

Auto-intoxicatie met 'zelfmoordpoeder'

Jessica D. Workum, Laurens L.A. Bisschops en Maarten J.W. van den Berg

Dames en Heren,

Wij worden sinds kort geconfronteerd met suïcidepogingen met het middel natriumnitriet. Evenals natriumazide wordt dit middel geacht het veronderstelde 'zelfmoordpoeder' of 'middel X' te zijn. In deze klinische les bespreken wij aan de hand van 2 patiënten de symptomen, pathofysiologie, behandeling en het mechanisme van overlijden na inname van natriumnitriet.

Natriumnitriet is de afgelopen tijd in verschillende media onder de aandacht gekomen. Het is van groot belang dat artsen en andere hulpverleners de verschijnselen van een intoxicatie met dit middel herkennen en snel weten te handelen, aangezien een effectief en potentieel levensreddend antidotum beschikbaar is.

Patiënt A, een 27-jarige man, leed aan een psychotische stoornis en recidiverende depressies. Hij was opgenomen op de afdeling Psychiatrie vanwege suïcidaliteit na 2 eerdere suïcidepogingen. Patiënt werd door de verpleging op de buik aangetroffen met een snurkende ademhaling, nadat hij 2 uur daarvoor nog in goede lichamelijke conditie was gezien. Opvallend was de blauwe verkleuring van de gehele huid. Er werd direct gestart met 'basic life support' en het reanimatieteam werd opgeroepen.

Bij aankomst van het reanimatieteam was er sprake van asystolie, waarvoor herhaaldelijk adrenaline werd toegediend. Gezien de opvallende cyanose werd direct gedacht aan methemoglobinemie, waarvoor het reanimatieteam intraveneus methyleenblauw toediende. De cyanose verdween tijdens de reanimatie. Arteriële bloedgasanalyse toonde een pH van 6,89, een methemoglobinegehalte van 89,9% en een lactaatconcentratie van > 15 mmol/l (tabel 1). De arteriële zuurstofsaturatie (S_{aO_2}) en de arteriële zuurstofspanning (P_{aO_2}) waren niet te bepalen.

Na een reanimatie van in totaal 40 minuten overleed patiënt ten gevolge van een hartstilstand op basis van hypoxie door methemoglobinemie. Achteraf werd duidelijk dat patiënt enkele weken voor zijn overlijden via het internet natriumnitriet had besteld.

| | patiënt A | patiënt B | patiënt B | patiënt B | referentiewaarde |
|----------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| | | t_0^* | t_1^* | t_7^* | |
| pH | 6,89 | 7,40 | 7,38 | 7,38 | 7,35-7,45 |
| P_{O_2} | niet te bepalen | 46,1 | 14,8 | 15,3 | 4,7-6,4 kPa |
| P_{CO_2} | 7,6 | 4,7 | 4,6 | 4,7 | 10,0-13,3 kPa |
| HCO_3^- | 3,8 | 21,5 | 21,3 | 20,5 | 21-27 mmol/l |
| S_{aO_2} | niet te bepalen | 96 | 98 | 98 | $\geq 96\%$ |
| methemoglobine | 89,9 | 58,9 | 17,4 | 1,0 | $\leq 1\%$ |
| FO_2Hb | niet te bepalen | 39 | 81 | 96 | > 90% |
| lactaat | > 15 | 3,1 | 2,2 | 1,3 | 0,5-1,7 mmol/l |

P_{O_2} = partiële zuurstofspanning; P_{CO_2} = partiële koolstofdioxidespanning; HCO_3^- = bicarbonaat; S_{aO_2} = arteriële zuurstofsaturatie; FO_2Hb = arteriële zuurstoffractie.

* Aantal uur na toediening van methyleenblauw.

Tabel 1
Uitslagen van arteriële bloedgasanalyse bij patiënt A en B

Patiënt B, een 31-jarige man met een onbehandelde depressie en een paniekstoornis, was bekend bij de psychiatrische crisisdienst in verband met een eerdere suïcidepoging. Patiënt had 6 weken eerder 250 g natriumnitriet (zuiverheid > 98%) via het internet besteld, omdat hij 'het een prettig gevoel vond dit in huis te hebben'. Nadat er die dag enkele kleine tegenslagen waren geweest, bekwam patiënt 's avonds het gevoel dat 'helemaal niets goed kan gaan' en besloot hij in een opwelling het poeder in te nemen. De partner van patiënt trof hem 15 minuten later verward aan en alarmeerde de hulpdiensten.

Op de Spoedeisende Hulp zagen wij een verwarde, ernstig cyanotische patiënt. Pulsoximetrie toonde een zuurstofsaturatie (SpO_2) van 88%. Patiënt had een ademfrequentie van 25/min, een sinusritme van 150 slagen/min, een bloeddruk van 137/80 mmHg en een glucosewaarde van 6,7 mmol/l. Arteriële bloedgasanalyse toonde een pH van 7,40, een P_{aO_2} van 46,1 kPa, een berekende S_{aO_2} van 96%, een methemoglobinegehalte van 58,9%, en een arteriële zuurstoffractie (FO_2Hb) van 39% (zie tabel 1).

Patiënt werd behandeld met 160 mg methyleenblauw (2 mg/kg) intraveneus, waarna de zuurstofsaturatie binnen 1 uur steeg van 40 naar 80%, en binnen 3 uur naar 90%. 7 uur na de toediening van methyleenblauw waren de bloedgaswaarden volledig genormaliseerd en was het methemoglobinegehalte 1,0%. Patiënt kon nog dezelfde dag de afdeling Intensive Care verlaten zonder restverschijnselen.

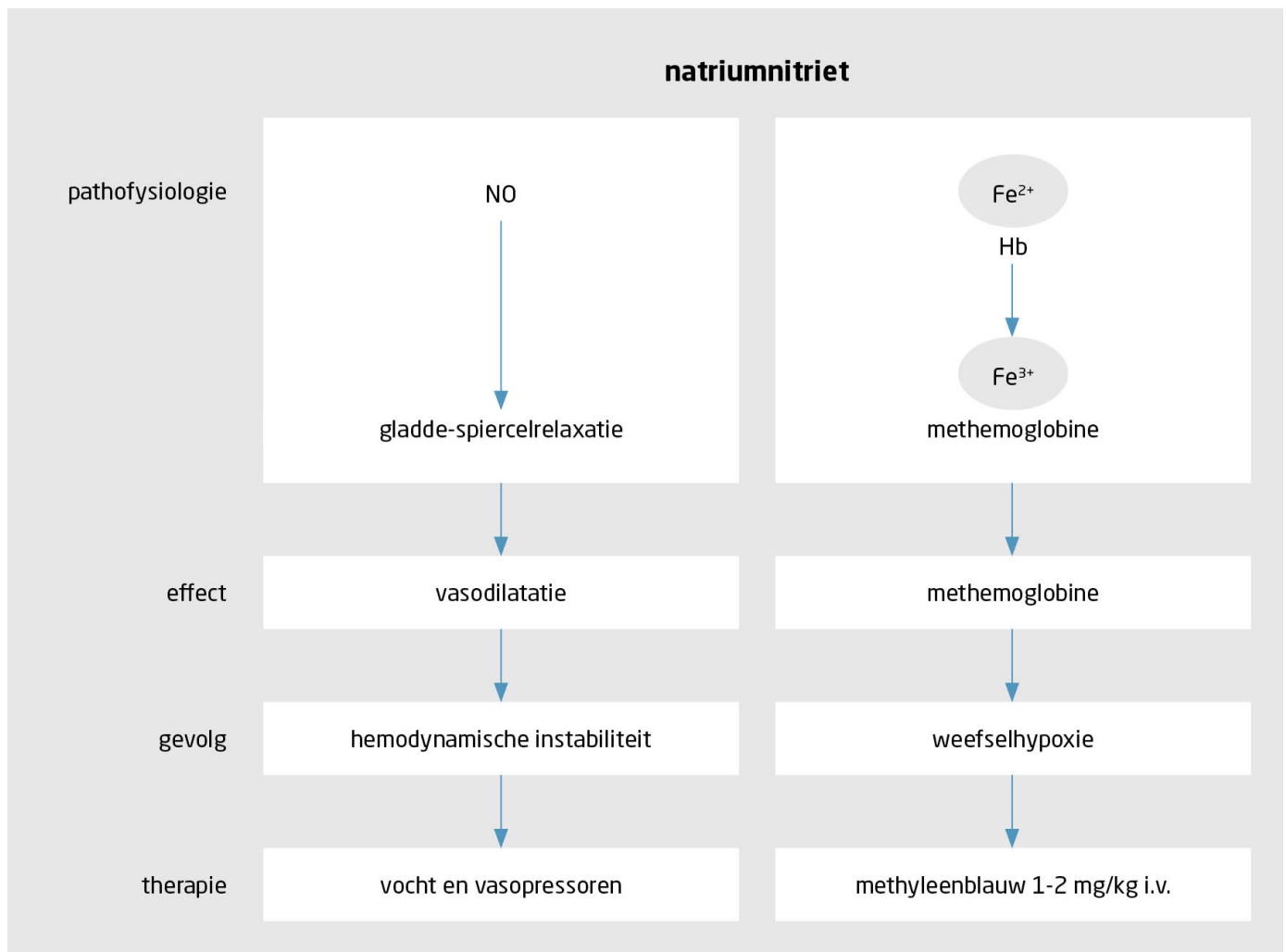
Beschouwing

Natriumnitriet (NaNO_2), ook wel bekend als het conserveermiddel 'E250', is het natriumzout van salpeterigzuur. Het wordt als conserveermiddel gebruikt in de vlees- en visindustrie en is derhalve een middel dat gemakkelijk en legaal verkrijgbaar is. In de medische wereld wordt het middel gebruikt als derde keuze bij de behandeling van cyanide-intoxicaties.¹ In de literatuur zijn slechts 2 suïcidepogingen beschreven met natriumnitriet. Beide patiënten zijn met methyleenblauw behandeld; één patiënt herstelde restloos, de ander overleed aan de gevolgen van de intoxicatie, ondanks behandeling. Verder zijn incidentele intoxicaties met natriumnitriet beschreven ten gevolge van het nuttigen van gecontamineerd voedsel of de inname van nitriet-bevattende antivriesmiddelen. Dit betreft in totaal 19 incidentele intoxicaties, waarvan alle patiënten – dankzij een tijdige herkenning en behandeling met methyleenblauw – restloos herstelden.

Door berichtgeving in de media is bij het publiek het beeld ontstaan dat natriumnitriet een 'veilig en humaan middel' is dat 'tot een waardige dood leidt'.² Het mechanisme van overlijden betreft echter verstikking, waarbij er na de dood sprake is van een permanente blauwverkleuring van het gehele lichaam. Vanwege de ondraaglijke symptomen die met verstikking gepaard gaan, is natriumnitriet een uiterst ongeschikt suïcided middel.

Werking van nitriet

De werkzame stof van natriumnitriet is nitriet. Nitriet wordt in het lichaam gereduceerd tot stikstofmonoxide. Stikstofmonoxide relaxeert gladde spiercellen, wat een sterke arteriële en veneuze vasodilatatie veroorzaakt (figuur 1). Dit heeft ernstige hypotensie met reflaxtachycardie tot gevolg. Nitriet zorgt eveneens voor de oxidatie van het tweewaardige ijzer (Fe^{2+}) in hemoglobine naar het driewaardige ijzer (Fe^{3+}) in methemoglobine.³ In tegenstelling tot hemoglobine kan methemoglobine geen zuurstofbinding aangaan. Bovendien geeft methemoglobine een linksverschuiving van de zuurstofdissociatiecurve, waardoor zuurstof moeilijker door hemoglobine aan de weefsels kan worden afgegeven. Dit leidt tot weefselhypoxie. De mate hiervan is recht evenredig met het methemoglobinegehalte.



Figuur
Gevolgen van auto-intoxicatie met natriumnitriet

Het effect van natriumnitriet treedt binnen enkele minuten na inname op en is na 30-60 minuten maximaal. Door hepatogene en renale klaring bedraagt de halfwaardetijd circa 35 minuten.⁴ De orale inname van 1-2 g natriumnitriet geeft ernstige symptomen; naar schatting is 4 g natriumnitriet letaal. Wanneer de vorming van methemoglobine is gestopt, bedraagt de halfwaardetijd van methemoglobine 1-3 uur. Spontaan herstel van de symptomen wordt bij ernstige intoxicaties op grond van de kinetiek van het middel niet verwacht, waardoor een snelle behandeling wenselijk is.

Klinische presentatie

Symptomen van een intoxicatie met natriumnitriet zijn ernstige hoofdpijn, plotselinge roodheid van gezicht en hals ('flushing'), misselijkheid, braken, dyspneu, cyanose, insulten en een verminderd bewustzijn (tabel 2). Bij lichamelijk onderzoek staan cyanose en hemodynamische instabiliteit op de voorgrond. Cyanose met aanvankelijk geringe respiratoire symptomen is suggestief voor methemoglobinemie. Bij een patiënt met een bekende psychiatrische voorgeschiedenis die deze symptomen vertoont, dient een intoxicatie met natriumnitriet overwogen te worden.

| methemoglobine- gehalte in bloed | symptomen |
|---|---|
| 3-15% | geringe verkleuring van de huid (bleek, grijs, blauw) |
| 15-20% | cyanose, chocoladebruine kleur van bloed |
| 25-50% | hoofdpijn, dyspnoe, duizeligheid, spierzwakte, verwardheid, palpitations, angina pectoris |
| 50-70% | hartritmestoornissen, verminderd bewustzijn, delier, insulten, coma |
| > 70% | overlijden |

Tabel 2

Symptomen natriumnitrietintoxicatie verergeren bij toename methemoglobinegehalte in bloed

Het meten van de zuurstofsaturatie met een pulsoximeter (Spo₂) is onbetrouwbaar, aangezien methemoglobine en geoxygeneerd hemoglobine hetzelfde lichtreflectiepatroon hebben (tabel 3). De Spo₂ zal om die reden veelal rond de 85% zijn.⁵ De zuurstofsaturatie in het arteriële bloedgas (Sao₂) is eveneens onbetrouwbaar. De Sao₂ wordt namelijk berekend op basis van de arteriële zuurstofspanning (Pao₂), die niet afwijkend of zelfs hoog kan zijn. Toch is er wel degelijk sprake van hypoxie. Er is immers minder hemoglobine dat zuurstof kan binden en het hemoglobine dat wel zuurstof kan binden, kan dit moeilijker afgeven aan de weefsels. Een betrouwbaardere maat is de arteriële zuurstoffractie (Fo₂Hb). De Fo₂Hb geeft de relatie weer tussen de hoeveelheid geoxygeneerd hemoglobine en de hoeveelheid totaal hemoglobine, inclusief niet-zuurstofbindende hemoglobines als methemoglobine.⁶ Een aanwijzing voor een methemoglobinemie is een Spo₂ van circa 85% die niet reageert op zuurstoftherapie, gecombineerd met een niet-afwijkende Sao₂, een hoog-normale Pao₂ en een naar verhouding lage Fo₂Hb.

| meting | toelichting |
|--------------------|--|
| Hb (mmol/l) | geeft de totale hoeveelheid hemoglobine weer, waaronder niet-zuurstofbindend hemoglobine |
| S_pO_2 (%) | meestal circa 85%; de daadwerkelijke zuurstofsaturatie van het hemoglobine is echter niet-afwijkend, maar omdat er minder zuurstofbindend hemoglobine is, ontstaat er wel weefselhypoxie |
| S_aO_2 (%) | correcte testuitslag; onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie |
| P_aO_2 (kPa) | correcte testuitslag; onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie |
| FO_2Hb (%) | correcte testuitslag; betrouwbare maat voor de fractie hemoglobine dat zuurstofbindend is |
| methemoglobine (%) | correcte testuitslag; betrouwbare maat voor het percentage methemoglobine van het totale hemoglobine |
| lactaat (mmol/l) | correcte testuitslag; betrouwbare weergave van hypoxie |

Hb = hemoglobine; SpO_2 = zuurstofsaturatie met pulsoximetrie; SaO_2 = arteriële zuurstofsaturatie; PaO_2 = arteriële zuurstofspanning; FO_2Hb = arteriële zuurstoffractie.

Tabel 3
Overzicht van metingen bij vermoeden van methemoglobinemie

Behandeling

Gezien het snelle klinische beloop en een mogelijk fatale afloop is acuut medisch handelen noodzakelijk. De hoeksteen van de behandeling is snelle intraveneuze toediening van het antidotum methyleenblauw. Daarnaast dient de vitaal bedreigde patiënt volgens de ABCDE-methode te worden opgevangen, met aandacht voor zuurstoftoediening en hemodynamische resuscitatie met vocht en vasopressoren.

Methyleenblauw (stofnaam 'methylthionine') reduceert methemoglobine weer tot hemoglobine. Na toediening van methyleenblauw normaliseert de methemoglobinemie grotendeels binnen 30-60 minuten, waarmee de weefselhypoxie en de daarmee gepaard gaande cyanose afneemt. Het advies is om methyleenblauw in een dosering van 1-2 mg/kg intraveneus toe te dienen met een inloopsnelheid van 5 minuten tot een maximum van 7 mg/kg.⁷ Na toediening verspreidt methyleenblauw zich snel over de weefsels.

Het klinische effect van methyleenblauw is binnen enkele minuten te verwachten en het maximale effect wordt bereikt na 30-60 minuten. Restloos herstel is mogelijk, maar is waarschijnlijk afhankelijk van de duur en de mate van de weefselhypoxie.

Van de totale hoeveelheid methyleenblauw wordt 75% in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd is circa 27 uur.

Gezien de veel kortere halfwaardetijd van nitriet is een reboundeffect niet te verwachten. Methyleenblauw is beschikbaar in concentraties van 5 mg/ml (0,5%) en 10 mg/ml (1%). Methyleenblauw 0,5% is geregistreerd onder de merknaam Proveblue en beschikbaar in ampullen van 2 en 10 ml. De kosten hiervan bedragen circa € 48,80 per ampul van 10 ml en het middel is 3 jaar houdbaar. Methyleenblauw 1% is beschikbaar als ampul van 10 ml en wordt gemaakt in de landelijke bereidingsapotheken. Het is derhalve beschikbaar via iedere apotheek. Een ampul methyleenblauw 1% kost circa € 12 en is 2 jaar houdbaar.

Hoewel anafylactische reacties zijn beschreven bij subcutane toediening, kan methyleenblauw over het algemeen veilig intraveneus gegeven worden. Een relatieve contra-indicatie bestaat bij patiënten met een G6PD-deficiëntie; bij deze patiënten kan methyleenblauw ineffectief zijn en kan het mogelijk tot hemolyse leiden.⁸ Een G6PD-deficiëntie is in Nederland echter zeldzaam.

Wij adviseren om bij patiënten bij wie een natriumnitrietintoxicatie wordt vermoed altijd methyleenblauw toe te dienen, gezien de ernstige toxiciteit van natriumnitriet en de grote effectiviteit van methyleenblauw als antidotum. Als mogelijke bijwerking is beschreven dat methyleenblauw in combinatie met serotonerge middelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, kan

leiden tot het serotonerg syndroom. Het advies is om deze patiënten ten minste 24 uur te observeren na toediening van methyleenblauw.⁹

Naast natriumnitriet wordt ook de stof natriumazide onder het vermeende zelfmoordpoeder geschaard. Natriumazide wordt gebruikt als conserveermiddel in airbags en als pesticide. Het is een wit poeder dat na ingestie binnen enkele minuten extreme vasodilatatie veroorzaakt. Hierdoor ontstaat ernstige hypotensie via een nog onopgehelderd mechanisme. Er bestaat geen antidotum voor natriumazide.¹⁰

Dames en Heren, natriumnitriet is een vrij verkrijgbaar middel, waarvan het gebruik bij suïcidepogingen toeneemt. Het is derhalve van groot belang dat hulpverleners patiënten met een intoxicatie met dit middel herkennen. Vroegtijdige intraveneuze toediening van methyleenblauw (1-2 mg/kg tot maximaal 7 mg/kg) leidt tot een snelle normalisatie van de methemoglobinemie en maakt weefselhypoxie ongedaan. Methyleenblauw kan veilig worden gegeven. Wij adviseren om de ambulance vanaf heden standaard uit te rusten met ten minste 2 ampullen van 10 ml met methyleenblauw 1% (10 mg/ml). Ook geven wij acute zorgverleners het advies om methyleenblauw laagdrempelig toe te dienen bij een cyanotische patiënt bij wie een natriumnitrietintoxicatie wordt vermoed.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D3369
- Radboudumc, afd. Intensive Care, Nijmegen: drs.ir. J.D. Workum, internist-intensivist in opleiding; dr. L.L.A. Bisschops en drs. M.J.W. van den Berg, internisten-intensivisten.
- Contact: M.J.W. van den Berg (maarten.vandenberg@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 24 oktober 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3369

Literatuur

1. [Cyanide/Cyaanverbindingen](#). Utrecht: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; 2017.
2. Van Wijk J, de Jong P, Koster P. [Persbericht: legaal laatstewilmiddel beschikbaar](#). 1 september 2017.
3. Umbreit J. Methemoglobin-it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol*. 2007;82:134-44. [doi:10.1002/ajh.20738](#). [Medline](#)
4. Rix PJ, Vick A, Attkins NJ, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of nebulized sodium nitrite (AIR001) following repeat-dose inhalation in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:261-72. [doi:10.1007/s40262-014-0201-y](#). [Medline](#)
5. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*. 1989;70:112-7. [doi:10.1097/0000542-198901000-00021](#). [Medline](#)
6. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, et al. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*. 2005;51:434-44. [doi:10.1373/clinchem.2004.035154](#). [Medline](#)
7. [Toedienen van methyleenblauw bij methemoglobinemie](#). Utrecht: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum; 2018. Geraadpleegd op 23 januari 2019.
8. Müller O, Mockenhaupt FP, Marks B, et al. Haemolysis risk in methylene blue treatment of G6PD-sufficient and G6PD-deficient West-African children with uncomplicated falciparum malaria: a synopsis of four RCTs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:376-85. [doi:10.1002/pds.3370](#). [Medline](#)
9. Gillman PK. CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity. *J Psychopharmacol*. 2011;25:429-36. [doi:10.1177/0269881109359098](#). [Medline](#)
10. Chang S, Lamm SH. Human health effects of sodium azide exposure: a literature review and analysis. *Int J Toxicol*. 2003;22:175-86. [doi:10.1080/10915810305109](#). [Medline](#)

Kernpunten

- Het aantal intoxicaties met natriumnitriet neemt toe.
- Natriumnitriet veroorzaakt acute hypotensie, ernstige weefselhypoxie en cyanose op basis van methemoglobinemie.
- Methyleenblauw is een zeer effectief antidotum en is potentieel levensreddend.
- Wij adviseren om methyleenblauw toe te voegen aan de noodmedicatie in de ambulance.

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum

Natriumnitriet is slechts een van de vele middelen die bij suïcidepogingen worden gebruikt. Doordat de werkingsmechanismen van deze middelen uiteenlopen, variëren ook de klinische symptomen en de toe te passen behandeling. Op de website van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) is informatie over veel van deze middelen beschikbaar. Voor de stoffen die genoemd worden in de discussies omtrent het 'zelfmoordpoeder' is er – uitsluitend voor behandelaren – telefonisch informatie beschikbaar.

Bij verdenking op een ernstige intoxicatie kunt u 24/7 contact opnemen met het NVIC voor overleg en advies over specifieke behandelopties.