Erschienen in: Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 42 (19), (1999), 823-824

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin?

Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Bis Anfang der 90er Jahre waren Dimercaprol und $CaNa_2EDTA$ die etablierten Chelatbildner bei der Behandlung von Metallvergiftungen. Ein großer Nachteil dieser beiden Substanzen ist deren relativ hohe Toxizität sowie die Notwendigkeit ihrer parenteralen Applikation. Deshalb konzentrierten sich die Forschungen auf die Entwicklung neuer Chelatbildner, die bei gleicher oder gar besserer Effizienz sowohl weniger toxisch als auch oral applizierbar sind.Inzwischen verfügen wir mit den beiden neueren Chelatbildnern DMPS und DMSA über 2 Antidote, die diese Bedingungen in besserer Weise erfüllen. Es handelt sich dabei um zwei chemisch nahe verwandte, vicinale Dithiolverbindungen mit einem sehr ähnlichen Wirkungsprofil. Sie sind gut wirksam, gut verträglich, relativ spezifisch und leicht zu verabreichen und stellen damit gegenüber den früher etablierten Chelatbildnern eine deutliche Verbesserung dar.

Beim DMPS handelt es sich um ein Racemat des Natriumsalzes der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure, das in der Bundesrepublik Deutschland als Dimaval®, als DMPS-Heyl® bzw. als Dimercuval® im Handel ist. Anwendung findet DMPS insbesondere bei Vergiftungen mit Quecksilber, Blei und Arsen. Bei akuten Intoxikationen wird DMPS intravenös in einer Dosis von 10-30 mg/kg KG pro Tag appliziert. Bei chronischen Metallvergiftungen wird DMPS oral verabreicht, hier erhalten Erwachsene 3 x 100 mg DMPS pro Tag, während Kindern eine Tagesgesamtdosis von 5 mg/kg KG, auf 3 Einzeldosen verteilt, verabreicht wird.

Beim DMSA handelt es sich um die meso-2,3-Dimercaptobernsteinsäure (meso-2,3-dimercaptosuccinic-acid), die zur Zeit unter der Bezeichnung Chemet® als Importpräparat zur Verfügung steht. Den allgemeinen Dosierungsempfehlungen entsprechend, besteht ein Behandlungszyklus aus insgesamt 19 Tagen, wobei eine Einzeldosis von 10 mg/kg KG in den ersten 5 Tagen alle 8 Stunden und über weitere 14 Tage alle 12 Stunden verabreicht wird [1-3]. Zwischen 2 Behandlungszyklen sollte mindestens ein Intervall von 2 Wochen liegen. Für die Therapie akuter Vergiftungen sind diese neuen Chelatbildner mittlerweile unverzichtbar geworden. Ihre gute Verträglichkeit sowie die Möglichkeit ihrer oralen Applikation haben aber gleichzeitig dazu geführt, daß diese neuen Chelatbildner auch im Bereich der Umweltmedizin bei vermuteten chronischen Metallvergiftungen eingesetzt werden. Jedoch sind heute noch zu viele Fragen ungeklärt, um eine solche Erweiterung des Indikationsspektrums generell empfehlen zu können.

1. Die uns zur Verfügung stehenden Ergebnisse einer Chelattherapie mit klinischer Verbesserung beziehen sich nahezu ausschließlich auf die Behandlungen akuter Metallvergiftungen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht ohne weiteres auf chronische Metallvergiftungen übertragbar, zumal das Mobilisierungsverhalten der Chelatbildner bei akuten und chronischen Metallvergiftungen unterschiedlich sein kann.
2. Wir verfügen heute selbst bei den akuten Metallintoxikationen noch über keine Richtwerte, ab welcher Konzentration im Blut oder Urin eine Chelattherapie überhaupt indiziert ist. Lediglich für die Bleiintoxikation im Kindesalter gilt heute eine Bleikonzentration im Vollblut von 450 µg/l als unstrittiger Richtwert für eine Chelattherapie [2].
3. Dosierung, Applikationsform und Dauer sowie Effektivität und Sicherheit einer Chelattherapie bei chronischen Metallvergiftungen sind nicht ausreichend untersucht.
4. Die Sicherheit einer Langzeittherapie mit Chelatbildnern ist weitgehend unbekannt [4].
5. Die chelatbildner-induzierte Umverteilung der Metalle im Organismus, ein in der Vergangenheit nur wenig beachtetes Phänomen, kann u. U. zu einer Zunahme der Vergiftungssymptomatik führen. Bei einigen Chelatbildnern konnte gezeigt werden, daß die Chelattherapie nicht nur zu einer gesteigerten renalen Metallelimination, sondern auch zu einer Umverteilung des Metalls im Organismus mit einer Anreicherung des toxischen Metalls in kritischen Organen wie z. B. dem Gehirn geführt hat [5-11].
6. Bis heute gibt es keine zuverlässigen Studien darüber, ob der klinische Verlauf einer chronischen Metallvergiftung durch eine Chelattherapie überhaupt günstig beeinflußt werden kann [12-16].
7. Der Mobilisationstest mit DMPS zur Beurteilung einer amalgambedingten Hg-Belastung bringt keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber der Bestimmung der spontanen Hg-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Die Validität eines solchen Mobilisationstests ist wie bei Drasch et al. [17] und Kleber et al. [18] ausgeführt, nicht gegeben. Zudem gibt es für die stimulierten Hg-Ausscheidungen im Urin weder Referenzwerte, noch wissenschaftlich abgesicherte Werte, ab denen eine gesundheitliche Bedenklichkeit besteht, so daß aus den Ergebnissen des DMPS-Mobilisationstests auch keine therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können [19].

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß wir heute mit dem DMPS und dem DMSA über 2 Antidote verfügen, die für die Behandlung akuter Metallvergiftungen unverzichtbar geworden sind. Ihre Anwendung bei vermeintlichen chronischen Metallvergiftungen, wie sie in der Umweltmedizin zum Teil praktiziert wird, ist aufgrund der vorliegenden Datenlage jedoch nicht zu rechtfertigen. Nach Auffassung der Kommission "Human-Biomonitoring" ist auch ein Überschreiten der HBM-II-Werte in der Regel noch keine Indikation für eine Chelattherapie. Einzige Ausnahme bleibt die Bleiintoxikation im Kindesalter. Hier ist ab einer Bleikonzentration von 450 µg/l Vollblut die Indikation für eine Chelattherapie gegeben.

Literatur

1. Angle CR (1993) **Childhood lead poisoning and its treatment**. Annu Rev Pharmacol Toxicol 32:409-434
2. Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics (1995) **Treatment guidelines for lead exposure in children**. Pediatr 96: 155-160
3. Mann KV, Travers JD (1991) Succimer, an oral lead chelator. Clin Pharm 10:914-922
4. Graziano JH (1993) Conceptual and practical advances in the measurement and clinical management of lead toxicity. Neurotoxicology 14(2-3): 219-224
5. Aposhian HV, Carter DE, Hoover TD, Chin-An Hsu, Maiorino RM, Stine E (1984) DMSA, DMPS, and DMPA - as arsenic antidotes. Fundamental and Applied Toxicology 4: S58-S70
6. Berlin M, Jerksell L-G, Nordberg G (1965**) Accelerated uptake of mercury by brain caused by 2,3-dimercaptopropanol (BAL) after injection into the mouse of a methylmercuric compound.** Acta Pharmacol Toxicol 23: 312-320
7. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C (1987) **Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy**. J Pharmacol Exp Ther 243(3): 804-813
8. Graziano JH (1986) **Role of 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning**. Med Toxicol 1: 155-162
9. Hoover TD, Aposhian HV (1983) **BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain**. Toxicol Appl Pharmacol 70: 160-162
10. Kreppel H, Paepcke U, Thiermann H, Szinicz L, Reichl FX, Singh PK, Jones MM (1993) **Therapeutic efficacy of new dimercaptosuccinic acid (DMSA) analogues in acute arsenic poisoning in mice**. Arch Toxicol 67: 580-585
11. Schäfer SG, Storp M, Richter E (1982) **Subchronic treatment with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in methylmercury poisoning**. Bull Environm Contam Toxicol 29: 416-421
12. Glotzer DE, (1993) **The current role of 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in the management of childhood lead poisoning**. Drug Safety 9(2): 85-92
13. Hofmann U, Segewitz G (1975) **Influence of chelation therapy on acute lead intoxication in rats**. Arch. Toxikol. 34 (3): 213-225
14. Kosnett MJ (1992) **Unanswered questions in metal chelation**. J Toxicol Clin Toxicol 30(4): 529-547
15. Mortensen ME, Walson PD (1993) **Chelation therapy for childhood lead poisoning**. Clin Pediatr 32: 284-291
16. Mortensen ME (1994) **Succimer chelation: What is known?** J Pediatr 125
17. Drasch G, Scharl K, Roider G, Schiwara HW, Zilker T, Steiner M, Schümann M (1997) **Aussagekraft des DMPS-Test auf Quecksilber**. Umweltmed Forsch Prax 2 (1): 2-10
18. Kleber JJ, Ganzert M, Zilker T (1995) **Quecksilberkonzentration im Urin nach DMPS-Gabe: Korrelation zur Anzahl der Amalgamfüllungen**. In: Friberg LT, Schrauzer GN (Hrsg) **Status Quo and Perspectives of Amalgam and other Dental Materials.** Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp 61-69
19. Eis D, Ewers U, Schweinsberg F, Wilhelm M (1997) **Pro und Contra DMPS-Mobilisationstest**. Umweltmed Forsch Prax 2(3): 161-164