



## Natriumnitriet

### Algemeen

Er wordt een toename gezien in het aantal suïcidepogingen met natriumnitriet. [1]

Natriumnitriet ( $\text{NaNO}_2$ ) is het natriumzout van salpeterigzuur en wordt als conserveermiddel (E250) gebruikt in de vlees- en visindustrie. Het is daarom gemakkelijk verkrijgbaar.

De werkzame stof is nitriet, wat in het lichaam gereduceerd wordt tot stikstofmonoxide. Stikstofmonoxide bewerkstelligt gladde spiercelrelaxatie, wat leidt tot sterke arteriële en veneuze vasodilatatie. Hierdoor ontstaat ernstige hypotensie met reflextachycardie. Bovendien oxideert nitriet hemoglobine ( $\text{Fe}^{2+}$ ) tot methemoglobine ( $\text{Fe}^{3+}$ ). [2] Methemoglobine kan, in tegenstelling tot hemoglobine, geen zuurstof binden. Ook ontstaat een linksverschuiving van de zuurstofdissociatiecurve, waardoor hemoglobine zijn zuurstof moeilijker kan afgeven aan de weefsels, waardoor weefselhypoxie ontstaat evenredig met het methemoglobinegehalte.

### Preparaten

Natriumnitriet in poedervorm

### Synoniemen

“zelfmoordpoeder”

“euthanasiepoeder”

“middel X”

### Overige ‘nitrieten’

Vloeistof ter inhalatie: amylnitriet, Isobutylnitriet, Isopropylnitriet, Pentylnitriet

Poppers, Rush, Jungle Juice, Locker Room, Liquid Gold

### Toxische dosis

Inname van 1-2 gram per os geeft ernstige symptomen; de geschatte letale dosis is 4 gram.

Risicofactoren voor het ontstaan van een methemoglobinemie zijn de aanwezigheid van een glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD) deficiëntie of een methemoglobine reductase deficiëntie.

### Kinetiek [3]

Absorptie	Onbekend
Tmax	Klinische effecten worden gezien binnen enkele minuten en zijn maximaal in 30-60 minuten
Vd	Onbekend
Eiwitbinding	Onbekend
Eliminatie	Metabolisering vindt plaats in de lever waarschijnlijk middels hydrolytische denitritie. Excretie via de nier als metaboliëten en 30-40% onveranderd.
Halfwaardetijd	35 minuten via zowel hepatogene als renale klaring NB. Ervan uitgaande dat de vorming van methemoglobine is gestopt, is de halfwaardetijd van methemoglobine 1 tot 3 uur. Spontaan herstel van kliniek wordt bij ernstige intoxicaties op grond van kinetiek daarom niet verwacht



## Klinisch beeld

Het klinische beeld van een natriumnitriet intoxicatie wordt met name bepaald door de vasodilatatoire effecten en (de gevolgen van) de methemoglobinemie.

De door relaxatie van gladde spiercellen veroorzaakte perifere vasodilatatie leidt tot flushing, hypotensie met reflextachycardie en duizeligheid als gevolg.

De bloeddrukdaling kan resulteren in duizeligheid, bewustzijnsverlies en zelfs overlijden.

Een ander belangrijk effect is de methemoglobinemie met daaraan gerelateerde symptomen, zie onderstaande tabel. In tegenstelling tot hemoglobine kan methemoglobine geen zuurstof binden waardoor weefselhypoxie ontstaat.

Tabel: klinische verschijnselen geassocieerd met methemoglobinemie

3 - 15%	Milde verkleuring van de huid (bleek, grijs, blauw)
15 - 20%	Cyanose, chocoladebruine kleur van bloed
25 - 50%	Hoofdpijn, dyspnoe, duizeligheid, zwakte, verwardheid, palpitaties, angina pectoris
50 - 70%	Hartritme stoornissen, verminderd bewustzijn, delier, insulden, coma
> 70%	Overlijden

## Differentiaal diagnose

### *Poppers*

Het actieve bestanddeel van poppers is eveneens nitriet. De symptomen kunnen dus goed overeenkomen met een natriumnitriet intoxicatie. Echter zal de dosis veelal veel lager zijn en zijn de symptomen dus minder prominent.

### *Methemoglobinemie met andere oorzaak*

Methemoglobinemie kan ook veroorzaakt worden door een aantal andere geneesmiddelen, waaronder dapson, lidocaine en sulfonamiden. Ook kan er sprake zijn van een aangeboren methemoglobinemie, danwel kan er een aangeboren aanleg zijn voor ontwikkelen van methemoglobinemie in reactie op bepaalde geneesmiddelen, zoals bij de eerder genoemde G6PD-deficiëntie het geval is.

## Serum-/plasma-/spiegelbepaling

Bij een acute intoxicatie is het bepalen van een nitrietspiegel weinig zinvol. De symptomen treden snel op en zijn bepalend voor de behandeling.

## Overige diagnostiek

### *Vitale parameters*

Monitoring van vitale parameters met aandacht voor de zuurstofsaturatie en de hemodynamiek.

Let op: de zuurstofsaturatie via een pulsoximeter (SpO<sub>2</sub>) geeft een onbetrouwbare meting aangezien methemoglobine en geoxygeneerd hemoglobine eenzelfde lichtreflectiepatroon hebben. De SpO<sub>2</sub> zal daarom meestal rond de 85% zijn. [4] Zie onderstaande tabel.

### *Laboratoriumbepalingen [5]*

Een arterieel bloedgas is een vereiste laboratoriumbepaling. De interpretatie van het arterieel bloedgas bij een natriumnitriet intoxicatie kan ingewikkeld zijn, omdat sommige waarden ongeschikt zijn als maat voor weefselhypoxie. De meest betrouwbare waarden die gebruikt kunnen worden ter interpretatie van mate van weefselhypoxie zijn het methemoglobinegehalte, de arteriële zuurstoffractie (FO<sub>2</sub>Hb) en het lactaat. De arteriële zuurstofsaturatie (SaO<sub>2</sub>) en



zuurstofspanning (paO<sub>2</sub>) zijn een onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie. Zie onderstaande tabel. [1]

Tabel: interpretatie van arterieel bloedgas in het kader van weefselhypoxie

Betrouwbare waarden		Onbetrouwbare waarden	
FO <sub>2</sub> Hb (%)	Fractie hemoglobine dat zuurstofbindend hemoglobine is.	SaO <sub>2</sub> (%)	Correcte waarde, doch onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie omdat het zuurstoftransport verstoord is.
MethHb (%)	Het percentage van het totaal hemoglobinegehalte dat eigenlijk methemoglobine is.	paO <sub>2</sub> (kPa)	Correcte waarde, doch onbetrouwbare maat voor weefselhypoxie omdat de relatie tussen zuurstofspanning en zuurstoftransport verstoord is.
Lactaat (mmol/l)	Betrouwbare weergave van weefselhypoxie.		

### Therapie (zie flowchart)

De hoeksteen van de behandeling is snelle intraveneuze toediening van het antidotum methyleenblauw, naast de standaard opvang van de vitaal bedreigde patiënt volgens de ABCDE-methode, met aandacht voor zuurstoftoediening en hemodynamische resuscitatie met vocht en vasopressoren.

Methyleenblauw, geregistreerd onder de stofnaam methylthionine, reduceert methemoglobine weer terug naar hemoglobine. Na toediening van methyleenblauw normaliseert methemoglobine in 30 tot 60 minuten, waarmee de weefselhypoxie en hiermee ook de cyanose herstelt. Het advies is methyleenblauw 1-2 mg/kg intraveneus in 5 minuten met een maximum van 7mg/kg.

Bij verdenking op een natriumnitriet intoxicatie gecombineerd met klinische symptomen, start direct met 2mg/kg methyleenblauw i.v. in 5 minuten. Het verkrijgen van een arterieel bloedgas moet niet leiden tot vertragen van de behandeling. Bij verdenking op een natriumnitriet intoxicatie zonder klinische symptomen, prik eerst een arterieel bloedgas. Geef methyleenblauw (2mg/kg i.v. in 5 minuten) bij methemoglobine >20%.

Herhaal na 30 minuten een arterieel bloedgas. Als de methemoglobinemie niet relatief met 50% gedaald is, of absoluut <20% is, herhaal nogmaals 1mg/kg methyleenblauw i.v. in 5 minuten.

NB. De terminale halfwaardetijd van methyleenblauw is circa 27 uur. Gezien de veel kortere halfwaardetijd van nitriet is een reboundeffect niet te verwachten.

### Relatieve contra-indicaties methyleenblauw

Methyleenblauw kan over het algemeen veilig gegeven worden. Anafylactische reacties zijn echter wel beschreven bij subcutane toediening. Een relatieve contra-indicatie bestaat bij patiënten met G6PD-deficiëntie: methyleenblauw kan ineffectief zijn, en zou kunnen leiden tot hemolyse. [6] Een G6PD deficiëntie is in Nederland echter uiterst zeldzaam. De prevalentie is Noord-Europa circa 0.1%. [7] In Afrika en het Midden-Oosten ligt de prevalentie rond de 7-8%. [8]

Methyleenblauw zou in combinatie met serotonerge middelen zoals serotonine heropnameremmers (SSRI's) kunnen leiden tot het serotonerg syndroom. Het advies is deze patiënten gedurende 6 uur klinisch te observeren na toediening van methyleenblauw. [9, 10]

### Monitoring (zie flowchart)

Herhaal na 30 minuten een arterieel bloedgas. Als de methemoglobinemie niet relatief met 50% gedaald is, of absoluut <20% is, herhaal nogmaals 1mg/kg methyleenblauw i.v. in 5 minuten.

Herhaal vervolgens een arterieel bloedgas à 1 uur tot volledige normalisatie van methemoglobine (<2%).



## Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Overweeg bij patiënten met een chronische hypoxische status (zoals COPD) of bekend coronairlijden methyleenblauw laagdrempeliger te herhalen tot normalisatie van de methemoglobinemie.  
Bewaakte observatie (op SEH) tot normalisatie van methemoglobine.  
Klinische observatie gedurende 6 uur bij gelijktijdig gebruik van SSRI's

### **Auteurs**

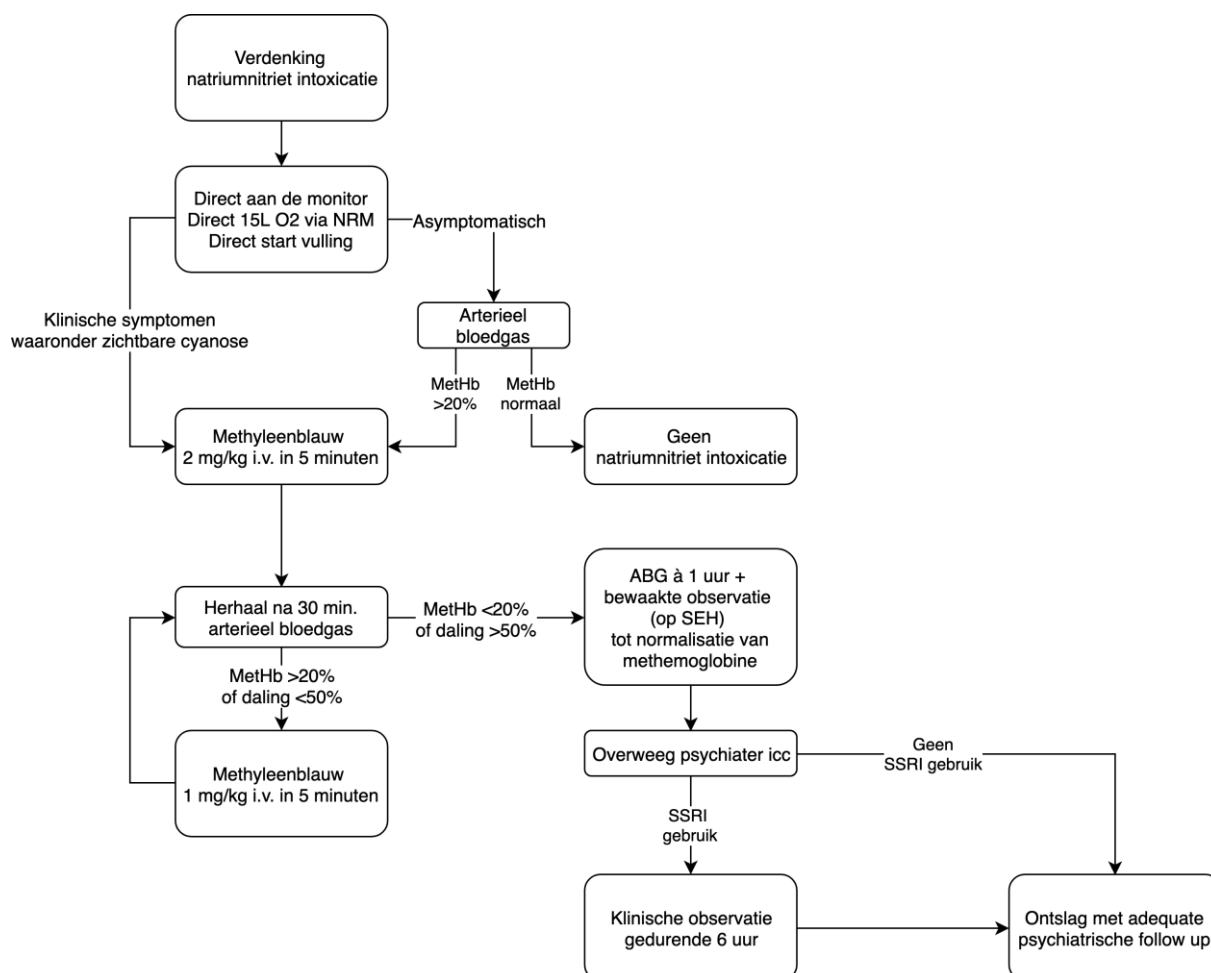
Mw. Drs. Ir. J.D. Workum, internist-intensivist i.o., Radboudumc

Drs. M.J.W. Van den Berg, internist-intensivist, Radboudumc

Prof. Dr. C. Kramers, internist, klinisch farmacoloog, Radboudumc



## Flowchart



## Literatuur

1. Workum, J.D., L.L.A. Bisschops, and M.J.W. van den Berg, [Autointoxication with 'suicide powder']. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2019. **163**.
2. Umbreit, J., *Methemoglobin--it's not just blue: a concise review*. *Am J Hematol*, 2007. **82**(2): p. 134-44.
3. Rix, P.J., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of nebulized sodium nitrite (AIR001) following repeat-dose inhalation in healthy subjects*. *Clin Pharmacokinet*, 2015. **54**(3): p. 261-72.
4. Barker, S.J., K.K. Tremper, and J. Hyatt, *Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry*. *Anesthesiology*, 1989. **70**(1): p. 112-7.
5. Haymond, S., et al., *Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia*. *Clin Chem*, 2005. **51**(2): p. 434-44.
6. Muller, O., 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**(4): p. 376-85.
7. Dors, N., et al., *Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie: klinische presentatie en uitlokkende factoren*. *Ned Tijdschr Geneeskd.*, 2008. **152** (18).



8. Nkhoma, E.T., et al., *The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis*. Blood Cells Mol Dis, 2009. 42(3): p. 267-78.
9. *FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when methylene blue is given to patients taking certain psychiatric medications*. 2011; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm263190.htm>.
10. Gillman, P.K., *CNS toxicity involving methylene blue: the exemplar for understanding and predicting drug interactions that precipitate serotonin toxicity*. J Psychopharmacol, 2011. 25(3): p. 429-36.