

## Anhang „Internationale Studienlage zu Nebenwirkungen von DMSA“

Stand: 1.11.2016

### Method:

Die Recherche erfolgte in Pubmed. Unser Ziel war es, möglichst vollständig alle Studien/Veröffentlichungen zum Einsatz von DMSA mit größeren Patientenzahlen über den gesamten Datensatzbestand von Pubmed zu finden.

Erfasst wurden davon jene Veröffentlichungen, in denen explizit Aussagen zu Nebenwirkungen von DMSA gemacht wurden (im Abstract oder im Volltext), sowie bei den nicht als Volltext erhältlichen Veröffentlichungen diejenigen, welche im Abstract Nebenwirkungen oder Nebenwirkungsfreiheit konkret benennen.

Nicht enthalten sind einige wenige Veröffentlichungen, von denen nur ein Abstract verfügbar war, in dem aber keine Aussagen zum Auftreten von Nebenwirkungen gemacht wurde.

### Ergebnis:

[ ]	Studie	Jahr	Klientel	Substanz	wie	Teilnehmer	Nebenwirkungen
[1]	PMID: 25461563	2014	Kinder	DMSA	-	45	keine NW erwähnt
[2]	PMID: 25291378	2014	Kinder	DMSA	oral	3.180	keine
[3]	PMID: 24178900	2013	Kinder	DMSA	oral	44	keine NW genannt
[4]	PMID: 21977132	2010	Kinder	DMSA	oral	55	safe
[5]	PMID: 20107587	2009	Kinder	DMSA	oral	63	keine NW erwähnt
[6]	PMID: 19852789	2009	Kinder	DMSA	oral	65	mild (siehe Zitat)
[7]	PMID: 19534366	2009	Männer	DMSA	oral	149	keine NW erwähnt
[8]	PMID: 16239340	2006	Erwachsene	DMSA	oral	40	keine
[9]	PMID: 12507251	2002	Männer	DMSA	oral	10	keine NW erwähnt
[10]	PMID: 11266328	2001	Arbeiter	DMSA	oral	257	keine NW erwähnt
[11]	PMID: 11160984	2001	Arbeiter	DMSA	oral	787	keine NW erwähnt
[12]	PMID: 10930052	2000	Kleinkinder	DMSA	oral	59	safe
[13]	PMID: 10856034	2000	Kinder	DMSA	oral	9	safe
[14]	PMID: 10341742	1999	Arbeiter	DMSA	oral	504	keine NW erwähnt
[15]	PMID: 9642327	1997		DMSA	oral	20	keine
[16]	PMID: 7567330	1995	Kinder	DMSA	oral	46	1x mild (siehe Zitat)
[17]	PMID: 2851085	1988	Erwachsene	DMSA	oral	14	keine ernsten
[18]	PMID: 2983924	1985	Männer	DMSA	oral	18	mild (siehe Zitat)
<b>Gesamtzahl DMSA-Patienten:</b>						<b>5.365</b>	

*Tabelle: Übersicht der Probandenzahl, Applikationsart von DMSA und Nebenwirkungen der erfassten Veröffentlichungen*

DMSA wurde von allen Patienten gut vertragen, obwohl manchmal unvernünftig hohe Mengen und Häufigkeiten verabreicht wurden.

## Aussagen zu DMSA in den erfassten Fallveröffentlichungen

- [1] Autism: a form of lead and mercury toxicity.  
Yassa HA.  
Environ Toxicol Pharmacol. 2014 Nov;38(3):1016-24. doi: 10.1016/j.etap.2014.10.005.  
PMID: 25461563

45 autistische Kinder im Alter von 2 bis 10 erhielten DMSA

“Significant decline in the blood level of lead and mercury with the use of DMSA as a chelating agent. In addition, there was decline in the autistic symptoms with the decrease in the lead and mercury level in blood.”

keine NW im Abstract erwähnt, Volltext muss gekauft werden

- [2] Description of 3,180 courses of chelation with dimercaptosuccinic acid in children  $\leq 5$  y with severe lead poisoning in Zamfara, Northern Nigeria: a retrospective analysis of programme data.  
Thurtle N, Greig J, Cooney L, Amitai Y, Ariti C, Brown MJ, Kosnett MJ, Moussally K, Sani-Gwarzo N, Akpan H, Shanks L, Dargan PI.  
PLoS Med. 2014 Oct 7;11(10):e1001739. doi: 10.1371/journal.pmed.1001739.  
PMID: 25291378

3180 Kinder jünger als 5 Jahre mit Bleibelastung erhielten DMSA oral

“No clinically severe adverse drug effects were observed, and no laboratory findings required discontinuation of treatment.

Oral DMSA was a pharmacodynamically effective chelating agent for the treatment of severe childhood lead poisoning in a resource-limited setting.”

- [3] Efficacy of DMSA Therapy in a Sample of Arab Children with Autistic Spectrum Disorder.  
Blaurock-Busch E(1), Amin OR, Dessoki HH, Rabah T.  
Maedica (Buchar). 2012 Sep;7(3):214-21.  
PMC3566884

44 autistische Kinder von 3-9 Jahren, Ausleitungen mit DMSA oral 10 mg/kg

“DMSA chelation increased the urinary output of toxic and neurotoxic metals. Our data supports evidence that detoxification treatment with oral DMSA has beneficial effect on ASD patients.”

Keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [4] Metal exposure in the physically and mentally challenged children of Punjab, India. Blaurock-Busch E, Friedle A, Godfrey M, Schulte-Uebbing CE. *Maedica (Buchar)*. 2010 Apr;5(2):102-10. PMID: 21977132  
PMID: 21977132

55 Kinder Schwermetall-Mobilisationstest mit DMSA oral 10 mg/kg

„Data documented that oral DMSA chelation is a useful and safe therapeutic approach to treat lead intoxication in children.”

- [5] The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr JM. *J Toxicol*. 2009;2009:532640. doi: 10.1155/2009/532640. PMID: 20107587

63 autistische Kinder, sehr hohe orale DMSA Gabe (9 Dosen a 10 mg/kg, täglich 3 x über 3 Tage) – die Bleiausscheidung nach der 9. Dosis lag 638% gegenüber Basal

keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [6a] Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B - behavioral results. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr J. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Oct 23;9:17. doi: 10.1186/1472-6904-9-17. PMID: 19852790

Nebenwirkungen kaum messbar (Verstopfung bzw. Durchfall)

„following the protocol of this study, we did not observe any evidence of significant change in gut problems”

“DMSA is FDA-approved for the treatment of lead poisoning in children as young as 2 years”

- [6b] Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: Part A--medical results. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, Zappia I, Newmark S, Gehn E, Rubin RA, Mitchell K, Bradstreet J, El-Dahr J. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Oct 23;9:16. doi: 10.1186/1472-6904-9-16. PMID: 19852789, PMCID: PMC2774660

Studie an 65 Kindern mit Autismus, bis zu 7 Ausleitungen mit DMSA oral

temporäre Nebenwirkungen bei autistischen Kindern:

1× lethargisch, verringerter Appetit

1 Schlafprobleme bei DMSA

1 Verhalten verschlechtert

aber ebenso 2 Kinder aus der Placebo-Gruppe mit Verschlechterungen (Verhalten schlechter, selbststimulierendes Verhalten stärker, Regression)

„Overall, DMSA therapy in this study seemed relatively safe, with only a few reports of adverse effects that were generally temporary and of mild or moderate severity.”

- [7] Evaluation of lead body burden in occupational workers by lead mobilization test.  
Khan DA, Qayyum S, Saleem S, Khan FA.  
J Pak Med Assoc. 2009 Jun; 59(6): 350-4.  
PMID: 19534366

orale Ausleitung mit DMSA bei 149 Männern mit Bleibelastung

keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [8] Clinical evaluation of a lead mobilization test using the chelating agent dimercaptosuccinic acid.  
Hoet P, Buchet JP, Decerf L, Lavalleye B, Haufroid V, Lison D.  
Clin Chem. 2006 Jan;52(1):88-96.  
PMID: 16239340

DMSA oral zur Bleiausleitung bei 40 Erwachsenen

“No side effects were reported after DMSA. ... Determination of DMSA-PbU in a 4-h collection after DMSA is convenient, apparently safe, and inexpensive.”

- [9] Effect of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on urinary lead excretion in exposed men.  
Torres-Alanís O, Garza-Ocañas L, Piñeyro-López A.  
Hum Exp Toxicol. 2002 Nov;21(11):573-7.  
PMID: 12507251

10 Männer mit Bleibelastung, intensive Therapie mit DMSA oral

„DMSA therapy had no influence on hepatic, hematologic, or renal functions and was effective in decreasing the concentration of blood Pb in all the subjects without adverse drug reactions.”

- [10] Diagnostic chelation challenge with DMSA: a biomarker of long-term mercury exposure?  
Frumkin H, Manning CC, Williams PL, Sanders A, Taylor BB, Pierce M, Elon L, Hertzberg VS.  
Environ Health Perspect. 2001 Feb;109(2):167-71.  
PMID: 11266328

119 Arbeiter mit Quecksilberbelastung + 138 Arbeiter ohne Belastung erhielten 2× DMSA, 10 mg/kg.

(allerdings unkorrekte Durchführung, Urin wurde 24 h gesammelt, dadurch reduzierte Messwerte)

keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [11] Predictors of DMSA chelatable lead, tibial lead, and blood lead in 802 Korean lead workers.  
Todd AC, Lee BK, Lee GS, Ahn KD, Moshier EL, Schwartz BS.  
Occup Environ Med. 2001 Feb; 58(2):73-80.  
PMID: 11160984

787 Arbeiter mit Bleibelastung + 135 Arbeiter ohne erhielten DMSA 10 mg/kg.

keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [12] Safety and efficacy of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in children with elevated blood lead concentrations.  
Chisolm JJ Jr.  
J Toxicol Clin Toxicol. 2000;38(4):365-75.  
PMID: 10930052

59 Kinder, 12 bis 65 Monate alt mit Bleibelastung erhielten intensive Therapie mit DMSA oral

„There were no adverse reactions attributable to dimercaptosuccinic acid”  
“Dimercaptosuccinic acid is apparently safe and does mobilize lead into the urine, but not the essential metals, zinc and copper.”

- [13] A cluster of pediatric metallic mercury exposure cases treated with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)  
Forman J, Moline J, Cernichiari E, Sayegh S, Torres JC, Landrigan MM, Hudson J, Adel HN, Landrigan PJ.  
Environ Health Perspect. 2000 Jun;108(6):575-7.  
PMID: 10856034

9 Kinder, die Quecksilberdämpfe eingeatmet haben erhielten DMSA oral in hohen Dosen  
20...30 mg/kg

“We observed no adverse side effects of treatment. DMSA appears to be an effective and safe chelating agent for treatment of pediatric overexposure to metallic mercury.”

- [14] Predictors of dimercaptosuccinic acid chelatable lead and tibial lead in former organolead manufacturing workers.  
Schwartz BS, Stewart WF, Todd AC, Links JM.  
Occup Environ Med. 1999 Jan;56(1):22-9.  
PMID: 10341742

504 von 543 Arbeitern mit Belastungen durch organisches und anorganisches Blei, typischerweise mit Hypertonie erhielten DMSA oral mit 10 mg/kg

keine Nebenwirkungen im Volltext erwähnt

- [15] Clinical curative effects of dimercaptosuccinic acid on hepatolenticular degeneration and the impact of DMSA on biliary trace elements.  
Ren M, Yang R.  
Chin Med J (Engl). 1997 Sep;110(9):694-7.  
PMID: 9642327

20 Patienten mit HLD erhielten 4 Wochen lang 1,5 g DMSA oral

“No serious side effects were seen through the course of treatment.”

[16] Short-term efficacy of oral dimercaptosuccinic acid in children with low to moderate lead intoxication.  
Besunder JB, Anderson RL, Super DM.  
Pediatrics. 1995 Oct;96(4 Pt 1):683-7.  
PMID: 7567330

46 Kinder mit milder Bleibelastung erhielten 19 Tage intensive Chelattherapie mit DMSA 10 mg/kg

„No significant adverse effects were observed except for neutropenia (absolute neutrophil count of  $0.752 \times 10^9/L$ ) in one patient.

[17] 2,3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans.  
Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, Dally S.  
Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988 Nov-Dec;3(6):499-504.  
PMID: 2851085

14 Patienten mit Schwermetallvergiftung erhielten hohe DMSA-Gaben (5 Tage 30 mg/kg)

“No serious side effects were observed and 3 weeks after administration of the drug the clinical condition of all subjects was either stable or improved.”

[18] 2,3-Dimercaptosuccinic acid as an antidote for lead intoxication.  
Graziano JH, Siris ES, LoIacono N, Silverberg SJ, Turgeon L.  
Clin Pharmacol Ther. 1985 Apr;37(4):431-8.  
PMID: 2983924

18 Männer mit erhöhten Bleiwerten erhielten entweder 30, 20, oder 10 mg/kg DMSA für 5 Tage, auf drei Dosen täglich aufgeteilt

“DMSA was well tolerated; the only observed adverse drug reaction was a mild, transient elevation of serum SGPT levels in two subjects. DMSA appears promising and may greatly simplify the treatment of lead intoxication.”

## **Aussagen zu DMSA in Grundsatzartikeln, die ebenfalls in Pubmed gelistet sind**

DMSA ist von der FDA zugelassen zur Behandlung von Bleibelastungen bereits bei 2 Jahre alten Kindern [6a].

Die WHO empfiehlt den Einsatz von DMSA bei Kindern mit Quecksilberpegeln über 50 µg/ml, sogar wenn diese symptomfrei sind. [19]

DMSA wird bereits seit den 1950er Jahren als Antidot gegen Bleivergiftung in der UdSSR, Japan und Volksrepublik China eingesetzt. [22]

Mögliche vorübergehende Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen, Hautausschläge und grippeartiges Gefühl (hier ist zu ergänzen, dass diese entsprechend der Halbwertszeit von DMSA von 3,2 Stunden nur einige Stunden anhalten). Sehr selten wird eine (temporäre) Neutropenie beobachtet.

tet.

Diese Wirkungen gehen schlichtweg auf den Schwefelanteil in DMSA zurück. Sie können schnell vermindert werden durch eine Dosisreduktion. [21]

- [19] Current approaches of the management of mercury poisoning: need of the hour.  
Rafati-Rahimzadeh M, Rafati-Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia AA.  
Daru. 2014 Jun 2;22:46. doi: 10.1186/2008-2231-22-46. Review.  
PMID: 24888360

#### Allgemeiner Übersichtsartikel über DMSA

“WHO recommends that DMSA should be started in children with urine mercury levels equal or greater than 50 µg/mL creatinine, if they are even asymptomatic [78].  
DMSA has a half-life of 3.2 h [77].”

“DMSA is given via oral administration or IV injection. Adult doses are 10 mg/kg tid for the first 5 days, then 10 mg/kg bid for the next 14 days. Children dose is calculated based on the body surface area (BSA), 350 mg/m<sup>2</sup>tid for the first 5 days, then 350 mg/m<sup>2</sup> bid for the next 14 days. If necessary, it may be repeated, with a 2- week interval between treatments [38]. The dimercapto chelating agents are least toxic. But in some patients, neutropenia has been reported, therefore CBC, renal and hepatic functions should be checked before starting and during the treatment. The side effects of DMSA include GI disorders, skin rashes and flu-like symptoms [77].

- [20] Chelation in Metal Intoxication  
Swaran J.S. Flora, Vidhu Pachauri  
Int J Environ Res Public Health. 2010 Jul; 7(7): 2745–2788. Published online 2010 Jun 28.  
doi: 10.3390/ijerph7072745;  
PMCID: PMC2922724

#### Grundsatzartikel

erwähnt als Nebenwirkungen für DMSA nur eine Studie an Ratten – eine Schwächung des Immunsystems von Ratten, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft DMSA erhielten.

- [21] Environmental medicine, part three: long-term effects of chronic low-dose mercury exposure.  
Crinnion WJ.  
Altern Med Rev. 2000 Jun;5(3):209-23. Review.  
PMID: 10869102

#### Grundsatzartikel zur Belastung mit Quecksilber und möglichen Therapieoptionen

“If DMSA is used, the person may experience gas, diarrhea, bloating, and GI discomfort, simply from the sulfur content of DMSA. When adverse symptoms occur while using DMSA, they can often be quickly decreased by the reduction or cessation of DMSA dosing.”

- [22] Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity.  
Miller AL.  
Altern Med Rev. 1998 Jun;3(3):199-207. Review.  
PMID: 9630737

#### Grundsatzartikel

“DMSA has been used since the 1950s as an antidote for lead poisoning in Russia, Japan, and the Peoples Republic of China.”

“Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) is a sulfhydryl-containing, water-soluble, non-toxic, orally-administered metal chelator which has been in use as an antidote to heavy metal toxicity since the 1950s. More recent clinical use and research substantiates this compound s efficacy and safety, and establishes it as the premier metal chelation compound, based on oral dosing, urinary excretion, and its safety characteristics compared to other chelating substances.”

Olaf Posdzech  
Heilpraktiker, Diplom-Ingenieur  
15.11.2016