

## Metallisch kwik

### Inhoud

|   |   |
|---|---|
| Algemeen.....                             | 1 |
| Preparaten .....                          | 1 |
| Synoniemen.....                           | 1 |
| Toxische dosis .....                      | 2 |
| Kinetiek .....                            | 2 |
| Klinisch beeld.....                       | 3 |
| Differentiaal diagnose .....              | 3 |
| Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling..... | 5 |
| Overige diagnostiek .....                 | 6 |
| Therapie.....                             | 6 |
| Auteurs .....                             | 6 |
| Literatuur.....                           | 8 |
| Bijlagen .....                            | 8 |
| Revisie .....                             | 9 |

### Algemeen

Kwik komt in verschillende vormen voor: organisch kwik (zoals methylkwik ( $\text{CH}_3\text{Hg}$ )) en anorganisch kwik. Anorganisch kwik kan worden onderverdeeld in kwikzouten (zoals  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) en ongebonden kwik ( $\text{Hg}^0$ ). Deze monografie behandelt ongebonden kwik, ook wel metallisch of elementair kwik genoemd. Metallisch kwik is een zilverwit, beweeglijk, vloeibaar metaal bij kamertemperatuur. Gemorst kwik heeft de neiging om in kleine bolletjes bij elkaar te blijven. Vanwege de hoge dampspanning ontstaat uit het vloeibare metaal makkelijk kwikdamp, ook wel *vapor* genoemd. Hoe hoger de temperatuur, des te meer kwik verdampt. Kwikdamp is kleur- en geurloos. Inhalatie hiervan 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 intoxicaties met kwik zijn zeldzaam en ontstaan meestal door verhitting van kwik in een afgesloten ruimte. Matige intoxicaties ontstaan 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
- Oude bloeddrukmeters

- 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 desinfectans
- Als conserveermiddel in verven
- Bij viltproductie (waaronder 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

Amalgaam (kwiklegering), argentum vivum, colloïdaal kwik, elementair kwik, Hg<sup>0</sup>, hydrargyrum, kwikmetaal, kwikzilver, metaalkwik, mercurium, CAS-nr 7439-97-6.

## Toxische dosis

De maximale toegestane expositie limiet is vastgesteld op 100 µg/m<sup>3</sup>. Inhalatie van 100-1000 µg/m<sup>3</sup> is een matige intoxicatie, boven de 1000 µg/m<sup>3</sup> is een ernstige intoxicatie. [3]  
Er zijn effecten op de foetus beschreven bij een maternale blootstelling van 300 µg/m<sup>3</sup> kwikdamp gedurende 4 uur. [4]

## Kinetiek

### *Absorptie*

De belangrijkste route van blootstelling aan kwik is inhalatie van kwikdamp.[1-6] Na inhalatie wordt kwikdamp voor ongeveer 70-80% geabsorbeerd.[1,2,5] De absorptie na ingestie is nihil (0.01%), tenzij er een ernstige vertraging is van de darm passage of schade aan de darmmucosa. De absorptie via huidcontact is laag. Parenterale of subcutane injectie met metallisch kwik leidt niet tot systemische toxiciteit.

### *Distributie*

Na absorptie in de long verdeelt het kwik zich over het gehele lichaam, met als belangrijkste doelorganen de nieren, hersenen, lever, milt en longen. [1,4,6] Metallisch kwik is hoog lipofiel en kan derhalve ook de bloed-hersen-barrière passeren, evenals een eventueel aanwezige placenta. Metallisch kwik (Hg<sup>0</sup>) wordt geoxideerd tot Hg<sup>2+</sup> door middel van katalase-waterstof-peroxidase.[1] Hg<sup>2+</sup> is minder lipofiel dan Hg<sup>0</sup>. Hg<sup>2+</sup> kan reageren met thiol bevattende groepen in kritische enzymen en eiwitten.

Tevens verhindert kwik de functies van seleno-eiwitten van het thioredoxine systeem en het glutathion-glutaredoxine systeem, die beide Selenium (Se) afhankelijk zijn [7]. Zo veroorzaakt kwik intracellulaire oxidatieve stress.  $Hg^{2+}$  accumuleert voornamelijk in de nieren.[1,5]. Er zijn geen gegevens over het verdelingsvolume van metallisch kwik.

## *Eiwitbinding*

Metallisch kwik wordt geoxideerd tot zijn divalente vorm, waarvan in equilibrium diffundeerbare en niet-diffundeerbare ionen aanwezig zijn. In plasma is er voornamelijk een kwik-ion aanwezig dat niet kan diffunderen; deze is voor 99% eiwit-gebonden [1,8].

## *Enterohepatische kringloop*

Metallisch kwik kan een enterohepatische kringloop doorlopen. Deze is met name in het begin van de intoxicatie van belang, omdat later het grootste gedeelte van het kwik via de nieren in geoxideerde vorm ( $Hg^{2+}$ ) wordt uitgescheiden.

## *Eliminatie*

De hoogste niveaus worden binnen 24 uur bereikt. Van de hersenen is dit niet precies bekend, aangezien de kwikconcentratie in de hersenen niet goed te meten is [9]. Kwik uit kwikdamp is het langst aanwezig in de hersenen; 10 jaar na hoge blootstelling worden hier nog hoge niveaus aangetroffen [10].

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 inhalatie 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 tot ongeveer 50%. [1]

## Klinisch beeld

Een uitgebreide beschrijving van de mogelijk symptomen bij een kwikvergiftiging staat hieronder beschreven bij 'systemische effecten per orgaansysteem'. Samengevat kan bij inhalatie van hoge concentratie kwikdamp ( $>1000$  mcg/m<sup>3</sup>) een griepachtig beeld ontstaan ('metaaldampkoorts' of toxische inhalatiekoorts) met een scala aan symptomen: koorts, hoofdpijn, algeheel gevoel van 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. Er kunnen zich na verloop van tijd ook ernstige symptomen ontwikkelen zoals een necrotiserende bronchitis, bronchiolitis en pneumonitis, welke kunnen resulteren in longoedeem, pneumothorax, respiratoir falen en uiteindelijk overlijden.

Bij 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]

Hier is een aantal oorzaken voor:

- kwikdamp is relatief zwaar, waardoor de luchtconcentraties nabij de vloer, waar kinderen spelen, hoger zijn;

- de ademhalingssnelheid van kinderen is hoger, waardoor ze meer kwik binnenkrijgen;
- bij kinderen passeert kwik makkelijker de bloed-hersenbarrière
- het zenuwstelsel van kinderen is nog in ontwikkeling.

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]

## *Systemische 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

- (bloedige) diarree
- misselijkheid, braken, anorexie
- buikpijn
- pijn in mond/keel, dysfagie, gastritis, erosies/ulceraties/perforatie maag, hematemesis (na ingestie)

### Uro-genitaal

- hematurie
- oligo- of anurie
- nefrotisch syndroom
- acute tubulus necrose
- nierfalen
- dysurie, pijnlijke ejaculatie

### Huid

- roodheid (na huidcontact)
- rash
- jeuk
- dermatitis en allergische contact dermatitis (na huidcontact)
- embolisatie en abces vorming bij parenterale toediening
- Vorming van granulomen (parenterale toediening)

### Milieu interieur

- lactaatacidose [11]

### Luchtwegen

- larynxoedeem (na inhalatie)

### Longen

- longfibrose (na inhalatie)
- longoedeem (na inhalatie)

- pneumothorax
- longembolie (na parenterale toediening)
- bronchiolitis, pulmonitis, interstitiële pneumonitis en ARDS (na aspiratie)

#### Mond

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

#### Ogen

- irritatie (bij oogcontact)

## Differentiaal diagnose

Niet van toepassing

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

### *Volbloed*

De concentratie kwik in volbloed is de beste indicator voor een acute blootstelling aan metallisch kwik.[1-3] Bij de beoordeling van een bepaalde bloedconcentratie moet rekening worden gehouden met het feit dat er – indien er mogelijk ook chronische blootstelling aan kwik is - distributie over het lichaam plaatsvindt. In dat geval geeft de volbloedconcentratie geen juiste afspiegeling van het totaal aanwezige kwik in het lichaam. Voor de interpretatie van een bloedconcentratie bij een chronische blootstelling aan kwik moet eveneens rekening worden gehouden met het feit dat de steady-state concentratie pas na langere tijd bereikt wordt, en dat in de evenwichtstoestand het bloed slechts 1% van de totale hoeveelheid kwik in het lichaam bevat. 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.

Het is overigens van belang te vermelden dat er geen eenduidig verband is tussen de ernst en het optreden van symptomen en de bloed-kwikconcentratie. Waarschijnlijk spelen genetische factoren een rol in de gevoeligheid voor kwikvergiftiging [12].

### *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. Gezien uitgesproken fluctuaties in de urine-kwik concentratie over de dag heeft het de sterke voorkeur 24-uurs urine op kwik te analyseren.

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. [13]

## Overige diagnostiek

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

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

*Urineonderzoek:* erythrocyturie, proteinurie en op indicatie beta-2-microglobuline, microalbuminurie.[2]

## Therapie

Gezien de zeldzaamheid van de intoxicatie is het aan te bevelen laagdrempelig te overleggen met een expert uit een academisch centrum.

### 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]

#### Na parenteraal contact

Overweeg chirurgische verwijdering van metallisch kwik.[1]

Bij een kwikincident in het binnenmilieu is het belangrijk direct te handelen en het kwik te verwijderen om onnodige blootstelling zoveel mogelijk te voorkomen. Volg hiervoor de specifieke opruiminstructies van het RIVM (te vinden op [www.rivm.nl/onderwerpen/k/kwik](http://www.rivm.nl/onderwerpen/k/kwik)).

### 2. *Eliminatieversnelling*

Indicaties voor het starten van chelatietherapie zijn symptomatiek (zoals hierboven beschreven) en een hoge concentratie kwik in bloed en/of urine. Let wel: een enkele verhoogde concentratie bij een asymptomatische patient hoeft niet te duiden op toxiciteit [1]. Als de indicatie gesteld is, dient men bij voorkeur zo snel mogelijk te beginnen met cheleren. Voor de chelatietherapie zijn Dimercaptopropaansulfonzuur, 2,3- (DMPS) of meso-2,3-dimercaptosuccinisch zuur (DMSA, Succimer) in Nederland beschikbaar.[1] Hiervoor kan contact worden opgenomen met het Nederlands Vergiftigingen

Informatie Centrum (NVIC) op telefoonnummer 030 - 274 88 88. De voorkeur gaat uit naar DMPS. DMPS en DMSA zijn niet in staat kwik uit de hersenen te cheleren.[1] De dosering en duur van de therapie staan hieronder beschreven per middel.

a) DMPS

Dit kan intraveneus, intramusculair of oraal worden gegeven.[14]

Acute intoxicatie:

*Dosering volwassenen, intraveneus of intramusculair:*

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:*

Dag 1 tm 4 100 mg elke 1-2 uur

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

*Dosering kinderen, intraveneus of intramusculair:*

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:*

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

Belangrijkste bijwerkingen (<1% van patienten): koude rillingen, koorts en overgevoeligheidsreacties zoals jeuk of huiduitslag.

b) Succimer

Succimer (DMSA) wordt gegeven volgens het volgende doseerschema [15]:

*Volwassenen*

10 mg/kg 3 maal daags gedurende 5 dagen

10 mg/kg 2 maal daags gedurende 14 dagen

Eventueel herhalen na een interval van 14 dagen

*Kinderen*

350 mg/m<sup>2</sup> 3 maal daags gedurende 5 dagen

350 mg/m<sup>2</sup> 2 maal daags gedurende 14 dagen

Eventueel herhalen na een interval van 14 dagen.

Belangrijkste bijwerking (1-10% van patiënten): reversibele stijging van transaminasewaarden.

### 3. Overig

Selenium en zink kunnen mogelijk de door kwik geïnduceerde staat van zink- en seleniumdeficiëntie tegengaan. [1,7,16] Een studie toonde dat in mensen die chronisch werden blootgesteld aan kwik, de renale eliminatie hoger was wanneer zij seleniump supplementie (1dd100mcg gedurende 3 maanden) namen. [17] Derhalve zouden voedingssupplementen mogelijk kunnen helpen tegen kwiktoxiciteit. Er zijn echter geen studies voorhanden waarin de effectiviteit voldoende is geëvalueerd voor bovenbeschreven condities.

## Auteurs

Dr. L. van Onzenoort-Bokken, kinderarts-klinisch farmacoloog i.o., Slingeland Ziekenhuis Doetinchem  
Prof. dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, Radboud UMC, Nijmegen  
Dr. C.L.M. de Roij van Zuijdewijn, internist-nefroloog-klinisch farmacoloog i.o., Amsterdam UMC, Amsterdam

## Literatuur

1. Nationaal vergiftigingen informatie centrum geraadpleegd op 17-02-2020.
2. Micromedex geraadpleegd op 16-3-2015.
3. Up-to-date geraadpleegd op 17-02-2020.
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. Spiller HA. Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. Clinical Toxicology 2018;56:313-327.
8. Risher JF, ATDSR. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects, World Health Organization, Geneva, 2003 (available through: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad50.htm>)
9. Cherian MG, Hursh JB, Clarkson TW, Allen J. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. Archives of environmental health: an international journal 1978;33:109-114.
10. Takahata N, Hayashi H, Watanabe S, Anso T. Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning. Folia Psychiatr Neurol Jpn 1970;24(1):59-69.
11. Campbell JS. Acute mercurial poisoning by inhalation of metallic vapour in an infant. Canad M.A.J. 1948;58(1):72-75.
12. Andreopoli V, Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: an overview. Int J Environ Res Public Health 2017;18:14(1).



13. 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.
14. KNMP kennisbank geraadpleegd op 7-03-2020
15. Rafati-Rahimzadeh M, Rafati-Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia AA. Current approaches of the management of mercury poisoning: need of the hour. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014;22:46.
16. Rooney JPK. The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury. *Toxicology* 2007;234:145-156
17. Li YF, Dong Z, Chen C, Li B, Gao Y, Qu L, Wang T, Fu X, Zhao Y, Chai Z . Organic selenium supplementation increases mercury excretion and decreases oxidative damage in long-term mercury-exposed residents from Wanshan, China. *Environ Sci Technol* 2012; 46(20): 11313-8

## Bijlagen

Geen

## Revisie

16-12-2021