

Organische kwikverbindingen en Thiomersal

Oculair

Toedieningsweg: oculair

Symptomen: allergische reacties [1], mercurialentis [2,3]

Er zijn bijwerkingen gemeld bij het gebruik van thiomersal in contactlensvloestof. Symptomen als rode ogen, irritatie, verminderde lenstolerantie en conjunctivitis zijn voorgekomen. [3] Ongeveer 10% van contactlensdragers is gevoelig voor thiomersal. [3]

Oogdruppels met fenykwikzouten als conserveermiddel mogen niet chronisch gebruikt worden omdat mercurialentis is gemeld. Mercurialentis is een bruinkleuring van de anterior capsule van de lens. [2,3] 140 glaucoompatiënten die langer dan 3 jaar behandeld werden, ontwikkelden mercurialentis. [2] De incidentie wordt geschat op 6% bij patiënten die de oogdruppels langer dan 6 jaar hebben gebruikt. [2,3] De bruinkleuring is niet geassocieerd met een verminderd zicht. [2] Toepassing van fenykwikzouten in oogdruppels is ook in verband gebracht met atypische band keratopathie. [2,3] Symptomen die kunnen voorkomen zijn acuut verminderde visie, fotofobie, tranende ogen en terugkerende epitheelerosies. [2]

Bij langdurig gebruik in oogdruppels of contactlensvloestoffen zouden beschadigingen van het cornea-epitheel kunnen optreden. [4] Fenykwikboraat geeft nauwelijks overgevoeligheidsreacties, maar bij langdurig gebruik is er kans op kwikafzetting in de lens. [4]

Drempelwaarde: niet bekend

Mechanisme: thiomersal wordt afgebroken tot ethylkwik en thiosalicylaat. Cumulatieve blootstelling aan ethylkwik kan mogelijk schadelijk zijn. Bij het bepalen van de risico's van ethylkwik nam de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) van de EMA aanvankelijk aan dat het toxiciteitsprofiel van ethylkwik op dat van methylkwik zou lijken. [5] In een publicatie uit 2004 vermeldt de CPMP dat voorzichtigheid is geboden bij extrapolatie van het toxiciteitsprofiel van methylkwik naar dat van ethylkwik. Uit nieuwe gegevens over vaccinatie van kinderen met thiomersalbevattende vaccins blijkt dat ethylkwik sneller wordt uitgescheiden dan methylkwik. De farmacokinetiek van beide stoffen verschilt dus. Ethylkwik is mogelijk minder toxisch dan eerder werd aangenomen. [6]

Advies volgens de literatuur

Vermijd chronisch oculair gebruik van organische kwikverbindingen.

Handelsproducten

De organische kwikverbindingen worden als conserveermiddel voornamelijk in oogdruppels en contactlensvloestoffen toegepast. Ze zijn niet toepasbaar in neusdruppels en inhalatievloestoffen vanwege de ciliotoxiciteit. [4] Ze zijn aanwezig in een zeer beperkt aantal oogdruppels.

Bewaking in de G-Standaard

Handelsproducten voor oculair gebruik met organische kwikverbindingen zijn opgenomen in de ongewenste groep "Kwikverbindingen (oculair)". De overgevoeligheid komt vrij frequent voor. Hoewel hier sprake lijkt te zijn van een contactallergie, kan een allergische reactie na toediening van organische kwikverbindingen (thiomersal) in vaccins niet worden uitgesloten. Daarom wordt in de G-

Standaard bewaakt op kruisovergevoeligheid met thiomersal in producten die niet oculair of lokaal worden toegediend.

Bronnen

1. CBG. Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use (Nederlandse vertaling). Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5000034_12.pdf [Laatst geraadpleegd: 26-07-2011]
2. Smolinske S.C. et al. Handbook of food, drug, and cosmetic excipients. 1992. p. 277
3. Row, R.C. et al. Handbook of Pharmaceutical excipients. 4^e ed. 2003. p. 440, p.649
4. Bouwman-Boer Y., Brun P., Oussoren C., Tel R. Woerdenbag H. Recepteerkunde. 5^e herziene druk, 2009
5. EMA. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products. Londen, 8 juli 1999. Doc. Ref: EMEA/20962/99
6. EMA. EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use – recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. Londen, 24 maart 2004. Doc. Ref: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted
7. Van 't Veen AJ, Van Joost Th. Bron en praktische betekenis van allergie voor thiomersal, een organische kwikverbinding. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:297-300

Lokaal

Toedieningsweg: lokaal

Symptomen: plaatselijke huidreacties zoals contactdermatitis en verkleuring. [1]

De incidentie van een overgevoeligheid voor thiomersal is 6% in een studie met 256 gezonde vrijwilligers. [2]

Drempelwaarde: 0,1% w/v thiomersal op de huid kan kinderen sensibiliseren. [2] Een 2% w/v oplossing veroorzaakte een extreme sensitisatie van de huid. [2] Fenykwikzouten zijn irriterend voor de huid in een concentratie van 0,1% w/w in petrolatum. [2]

Mechanisme

Thiomersal wordt afgebroken tot ethylkwik en thiosalicylaet. Cumulatieve blootstelling aan ethylkwik kan mogelijk schadelijk zijn. Bij het bepalen van de risico's van ethylkwik nam de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) van de EMA aanvankelijk aan dat het toxiciteitsprofiel van ethylkwik op dat van methylkwik zou lijken. [3] In een publicatie uit 2004 vermeldt de CPMP dat voorzichtigheid is geboden bij extrapolatie van het toxiciteitsprofiel van methylkwik naar dat van ethylkwik. Uit nieuwe gegevens over vaccinatie van kinderen met thiomersalbevattende vaccins blijkt dat ethylkwik sneller wordt uitgescheiden dan methylkwik. De farmacokinetiek van beide stoffen verschilt dus. Ethylkwik is mogelijk minder toxisch dan eerder werd aangenomen. [6]

Advies volgens de literatuur

Indien een 0,1% fenykwikzout irriterend werkt op de huid kan de dosering verlaagd worden naar 0,05%. [4] In allergisch onderzoek is een testconcentratie van thiomersal van 0,1% gangbaar. Hierbij komen toxische (fout-positieve) reacties echter vaak voor. Van 't Veen en Van Joost [7] pleiten daarom voor een lagere testconcentratie van bijvoorbeeld 0,05%.

Handelsproducten

Thiomersal komt voor in de True test pleister

Fenykwiknitraat komt voor in Topicorte emulsie

Bewaking in de G-Standaard

De bewaking op organische kwikverbindingen in producten voor lokaal gebruik wordt niet opgenomen, omdat de plaatselijke huidreacties niet veel voorkomen. Bovendien zijn er maar twee handelsproducten beschikbaar die deze hulpstoffen bevatten. Voor Topicorte emulsie kan eventueel bewaking op overgevoeligheid plaatsvinden door dit product te koppelen in de applicatie voor allergiebewaking in het AIS. De True Test pleister is geregistreerd voor de diagnose van contactdermatitis.

Bronnen

1. CBG. Guideline on the excipients in the label and the package leaflet of medicinal products for human use (Nederlandse vertaling). Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5000034_12.pdf [Laatst geraadpleegd: 26-07-2011]
2. Row, R.C. et al. Handbook of Pharmaceutical excipients. 4^e ed. 2003. p. 440, p.649
3. EMA. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products. London, 8 juli 1999. Doc. Ref: EMEA/20962/99
4. Smolinske S.C. et al. Handbook of food, drug, and cosmetic excipients. 1992. p. 277
5. Bouwman-Boer Y., Brun P., Oussoren C., Tel R. Woerdenbag H., Recepteerkunde. 5^e herziene druk, 2009
6. EMA. EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use – recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. Londen, 24 maart 2004. Doc. Ref: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted
7. Van 't Veen AJ, Van Joost Th. Bron en praktische betekenis van allergie voor thiomersal, een organische kwikverbinding. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:297-300

Parenteraal

Toedieningsweg: parenteraal

Symptomen: hypersensitiviteit met erytheem, “paupar” of vesiculaire erupties. [1]

Drempelwaarde: niet bekend

Mechanisme:

Thiomersal wordt afgebroken tot ethylkwik en thiosalicylaat. Cumulatieve blootstelling aan ethylkwik kan mogelijk schadelijk zijn. Bij het bepalen van de risico's van ethylkwik nam de Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) van de EMA aanvankelijk aan dat het toxiciteitsprofiel van ethylkwik op dat van methylkwik zou lijken.[2] In een publicatie uit 2004 vermeldt de CPMP dat voorzichtigheid is geboden bij extrapolatie van het toxiciteitsprofiel van methylkwik naar dat van ethylkwik. Uit nieuwe gegevens over vaccinatie van kinderen met thiomersalbevattende vaccins blijkt dat ethylkwik sneller wordt uitgescheiden dan methylkwik. De farmacokinetiek van beide stoffen verschilt dus. Ethylkwik is mogelijk minder toxisch dan eerder werd aangenomen. [4]

Het in de oplossing werkzame molecuul is ethylkwik, dat enigszins toxischer is dan fenylkwik maar minder dan ionoogeen kwik. [3]

Advies volgens de literatuur

Bij vaccinatie bij kinderen zijn geen schadelijke effecten gevonden die veroorzaakt worden door de hoeveelheid blootstelling aan thiomersal in vaccins. [2] In overeenstemming met het wereldwijde streven om de blootstelling aan kwik te verlagen, wordt wel aanbevolen om bij voorkeur geen of zo min mogelijk thiomersal en andere organische kwikverbindingen in vaccins te gebruiken. [4]

Handelsproducten

De organische kwikverbindingen worden als conserveermiddel in injectievloeistoffen gebruikt. Dit komt voor in een zeer beperkt aantal handelsproducten.

Bewaking in de G-Standaard

De bewaking op thiomersal in producten voor parenteraal gebruik is opgenomen in de G-Standaard in de module ongewenste groepen. Voor de overige organische kwikverbindingen wordt geen bewaking voor parenterale toediening opgenomen in de G-Standaard, omdat deze niet parenteraal toegepast worden. Hoewel bij oculair gebruik sprake lijkt te zijn van een contactallergie, kan een allergische reactie na toediening van thiomersal in vaccins niet worden uitgesloten. Daarom wordt in de G-Standaard bewaakt op kruisovergevoeligheid met thiomersal in producten die oculair worden toegediend.

Bronnen

1. Row, R.C. et al. Handbook of Pharmaceutical excipients. 4^e ed. 2003. p.649
2. EMA. EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products. . London, 8 juli 1999. Doc. Ref: EMEA/20962/99
3. Bouwman-Boer Y., Brun P., Oussoren C., Tel R. Woerdenbag H. Recepteerkunde. 5^e herziene druk, 2009
4. EMA. EMEA public statement on thiomersal in vaccines for human use – recent evidence supports safety of thiomersal-containing vaccines. Londen, 24 maart 2004. Doc. Ref: EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted
5. Van 't Veen AJ, Van Joost Th. Bron en praktische betekenis van allergie voor thiomersal, een organische kwikverbinding. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:297-300

Laatst gewijzigd: 23 februari 2012