



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Algemeen

Deze monografie behandelt kwik in ongebonden vorm. Dit wordt ook wel metallische of elementair kwik genoemd. Metallisch kwik is een zilverwit, beweeglijk, vloeibaar metaal.[1] Gemorst kwik bij kamertemperatuur heeft de neiging om in kleine bolletjes bij elkaar te blijven. Vanwege de hoge dampspanning ontstaat uit het vloeibare metaal makkelijk kwikdamp.[1] Hoe hoger de temperatuur, des te meer kwik verdampt. De damp is kleur- en geurloos. Inhalatie van kwikdamp is de meest voorkomende route voor expositie aan kwik. Kwikdamp is zwaarder dan lucht, waardoor de concentratie bij de grond, waar kinderen spelen, hoger is. Ernstige intoxicatie met kwik is zeldzaam en ontstaat meestal door verhitting van kwik in een afgesloten ruimte. Matige intoxicatie ontstaat meestal door kwikdamp vanuit een stofzuiger waarmee gemorst kwik werd opgezogen of door langer durende blootstelling aan kwikdamp.[1]

## Preparaten:

Metallisch kwik kan voorkomen in de volgende producten of processen:

- In barometers, hydrometers, thermometers,
- Als vloeistofkathode bij de elektrolytische bereiding van chloor en soda
- In spiegels
- In UV-lampen
- In fluorescerende lampen (ook wel gasontladingslampen, spaarlampen, kwik- of kwikdamplampen)
- In elektrische gelijkschakelaars
- Bij de productie van kwikzouten en amalgamen
- Bij de extractie van goud en zilver uit ertsen
- Als katalysator bij de oxidatie van organische verbindingen
- In de tandheelkunde in de vorm van amalgamen (kwiklegeringen)
- Als desinfectant
- Als conserveermiddel in verven
- Bij viltproductie (ook vilten hoeden, "mad as a hatter")
- In batterijen
- Tijdens het gebruik en de bereiding van verbindingen voor de pulp- en papierindustrie
- Bij sommige religieuze en etnische beoefeningen
- In sommige kruidenpreparaten

## Synoniemen



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Amalgaam (kwiklegering), argentum vivum, elementair kwik, Hg, hydrargyrum, kwikmetaal, kwikzilver, metaalkwik, mercurium, CAS-nr 7439-97-6.

## Toxische dosis

Bij inhalatie: 100-1000 mcg/m<sup>3</sup> = matige intoxicatie, >1000 mcg/m<sup>3</sup> = ernstige intoxicatie. [3]  
Effecten op de foetus bij maternale blootstelling aan 300 mcg/m<sup>3</sup> kwikdamp gedurende 4 uur. [4]

## Kinetiek

### Absorptie

De belangrijkste route van blootstelling aan kwik gebeurt via inhalatie van kwikdampen. [1-6]  
Na inhalatie wordt kwikdamp voor ongeveer 70-80% geabsorbeerd. [1,2,5] De absorptie na ingestie of huidcontact is laag. Parenterale of subcutane injectie met metallische kwik leidt niet tot systemische toxiciteit.

### Vd

Na absorptie in de long verdeelt het kwik zich verder verdeelt over het lichaam, met als belangrijkste doelorganen de nieren, hersenen, lever, milt en longen. [1,4,6] Vanwege de hoge lipofiliteit kan het ook de bloed-hersenbarrière en de eventuele placenta passeren. Metallisch kwik, ofwel Hg<sup>0</sup>, wordt geoxideerd tot Hg<sup>2+</sup> door middel van katalase-waterstofperoxidase. [1] Hg<sup>2+</sup> heeft een lagere lipofiliteit dan Hg<sup>0</sup>. Na oxidatie kan Hg<sup>2+</sup> reageren met thiol bevattende groepen in kritische enzymen en eiwitten. Hg<sup>2+</sup> accumuleert voornamelijk in de nieren. [1,5]

### eiwitbinding

In bloed is kwik voor 99% aan eiwitten gebonden.

### eliminatie

De hoogste niveaus worden binnen 24 uur bereikt, behalve in de hersenen, waar het kwikniveau na ongeveer 23 dagen een maximum bereikt. Kwik uit kwikdamp is het langst aanwezig in de hersenen; 10 jaar na hoge blootstelling worden hier nog hoge niveaus aangetroffen. De eliminatiehalfwaardetijden zijn verschillend per type weefsel en variëren van 2 dagen voor de longen tot meer dan 1 jaar voor de hersenen. De eerste 3 dagen na blootstelling wordt een deel van het kwik (7-12%) via de longen uitgescheiden in de vorm van kwikdamp. Daarna vindt eliminatie plaats via de faeces en nieren. Met de tijd neemt de eliminatie via de nieren steeds meer toe. [1]

## Klinisch beeld

Bij inhalatie van hoge concentratie kwikdamp (>1000 mcg/m<sup>3</sup>) ontstaat metaaldampkoorts (of toxische inhalatiekoorts) met de volgende symptomen: koorts, hoofdpijn, algeheel gevoel van



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

malaise, zwakte, koude rillingen, kortademigheid, een metaalsmaak in de mond, spierpijn, zweten, dorst, pijn in de ledematen, pijn op de borst, beklemd gevoel, speekselvloed, leukocytose, hoest en maag-darmklachten zoals buikpijn, misselijkheid en braken.

Bij langdurige blootstelling aan lagere concentraties kwikdamp (100-1000 mcg/m<sup>3</sup>) treden mildere symptomen op bestaande uit een trias met:

- 1) een intentietremor
- 2) gevoelige en ontstoken tandvlees, verhoogde speekselvloed en gezwollen speekselklieren
- 3) persoonlijkheids- en gedragsveranderingen zoals angst, prikkelbaarheid, verlegenheid, geheugenverlies, depressie, vermoeidheid, zwakte en sufheid.

Kleine kinderen zijn extra gevoelig voor kwikdampen; de fatale gevallen betreffen meestal kinderen jonger dan 30 maanden.[1,5]

Kinderen lopen meer risico omdat:

- kwikdamp relatief zwaar is, waardoor de luchtconcentraties nabij de vloer, waar kinderen spelen, hoger zijn;
- de ademhalingsnelheid van kinderen hoger is, waardoor ze meer kwik binnenkrijgen;
- bij kinderen kwik makkelijker de bloed-hersenbarrière passeert;
- het zenuwstelsel van kinderen nog in ontwikkeling is.

Bij kinderen kan acrodynie optreden met de volgende symptomen: huiduitslag, zwelling en roodheid aan handpalmen en voetzolen, gevolgd door vervelling, prikkelbaarheid, tachycardie en hypertensie, fotofobie, koorts, slapeloosheid, overmatig transpireren en hypotonie.[1,4,5]

Effecten per orgaansysteem [1,2,6]:

Hersenen

- verwardheid, delier
- apathie, lethargie
- persoonlijkheids- en gedragsveranderingen: verlegenheid, depressie, angst, geheugenverlies, slapeloosheid, emotionele instabiliteit, boosheid, agressiviteit, verlies van zelfvertrouwen
- fijnslagige intentietremor

Perifere zenuwstelsel

- hyperreflexie
- paresthesieën

Hart

- tachycardie
- palpitaties

Bloedvaten

- hyper- of hypotensie

Maag-darmkanaal



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- (bloedige) diarree
- misselijkheid, braken, anorexie
- buikpijn

## Uro-genitaal

- nefrotisch syndroom
- acute tubulus necrose
- nierfalen
- dysurie, pijnlijke ejaculatie

## Huid

- roodheid
- rash
- dermatitis en allergische contact dermatitis (na huidcontact)
- embolisatie en abces vorming bij intraveneuze of subcutane toediening

## Milieu interieur

- metabole acidose

## Luchtwegen

- larynxoedeem

## Longen

- longfibrose
- longoedeem
- pneumothorax
- longembolie (na iv toediening)
- bronchiolitis, pulmonitis, interstitiële pneumonitis en ARDS (na aspiratie)

## Mond

- gingivostomatitis, loszittende tanden
- gezwollen speekselklieren, speekselvloed
- grijzige verkleuring slijmvliezen

## Differentiaaldiagnose

-

## Bloedspiegelbepaling

De concentratie kwik in volbloed is de beste indicator voor een recente blootstelling aan metallisch kwik.[1-3] Bij de beoordeling van een bepaalde bloedconcentratie moet rekening worden gehouden met het feit dat er distributie over het lichaam plaatsvindt en dat de steadystateconcentratie in het bloed, bij chronische blootstelling aan damp, pas na langere tijd bereikt wordt. Bovendien bevat bloed in de evenwichtstoestand slechts 1% van de totale hoeveelheid kwik in het lichaam.



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Veel van de gebruikte technieken maken geen onderscheid tussen anorganisch (metallisch) en organisch kwik. Hiermee kan de gemeten concentratie kwik hoger zijn dan de concentratie metallisch kwik alleen.

Als indicatie van de ondergrens voor de toxische kwikconcentratie in bloed wordt 30-50 mcg/L aangehouden (150-250 nmol/L).[1] Kwikspiegels in volbloed van 10 mcg/l zijn normaal.[2] Voor kinderen gelden aanzienlijk lagere, niet vermelde, waarden. Klinisch relevante intoxicaties zijn onwaarschijnlijk bij bloedspiegels lager dan 100 mcg/l.[3] Subklinische intoxicatie is echter mogelijk onder deze grens.

## Overige diagnostiek

Kwikconcentratie in urine

De kwikconcentratie in de 24-uurs urine is voornamelijk geschikt om chronische blootstelling aan metallisch kwik aan te tonen, tot een periode van 1-2 maanden daarvoor.[2,4] Ook bij acute intoxicatie met hoge doseringen kwik, kan het bepalen van een urine kwik concentratie zinvol zijn.

De volgende richtlijnen voor de beoordeling van de resultaten van kwikbepaling in een 24-uursmonster bij een chronische blootstelling kunnen worden gehanteerd [1]:

- Urine kwikconcentraties lager dan 20-25 mcg/L (100-125 nmol/L): normaal. Opgemerkt moet worden dat (in beroepsmatig niet aan kwik blootgestelde personen) waarden boven 10 mcg/L (50 nmol/L) zelden voorkomen.
- Urine kwikconcentraties 25-100 mcg/L (125-500 nmol/L) zijn te hoog en zijn aanleiding om te onderzoeken of er bronnen zijn van extra blootstelling.
- Urine kwikconcentraties hoger dan 100 mcg/L (500 nmol/L): geassocieerd met neurologische symptomen (variërend van subklinische, lichte tot duidelijke symptomatologie).
- Urine kwikconcentraties hoger dan 300 mcg/L (1500 nmol/L): in de regel associatie met ernstige symptomen. [7]

*Röntgenonderzoek:* X thorax bij longsymptomen [2], X thorax-buikoverzicht na ingestie van metallisch kwik, voor vervolg van het kwik door het maagdarmkanaal.[1,2]

*Bloedonderzoek:* nierfunctie, serumelectrolyten en -glucose, leverenzymen, bloedgas.[2,6]

*Urineonderzoek:* bloed, eiwit en op indicatie beta-2-microglobuline, microalbuminurie.[2]

## Therapie

1. *Absorptievermindering*

*Na ingestie*



Overwegen: darmlavage, bij zeer grote inname, laesies in het maag-darmkanaal of bij obstructies waardoor er verlengde retentie is van elementair kwik in het maag-darmkanaal.[1]

### *Na inhalatie*

Patiënt uit besmette omgeving; naar frisse lucht. Zo nodig (bevochtigde) zuurstof geven, intuberen en ventileren, beta-2-mimetica geven bij bronchospasmen.[1,2]

Gemorste kwikbolletjes dienen te worden opgeruimd door ze te bestrooien met zwavelpoeder (op recept verkrijgbaar bij apotheek) en daarna op te vegen of stofzuigen.[1] De ruimte dient daarna goed geventileerd te worden naar buiten. Bij morsen van een hoeveelheid meer dan de inhoud van een koortsthermometer, wordt aangeraden contact op te nemen met de GGD om het kwik professioneel te laten opruimen.[1]

### *Na parenteraal contact*

Overweeg chirurgische verwijdering van metallisch kwik.[1]

## 2. *Eliminatieversnelling*

Bij voorkeur dient men zo spoedig mogelijk na blootstelling te beginnen met chelatietherapie. Indicaties voor het starten van chelatietherapie zijn symptomatische patiënten en patiënten die hoge concentraties kwik hebben in bloed en/of urine. Voor de chelatietherapie is DMPS (Dimercaptopropaansulfonzuur 2,3) of DMSA (Succimer) in Nederland beschikbaar.[8] DMPS en DMSA zijn niet in staat kwik uit de hersenen te cheleren.[1]

### 1) Dimercaptopropaansulfonzuur 2,3

Dit kan intraveneus, intramusculair of oraal worden gegeven.[8]

#### *Acute intoxicatie:*

##### *Dosering volwassenen, intraveneus:*

Dag 1: 250 mg in 3-5 min elke 3-4 uur

Dag 2: 250 mg elke 4-6 uur

Dag 3: 250 mg elke 6-8 uur

Dag 4: 250 mg elke 8-12 uur

Vanaf dag 5: afhankelijk van toestand van de patiënt 250 mg 1-3x per dag

##### *Dosering volwassenen, oraal:*



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Dag 1 tm 4 100 mg elke 1-2 uur

Vanaf dag 5 250 mg 1-3x per dag

*Dosering kinderen, intraveneus:*

Dag 1: 5 mg/kg langzaam intraveneus elke 4 uur

Dag 2: 5 mg/kg elke 6 uur

Dag 3: 5 mg/kg elke 8 uur

Vanaf dag 4: 5 mg/kg per dag of over naar orale toediening 5 mg/kg

*Chronische intoxicatie:*

*Dosering volwassenen:*

100 mg 3-4 x per dag

*Dosering kinderen:*

Aanvankelijk 20-30 mg/kg per dag in 1 tot 3 doses, onderhoudsdosering 1,5-15 mg/kg per dag.

## 2) Succimer

Succimer (DMSA) wordt gegeven volgens het volgende doseerschema:

Volwassenen

- 10 mg/kg 3 maal daags gedurende 5 dagen
- 10 mg/kg 2 maal daags gedurende 14 dagen
- Daarna eventueel continueren afhankelijk van de kwik spiegel

Kinderen

- 350 mg/m<sup>2</sup> 3 maal daags gedurende 5 dagen [9]
- 350 mg/m<sup>2</sup> 2 maal daags gedurende 14 dagen
- Daarna eventueel continueren afhankelijk van de kwik spiegel



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Auteurs

Dr. L. van Onzenoort-Bokken, kinderarts-klinisch farmacoloog i.o., Slingeland Ziekenhuis Doetinchem  
Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, RadboudUMC, Nijmegen

## Literatuur

1. Nationaal vergiftigingen informatie centrum geraadpleegd op 16-3-2015.
2. Micromedex geraadpleegd op 16-3-2015.
3. Up-to-date geraadpleegd op 16-3-2015.
4. Erickson TB et al. Pediatric Toxicology: Diagnosis and management of the poisoned child. The McGraw-Hill company, 2005, hoofdstuk 70, blz 468.
5. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. Toxicology and Applied Pharmacology 2004;198:209-230.
6. Graeme KA, Pollack CV. Heavy metal toxicity, part I: Arsenic and Mercury. J Emerg Med 1998;16:45-56.
7. HumToet AE, van Dijk A, Savelkoul TJ, Meulenbelt J. Mercury kinetics in a case of severe mercuric chloride poisoning treated with dimercapto-1-propane sulphonate (DMPS). Exp Toxicol. 1994 Jan;13(1):11-6.
8. KNMP kennisbank geraadpleegd op 20-4-2015
9. Rafati-Rahimzadeh M et al. Current approaches of the management of mercury poisoning: need of the hour. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2014;22:46

## Bijlagen

## Revisie