

Chelattherapien – wissenschaftliche Studien

Dr. rer. nat. Katrin Huesker

IMD Berlin MVZ



Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

Übersicht

1. Chelatierung bei Metallintoxikation
2. Chelatierung zur Behandlung von Metallspeicherkrankheiten
3. Ausleitungstherapien bei chronischer subtoxischer Exposition?

1. Chelatierung bei akuter Intoxikation

DMSA bei akuter Bleivergiftung

S. Bradberry, T. Sheehan, and A. Vale, "Use of oral dimercaptosuccinic acid (succimer) in adult patients with inorganic lead poisoning," The Quarterly Journal of Medicine, vol. 102, no. 10, pp.721–732, 2009.

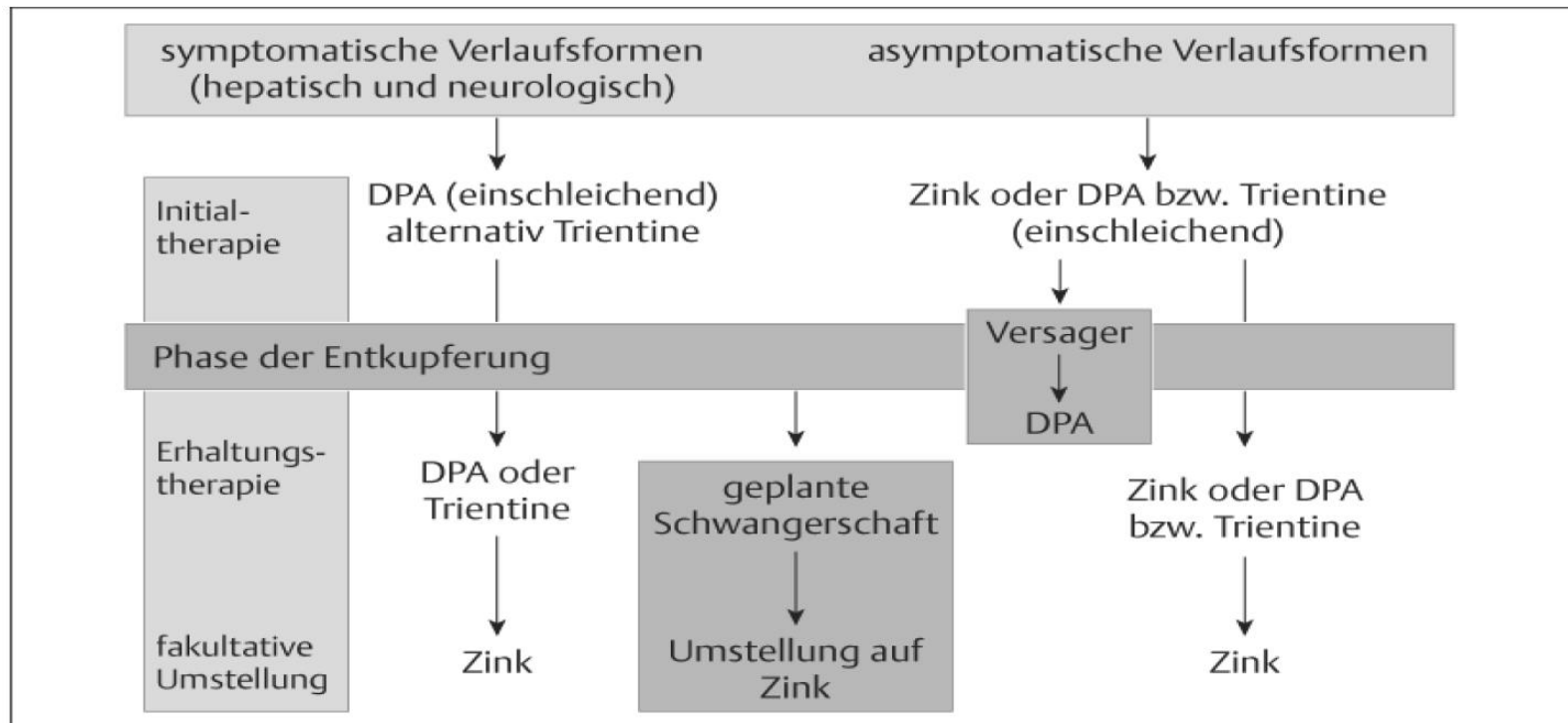
DMPS bei akuter Quecksilbervergiftung

S. Bose-O'Reilly, G. Drasch, C. Beinhoff et al., "The Mt. Diwata study on the Philippines 2000 — treatment of mercury intoxicated inhabitants of a gold mining area with DMPS (2,3 dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Dimaval)," Science of the Total Environment, vol.307, no.1–3, pp.71–82, 2003

2. Chelatierung bei Speicherkrankheit

Beispiel Morbus Wilson

Kupferausleitung mit D-Penicillamin (DPA) oder Trientine (TE)

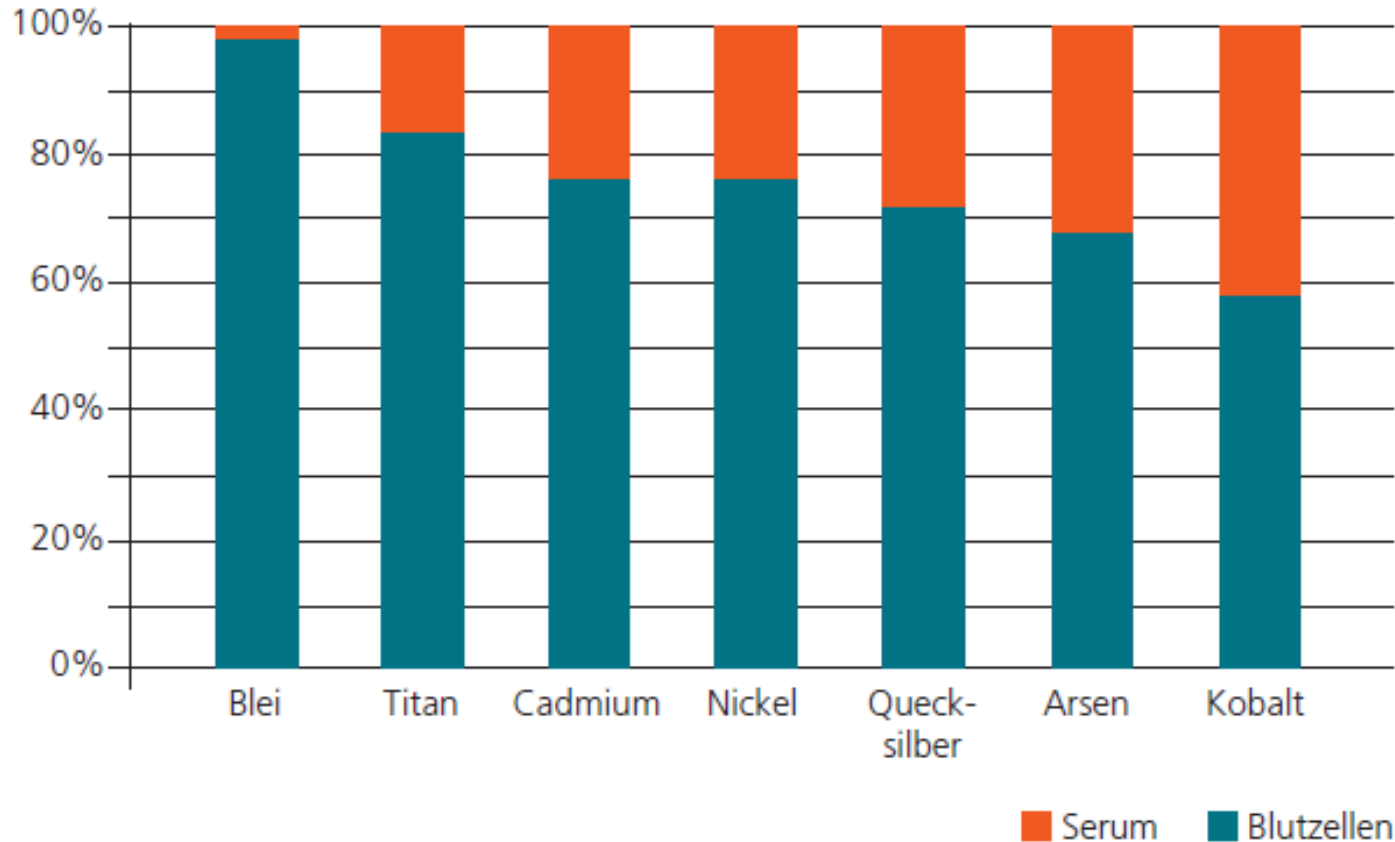


3. Chelatierung subtoxischer Belastung?

Toxische Metalle im EDTA-Vollblut (ICP-MS)

Analyt	Ergebnis		Referenzbereich
Aluminium	11,3	µg/l	< 11,4
Arsen	3,0	µg/l	< 1,2
Barium	1,5	µg/l	< 2,7
Beryllium	<0,20	µg/l	< 0,20
Bismut	<0,2	µg/l	< 0,2
Blei	37,6	µg/l	< 28
Cadmium	0,2	µg/l	< 0,6
Chrom	0,27	µg/l	0,14 - 0,52
Gadolinium	9,8	µg/l	< 0,2
Gold	<2,0	µg/l	< 2,0
Kobalt	0,98	µg/l	< 1,21
Kupfer	1,01	mg/l	0,70 - 1,39
Mangan	17,1	µg/l	8,3 - 15,0
Molybdän	0,5	µg/l	0,3 - 1,3
Palladium	<2,0	µg/l	< 2,0
Platin	<0,2	µg/l	< 0,2
Quecksilber	5,8	µg/l	< 1,0
Silber	<0,2	µg/l	< 0,2
Thallium	<0,2	µg/l	< 0,2
Titan	4,1	µg/l	< 16,1
Vanadium	<0,20	µg/l	< 0,20
Zink	5,9	mg/l	4,5 - 7,5
Zinn	0,2	µg/l	< 0,4
Zirkonium	<2,0	µg/l	< 2,0

Toxische Metalle liegen im Blut vor allem intrazellulär vor, nicht im Serum



Nachweis systemischer Metallbelastung ohne Gabe von Chelatoren:

EDTA-/Heparin-Blut

= erfasst auch die in
Erythrozyten angereicherten
Metalle (über 3 Monate)

Urin ohne Mobilisation:

Nur aktuell bestehende
Exposition (z.B. Zahnersatz)

Achtung: Metalle akkumulieren im Gewebe
– Blutanalyse erfasst andere Gewebe nicht

Nachweis der Gewebebelastung?

- in **Gewebeproben** oder
- im **Urin nach Ausleitung**

Toxische Metalle Nativmaterial in festen Materialien^{oo}

Das Nativmaterial wurde mit Hilfe einer Hochdruckmikrowelle aufgeschlossen und anschließend mittels ICP-MS analysiert.

Analyt	Ergebnis
Aluminium	4452 µg/kg
Antimon	< NWG µg/kg
Arsen	< NWG µg/kg
Barium	1896 µg/kg
Beryllium	< NWG µg/kg
Bismut	4,5 µg/kg
Blei	343 µg/kg
Cadmium	< NWG µg/kg
Cer	< NWG µg/kg
Chrom	333 µg/kg
Kobalt	< NWG µg/kg
Kupfer	577 µg/kg
Mangan	86,2 µg/kg
Molybdän	< NWG µg/kg
Nickel	< NWG µg/kg
Palladium	< NWG µg/kg
Platin	< NWG µg/kg
Quecksilber	< NWG µg/kg
Silber	27,6 µg/kg
Thallium	< NWG µg/kg
Titan	1810 µg/kg
Vanadium	< NWG µg/kg
Zink	93845 µg/kg
Zinn	147 µg/kg
Zirkonium	< NWG µg/kg

Toxische Metalle im Urin, nach Ausleitung (ICP-MS)

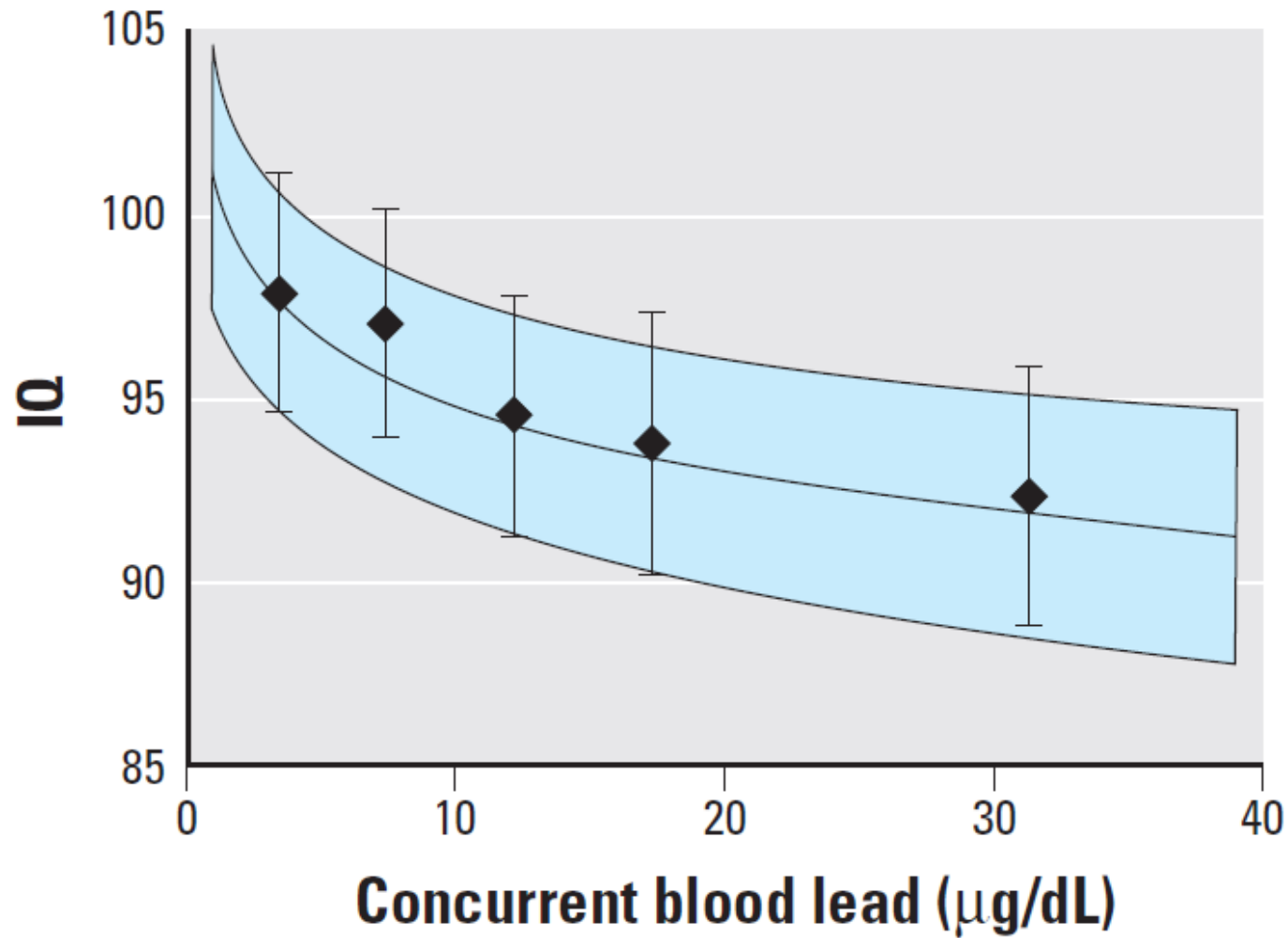
Analyt	Verlaufskontrolle mittels Kreatininbezug	
	Messwert [µg/l]	Ref. Bereich* [µg/l]
Aluminium	23,7	< 17
Antimon	0,2	< 0,1
Arsen	254	< 15
Barium	8,6	< 4,4
Beryllium	<1,0	< 1
Bismut	<0,1	< 0,1
Blei	28,4	< 1
Bor	921	< 2175
Cadmium	0,5	< 0,5
Cäsium	4,0	< 11,3
Chrom	1,6	< 1
Eisen	86,4	< 28,4
Gadolinium	10,9	< 0,34
Gold	<1,0	< 2,2
Kobalt	0,4	< 0,5
Kupfer	2166	< 16
Mangan	<1,0	< 1
Molybdän	98,6	< 43
Nickel	6,3	< 2,1
Palladium	<1,0	< 2,9
Platin	<0,1	< 0,1
Quecksilber	37,9	< 1
Silber	3,6	< 1
Strontium	231	< 267
Thallium	0,6	< 0,4
Titan	44,5	< 380
Uran	<0,001	< 0,016
Vanadium	0,4	< 0,5
Zink	3883	140 - 480
Zinn	7,8	< 1
Zirkonium	<1,0	< 1
Kreatinin [g/l]	0,87	0,40 - 2,78

Verlaufskontrolle mittels Kreatininbezug	
aktuell [µg/g Krea]	DMPS Richtwerte [µg/g Krea]
27,2	
0,23	
292	< 25
9,89	
32,6	< 150
1059	
0,57	< 5
4,60	
1,84	< 3
99,3	
12,5	
0,46	
2490	< 1700
113	
7,24	< 8
43,6	< 50
4,14	
266	
0,69	
51,1	
0,46	
4463	< 2000
8,97	< 15
0,87	

Klinische Relevanz subtoxischer Belastung?

Bereits geringgradige Bleibelastung (10-20 µg/l) führt bei Kindern zum Verlust von IQ-Punkten

B. P. Lanphear, R. Hornung, J. Khoury et al., “Low-level environmental lead exposure and children’s intellectual function: an international pooled analysis,” Environmental Health Perspectives, vol.113,no.7,pp.894–899, 2005



Haber'sche Regel

Wirkung = Konzentration x Dauer

Expositionsdauer

Ko-Belastungen

Dosis

Toxische Metalle

Erkrankungsrisiko

Was sagen Studien zur therapeutischen Wirksamkeit?

Die TACT-Studie der NIH „Trial to assess chelation therapy“

JAMA. 2013 March 27; 309(12): 1241–1250. doi:10.1001/jama.2013.2107.

Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: The TACT Randomized Trial

Gervasio A. Lamas, MD, Christine Goertz, DC PhD, Robin Boineau, MD, MA, Daniel B. Mark, MD, MPH, Theodore Rozema, MD, Richard L. Nahin, PhD, MPH, Lauren Lindblad, MS, Eldrin F. Lewis, MD, MPH, Jeanne Drisko, MD, Kerry L. Lee, PhD, and for the TACT Investigators

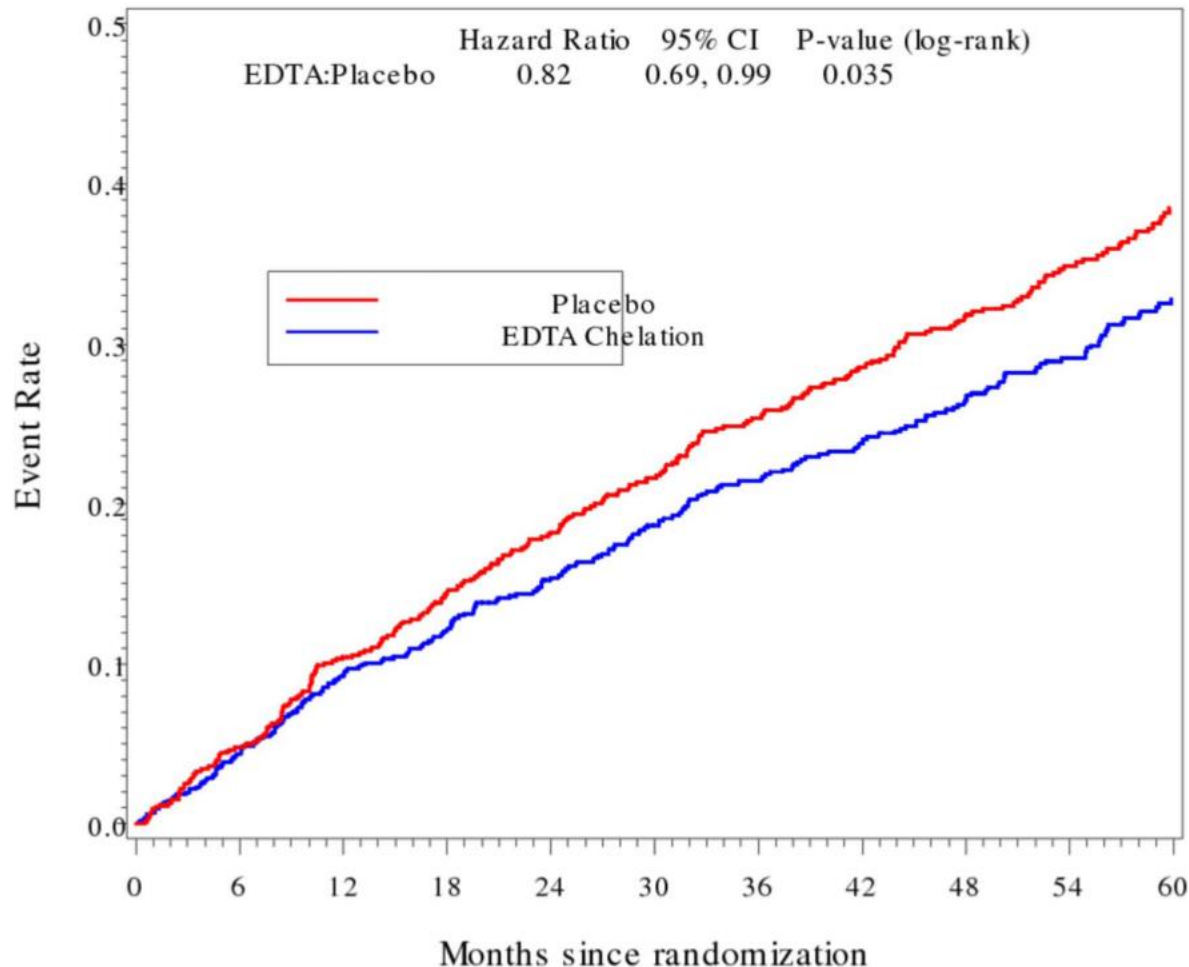
Evaluierung der Effizienz von Na₂-EDTA bei Arteriosklerose

Studiendesign

- 1700 Patienten, 50+, nach Herzinfarkt
- Placebo kontrolliert, doppelt verblindet
- 30 wöchentliche Infusionen + 10 Infusionen im Abstand von 2-8 Wochen
- Dosierung: 3g Na₂-EDTA / Infusion
- durchschnittliches Follow-up 55 Monate

Auswertung der Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Ereignissen

Rückgang der Herz-Kreislauf-Ereignisse um 18%



P=0,03

Rückgang der Herz-Kreislauf-Ereignisse um 18%

„ These results provide evidence to guide further research but are not, by themselves, sufficient to support the routine use of chelation therapy for treatment of post-MI patients.”

Rückgang der Herz-Kreislauf-Ereignisse um 18%

„ These results provide evidence to guide further research but are not, by themselves, sufficient to support the routine use of chelation therapy for treatment of post-MI patients.”

**Metallbelastungen wurden
nicht gemessen!**

Beispiel Nierenkrankheit?

J.L.Lin et al., “Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes,” New England Journal of Medicine, vol.348, no.4, pp.277–286, 2003.

J.L.Lin et al., “Environmental exposure to lead and progressive diabetic nephropathy in patients with type II diabetes,” Kidney International, vol.69, no.11, pp.2049–2056, 2006

Beispiel Autismus?

J. B. Adams, M. Baral, E. Geis et al., “The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels,” Journal of Toxicology, vol. 2009, Article ID 532640, 2009.

J.B.Adams, M.Baral, E.Geis et al., “Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: part B —behavioral results,” BMC Clinical Pharmacology, vol.9, article 17, 2009

EDTA-Chelatierung bei neurodegenerativen Prozessen?



International Journal of
Molecular Sciences

Review

EDTA Chelation Therapy for the Treatment of Neurotoxicity

Alessandro Fulgenzi  and Maria Elena Ferrero * 

Department of Biomedical Sciences for Health, University of the Study of Milan, 20133 Milan,
alessandro.fulgenzi@unimi.it

* Correspondence: mariaelena.ferrero@unimi.it; Tel.: +39-025-031-5333

Received: 10 January 2019; Accepted: 22 February 2019; Published: 26 February 2019

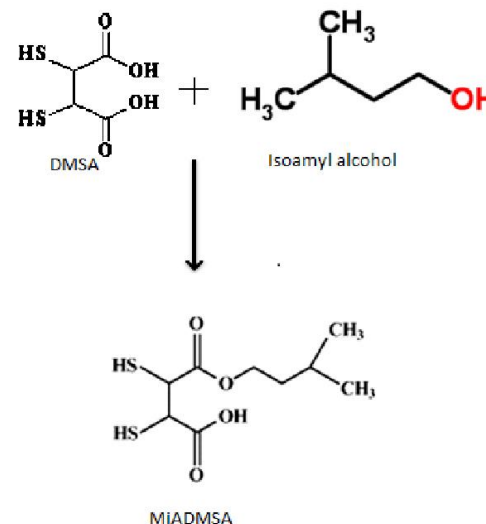
Chelatierung bei HCV-Hepatitis?

Research article

Effects of chelating agents on heavy metals in Hepatitis C Virus (HCV) patients

Nosheen Aslam^{1,*}, Muhammad Sarfaraz Iqbal^{2,*}, Syed Makhdoom Hussain³, Muhammad Rizwan¹, Qurat-Ul-Ain Naseer¹, Muhammad Afzal⁵, Rizwan Muneer⁴ and Farzana Batool¹

Math Biosciences Eng 2018



Deutlicher Rückgang der zuvor im Blut erhöhten Metallkonzentrationen

	Normal	Hepatitis c patients	<i>p</i> -value
Iron (µg/dl)	120.2 ±36.11	150.22 ±19.73	0.000**
zinc (µg/dl)	81.8 ±13.52	42.9 ±17.09	0.000**
lead (µg/dl)	24.5 ±7.33	46.5 ±6.73	0.000**
nickel (ng/ml)	1.34 ±0.18	1.34 ±0.58	0.784**
Manganese (ng/ml)	0.59 ±0.179	1.5 ±0.50	0.000**
Copper (µg/L)	110 ±24.55	176 ±17.44	0.000**
Cobalt (ng/ml)	0.4 ±0.243	3.496 ±1.105	0.000**
Cadmium (ng/ml)	1.256 ±0.515	4.828 ±0.9825	0.000**

Deutlicher Rückgang der zuvor im Blut erhöhten Metallkonzentrationen

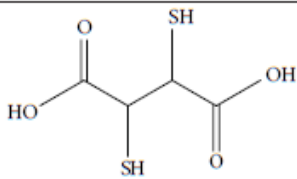
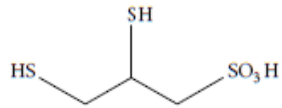
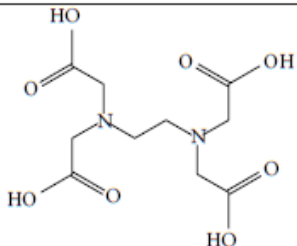
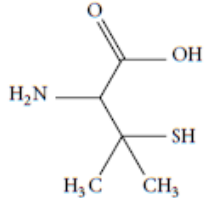
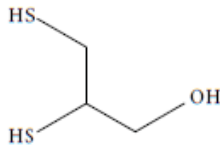
	Normal	Hepatitis c patients	<i>p</i> -value
Iron (µg/dl)	120.2 ±36.11	150.22 ±19.73	0.000**
zinc (µg/dl)	81.8 ±13.52	42.9 ±17.09	0.000**
lead (µg/dl)	24.5 ±7.33	46.5 ±6.73	0.000**
nickel (ng/ml)	1.34 ±0.18	1.34 ±0.58	0.784**
Manganese (ng/ml)	0.59 ±0.179	1.5 ±0.50	0.000**
Copper (µg/L)	110 ±24.55	176 ±17.44	0.000**
Cobalt (ng/ml)	0.4 ±0.243	3.496 ±1.105	0.000**
Cadmium (ng/ml)	1.256 ±0.515	4.828 ±0.9825	0.000**

→ **Entlastung des Leberstoffwechsels**

Verschiedenartigkeit der Chelatoren

- Pharmakologische Chelatoren
- Pflanzliche Chelatoren
- Endogene Chelatoren
-

TABLE 1: Overview of chelation drugs.

Chemical name (common names, abbreviations)	Structure	Activation metabolism	Coordination (binding) groups	Elements chelated
2,3-bis(sulfanyl)butanedioic acid (Dimercaptosuccinic acid; Succimer; Dimercaptosuccinic acid; <i>DMSA</i> ; Suximer; Tin Salt; Succipatal; Chemet)		Excretion via urine >90% as <i>DMSA</i> —cysteine disulfide conjugates.	Oxygen and sulfhydryl	Lead Arsenic Mercury Cadmium Silver Tin Copper
Sodium 2,3-bis(sulfanyl)propane-1-sulfonate (Sodium Dimercaptopropanesulfonate; <i>DMPS</i> ; Unithiol; Dimaval; Unitiol; (+)- <i>DMPS</i> ; (-)- <i>DMPS</i>)		84% of IV dose excreted through urine	Oxygen and sulfhydryl	Mercury Arsenic Lead Cadmium Tin Silver Copper Selenium Zinc Magnesium
2-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl- (carboxymethyl)amino]acetic acid (Ethylenediaminetetraacetic acid; Edetic acid; <i>EDTA</i> ; Edathamil; Entrate; Versene acid; Sequestrol; Titriplex; Havidote; Cheelox; Versene; Calcium Disodium Versenate (edetate calcium disodium injection, USP)		Not metabolized. Excreted unchanged, generally coordinated with a different divalent cation	Oxygen	Lead Cadmium Zinc (Mercury thought to be too strongly bound in tissues to be mobilized, but this is not clinical experience)
(2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanoic acid (3-Sulfanyl-D-valine; <i>Penicillamine</i> ; D-Penicillamine; Cuprimine; Depen; Penicillamine; Mercaptyl; Artamine; Cuprenil; Perdolat; Trolovol)		Rarely excreted unchanged; excreted mainly as disulfides	Oxygen, hydroxyl, sulfhydryl, and amine	Copper (Wilson's disease) Arsenic Zinc Mercury Lead
2,3-bis(sulfanyl)propan-1-ol (Dimercaprol; British Anti-Lewisite; <i>BAL</i> ; 2,3-Dimercaptopropanol; Sulfactin; Dicapto; Dimersol; Antoxol; Panobal; Dithioglycerine; Dithioglycerol)		Excreted unchanged in urine	Sulfhydryl and hydroxyl	Arsenic Gold Mercury Lead (<i>BAL</i> in combination with CaNa_2EDTA)

Information from US National Library of Medicine PubChem: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>.

Alpha-Liponsäure als Chelator wirksam?

α -Lipoic Acid Reduces Iron-induced Toxicity and Oxidative Stress in a Model of Iron Overload

Giuseppina Camiolo ¹, Daniele Tibullo ^{1,2}, Cesarina Giallongo ³, Alessandra Romano ³, Nunziatina L. Parrinello ³, Giuseppe Musumeci ¹ , Michelino Di Rosa ¹, Nunzio Vicario ¹, Maria V. Brundo ⁴, Francesco Amenta ⁵, Margherita Ferrante ⁶ , Chiara Copat ⁶, Roberto Avola Giovanni Li Volti ^{1,2,*} , Antonio Salvaggio ⁷, Francesco Di Raimondo ³ and Giuseppe A. Palumbo ⁶ 

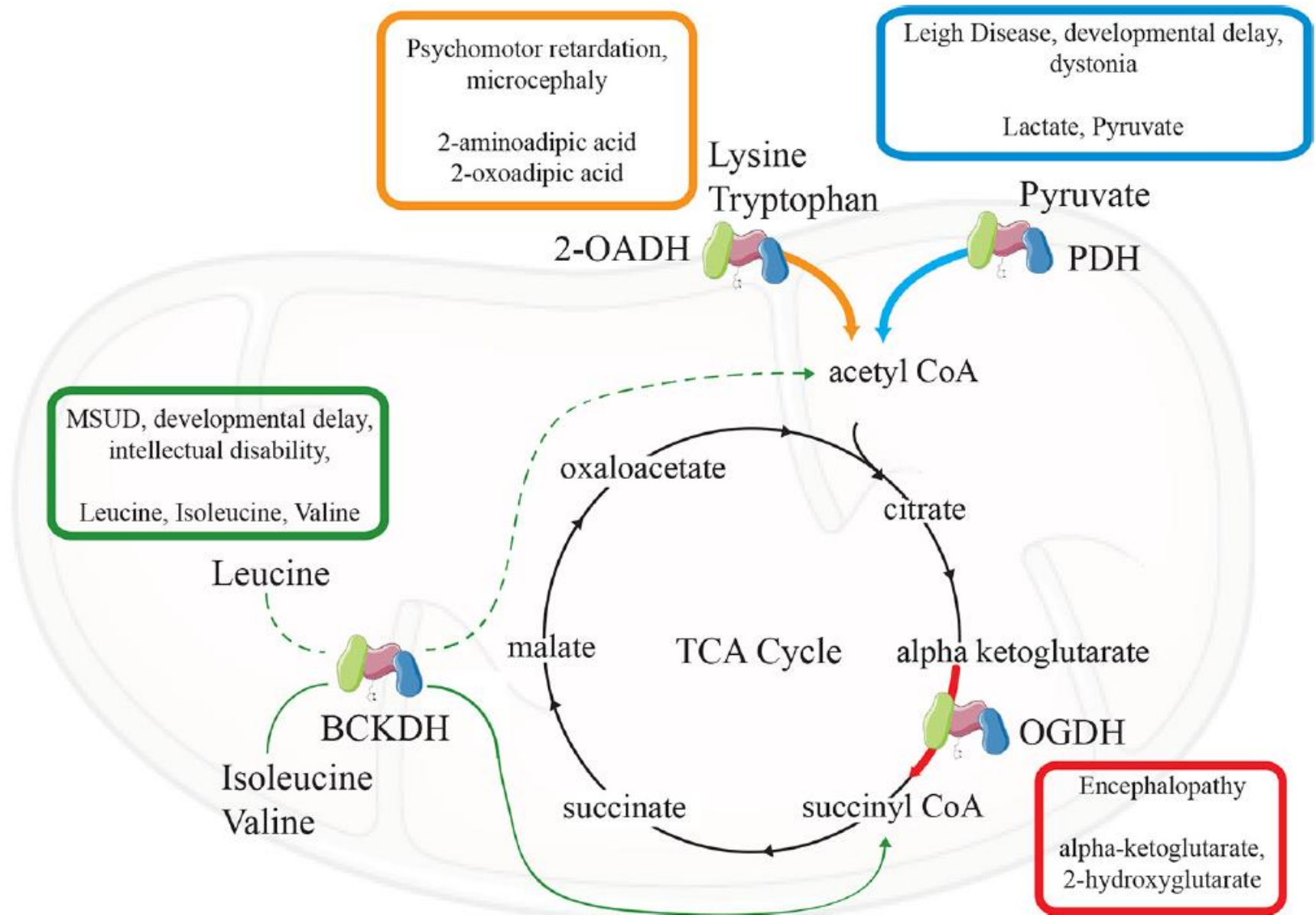
Int J Mol Sciences 2019

Alpha-Liponsäure, gebunden



Endogener Kofaktor, gebunden an Proteine,
die Metabolite des Citratzyklus generieren

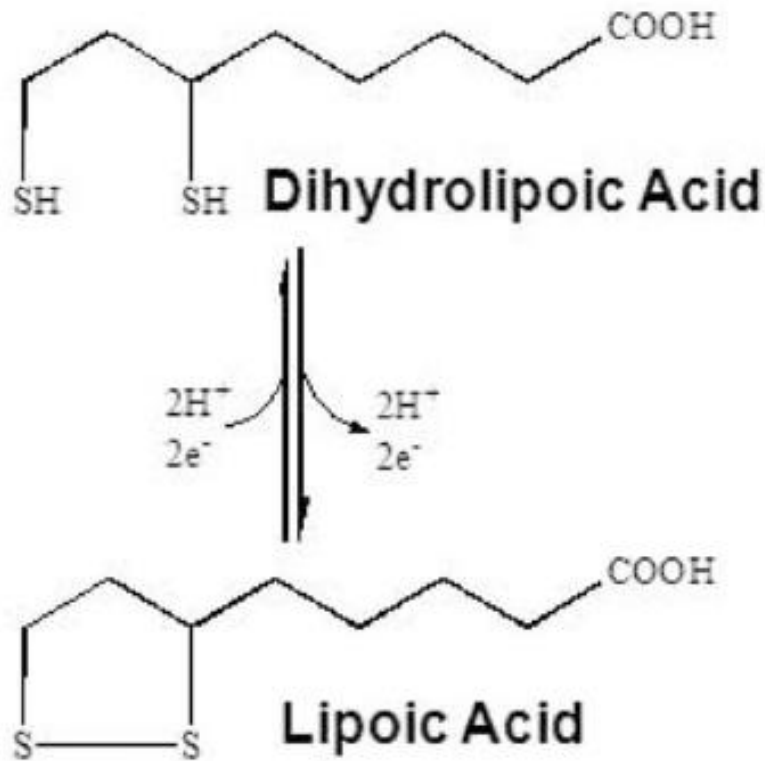
Bedeutung als proteingebundener Kofaktor



Alpha-Liponsäure, frei



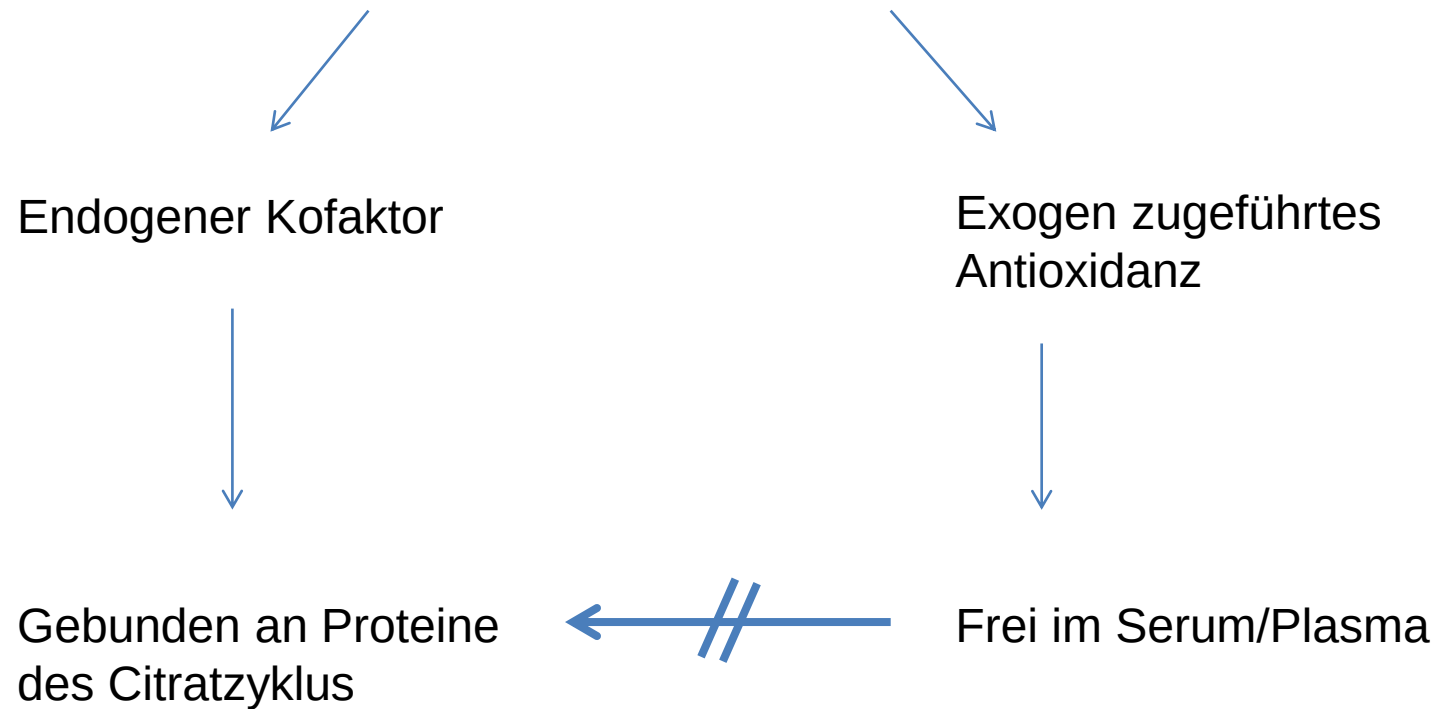
Wird nicht an Enzyme gebunden, bleibt frei

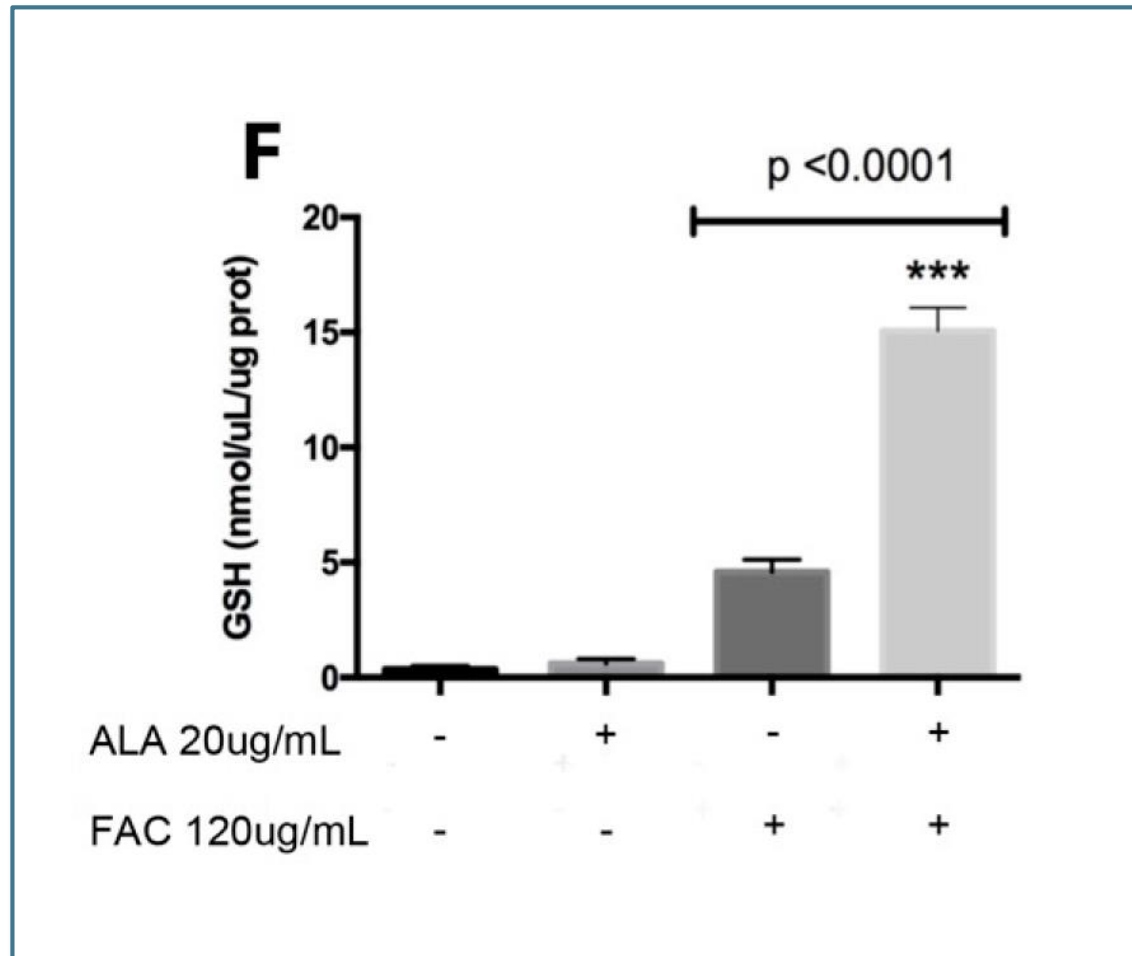


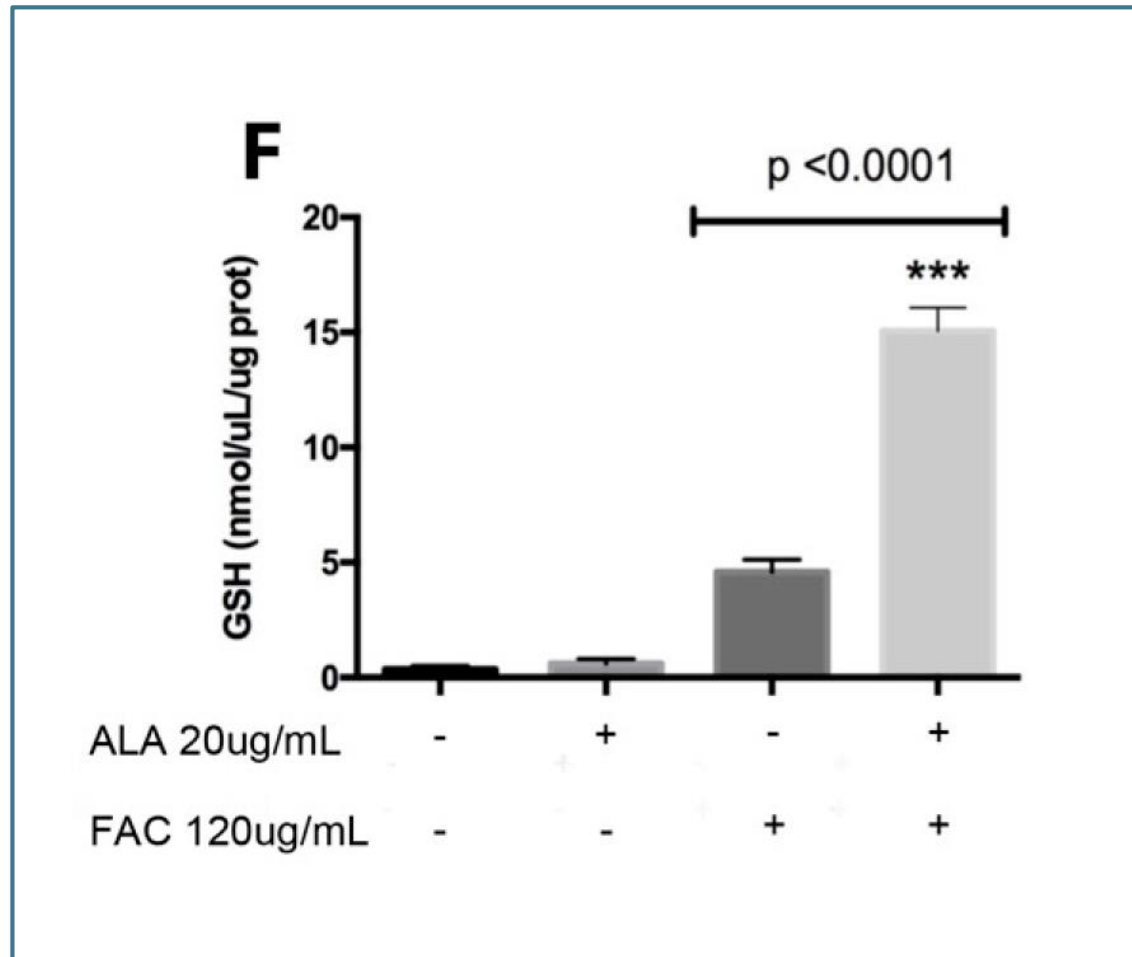
Bedeutung als Mikronährstoff

- Starkes Antioxidanz
- Indirekte antioxidative Wirkung durch Regeneration anderer Antioxidanzien (Vitamin C, E, GSH)
- Chelatiert Metallionen
- Positive Effekte bei Diabetes Typ 2 auf Polyneuropathie, Gefäßbildung

Alpha-Liponsäure







→ **ALA wirkt der intrazellulären Fe-Aufnahme entgegen und schützt vor Fe-assoziierten Schädigungen.**

Zusammenfassung

1. Chelatierung bei Metallintoxikation
2. Chelatierung zur Behandlung von Metallspeicherkrankheiten
3. Ausleitungstherapien bei chronischer subtoxischer Exposition?

Nächste online-Fortbildung am
11. Dezember 2019

Zelluläre Allergiediagnostik (LTT, BDT)
– Durchführung und Interpretation

Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn