

Sint-Augustinus
GZA . Ziekenhuizen



Tekstboek Herfstsymposium 2009 Dienst Spoedgevallen

Clinical approach in cyanide poisoning

Met de samenwerking van



CYANIDE POISONING: WHAT IS THE REALITY?

P. Hantson
Department of Intensive Care
Clinical Toxicology
Cliniques St-Luc
Université Catholique de Louvain

INTRODUCTION

Cyanide poisoning is one of the most potent and potentially lethal chemical. There is a general fear about the possible use of cyanide in terrorist attacks. Cyanide can also be used for criminal purposes. While it appears that suicidal or accidental exposures remain relatively rare, it is important that the emergency physician should be able to identify the clinical different forms of cyanide poisoning. Indeed, cyanide exists under various forms that are absorbed in humans via digestive, respiratory, and cutaneous routes.

Survival following cyanide exposure is possible, provided that appropriate treatments are applied. They must be administered in the early phase of poisoning. The role of antidotes has also be outlined. Until now, there was a great variability according to the type of antidotes used in the different countries. As the final diagnosis of cyanide poisoning is not easily proven, antidotes have to be given when there is a high clinical suspicion of acute cyanide poisoning. This means that the antidote of choice needs not only to be effective, but also safe when the diagnosis is doubtful or erroneous. This lecture will not discuss the respective advantages or side effects of the different classes (methemoglobin inducers, sodium thiosulfate, dicobalt EDTA, hydroxocobalamin). It will focus on the awareness of cyanide poisoning by the emergency physician. Clinical presentation is important because the toxidrome of cyanide poisoning remains poorly defined. Emergency physicians are also looking for prognostic factors.

SOURCES OF CYANIDE

Plants (low class)

More than 2650 plant species can produce cyanide depending on their preparation or through digestion. Fruits including cherries, apples, plums, almonds, peaches, apricots,... have seeds that contain substances known as cyanogenic glycosides, which on ingestion release hydrogen cyanide gas through an enzymatic reaction. The amount of amygdalin which is the most important cyanogenic glycoside varies from species to species, is particularly high in bitter almonds. In tropical countries, the intake of Cassava roots (particularly bitter Cassava) could lead to acute and chronic manifestations of cyanide poisoning.

Industry (Cassava - produce ~ 20 ppm exp.)

i. maïse → 4 to 100 mg/kg
sweet Cassava < 50 mg/kg

The largest risk of exposure comes from manufactured sources. There is a very impressive list of occupations with potential cyanide exposure.

Cyanide compounds used in the industry include hydrogen cyanide, cyanogen chloride, cyanide salts containing sodium or potassium, gold and silver cyanide....

Sodium cyanide is still widely used in the mining industry to extract gold. Other industries such as plastic manufacturing, electroplating, metallurgy, leather tanning, photography, photoengraving, semiconductor fabrication, and pesticide/insecticide production either use or generate cyanide compounds during processing.

Nitriles are commonly used in polystyrene manufacturing. From a chemical point of view, nitriles are organic chemical compounds bonded to a cyanide group. Nitriles are metabolized

by the liver and subsequently release cyanide into the body. This means that the toxicity may be delayed from 2 to 8 hours after initial exposure. Aliphatic nitriles including acetonitrile, acrylonitrile, isobutyronitrile and methyl acrylonitrile are the most toxic of the nitrile compounds.

Smoke inhalation

Fire smoke is a complex mixture of toxic substances. Multiple toxic gases are produced, including carbon monoxide, formaldehyde and acetaldehyde, sulfur compounds, various oxides of nitrogen, hydrogen chloride and cyanide. Recent research both in Europe and in the United States clearly indicate that cyanide is very often combined to carbon monoxide in fire victims. Fatalities could be directly related to cyanide poisoning rather than to carbon monoxide exposure. This means that the presence of cyanide may not be underestimated in victims of smoke inhalation.

Terrorism

Cyanide is an ideal chemical weapon that readily available from industry and research laboratories. In the recent years, cyanide has been involved in numerous terrorist acts. The most impressive was the mass suicide of 900 people in Guyana (Jim Jones sect) who drunk a cyanide-spiked soda.

CLINICAL AND BIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CYANIDE POISONING

CLINICAL SYMPTOMS

The existence of a specific cyanide toxidrome is still debated. Pure cyanide poisoning is rare, in contrast to mixed cyanide and carbon monoxide poisoning during fire hazards.

The onset of the clinical symptoms is usually immediate after ingestion of cyanide salts, but can be delayed following exposure to nitriles. At the early beginning of a terrorist attack involving cyanide, the symptoms may be relatively aspecific, with agitation, tachycardia and gastrointestinal complaints.

Baud et al. have reviewed 149 cases of pure cyanide poisoning from 1950 to 2007 (including the cases treated in their own hospital). The route of poisoning was mainly oral. The mean delay between exposure and symptoms onset was 30 minutes (1-1140). The main clinical symptoms were : altered consciousness (82%), coma (66%), dilated pupils (78%), abnormal breathing (93%), with either hyperpnea, polypnea or bradypnea. Muscle tone was normal. Seizures were noted in 26% of the cases. The mean heart rate was 95/min (0-176), and the mean systolic arterial pressure was 90 mm Hg (0-176). The mean arterial pH was 7.20 (6.40-7.60), PaCO₂ 25.2 mm Hg (9-53.6), and arterial lactate 13.4 mmol/l. The mean cyanide blood concentration was 4.2 mg/l (0.2-42.5).

The main characteristics of cyanide poisoning can be summarized as follows :

CNS

- Transitory loss of consciousness has been reported in pure carbon monoxide poisoning. Improvement of the neurological status is possible with high flow oxygen therapy, without endotracheal intubation and mechanical ventilation. In contrast, transitory loss of consciousness is not a main feature of cyanide poisoning. Loss of consciousness is usually sustained and requires endotracheal intubation and mechanical ventilation.
- Dilated pupils is a frequent sign of cyanide poisoning at the time of presentation ; this sign is rare in pure carbon monoxide poisoning.
- Seizures are possible both after carbon monoxide and cyanide exposure. They seem to be more common in cyanide poisoning (convulsive coma).

Cardiocirculatory

The hallmark of cyanide poisoning seems to be the cardiovascular collapse. However, cyanide may induce a three-step alteration of the cardiovascular system. Very early, but transiently,

tachycardia and hypertension are noted as a consequence of the catecholamine storm. This is followed by a phase of tachycardia and hypotension, and finally hypotension associated to bradycardia preceding cardiac arrest. In pure cyanide poisoning, there is an inverse correlation between blood cyanide concentrations and the corresponding systolic blood pressure. This contrasts with pure carbon monoxide poisoning where the incidence of hypotension is lower.

Respiratory

In severe cyanide poisoning, there is an early phase of tachypnea and polypnea, reflecting ongoing metabolic acidosis, and a late decrease in respiratory rate and even central apnea.

BIOLOGICAL SIGNS

The immediate diagnosis of cyanide poisoning remains difficult despite recent improvements in blood cyanide detection methods. Significant cyanide poisoning is invariably associated with some degree of lactic acidosis. In patients admitted with pure cyanide poisoning, plasma lactate concentration correlates positively with anion gap and inversely with systolic blood pressure, spontaneous respiratory rate, and arterial pH. The serial measurement of plasma lactate concentration is useful in assessing the severity of cyanide poisoning. The results of lactate concentration may also be useful for triage in case of multiple casualty incidents involving cyanide. However, it should be emphasized that emergency treatment of cyanide poisoning should not await laboratory results.

CONCLUSIONS

Although not totally specific, some signs and symptoms are suggestive of cyanide poisoning. They include cardiovascular compromise, abnormal breathing with bradypnea, and lactic acidosis. The correct recognition of the cyanide toxidrome is essential to guide the optimal use of antidotal therapy.

ROOKINHALATIE EN CYANIDE INTOXICATIE

Dr. E. Keersebilck
Anesthesie – Reanimatie
Brandwondencentrum Neder-Over-Heembeek
Dienst Anesthesie GZA Sint-Augustinus Ziekenhuis, Wilrijk

Inleiding.

De belangrijkste factoren die de mortaliteit bij brandwondenpatiënten verhogen zijn de leeftijd van de patiënt, de verbrande oppervlakte, de diepte van de brandwonden, de aanwezigheid van rookinhalatie en de aanwezigheid van andere aandoeningen, zoals diabetes, COPD, enz. Rookinhalatie verhoogt de mortaliteit met minimaal 20%, en is de belangrijkste oorzaak van overlijden bij slachtoffers van een brand. Rookinhalatie is vooral gevaarlijk omwille van de aanwezigheid van koolstofmonoxyde (CO) en cyanide (CN).

Inhoudstafel.

1. Inhalatie: definitie en gradering
2. Klinische en (patho)fysiologische gevolgen
3. CO-intoxicaties
4. CN-intoxicaties
5. Andere toxines
6. Praktische aanpak
7. Conclusie

1. Inhalatie: definitie en gradering

Er bestaat geen internationale consensus over definiëring, diagnostische criteria en gradering van inhalatieletsels. Dit bemoeilijkt het vergelijken van resultaten van verschillende brandwondencentra, en verhindert de uitwerking van 'evidence based' richtlijnen.

Toch zijn er een aantal logische evidenties. Inhalatie kan je definiëren als de klinische en (patho)fysiologische gevolgen van de inademing van hete lucht en rook. Bepaalde omstandigheden en klinische bevindingen maken de diagnose van inhalatie zeer waarschijnlijk. Over de gradering van inhalatieletsels bestaat op heden geen internationale consensus. Volgende omstandigheden en klinische bevindingen zijn zeer indicatief voor de aanwezigheid van inhalatie:

1. Het verhaal: blootstelling aan rook en/of het slachtoffer zijn van een binnenhuisbrand.
2. Aanwezigheid van brandwonden ter hoogte van hals en gelaat.
3. Roet in de neus, in de keel, op de tong. Roet op de stembanden, roodheid en/of zwelling van de stembanden bij laryngoscopie.
4. Heesheid en stridor.
5. Dyspnoe, tachypnoe, hypoxie. (B6w) *snel ziekteteken*
6. Bij bronchoscopie: de aanwezigheid van roet, roodheid, bloedingen en ulceraties in de trachea of bronchi. Soms zie je deze tekens pas na 12 à 24 uur; het is dus aangewezen een negatieve bronchoscopie na die tijdsspanne te herhalen.
7. Tekens van ARDS op RX thorax – vaak verschijnt dit beeld pas in een later stadium.
8. Afwijkend arteriële bloedgas: hypoxie; lactaat acidose; verhoogd CO-Hg gehalte.

(12 - 12 - 15 % bij toets)

Het is wel opmerkelijk dat echte verbrandingen van de luchtwegen, distaal van de glottis, zelden voorkomen. Dit wordt verklaard door de hoge afkoelingscapaciteit van onze bovenste luchtwegen, met hun goede doorbloeding en uitgebreid stelsel sinusholten. De enige uitzondering is de inhalatie van stoom, gezien stoom een zeer hoge thermische capaciteit heeft. Aldus wordt de warmte niet afgegeven in de bovenste luchtwegen, maar meegedragen tot diep in de longen, waar dan echte brandwonden kunnen ontstaan.

CO ontstaat door de onvolledige verbranding van cellulose-houdende producten zoals hout, papier, katoen, ea. Het is een kleurloos en geurloos gas, en dus zeer verraderlijk. Het is toxisch omdat het een hogere affiniteit heeft voor hemoglobine dan zuurstof (200-250x hoger) en dus de plaats van zuurstof inneemt. Daarenboven verschuift het de zuurstof – hemoglobine curve naar links, ^{of door effect van weefsel} en oefent het een competitieve inhibitie uit op bepaalde cytochroom oxydases (type a en P450). De symptomen variëren naargelang het percentage hemoglobine dat gebonden wordt, gaande van een milde hoofdpijn tot snel overlijden. De behandeling bestaat uit de toediening van 100% zuurstof. Naargelang de klinische toestand van de patiënt kan de zuurstof worden toegediend via een non-rebreathing masker, kan de patiënt worden geïntubeerd, of kan de patiënt hyperbare zuurstof therapie ondergaan. Zeker is dat alle slachtoffers van een (binnenhuis)brand zo snel mogelijk 100% zuurstof moeten krijgen, en dit tot het CO-Hg level bepaald is. Bij gestegen waarden moet de patiënt zuurstof krijgen tot de hoeveelheid CO-Hg lager is dan 10 à 15%. Vergeet niet dat rokers soms een ‘natuurlijk’ CO-Hg hebben van 10% ! Over de waarde van hyperbare zuurstof therapie bestaat in de literatuur geen consensus. In België volgen we de richtlijnen van ACHOBEL. Deze richtlijnen komen er op neer dat een patiënt met gestegen CO-Hg en klinische symptomen (gedaald bewustzijn, andere neurologische symptomen, cardiale symptomen, respiratoire symptomen) best hyperbare zuurstof therapie krijgt. Hetzelfde geldt voor de parturiënte met gestegen CO-Hg. (= Vermoedelijk reduceert hyperbare zuurstof therapie de incidentie van laattijdige neurologische sequelen van CO-intoxicatie.

Cyanide ontstaat door de verbranding van stikstofhoudende polymeren zoals wol, zijde, polyurethanen, polyamides, polyacrylonitrilen, etc. Het is een kleurloos gas met de geur van amandelen. Die geur wordt bij een brand echter zelden of nooit waargenomen gezien de contaminatie met verscheidene andere afbraakproducten. Cyanide is een extreem cytotoxisch gas: het verhindert dat de cellen zuurstof verbruiken door een reversibele inhibitie van het cytochroom c oxidase. (oorscholinge uit 1.)

Aldus gaan de cellen over op een anaeroob metabolisme met massale aanmaak van lactaat. Typend is ook de hoge veneuze zuurstof saturatie, die de arteriële waarde benadert. $P_{aO_2} \approx P_{vO_2}$. Klinisch manifesteert deze intoxicatie zich door vroegtijdige neurologische en cardiovasculaire dysfunctie: de patiënt verliest het bewustzijn en vertoont tekenen van myocardischemie en cardiogene shock. Multiële publicaties suggereren dat cyanide-intoxicatie een belangrijke doodsoorzaak is bij slachtoffers van rookinhalatie. Het is dan ook belangrijk dit soort intoxicatie zo snel mogelijk te onderkennen en te behandelen.

In de VS gebruikt men bij voorkeur de Lilly-, Taylor-, of Pasadena-kit. Deze kit bestaat uit nitriet en thiosulfaat. Nitriet vormt hemoglobine om tot methemoglobine. Het Fe^{3+} atoom treedt in competitie met mitochondriaal Fe voor de binding van cyanide. Vanzelfsprekend heeft de vorming van methemoglobine een ongunstig effect op de zuurstoftransport capaciteit bij onze patiënt; daarenboven kan nitriet hypotensie uitlokken omwille van zijn vasodilerende eigenschappen. Thiosulfaat stimuleert het enzyme rhodanase, dat op zijn beurt cyanide in combinatie met sulfur omzet tot thiocynaat. Deze laatste molecule wordt in de urine geëxcreteerd. Dit gehele proces vergt echter enige tijd, tijd die we bij de acute cyanide-intoxicatie niet hebben. Een aantrekkelijk alternatief is Cyanokit. Deze kit bevat hydroxycobalamine, wat als een chelator werkt. Aldus krijgen we door binding met cyanide de vorming van vitamine B12; deze laatste molecule wordt urinair geëxcreteerd. Cyanokit werkt snel, en heeft weinig neveneffecten; aldus is het geschikt voor prehospital gebruik.

De toediening ervan leidt wel tot een rode verkleuring van de urine, de huid en de mucosae. Zo kan het de inschatting van de diepte van brandwonden enigszins bemoeilijken. Het leidt ook tot een transiënte stijging van de bloeddruk, maar dit zonder klinische consequenties.

Tenslotte kan de toediening van cyanokit interfereren met een aantal labo-testen zoals de bepalingen van bilirubine, hemoglobine, INR, etc. Je kan cyanokit best zo snel mogelijk toedienen; in de praktijk betekent dit reeds in de prehospital setting. De patiënt die hiervoor in aanmerking komt, is slachtoffer van rookinhalatie, en vertoont tekens van ernstige neurologische dysfunctie (coma, verwardheid, ...) en/of ernstige cardiovasculaire dysfunctie (hartstilstand, ernstige hypotensie, ...). Ook een plasma lactaat concentratie hoger dan 10 mmol/l en een cyanide concentratie hoger dan 39 $\mu\text{mol/l}$ zijn indicatief, maar deze waarden worden zelden of nooit prehospital bepaald.

5. Andere toxines

Bij de verbranding van stoffen zoals polyvinylchlorides, polyesters, polyurethanen, wol, zijde, rubber, ... komen allerlei toxische substanties vrij. De klinische tekens variëren van geprikkelde luchtwegen, tot necrose van de luchtwegmucosa, tot longoedeem.

Deze symptomen kunnen tot 48 uur na blootstelling nog ontstaan, afhankelijk van de concentratie waaraan de patiënt werd blootgesteld. De behandeling is hoofdzakelijk supportief: observatie van de patiënt, de oxygenatie optimaliseren, eventueel intubatie en beademing. Er bestaan geen specifieke antidota; in geval van mono-intoxicatie is het aangewezen het antigifcentrum te contacteren.

6. Praktische aanpak

6.1. Prehospital fase

In de volgende omstandigheden is er een hoge waarschijnlijkheid van inhalatie:

- een brand binnen een gesloten ruimte
- brandwonden in hals en gelaat; verbrande neushaartjes
- roet in de mond, roet in het sputum
- heesheid, stridor, wheezing

De patiënt met een vermoeden van rookinhalatie dient onmiddellijk 100% zuurstof te krijgen (dmv non-rebreathing masker, eventueel wordt de patiënt geïntubeerd).

Volgende patiënten worden best vroegtijdig geïntubeerd:

- ernstige brandwonden van gelaat en/of hals
- respiratoire distress – stridor, heesheid
- gedaald bewustzijn (GCS < 9)

Overweeg de onmiddellijke toediening van cyanokit in geval van

- vermoeden van inhalatie icm (in contact met)
- coma en/of
- cardiovasculaire collaps

De patiënt met oedeem van de bovenste luchtwegen wordt best vervoerd in hoogstand 30°.

6.2. Intrahospitaal aanpak

De patiënt wordt opgevangen zoals elke kritische patiënt, met een uitgebreide (hetero)anamnese, een evaluatie en stabilisatie van de vitale parameters en een aantal technische onderzoeken. Ook in deze fase kan het nog nuttig zijn cyanokit toe te dienen. De indicaties zijn dezelfde als die in de prehospitaal setting; aanvullende criteria zijn een hoog anion gap acidose met verhoogd lactaat, een abnormaal hoge veneuze zuurstof saturatie, en verhoogde cyanide-levels. In geval van CO-intoxicatie kan je hyperbare zuurstof therapie overwegen, volgens de richtlijnen van ACHOBEL. Zo nodig wordt de patiënt geïntubeerd en beademd.

6.3. Intensieve zorg

Indien de patiënt geïntubeerd en beademd is, gelden de klassieke aanbevelingen, waarbij men ernaar streeft hoge beademingsdrukken te vermijden. Eventueel kan overgestapt worden op ARDS-beademing met permissieve hypercapnie. Herhaalde bronchoscopies op klinische en radiologische indicaties zijn nuttig. Een bijzondere beademingsmodaliteit is de VDR4-beademing, of hoog frequente percussie beademing. Deze techniek heeft als voordeel dat hoge beademingsdrukken vermeden worden, en dat slijmproppen ea vlotter geëvacueerd worden. De meerwaarde tov klassieke beademingsmodaliteiten, zoals de laag-volume drukgelimiteerde beademing is echter niet bewezen. ECMO kan overwogen worden bij de zeer ernstige gevallen. Er bestaan nog diverse andere behandelingsopties, waarvan het gunstig effect echter nog door verdere studies moet worden aangetoond. Eén hiervan is de toediening van aerosol met heparine en lysomucil. Heparine omwille van zijn fibrinolytisch en dus mucolytisch effect, lysomucil omwille van zijn mucolytisch effect en zijn anti-oxydant activiteit.

7. Conclusie

Inhalatie verhoogt in belangrijke mate de mortaliteit bij brandwondenpatiënten. Koolstofmonoxyde en cyanide vergiftiging spelen hierbij een belangrijke rol.

Vandaar dat het zo belangrijk is om steeds 100% zuurstof toe te dienen aan deze patiënten. In specifieke omstandigheden kan het aangewezen zijn om vroegtijdig hydroxycobalamine toe te dienen. De clinicus zal zo nodig de patiënt intuberen. Het is aangewezen om deze patiënten te verwijzen naar een gespecialiseerd (brandwonden)centrum.

SURVEY ON CYANIDE ANTIDOTES IN INDUSTRY/HOSPITALS

Herlinde Smet
Pharmacist
Poison Centre
Brussels

In order to assess the nature of safety equipment and antidotes available in the Belgian industry we conducted a survey in 2001 by mailing a structured questionnaire to the cyanide users in Belgium.

The target group of this study was defined as those industries which are notified to the Federal Ministry of Labour and Employment for the use of cyanides: 101 industrial settings have an authorization; 72 (71%) returned the questionnaire, 11 of which specified that they no longer use cyanides. The remaining 61 factories were further studied.

We revealed 52 (85%) factories having first aid equipment available and 47 (77%) keeping one or more antidotes. On the other hand 14 (22.9%) factories keep no antidote at all.

We conducted a similar survey in 1990 and the comparative results for available antidotes are listed in TABLE 1.

	1990	2001
Registered cyanide users (returned questionnaires)	227 (132)	101 (61)
- Amyl nitrite	43,90%	18/61 29,50%
- Methemoglobinemia inducing agents		
• 4 Dimethylaminophenol (4-DMAP)®	30,30%	27/61 44,20%
• Sodium nitrite	14,39%	1/61 1,64%
- Chelation on cobalt		
• Hydroxocobalamin (Cyanokit®)	5,30%	11/61 18%
• Dicobalt Edetate (Kelocyanor®)	12,80%	5/61 8%
- Sodium thiosulphate	74%	29/61 47,50%
- Oxygen	18,91%	22/61 36%

Table 1

We noticed an important decrease in the number of registered cyanide users from 227 (1990) to 101 (2001). The response in both surveys was approximately 71 %.

The methemoglobinemia inducing agents are frequently chosen with a marked preference for 4-DMAP. The success of 4-DMAP can be explained by its short onset of action, its efficacy and relatively safe Methb inducing effect, as reported in the German literature. Its low cost and long shelf-life (5 years) makes it an attractive choice for the occupational physician.

Dicobalt edetate is considered completely obsolete; though it remains available in the industry.

Hydroxocobalamin in its concentrated formulation is nowadays considered the safest antidote for CN poisoning.

Adequate first aid and supportive treatment is of utmost importance in CN poisoning. It is worth noting that only half of the factories have a person trained in first-aid among the workers.

Moreover, the administration of antidotes will often be delayed until outside medical help arrives. Only 24 % of factories have an occupational physician present on the site.

It is obvious that hospitals where intoxicated patients will be transferred, must also be aware of the treatment principles of CN poisoning.

To this end we contacted 42 hospitals reported in the questionnaire as reference hospitals. 42 questionnaires were returned and we revealed 33/42 (78.6%) hospitals keeping one or more antidotes while 9/42 (21.4%) of them keep no specific treatment at all.

The overview of available antidotes is listed in TABLE 2.

	2001	
- Amyl nitrite	16/42	38%
- Methemoglobinemia including agents		
- 4 Dimethylaminophenol (4-DMAP®)	14/42	33%
- Sodium nitrite	6/42	14%
- Chelation on cobalt		
- Hydroxocobalamin (Cyanokit®)	16/42	38%
- Dicobalt Edetate (Kelocyanor®)	5/42	11,90%
- Sodium thiosulphate	27/42	64,30%

dicobalt
= obsolete

Table 2

It is important to note that the availability of hydroxocobalamin has increased from 2.5% in 1990 to 38%.

We are convinced that hydroxocobalamin will become available to a larger extent due to increasing knowledge on CO/CN poisoning.

To conclude we can state that from this survey it appears that:

- The number of industries using cyanides has decreased by >50% over the last decade.
- One should promote the collaboration between occupational physicians and their colleagues from the emergency department in order to set out optimum guidelines for the therapeutic approach and even recommend stocking the antidotes in the hospital.
- The participation for first aid training sessions in industry should be encouraged.
- There is a need for information on recent trends in treatment protocols and the availability of specific medications.
- In 2001 pharmacists reported difficulties in obtaining antidotes that must be purchased outside the country (sometimes with a long delay).