

# Kvikksølv fra amalgam og anvendelse av kelatorer: Til nytte eller skade?

Asbjørn Jokstad<sup>1</sup>, Jan Aaseth<sup>2</sup> og Per Løkken<sup>1</sup>

Det er økende pågang av pasienter som spør om eller ønsker å få utført «kvikksølvmobilisasjonstesten» for å få klarlagt om de lider av kvikksølvforgiftning på grunn av amalgamfyllinger. De har gjennom artikler i ukepressen eller på annen måte (Fig. 1), blitt fortalt at det nå finnes en enkel og grei «provokasjonstest» for å påvise slik kvikksølvforgiftning, samt at denne eventuelt også kan benyttes i behandlingen av forgiftningen.

Det var en tysk lege, *Daunderser*, som i 1989 introduserte bruken av kelatoren Dimaval (Heyl & Co, Berlin) i diagnostikk og behandling av «mikromerkurialisme» (2). Han hevder at analyser av urinprøver tatt før og etter administrasjon av kelatoren kan gi en sikker indikasjon på om det foreligger kvikksølvforgiftning fra amalgamfyllinger. *Daunderser* anbefaler også kelatoren som et verdifullt hjelpemiddel i behandlingen av slik forgiftning (2, 4). I Norge har enkelte leger tatt metodikken i bruk, og med utgangspunkt i *Daundersers* anbefalinger angitt detaljerte prosedyrer for testen og tolkninger av resultatene (5). Dette gjenspeiler seg i en markant vekst i salget av Dimaval i Norge i 1991 (Fig. 2).

Flere kolleger har henvendt seg til forfatterne og etterlyst informasjon om kelatorer generelt, validiteten av kvikksølvmobilisasjonstesten og mulighetene for uønskede bivirkninger.

## Mikromerkurialisme

I innledningen har vi benyttet uttrykket «mikromerkurialisme». Merkurialisme betyr kvikksølvforgiftning. «Mikromerkurialisme» er en omdiskutert betegnelse som ble innført for å karakterisere et uspesifikt astenisk-vegetativt syndrom ved lavgradig kronisk kvikksølvforgiftning, med sentralnervesystemet som det kritiske organ. I dag brukes uttrykket ofte i forbindelse med sykdomssymptomer som relateres til kvikksølv fra amalgamfyllinger. Vi vil her ikke komme inn på denne amalgamproblematikken som flere ganger er omtalt i NTFs Tidende, men konsentrere oss om virkninger og bruk av kelatorer, og da spesielt i relasjon til kvikksølv og påstått «mikromerkurialisme».

## Hvordan virker kelatorer?

Grunnlaget for terapi med kelatorer ved metallforgiftninger består i kelatorenes evne til å danne stabile komplekser.

*Fra <sup>1</sup>Odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo, og <sup>2</sup>Hedmark Sentralsykehus.*

Artiklen er tidligere publisert i *Den Norske Tannlegeforenings Tidende* 1992; 102: 272-6, og gengives etter forslag fra Tandlægebladets fagredaksjon.

Terapeutisk effektive kelatorer har flere reaktive grupper (ligander), f.eks. svovelgrupper eller nitrogengrupper, med stor affinitet for tunge metaller som bly eller kvikksølv. Kelering (av gresk: chele=klo) innebærer dannelse av et stabilt kompleks med ringstrukturer mellom et metaljon og to eller flere reaktive grupper i kelatoren. Fig. 3 viser hvordan kelatoren EDTA (etylendiamintetraacetat) kan kелere og inkorporere bly ved dannelse av fem hetrocykliske ringer. Et fysiologisk eksempel er hem-molekylet, der Fe<sup>2+</sup> er kелert av porfyrinringen.

- \* Hvis kvikksølvinnholdet i urinen forøges betydeligt efter en DIMAVAL-indsprøytning (intravenøst) er det et sikkert bevis for, at kvikksølv ophobes i organerne og hjernen.
- \* DIMAVAL anvendes både som diagnosemiddel og til fjernelse af ophobet kvikksølv.
- \* DIMAVAL har lige som EDTA meget ringe bivirkninger ved korrekt anvendelse, men begge kræver en lægelig vurdering af nyre-funktionen, før behandlingen indledes.
- \* EDTA binder seg særligt kraftigt til kvikksølv, når det indføres direkte i blodbanen, og det vil ofte kunne nedbringe kroppens kvikksølvmengde ved ret få behandlinger.
- \* EDTA-behandlingerne beskytter patienten mod den frigørelse af kvikksølvdampe, der finder sted, når amalgamfyldningerne udbores.
- \* Lægen kan ordinere en DIMAVAL-kur (kapsler til at sluge) med det formål at understøtte de intravenøse behandlinger, ligesom kapslerne kan indgå som et vigtigt led i efterbehandlingen.

*Fig. 1. Utdrag av enkelte punkter fra en pasientrosjyre: «Information om kvikksølv-afgiftning» fra en dansk kuranstalt, Kursted Gram (1).*

Tungmetaller virker toksisk ved å kombinere med endogene ligander som er nødvendige for normale fysiologiske funksjoner. Prinsippet for bruk av kelatorer som tungmetallantagonister er at disse skal ha større affinitet for metallet enn de endogene ligandene, og derved kunne fjerne metallet. Viktig er at kelatoren har en farmakokinetikk som gjør at metallet ikke redistribueres til kritiske organer eller vev, men utskilles i urin eller feces. Det er dessuten viktig at kelatoren eller komplekset i seg selv ikke er toksisk i terapeutiske doser.

Generelt er kelatorenes affinitet for metaller uspesifikk. De vil i varierende grad mobilisere og øke utskillelsen av et bredt spektrum av metaller. Dette innebærer risiko for hemning av

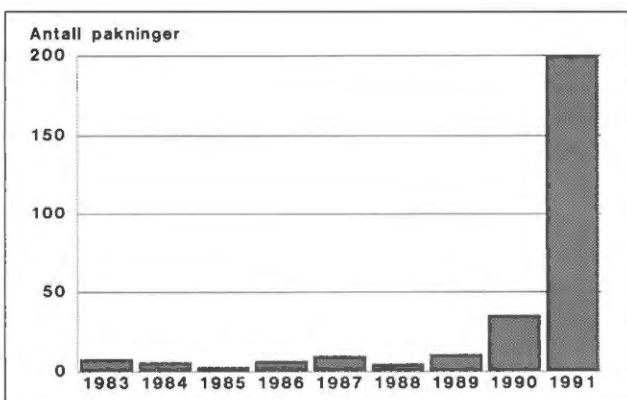


Fig. 2. Salg av Dimaval (Heyl & Co, Berlin) i Norge siden introduksjon av preparatet i 1983. Bokser à 20 kapsler. (Norsk Medisinaldepot, personlig meddelelse).

metallavhengige fysiologiske enzymsystemer, for eksempel katalase (jern) og karbonsyre anhydrase (sink). Et eksempel er EDTA som vi kjenner som en effektiv irrigasjonsvæske ved rotfyllingsterapi, fordi EDTA binder kraftig til seg  $Ca^{2+}$ -joner. Imidlertid må EDTA, når det blir brukt som et antidot på grunn av denne egenskapen, administreres som  $CaNa_2$ -EDTA for å unngå hypokalsemisk tetani. Kelatorers affinitet for forskjellige metaller uttrykkes vanligvis ved stabilitetskonstanter, basert på dannelse av komplekser i vann. Disse *in vitro* verdiene kan imidlertid ikke uten videre overføres til de langt mer kompliserte forhold *in vivo*.

### Kelatorer mot kvikksølv

I medisinen er flere ulike kelatorer blitt brukt som antidot mot kvikksølv. Den klassiske kelator mot kvikksølvforgift-

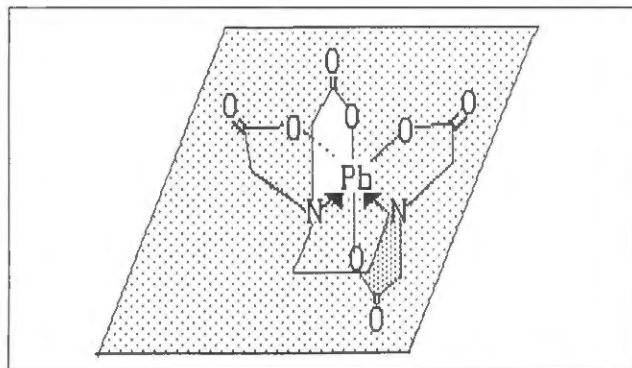


Fig. 3. Kelatdannelse mellom EDTA og bly. Bly blir inkorporert i 5 heterocykliske ringer. (Modifisert tegning fra Meyers FH, Jawetz E, Goldfien A.A Review of Medical Pharmacology, 7th ed. Lange, 1980). Jevnfør med Fig. 4.

ning er dimerkaprol (BAL, British Anti-Lewisite), som ble tatt i bruk ved slutten av 2. verdenskrig. Komplekset mellom kvikksølv og dimerkaprol er lipofilt og penetrerer cellemembraner. Derved kan kvikksølv redistribueres fra eksempelvis nyrevæv til lipidrike områder i hjernen (12). Det er også andre grunner til at dimerkaprol kun begrenses til bruk ved akutte

og livstruende kvikksølvforgiftninger, og ikke blir benyttet for å «renske» organismen for deponerte metaller.

Pasientbrosjyren (1) som det gis et utdrag av i Fig. 1, beskriver EDTA som spesielt effektiv mot kvikksølv. Fordi komplekset mellom EDTA og kvikksølv har en høy stabilitetskonstant ( $\log K=21,8$ ), kan det være nærliggende å anta at EDTA er en effektiv antidot. Imidlertid har eksperimentelle studier vist at dette ikke er tilfelle, og at EDTA tvertimot kan øke kvikksølvtoksisiteten. Det er derfor kontraindisert å administrere EDTA ved mistanke om kvikksølvforgiftning (12, 14).

To aktuelle kelatorer mot kvikksølv er DMPS (dimercapto-propanesulfonic acid, dimerkaptopropansulfonat) og DMSA (dimercapto-succinic acid, dimerkaptoravsyre). Begge er vannoppløselige analoger av dimerkaprol (Fig. 4), utviklet for å unngå de mange bivirkninger av dimerkaprol. Begge kelatorene kan administreres per os eller ved injeksjon.

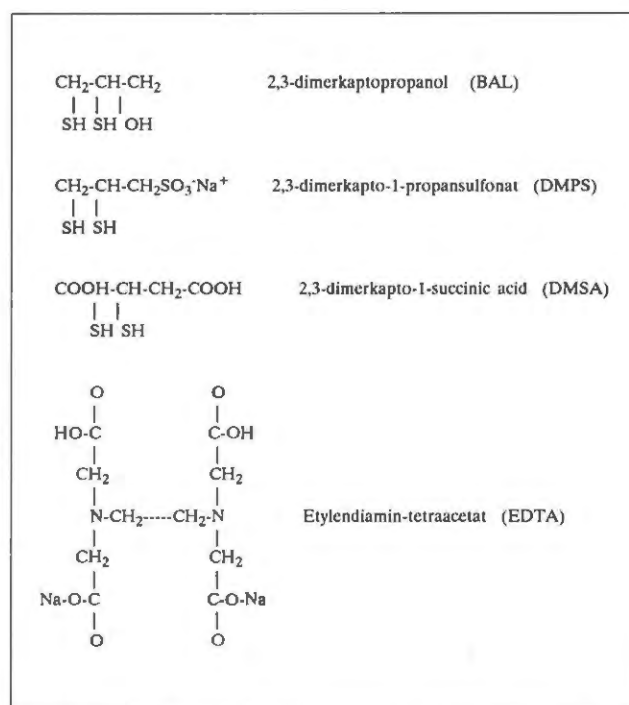


Fig. 4. Kjemiske formler for BAL, DMSA, DMPS og EDTA. Jevnfør EDTA med Fig. 3.

DMSA ble syntetisert i USA og tatt i bruk i 1954 for å øke effektiviteten av antimonbehandling ved tropesykdom. I årene 1956-75 var det i første rekke kinesere, russere og japanere som utviklet DMSA og DMPS som antidoter. Under navnet Unithiol, ble DMPS allerede i 1957 et offisielt legemiddel i Sovjetunionen for behandlingen av blant annet metallforgiftninger. Frem til 1970-årene var det liten interesse for de to kelatorene i Vest-Europa og USA.

Også i Norge anbefales nå DMPS ved akutt forgiftning med uorganisk kvikksølv, 100 mg per os 3 ganger daglig. Under spesialitetsnavnet Dimaval (Heyl & Co, Berlin) er preparatet tilgjengelig som kapsler og 5 ml-ampuller med henholdsvis 100 og 250 mg DMPS (Fig. 5).



I Norge er det gitt generell registreringsfritagelse for Dimaval som kapsler, men ikke for injeksjonspreparat. Bare 26 pakker à 5×5 ml ampuller har blitt solgt i Norge i de siste 5 årene, hvorav 12 ble solgt i 1991 (Norsk Medisinaldepot, personlig meddelelse).



Fig. 5. Dimaval (Heyl & Co, Berlin) solgt på norske apotek. Priser: 3 kapsler (Dimaval Test) kr 380, 20 kapsler kr 1852, 5×5 ml ampuller kr 4397. (Norsk Medisinaldepot, personlig meddelelse).

### DMPS

DMPS har lav lipidoppløselighet og penetrerer cellemembraner i liten grad. DMPS fjernes derfor primært bare extracellulært metall (12, 14). I dyreforsøk ser man at når DMPS reduserer konsentrasjonene i forskjellige organer, særlig i nyrene, øker ikke kvikksølvkonsentrasjonen i hjernen. Fornuftig terapeutisk bruk av DMPS synes ikke å gi uakseptabel økning i utskillelsen av essensielle spormetaller, selv om det kan skje betydelig økning i utskillelsen av sink og enda mer i utskillelsen av kobber. Generelt synes ikke bivirkninger å være noe stort problem (18). Det er imidlertid rapportert at DMPS har gitt allergiske reaksjoner, i sjeldne tilfelle manifestert som alvorlige hudreaksjoner.

### DMSA

Dyreforsøk viser at DMSA har en gunstigere terapeutisk indeks enn DMPS, og vel så bra mobiliseringsevne for uorganisk kvikksølv. Til tross for at det er hele 35 år siden kineserne tok DMSA i bruk mot akutte metallforgiftninger, er det publisert relativt få kliniske studier med bruk av denne kelatoren. DMSA synes å være en lovende og velegnet kelator ved akutt kvikksølvforgiftning (14), men anvendelsen må fortsatt ansees å være av eksperimentell karakter.

### Kvikksølv i urin som indikator på kvikksølveksponering

Flere studier har vist at det er en nær sammenheng mellom eksponeringsnivået og konsentrasjon av kvikksølv i urinprøver på gruppebasis (22). Norske tannleger hadde i 1986 et gjennomsnitt på 8 µg kvikksølv/l urin (23). Den høyeste kvikksølvkonsentrasjonen som Yrkeshygienisk institutt har målt i urin fra en norsk tannlege er 73 µg/l. Ikke-yrkeseksponerte Osloboere hadde i en nylig utført undersøkelse

et gjennomsnitt på 4 µg/l urin (25). Det finnes ikke publiserte data fra Norge på kvikksølvkonsentrasjoner i urin etter inntak av kelatorer (mobilisasjonsverdier).

For å få et mål på kvikksølvutskillelse per tidsenhet blir ofte konsentrasjonen målt i urin som er oppsamlet over 4, 8 eller 24 timer. Alternativt måles konsentrasjonen i spontanurinprøver. Sammenlignet med spontanurin gir døgnurin et riktigere bilde av utskillelsesverdien av kvikksølv. Verdiene målt i spontanurin blir derfor ofte justert ved å relatere verdiene til urinprøvens egenvekt, molalitet, eller kreatininkonsentrasjon. Under normale fysiologiske forhold er utskillelsen av kreatinin ca 1 gram pr døgn. For praktiske formål kan derfor enheten µg kvikksølv/l og µg kvikksølv/g kreatinin regnes som ekvivalenter ved korrekt analytisk metodikk (22).

### Mobilisasjonsverdier som indikator på kvikksølveksponering

En polsk undersøkelse fra 1975 av yrkeseksponerte arbeidere viste ekstremt høye mobilisasjonsverdier (opptil 12.000 µg/l) etter administrasjon av Unithiol. I en tysk undersøkelse fra 1989 fant man enkeltverdier opp mot 2.000 µg/l etter inntak av Dimaval (27). I denne studien observerte man også at mobilisasjonsverdiene var 15-50 og 2-15 ganger høyere hos henholdsvis yrkeseksponerte og ikke-yrkeseksponerte enn den ordinære kvikksølvkonsentrasjonen i urinen.

Hos ikke-yrkeseksponerte individer rapporterte *Daunderer* mobilisasjonsverdier opp til 3.000 µg kvikksølv/l urin i prøver tatt 30 minutter etter intravenøs administrasjon av 3 mg DMPS (Dimaval/kg kroppsvekt (2, 4)).

Til forskjell fra *Daunderer*, administrerte *Schiele* og medarbeidere (27, 28) DMPS per os (3 kapsler à 100 mg Dimaval). De sammenlignet mobilisasjonsverdiene i urin oppsamlet i ett døgn etter inntaket, med kvikksølvkonsentrasjonene før administrasjonen av DMPS. Hos 12 individer uten amalgamfyllinger økte konsentrasjonen fra 0,6 til 2,5 µg/l, mens den tilsvarende økning hos 18 individer med amalgamfyllinger var fra 1,5 µg/l til 10,3 µg/l. Blant personene med mange amalgamfyllinger var den maksimale mobilisasjonsverdien 66 µg/l, mens de fleste uten amalgamfyllinger hadde mindre enn 5 µg/l.

Forskjellene i verdiene på kvikksølvkonsentrasjonen i de to tyske studiene kan forklares ved at utskillelsen av kvikksølv begynner raskere når medikamentet administreres intravenøst, og ved at spontanurinprøver ikke gir et reelt utskillelsesnivå av kvikksølv. Det ble ikke funnet noen forskjell i mobilisasjonsverdiene etter administrasjon av 250 mg DMPS intravenøst og 300 mg DMPS per os når urinen ble oppsamlet i ett døgn og de totale mengder kvikksølv i urinen ble målt (27, 28). Det tyske «Bundesgesundheitsamt» anbefaler å ikke benytte spontanurinprøver, men dersom dette likevel blir gjort, å måle urinvolumet før kvikksølvverdiene blir justert etter kreatininkonsentrasjonen (30).

De refererte studier viste en nær korrelasjon mellom mobilisasjonsverdiene og antall amalgamfyllinger. Det er imidlertid kjent fra tidligere at kvikksølvkonsentrasjonen i urin



korrelerer med amalgamfyllingsstatus (22, 23). Korrelasjonen mellom antall amalgamfyllinger forblir med andre ord prinsipielt uendret etter inntak av DMPS. Det har også blitt funnet en nær korrelasjon mellom mobilisasjonsverdiene og kvikksølvkonsentrasjonen i urin før administrasjon av DMPS (41). Bruk av kelatoren gir derfor ikke noen vesentlig tilleggsmåling om deponering og belastning med kvikksølv (31, 32).

### Toksikologiske vurderinger av kvikksølvkonsentrasjoner i urin

Vanligvis vil kvikksølvkonsentrasjoner i urinprøver på mer enn 100 µg/g kreatinin være forbundet med klassiske nevrologiske forgiftningssymptomer (tremor, erethisme, appetittløshet, mm) og proteinuri. Blant personer med verdier mellom 30-100 µg/g kreatinin er det en økt insidens av mindre alvorlige symptomer. Enkelte kontroversielle studier har påvist tremor ved hjelp av elektrofysiologiske teknikker hos personer med verdier mellom 25-35 µg/g kreatinin. Under disse verdiene er det ikke påvist noen sammenheng mellom kvikksølvkonsentrasjonen i urin og objektive funn eller symptomer. De refererte verdiene er hentet fra en nylig publisert rapport fra en internasjonal gruppe av eksperter, og utgitt med støtte fra «United Nations Environment Programme», «International Labour Organization» og «World Health Organization» (22).

Det er høyst usikkert hvordan mobilisasjonsverdiene skal vurderes biologisk-toksikologisk i forhold til de her angitte verdier. Daunderer hevder at det er et tydelig tegn på amalgambetinget kvikksølvforgiftning dersom mobilisasjonsverdiene i urinprøver 30 minutter etter inntak av Dimaval er høyere enn 50 µg kvikksølv eller 500 µg kobber per liter (2, 4). Foreløpig er det ikke blitt publisert andre studier som støtter eller motsier denne hypotesen. Imidlertid må det understrekes at det er direkte galt å sammenligne kelatorinduserte mobilisasjonsverdier med urin-kvikksølvkonsentrasjoner som blir målt under normale forhold.

### Terapeutisk bruk af DMPS

Mens bruk av DMPS anbefales og er vel etablert ved akutt kvikksølvforgiftning, er den diagnostiske verdi og bruk ved kronisk eksponering diskutabel.

Ved kronisk eksponering for toksiske metaller opptrer symptomer når visse nivåer overskrides i de såkalte kritiske organer. Ved kronisk forgiftning av uorganisk kvikksølv betraktes sentralnervesystemet som det mest sårbare organ, og deretter nyrene ved høyere eksponering. De vanligste kliniske symptomer ved kronisk kvikksølvforgiftning er nevrologiske plager og/eller forandringer i atferdsmønsteret hos pasienten. En tilstreber derfor primært å begrense eller å redusere kvikksølvmengden i sentralnervesystemet ved å administrere kelatorer til disse pasientene. Som nevnt resulterer den lave lipidoppløselighet i at DMPS i liten grad penetrerer cellemembraner. Dette indikerer at preparatet ikke initialt vil redusere kvikksølvmengdene i sentralnervesystemet. Dette ble bekreftet i en dyreeksperimentell studie der *Aaseth & Friedheim* fant at DMPS i motsetning til DMSA ikke økte

elimineringen av kvikksølv fra hjernen. Det kan imidlertid ikke utelukkes at det kan skje likevektsforskyvninger mellom nyre/blod/hjerne som på lengre sikt fremskynder tømming av akkumulert kvikksølv fra hjernen. Per i dag er dette ikke dokumentert. Det er grunn til å anta at den raske og høye utskillelse av kvikksølv etter DMPS beror på mobilisering fra mobile lagre, først og fremst i nyrene der størstedelen er bundet til lavmolekylære proteiner.

Det er uklart om intravenøs administrasjon av DMPS i diagnostisk øyemed gir noen fordel fremfor kapsler. Schiele advarer mot å bruke injeksjonsformen av Dimaval dersom det ikke foreligger en meget sterk indikasjon. Han påpeker at denne ennå ikke er godkjent av tyske helsemyndigheter, noe som kan medføre juridiske konsekvenser.

Metallmobiliserende kelatorer som DMPS og DMSA fortjener oppmerksomhet som et potensielt verdifullt behandlingsprinsipp ved kroniske metallforgiftninger. Det samme gjelder undersøkelser og vurdering av om profylaktisk bruk kan være berettiget i visse situasjoner, for eksempel for å beskytte barn mot høy blyeksponisjon, eller for i visse situasjoner å beskytte mot yrkesmessig eksponering for tungmetaller. Dette reiser imidlertid problemstillinger som bokstavelig talt er komplekse og eventuelt krever grundige utredninger.

Det er grunn til skepsis mot kasuistiske meddelelser om at kortvarig bruk av DMPS skal ha fjernet nevrologiske plager eller ha resultert i endret atferdsmønster. Før eventuelt DMPS eller andre kelatorer kan anbefales tatt i vanlig bruk for å mobilisere og fjerne kvikksølv fra organismen ved mistanke om «mikromercurialisme», bør det foreligge resultater fra skikkelig kontrollerte undersøkelser (med oppfølging av pasientene) som verifiserer at denne behandling virkelig hjelper pasientene.

### English summary

*Mercury from amalgam and the use of chelating agents: Of benefit or damaging?*

A German physician Dr. *Max Daunderer*, suggested in 1989 a concept for diagnosing and treating mercury intoxications claimed to be caused by the release of mercury from amalgam restorations. The method is based on measurements of urinary mercury levels after administration of a chelator, dimercaptopropanesulfon acid (DMPS) marketed as Dimaval. The method, referred to as «the mercury mobilization test» has been described in the popular press, and has been adopted by some Norwegian physicians. This is reflected by a substantial increase in sales of Dimaval in Norway. Studies in Germany have shown that the administration of DMPS is followed by a temporary 2-50 fold increase in the urinary excretion of mercury. The toxicological consequence of this increase is uncertain, and there exists no documentation on health threshold limit values. A review of the literature gives scanty support for recommending the use of chelators to diagnose and treat alleged «micromercurialism». Before this approach eventually can be recommended, properly controlled clinical trials (with follow-up's) should be carried out, and prove that the patients benefit from the treatment.

## Litteratur

1. Information om kviksilver-avgiftning. Danmark: Kursted Gram A/S, 1991.
  2. Daunderer M. Quecksilbervergiftungen durch Amalgam-Leitsymptom: Kopfschmerzen. *Forum Prakt Allgemeinartz* 1989; 28: 89-91.
  4. Daunderer M. Amalgam. In: *Handbuch der Umweltgifte*. Kap. III-3, Landsberg: Ecomed Verlages 1990: 1-128.
  5. Santelmann H. Amalgamforgiftning, farer, diagnose- og terapimuligheter. *Holon* 1991; 18: 3-8.
  12. Aaseth J. Mobilization of inorganic and organic mercury in vivo and in vitro using mercaptodextran, N-acetyl-DL-penicillamine and other thiols (Thesis). Oslo: University Press, 1976.
  14. Klaassen CD. Heavy metals and heavy metal antagonists. In: Gilman AF, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 1592-614.
  18. Hruby K, Donner A. 2,3-dimercapto-1-propanesulphonate in heavy metal poisoning. *Med Toxicol* 1987; 2: 317-23.
  22. International programme on chemical safety. *Environmental Health Criteria 118. Inorganic Mercury*. Geneva: World Health Organization, 1991.
  23. Jokstad A. Mercury excretion and occupational exposure of dental personnel. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 18: 142-8.
  25. Jokstad A, Thomassen Y, Bye E, Clench-Aas J, Aaseth J. Dental amalgam and mercury. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 308-13.
  27. Schiele R, Schaller KH, Wettle D. Mobilisation von Quecksilber-Speicherungen im Organismus mittels DMPS (Dimaval). *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1989; 24: 249-51.
  28. Schiele R, Kröncke A. Quecksilber-mobilisation durch DMPS (Dimaval) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. *Zahnärztl Mitt* 1989; 79: 1866-8.
  30. Zinke T. Amalgame aus der Sicht des Bundesgesundheitsamtes. *Zahnärztl Mitt* 1991; 81: 2238-43.
  31. Hinckel R, Meier C, Schiele R, Raab W, Petchelt A. Nebenwirkungen von Amalgam? Eine interdisziplinäre Studie. *Dtsch Zahnärztl Z* 1991; 46: 542-4.
  32. Schiele R. Die Amalgamfüllungen-Verträglichkeit. *Dtsch Zahnärztl Z* 1991; 46: 515-8.
- En komplett referanseliste kan bestilles hos førsteforfatter.  
Adresse: Asbjørn Jokstad, Klinik for protetik og lutfunksjon, Boks 1109 Blindern, N-0317 Oslo.