



Cyanide/Cyaanverbindingen

Algemeen

Cyanide (CN^-) is het anion van blauwzuur (waterstofcyanide), welke in vele vormen kan voorkomen, als gas (HCN), vloeistof en solide (cyanidezouten). Bronnen van cyanide zijn hoofdzakelijk te vinden in de (metallurgische) industrie en in huishoudelijke producten. Een cyanide intoxicatie kan optreden na inhalatie (rookinhalatie bij brand, zowel huishoudelijke als industriële brand), door opname door de huid, ingestie van cyanidezouten of ten gevolge van intraveneus nitroprusside. Ook zijn intoxicaties, vnl. bij kinderen, beschreven na het eten van abrikozenpitten. De mate van toxiciteit is afhankelijk van het type verbinding. De voornaamste toxische effecten worden veroorzaakt door de remming van de aerobe stofwisseling op mitochondrieel niveau en overdracht van zuurstof door binding aan en inactivering van cytochroomoxidase.

Als gasvorm heeft cyanide de geur van bittere amandelen, welke waarneembaar wordt bij een concentratie van 1-5ppm, maar vaak niet als dusdanig wordt herkend. Ten gevolge van X-linked recessieve genetische variabiliteit kan 20-40% van de populatie (mannen) kan deze geur echter helemaal niet waarnemen.

Preparaten

HCN -, calcium-, natrium, en kaliumcyanide, diverse bestrijdingsmiddelen, nitroprusside, gehalogeneerde verbindingen o.a. cyanogeenchloride (= chloorcyanide) en cyanogeenbromide, acetonitril, acrylonitril, propionitril en isobutyronitril, Cyanide kan ook vrijkomen bij de verbranding van kunststoffen als polyurethaan en polyacrylonitril en van natuurproducten als wol en zijde.

Synoniemen

Blauwzuur, cyaankali

Toxische dosis

Effect	Dosis
Direct dodelijk	300 mg/m ³ (270 ppm)
Fataal na 10 min	200 mg/m ³ (181 ppm)
Fataal na 30 min	150 mg/m ³ (135 ppm)
Levensbedreigend of fataal na 0.5 - 1 uur of later	120-150 mg/m ³ (110-135 ppm)
20 min - 1 uur getolereerd zonder toxische effecten	50-60 mg/m ³ (45-54 ppm)
Milde symptomen na enkele uren	20-40 mg/m ³ (18-36 ppm)

Cyanide zouten oraal: 50 - 200 mg

In Nederland wordt voor de vaststelling van grenswaarden gebruik gemaakt van het tijdgewogen gemiddelde (TGG), dat wil zeggen de maximale aanvaarde concentratie bij een blootstellingduur van 15 minuten en van 8 uur per dag. Voor cyanide zijn deze grenswaarden als volgt:

TGG 15 min: 1 ppm

TGG 8 uur: 10 ppm

Toxische concentraties

Daar er geen therapeutische concentraties in het bloed bestaan, kan iedere concentratie beschouwd worden als een toxische concentratie. Vanaf een concentratie van 0.2 mg/l kunnen



toxische effecten (zoals een metabole acidose) gezien worden. Bij een concentratie van 1 mg/l kunnen neurologische symptomen gezien worden. Een concentratie van >2mg/l moet beschouwd worden als levensbedreigend.

Kinetiek

Absorptie

Via inhalatie: zeer goede absorptie; symptomatisch na seconden

Via ingestie: goede absorptie; symptomatisch na 30 minuten tot 2 uur

Via huid: zeer goed

Vd

Na absorptie snelle verdeling over lichaam en bloed; circa 0.41-0.5 l/kg. Cyanide heeft een hoge affiniteit voor erythrocyten, waar de lokale concentratie een factor 2-3 hoger kan zijn dan in het plasma.

Eiwitbinding

Onbekend

Metabolisme

Cyanide wordt met behulp van het enzym rhodanese (wat aanwezig is in de mitochondriën van nieren en lever) omgezet in thiocynaat. Voor deze conversie is natriumthiosulfaat noodzakelijk. Een klein deel cyanide wordt met behulp van hydroxycobalamine omgezet in cyanocobalamine wat hetzij direct renaal wordt uitgescheiden, hetzij het cyanide langzaam afgeeft om gemetaboliseerd te worden via rhodanese.

Eliminatie

Eliminatie vindt hoofdzakelijk renaal plaats na metabolisatie (zie boven). Kleine hoeveelheden worden, ook in de vorm van HCN, uitgescheiden via de feces en longen.

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd van cyanide bedraagt circa 20-60 minuten, van thiocynaat circa 4 uur. De eliminatie constanten zijn invers proportioneel met de creatinine klaring. Thiocynaat is nagenoeg niet toxisch, maar kan bij patiënten met nierinsufficiëntie accumuleren.

Toxisch mechanisme

Cyanide bindt aan driewaardig ijzer in het mitochondriale cytochroomoxidase. Hierdoor wordt de oxidatieve fosforylering en dus de vorming van ATP geremd waardoor zowel intra- als extracellulair hyperoxie ontstaat. Het metabolisme schakelt t.g.v. hiervan over van pyruvaat op de anaerobe lactaat productie. Weefsels met een hoog zuurstofverbruik worden het meest getroffen. Tevens remt cyanide de overdracht van haemgebonden zuurstof naar de weefsels.

Klinisch beeld

De snelheid van ontstaan van symptomen is afhankelijk van de blootstellingroute

Inhalatie: hyperpneu (sec) gevolgd door bewustzijnsverlies, bij hoge concentratie kan de dood binnen enkele minuten veroorzaakt worden.

Ingestie: zoutvorm kan in 15-45 minuten dood tot gevolg hebben.

Dermaal: afhankelijk van pH, concentratie en oppervlak na circa 30 minuten

Cardiovasculair

Vroege verschijnselen: atriumfibrilleren, ectopische ventriculaire slagen, abnormaal QRS



complex, kort QT interval tachycardie en hypertensie.

Late verschijnselen: sinus bradycardie en hypotensie, AV-block. Metabole acidose, verhoogd serum lactaat.

Longen

Amandelgeur in uitademingslucht (niet herkend door circa 60% van de bevolking), irritatie, tachypneu, ademhalingsdepressie, pulmonair oedeem, cyanose (laat)

Gastro-intestinaal

Misselijkheid, braken, lokale irritatie (corrosie) bij orale inname en pijn.

Neurologisch

Hoofdpijn, verwarring, agitatie, opisthotonus, convulsies, coma.

Zintuigen/huid

Mydriasis (late-onset), "rode" ogen, flushing en diaforese, pruritus soms bij intensief huidcontact brandwonden.

Classificatie

Mild: ABC stabiel en EMV 14-15l

Matig: respiratoire of hemodynamische symptomen of EMV 10-13

Ernstig: respiratoir of hemodynamisch bedreigd of EMV <10

Differentiaal diagnose

Waterstofsulfide, koolmonoxide

Overige oorzaken van een verminderd bewustzijn, zoals primair neurologische aandoeningen (neurotrauma, CVA), metabool, delier, toxisch medicamenteus zoals opiaat of benzodiazepine overdosering

Overige oorzaken van lactatacidose, zoals metformine, salicylaten of isoniazide, leverfalen, ernstige thiaminedeficiëntie, glycogeenstapelingsziekten, insulden, ischemie, etc.

Overige oorzaken van hypoxie, zoals respiratoire en cardiale ziekten

Volbloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van Cyanide:

Medium : volbloed

Methode : spectrofotometrisch, capillaire GC

De behandeling van de patiënt dient bij verdenking op cyanide intoxicatie meteen te starten en niet te wachten op bevestiging door analyse (meestal achteraf).

Asymptomatische waarde : < 0,2 mg/l

Toxische waarde (in bloed na acute blootstelling):

Tachycardie : 0,5 - 1 mg/l

Coma : 2,5 - 3 mg/l

Levensbedreigend : > 3 mg/l



Overige diagnostiek

- Bloedgasen (arterieel normaal, veneus verhoogde PaO₂), pH, elektrolyten lactaat
- Er is een verhoogde anion-gap metabole acidose met een sterk verhoogd lactaat ten gevolge van het anaerobe cel metabolisme; lactaat > 10 mmol/l is een positieve indicator voor cyanide vergiftiging.
- Methemoglobine concentraties (serieel)
- ECG
- Eventueel salicylaat/methanol

Interactie Hydroxycobalamine met Laboratoriumbepalingen

Beïnvloeding van colorimetrische laboratoriumbepalingen door de roodverkleuring van plasma en urine na toediening van hydroxycobalamine is aangetoond voor o.a. bilirubine en creatinine. Ook worden de bepalingen van methemoglobine en CO-hemoglobine beïnvloed. In vivo worden topspiegels van 359-1360 mg/liter gemeten na toediening van 5 gram hydroxycobalamine. Omdat significante en ook klinisch relevante beïnvloeding mogelijk is, moet altijd bekend zijn bij de klinisch chemicus en de behandeld arts dat een patiënt hydroxycobalamine toegediend heeft gekregen. Bloedafname voor toediening van hydroxycobalamine is aan te raden. Daarnaast moet afname binnen 1 uur na toediening worden afgeraden om de invloed van aanwezig hydroxycobalamine tot een minimum te beperken.

Therapie

Bij een vermoede intoxicatie is snel handelen echter van levensbelang. Als gevolg van de snelle absorptie en verdeling van cyanide kan de dood binnen enkele (tientallen) minuten intreden. Algemene en absorptie verminderende therapieën mogen dus nooit de verbinding specifieke therapie vertragen.

Algemeen

Patiënt meteen uit risicovolle omgeving brengen (cave: ademmasker helpers!)
 Intuberen en beademen met 100% zuurstof. Liever geen directe mond-op-mond beademing uitvoeren maar via kapje/ballon. De hulpverlener dient echter inademing van de door de patiënt uitgedemde lucht te voorkomen!
 Als iemand na een uur nog geen symptomen heeft zijn deze niet alsnog te verwachten. Bij intoxicatie: intensieve bewaking gedurende 24-48 uur.

Absorptievermindering

Mogelijk gecontamineerde kleding onmiddellijk verwijderen (beschermende kleding/handschoenen dragen). De huid grondig wassen met water en zeep.
 Gecontamineerde ogen ruim spoelen met water gedurende tenminste 5 minuten ter voorkoming van oedeem van de conjunctiva.
 Bij orale inname overweeg maagspoelen mits uitgevoerd binnen 1-2 uur; actieve kool niet zinvol aangezien gezien cyanide niet of nauwelijks hieraan bindt.
 Dierexperimenteel is aangetoond dat maagspoelen met 500 ml natriumthiosulfaat 5%; gedeelte in maag achterlaten, de overleving na een orale cyanide intoxicatie verbetert. (NB. maagspoelsels als risicoafval behandelen)

Eliminatieversnelling

N.v.t.

Symptoombestrijding



Ondersteunende therapie middels 100% zuurstof
 Behandel hypotensie conform lokaal protocol
 Correctie acidose met natriumbicarbonaat i.v.
 Bij convulsie, afhankelijk van status patiënt midazolam nasaal 2,5 mg in elk neusgat (totaal 5 mg) of 10 mg buccaal of midazolam 10 mg i.v. of lorazepam 4 mg i.v. of 10 mg diazepam i.v. toedienen.

Matig tot ernstige intoxicaties:

- Hydroxycobalamine intraveneus toedienen volgens tabel 1.
 - Werking: complexering van cyanide aan het kobalt ion van hydroxycobalamine tot de vorming van cyanocobalamine, dat renaal wordt uitgescheiden
 - Mogelijke bijwerkingen: urticaria en voorbijgaande milde hypertensie en tijdelijke roodkleuring van de urine, de slijmvliezen en de huid.
- Aanvullend Natriumthiosulfaat intraveneus, bij ernstige intoxicaties waarbij 5-10 gram hydroxycobalamine onvoldoende verbetering oplevert, onmiddellijk na hydroxycobalamine toediening.
 - Monotherapie met natriumthiosulfaat is bij een ernstige intoxicatie ineffectief gezien de slechte intracellulaire penetratie, de langzame onset van werking, korte halfwaardetijd en het kleine verdelingsvolume.
 - Werking: noodzakelijk substraat voor de conversie van cyanide tot het minder toxische thiocynaat door het enzym rhodanese. Door een overmaat te geven wordt deze omzetting van cyanide naar zijn nagenoeg inactieve metaboliet bevorderd
 - Mogelijke bijwerkingen: hypotensie, misselijkheid, braken en pijn en roodheid op de plaats van infusie

Milde intoxicaties (geen ademnood of bewustzijnsverlies)

Observatie

Monotherapie met natriumthiosulfaat kan bij een milde intoxicatie overwogen worden.

N.B.: in de literatuur wordt verkrijgbaar.

Tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Hydroxycobalamine	Volwassenen	5 gram intraveneus in 15 min, zo nodig vervolgens 5 gram in 15 min. - 2uur (eventueel nog een keer herhalen).	Oplossen in 200 ml Natriumchloride 0,9%. Alleen wanneer dit niet beschikbaar is, mag ook Ringerlactaat of glucose 5% oplossing voor injectie worden gebruikt.
	Kinderen	70 mg/kg (max. 5 gram) in 15 min, zo nodig vervolgens 70 mg/kg (max. 5 gram) in 15 min. - 2uur.	
Natriumthiosulfaat intraveneus	Volwassenen	50 ml inj. vloeistof 250 mg/ml (snelheid 2,5 - 5 ml/minuut)	Natriumthiosulfaat niet binnen enkele minuten toedienen via dezelfde naald of infusieplaats die gebruikt is voor
	Kinderen	1,6 ml/kg of 400 mg/kg in 10 minuten	



			hydroxycobalamine. Natriumthiosulfaat bindt aan hydroxycobalamine en kan het hierdoor inactiveren.
Natriumthiosulfaat oraal	volwassenen	500 ml natriumthiosulfaat 5%	Bereiden uit 100 ml inj. vloeistof 250 mg/ml verdunnen met water tot 500 ml

Auteurs

Dr. R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven
 Dr. A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven
 Dr. A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven
 Dr. G.B.G.J. van Rooy, Institute for Risk Assessment Sciences I Division Environmental Epidemiology, Utrecht University
 Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboudumc
 Mw. Drs. Ir. J.D. Workum, AIOS interne geneeskunde, Radboudumc

Literatuur

1. Ellenhorn MJ. Medical Toxicology. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1476-1488.
2. Bhattacharya R. Antodotes to cyanide poisoning: present status. *Ind J Pharmacol* 2000; 32: 94-101.
3. Cummings TF. The treatment of cyanide poisoning. *Occup Med (Lond)*. 2004;54:82-5.
4. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. *Chest*. 2003 Mar;123(3):897-922
5. Mannaioni G, Vannacci A, Marzocca C, Zorn AM, Peruzzi S, Moroni F. Acute cyanide intoxication treated with a combination of hydroxycobalamin, sodium nitrite, and sodium thiosulfate. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(2):181-3.
6. Baud FJ, Borron SW, Bavoux E, Astier A, Hoffman JR. Relation between plasma lactate and blood cyanide concentrations in acute cyanide poisoning. *BMJ*. 1996;312:26-7.
7. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2011:1678-1683.
8. Lammers HJW, Grouls RJE, Broeke R ten, Franssen EJJ. Snelheid geboden bij cyanideintoxicaties. Antidotum hydroxocobalamine effectief en veilig. *Pharmaceutisch Weekblad* 08 juni 2012
9. <https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/stof/detail/1360>
10. Health Council of the Netherlands (2002) Hydrogen cyanide, sodium cyanide, and potassium cyanide; Health-based recommended occupational limits. No. 2002/150SH, 29 October 2002, 1-117
11. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Cyanide (HCN, KCN, NaCN) SCOEL/SUM/115 June 2010
12. M. C. Reade, S. R. Davies, P. T. Morley, J. Dennett, and I. C. Jacobs, "Review article: management of cyanide poisoning," *Emergency Medicine Australasia*, vol. 24, no. 3, pp. 225-238, 2012.
13. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. "Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus." *Eur J Emerg Med*. 2013 Feb;20(1):2-9. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328357170b.



14. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, Lambert Y, Sabbe M. "Antidotes for cyanide poisoning---author's reply." *Eur J Emerg Med.* 2013 Feb;20(1):66-7. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835a6d31.
15. Sahin S, Cyanide Poisoning in a Children Caused by Apricot Seeds. *J Health Med Informat* 2011, 2, 1-2
16. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V et al.: Pediatric Cyanide Poisoning by fire smoke inhalation. A European Expert Consensus. *Pediatric Emergency Care* 2013;29: 1234-40
17. Efficacy of Oral Administration of Sodium Thiosulfate and Glycine in a Large, Swine Model of Oral Cyanide Toxicity. *Ann Emerg Med.* 2019 May 9. pii: S0196-0644(19)30242-2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.03.023. [Epub ahead of print]
18. Oral Glycine and Sodium Thiosulfate for Lethal Cyanide Ingestion. *J Clin Toxicol.* 2017 Jun;7(3). pii: 355. doi: 10.4172/2167-7972.1000355. Epub 2017 Jun 27.

Revisie

Versie 1, 14-10-2004.

Versie 2, 16-09-2012. Algehele update en aanpassen therapie naar 1^e keuze hydroxycobalamine

Versie 3, 19-09-2017. Algehele update

Versie 4, 04-09-2019. Algehele update



Flowchart

