke medført systemiske forgiftningssymptomer (2). LD₅₀ for glyphosat angives til 4.300 mg/kg (3). Tilsyneladende skyldes alle publicerede forgiftningstilfælde peroral indtagelse af koncentratet. Der synes ikke offentliggjort tilfælde af forgiftning med glyphosat-trimesium ud over de to dødsfald, der er nævnt i denne artikel (6).

Forgiftningssymptomer

Hos de fleste ses smerter i svælget, synkebesvær, ulcerationer i munden, evt. melaena, opkastning og mavesmerter, gastrointestinalt væsketab. Hos mere end halvdelen ses beskadigelse af larynxslimhinden (7). En del har abnormt thoraxrøntgenfoto, fra infiltrater til ødem. Ekg-forandringer, arytmi og shock registreres især ved de livstruende/letale forgiftninger. Der kan ses nyrepåvirkning i form af serumkreatinin-stigning, hæmaturi og oliguri. Som sektionsfund er set akut tubulusnekrose (8). Metabolisk acidose er almindeligt forekommende. En del har leverpåvirkning målt ved transaminasestigning, og omkring 10% er konfuse eller sværere bevidsthedspåvirkede. Temperaturstigning ses. Alder over 40 år anses som en risikofaktor (9). Dødsårsagen ved glyphosاتفorgiftninger angives at være lungeødem eller hypotension (2), og *Hung* (7) mener, at dødelig udgang grundet indtagelse af glyphosatholdige gifte hovedsagelig skyldes skader på larynx (ødem, ulceration) og efterfølgende aspiration. Døden indtræder typisk nogen tid efter indtagelsen af glyphosat.

Behandling

Surfaktanten bindes til kul, hvorfor kulbehandling må tilrådes (10); ellers anbefales symptomatisk behandling. Der synes ikke at være vundet noget ved forsøg på *clearance*-forøgelse.

Kliniske materialer

Der kendes over 400 forgiftningstilfælde, men heraf kun 14 med dødeligt forløb; hovedparten er forekommet i Japan og på Taiwan. Erfaringerne fra Taiwan med elleve dødsfald 1980-1989 er beskrevet i to arbejder (2, 9). Ud af fire publicerede forgiftningskasuistikker fra New Zealand (8) var der i en kasuistik tale om et dødsfald. Hos 53 glyphosاتفorgiftede på Taiwan i årene 1992-1996 undersøgtes larynx' forhold (7). Hos 36 af 53 fandtes signifikant beskadigelse af larynx. Skaden fandtes statistisk korreleret til aspirationspneumonitis.

Konklusion

Det ville være ønskeligt, at brugerne blev orienteret om, at et »ufarligt« pesticid kan medføre dødelig forgiftning for børns vedkommende efter indtagelse af så lidt som en mundfuld, jf. indlægssedler i håndkøbsmedicin.

Summary

Ole Steen Mortensen, Frans W. Sørensen, Markil Gregersen & Karsten Jensen:
Poisoning with the herbicides glyphosate and glyphosate-trimesium.

Ugeskr Læger 2000; 162: 4656-9.

Generally the herbicide glyphosate is considered harmless to humans. Glyphosate-trimesium is labelled harmful (Xn), whereas glyphosate-isopropylamine carries no warning sign. As cases of serious poisoning have emerged contacts to the Poison Information Centre have been reviewed. The persons exposed were mainly smaller children and adults 20 to 59 years of age. Oral exposure was recorded in 47 persons, inhalation exposure in 24 and topical contact in 42. About one fourth of the exposed persons were asymptomatic. Most of the symptomatic poisonings demonstrated complaints from the mouth, the gastrointestinal tract and the airways. Eleven patients were admitted to hospital. Two died, one of them having ingested the isopropylamine salt, the other the trimesium salt. Death ensued quickly in the latter patient.

A similar fate was observed in a child not included in the present material who had also ingested the trimesium compound.

Reprints not available. Correspondence: *Karsten Jensen*, arbejds- og miljømedicinsk klinik, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.

Litteratur

1. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M, Yamamoto I. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet* 1988; 1: 299.
2. Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH et al. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (Roundup): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 1-8.
3. Miljøstyrelsen. Oversigt over godkendte bekæmpelsesmidler 1997. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 2, 1997. København: Miljøstyrelsen, 1997.
4. IPCS Environmental Health Criteria 159 Glyphosate. Genève: WHO, 1994.
5. Dreisbach RH, Robertson WO. Handbook of poisoning. 12. udg. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange 1987; 124.
6. Sørensen FW, Gregersen M. Rapid lethal intoxication caused by the herbicide glyphosate-trimesium (Touchdown). *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 735-7.
7. Hung DZ, Deng JF, Wu TC. Laryngeal survey in glyphosate intoxication: a pathophysiological investigation. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 595-9.
8. Menkes DB, Temple WA, Edwards IR. Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 103-7.
9. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ, Chung HM, Deng JF. Taiwan national poison centre survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *Clin Toxicol* 1991; 29: 91-109.
10. Jackson JR. Toxicity of herbicide containing glyphosate. *Lancet* 1988; 1: 414.

Antaget den 10. maj 2000.

H:S Bispebjerg Hospital, arbejds- og miljømedicinsk klinik, og

Aarhus Universitet, Retsmedicinsk Institut.

The two case reports have been published in *Human and Experimental Toxicology* 1999; 18: 735-7.

