

DMSA Therapeuteninfo

# Pharmakokinetische Daten zu DMSA (meso-2,3-Dimercaptosuccinylsäure)

von Dr. med. S. Schlett

Eine Information der Klösterl-Apotheke München

Klösterl-Apotheke · Johannes Zeise-Wallbrecher e. K. Waltherstraße 32a · 80337 München · Tel. 089/54 34 32-11 · Fax 089/54 34 32-77 apotheke@kloesterl.de · www.kloesterl-apotheke.de

#### Überblick

Es ist im Moment noch nicht möglich, die Substanz DMSA umfassend zu beschreiben, denn es fehlen aktuelle pharmakokinetische Daten. Bisherige Aussagen stützen sich auf das Zulassungsbulletin der Fa. McNeil, USA; sie wurden für das DMSA-Produkt CHEMET® zusammengestellt.

Die Datenlage zeigt jedoch klar, dass bei einer i.v.-Gabe mehr als 80% der Dimercaptosuccinylsäure über die Nieren ausgeschieden werden. Eine geringe Verstoffwechselung erklärt die sehr gute Verträglichkeit von DMSA und die geringe Nebenwirkungsrate bei Dosen von 10 mg/kg/KG. Ein Durchtritt durch die Blut-Hirnschranke von parenteral appliziertem DMSA ist mehr als fraglich, wenn auch Tierversuche darauf hindeuten, dass lipophile Quecksilberverbindungen im Vergleich mit anderen Chelatbildnern durch DMSA sehr gut ausgeschieden werden.

Orale Gaben sind wegen der schlechten Resorptionsqualität (nur bis ca. 20%) von DMSA nicht sehr effektiv. Die strukturelle Ähnlichkeit zum DMPS lässt auf ähnlich gelagerte Stoffwechselwege schließen.

Abb.1: meso-2,3-Dimercaptosuccinylsäure

# **Absorption und Verteilung**

Vorliegende Daten (McNeil) zeigen, dass oral angebotenes DMSA schnell, aber nur in Größenordnungen von 10-17% aufgenommen wird. Bei Bestimmungen im Vollblut und im Plasma scheint sich ein Zwei-Kompartimenten-Modell herauszustellen und eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 3 Stunden. Es ist bisher nicht bekannt, ob DMSA die Plazenta-Schranke überschreitet. Es gilt daher die Empfehlung: DMSA nicht während der Schwangerschaft geben! Es ist auch nicht bekannt, ob DMSA in die Brustmilch hinein ausgeschieden wird; weil viele Arzneimittel und auch Schwermetalle in der Brustmilch erscheinen, sind stillende Frauen dringend angehalten, während einer DMSA-Therapie ihre Säuglinge nicht zu stillen.

# Metabolismus und Ausscheidung

DMSA wird nicht sehr intensiv metabolisiert. Gebildet werden hauptsächlich gemischte Disulfide des L-Cysteins. Die DMSA-Ausscheidung über die Nieren scheint sehr schnell zu geschehen. So wurden 75%, andere Untersuchungen sagen 90%, der Ausscheidung bereits in den ersten 24 Stunden erfasst. Die Ausscheidung über den Stuhl besteht bei oralen Gaben wahrscheinlich aus den nicht aufgenommenen Arzneimittelanteilen. Geringe Mengen werden auch über die Galle sezerniert. Ungefähr 1% werden als CO<sub>2</sub> über die Lunge abgeatmet.

Eine intravenöse Applikation von DMSA mit C<sup>14</sup> zeigte, dass 82% des markierten DMSA

über den Urin ausgeschieden werden, nur 0,3 % über die Faeces und 0,8% im CO<sub>2</sub>. Das Ausscheidungsmaximum bei dieser i.v.-Therapie wurde bei 90 min gemessen.

Die Möglichkeit einer DMSA-Retention im Organismus wurde nicht untersucht.

#### Klinische Indikation

Belastung mit Blei (die amerikanische FDA hat DMSA für die Behandlung bleivergifteter Kinder zugelassen), Quecksilber (aus Meeresfrüchten, anorganische oder organische Verbindungen, Amalgamfüllungen), Cadmium und Arsen (bei einer akuten Arsenvergiftung ist DMSA sehr wirkungsvoll).

# Strukturformel (CHEMET®)

The in vitro succimer-lead complex is a stabel five-membered heterocyclic ring.

Abb. 2: Der In-vitro-Bleikomplex (CHEMET®, Fa McNeil, 1991)

# Auswirkung einer DMSA-Therapie auf den Spurenelementhaushalt

Frühere Untersuchungen haben bereits in Tierstudien den Einfluss auf die Ausscheidung von Spurenelementen wie Kupfer, Eisen, Magnesium untersucht. Die Studien sind sich darin einig, dass Blei den Hauptangriffspunkt von DMSA darstellt. Die Auswirkung auf andere Spurenelemente ist im Vergleich zu einer Calcium-Natrium-EDTA-Therapie eher gering.

#### Der Effekt von DMSA auf die Absorption von Blei aus dem Gastrointestinaltrakt

Bisher gibt es keine ausreichenden Untersuchungen am Menschen. Tierexperimentelle Ergebnisse zeigen jedoch, dass im Unterschied zu Calcium-Di-Natrium-EDTA oder BAL die Aufnahme von Schwermetallen (z.B. Blei) aus dem Darm durch die orale Anwendung von DMSA nicht verstärkt wird.

# Die Auswirkungen von DMSA auf die Blei-Verteilung

Im Unterschied zu den konventionellen Therapien mit Calcium-Natrium-EDTA zeigen Rattenversuche, dass die orale DMSA-Anwendung keine Umverteilung von Blei in Richtung Hirn oder anderer Zielorgane hervorruft. Untersuchungen am Menschen liegen bisher noch nicht vor, die diese in Tierversuchen gefundenen Daten stützen.

#### Konsequenzen für die Praxis

Weil ein großer Teil des oral angebotenen DMSA nicht resorbiert wird, kann man davon ausgehen, dass Schwermetallvergiftungen der Magen-Darm-Schleimhaut direkt mit DMSA behandelbar sind und so der weitere Anstieg der Quecksilber-



Aufnahme gebremst wird. Ob DMSA tiefer sitzende Schwermetall-Reservoirs im Darm bindet oder ob es die Ausscheidungstätigkeit der Niere bei chronischer Belastung unterstützt, ist noch ungeklärt. Auch die Frage, ob eine DMSA-Therapie effektiv Quecksilber aus dem Gehim entfernt, kann im Moment noch nicht beantwortet werden. Siehe dazu Veröffentlichungen von Butterworth RF, Gonce M, Barbeau A, 1978) unter dem Titel "Accumulation und removal of HG<sup>203</sup> in different regions of the rat brain".

#### Anwendung von DMSA-Kapseln

Nach W. Gerz wird heute eine orale Schaukeltherapie durchgeführt, die sich an den pharmakologischen Daten der Substanz orientiert und mittlerweile als "state of the art" bezeichnet werden kann:

3 Tage je-10mg/kg/KG DMSA 1 Tag Einnahmepause - viel trinken! 10 Tage Substitution (je nach individueller Lage Zink, Kupfer etc.)

Zu diesem Zweck werden DMSA-Kapseln zu 100mg und 200mg in rezepturaktiven Apotheken auf Verordnung in geringen Mengen vorrätig gehalten. Die Kapseln werden pro Patient konfektioniert.

#### Anwendung von DMSA-Ampullen

DMSA-Ampullen zu 200mg können von rezepturaktiven Apotheken auf Verordnung vorrätig gehalten werden. Sie werden parenteral, in der Regel intravenös als Kurzinfusion mit 50-100ml Kochsalzlösung, appliziert. Die Häufigkeit der Anwendung von

DMSA-Ampullen wird mit 1 mal pro 4-6 Wochen angegeben.

#### Literaturliste

Aposhian et alt., J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(4):339-47

Maiorino RM, Xu ZF, Aposhian HV, J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277(1): 375-84

Maiorino RM, Aposhian MM, Xu ZF, Li Y, Polt RL, Aposhian HV, J Pharmacol Exp Ther. 1993; 267(3):1221-6

Aposhian HV, J Toxicol Clin Toxicol. 1992; 30: 505-528

Aposhian HV, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1983; 23: 193-215

Butterworth RF, Gonce M, Barbeau A, Can J Neurol Science, 1978; 5: 397-405

Daunderer M, Handbuch der Umweltgifte, 1992, Amalgam

Gerz W, Schlett S, Anreg Nutr Med, 1995 (10)

Graziano JH, Lolacono NJ, Meyer P, J Pediatr. 1988; 113(4), 751-7

Miller A, Alternative medical review, 1998; Vol 3 (3): 199-207

Fa. McNeil, Fort Washington, Chemet®, Prescribing information, 1991, 3-24

Alternative Medicine Review, Volume 3, Nr. 3 Juni 1998