

Calcium-Trinatrium-pentetat (Ca-DTPA)

Vorkommen:

Ditripentat-Heyl® (DTPA)

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 1 g Calcium-Trinatrium-pentetat

Verwendung:

Antidot bei Schwermetall- und Radionuklidintoxikationen

Behandlung und Erkennung akuter und chronischer Metallvergiftungen, Vergiftungen mit Blei, Zink, Eisen (Eisenspeicherkrankheiten, Häm siderose, Hämochromatose, Thalassemia major), Mangan, Chrom, Plutonium und anderen radioaktiven Metallen.

Dosierung und Art der Anwendung:

Die Therapie von Vergiftungen erfordert eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit vom Vergiftungsbild. Soweit nicht anders verordnet, erhalten:

Erwachsene: 1 Ampulle pro Tag

Kinder: 25–50 mg pro kg Körpergewicht und Tag

Initial wird 1 g Ca-DTPA (ca. 15 mg/kg/d) in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung oder in 5%iger Glukoselösung sehr langsam i.v. (Injektionsdauer ca. 15 Minuten) oder besser als Infusion in 250 mg Verdünnungslösung über $\frac{1}{2}$ bis 2 Std. gegeben. Die langsame intravenöse Injektion sollte der Erkennung chronischer oder der initialen Behandlung akuter Metallvergiftungen vorbehalten sein.

Für die Therapie von Erwachsenen empfiehlt sich folgendes Dosierungsschema:

- Erste Woche: Je 1 g Ca-DTPA an 5 Tagen.
- Folgende 6 Wochen 1 g Ca-DTPA 2–3mal pro Woche.
- Anschließende 6 Wochen Therapiepause.
- Weiter alternierend 3 Wochen Therapie (1 g DTPA 2–3mal wöchentlich) und 3 Wochen Therapiepause oder 1 g Ca-DTPA i.v. alle 2 Wochen.
- Abhängig vom Einzelfall kann die Therapiepause auch vier bis sechs Monate betragen.

Bei der länger andauernden Therapie sollte regelmäßig Zink substituiert (z. B. 220 mg Zinksulfat täglich) werden. Bei Vergiftungen mit radioaktiven Metallen kann die Langzeittherapie auf Zn-DTPA umgestellt werden.

Die notwendige Behandlung kann sehr langwierig sein (in Einzelfällen über mehrere Jahre) und eine Vielzahl von Injektionen erforderlich machen.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig vom klinischen und laboranalytischen Befund (Schwermetallausscheidung im Urin). Solange durch die Gabe von DTPA die Ausscheidungsrate der Metalle gesteigert wird, sollte die Therapie fortgeführt werden.

Gegenanzeigen:

Ditripentat-Heyl (DTPA) darf nicht angewandt werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder seine Salze, während der Schwangerschaft, bei Kindern, bei Hyperkalzämie, bei Patienten mit Schädigungen der Nieren (nephrotisches Syndrom) oder des Knochenmarks (Knochenmarksdepression, Leukopenie, Thrombozytopenie) sowie bei oralen Radionuklidvergiftungen, solange sich das Nuklid noch im Gastrointestinaltrakt befindet, da das komplexierte Radionuklid im Vergleich zum unkomplexierten besser resorbiert wird.

Bei Vergiftungen mit Uran oder Neptunium sollte Ditripentat-Heyl (DTPA) nicht eingesetzt werden.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft darf Ditridentat-Heyl (DTPA) nicht angewendet werden. In diesen Fällen kann auf Zn-DTPA ausgewichen werden.

Bei Vorliegen einer Schwermetallvergiftung soll generell nicht gestillt werden.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Über eine Einschränkung zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen liegen keine Hinweise vor.

Nebenwirkungen:

Abhängig von Art und Schwere der Erkrankung, der entsprechend notwendigen Dosierung und Dauer der Behandlung können – in individuell unterschiedlicher Häufigkeit – folgende Begleiterscheinungen auftreten:

Bei einer wiederholten Gabe von Ca-DTPA mit zu kurzen Regenerationsintervallen zwischen den einzelnen Applikationen können auftreten: Verzögerte Fieberreaktion, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Frösteln, Kopfschmerzen, Pruritus, Muskelkrämpfe.

Selten sind Blutdrucksenkung, Parästhesien, Rhinitis vasomotorica sowie allergische Reaktionen, die sich in Hautreaktionen äußern können.

Bei schneller i.v.-Injektion sind thrombophlebitische Reaktionen beschrieben worden.

DTPA verstärkt die Ausscheidung einiger Spurenelemente, insbesondere von Zink. In Einzelfällen wurde bei einer länger andauernden Behandlung ein klinisch manifester Zinkmangel (Haarausfall, Hautreaktionen, Schleimhautveränderungen [Exantheme, Enantheme]) beschrieben. Unter der zusätzlichen Gabe von Zink waren die Symptome reversibel. Bei einem Patienten wurde ein reversibler Verlust des Geruchsvermögens beschrieben.

Vermutlich ist die vermehrte Zinkausscheidung auch Hauptursache für andere Nebenwirkungen. So sind bei Ca-DTPA Nierenschädigungen, Darmstörungen und Knochenmarkschäden (Thrombozytopenie) beschrieben.

DTPA kann zu Nierenschäden (nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz) führen. Bei Nierenvor-schädigung ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion nachgewiesen worden. Besondere Vorsicht ist deshalb geboten bei Vergiftungen mit Metallen, die selbst nierenschädigend wirken. Die Veränderungen an den Nieren sind nach Absetzen von DTPA reversibel.

Bei Auftreten von Veränderungen der Nieren (z. B. Proteinurie, Hämaturie, Zylinder im Harn) oder des Blutbildes sollte die Behandlung mit Ditridentat-Heyl (DTPA) abgebrochen werden. Dies gilt auch bei Auftreten von Durchfall.

Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Gabe von Ditridentat-Heyl (DTPA) und essentiellen Schwermetallen, wie z. B. Zink oder Eisen, können sich die Arzneimittel gegenseitig in ihrer Wirksamkeit aufheben. Es empfiehlt sich deshalb, eine eventuell notwendige Substitution der Spurenelemente zeitlich versetzt durchzuführen.

Wirkungscharakter:

Ca-DTPA ist das Calcium-Natrium-Salz der Pentelsäure. Es ist ein Komplexbildner aus der Gruppe der synthetischen Polyaminopolycarboxylsäuren, der eine hohe Affinität zu vielen Schwermetallen und Radionukliden hat und mit diesen stabile wasserlösliche Komplexe (= Chelate) bildet. Dabei wird das Calcium gegen die entsprechenden Metallionen ausgetauscht, sofern sie eine größere Bindungskonstante zu DTPA besitzen. Da diese Metallchelate besser ausgeschieden werden als die Metalle selbst, fördert Ca-DTPA die Elimination vor allem der im extrazellulären Raum vorhandenen Metalle. Die Ausscheidung erfolgt dabei vorwiegend über die Nieren mit dem Urin.

Als Chelatbildner kann Ca-DTPA auch zu einer Veränderung des Mineralstoffhaushaltes führen, besonders von Zink und Mangan. Dadurch können Metalloenzyme wie d-Aminolävulin säure-Dehydratase

(ALAD) vorübergehend gehemmt werden. Durch gleichzeitige orale Gabe von Zink oder durch Wechsel auf Zn-DTPA bei der Langzeittherapie können ausreichende Zinkspiegel erreicht und unerwünschte Reaktionen vermieden werden.

Toxizität:*Akute Toxizität*

Die akute LD₅₀ liegt für Ca-DTPA bei 6,2 g/kg (Maus i.p.), wobei die Tiere innerhalb von 18 Stunden verstarben. Bei der Ratte (i.p.) beträgt die LD₅₀ 3,5 g/kg.

Chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen mit einer niedrigen Dosierung zeigten keine Nebenwirkungen bei Mäusen. Bei hohen Dosen kann die Langzeitanwendung von Ca-DTPA zu nephrotischen Nierenveränderungen führen, die sich nach Absetzen wieder zurückbilden. Daneben wurden Störungen des Darmepithels beobachtet. Bei den anderen Organen wurden keine eindeutigen histopathologischen Veränderungen festgestellt. Einmalige hochdosierte Gaben von DTPA waren besser verträglich als die mehrmalige Verabreichung der Menge in kleineren Dosen.

Mutagenität/Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Ca-DTPA führte bei Mäusen in hohen Dosen insbesondere während der frühen und mittleren Schwangerschaft zu fetaler Mortalität und erhöhter Rate an Mißbildungen. Als NOEL für teratogene Effekte wurde bei Mäusen < 358 mg/kg s.c. gefunden. Als Ursache wird ein Einfluß auf die Zink- und Manganspiegel und deren Auswirkung auf die Aktivität spezifischer Metalloenzyme angenommen.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Gabe liegt die enterale Resorption von DTPA unter 10 %. Als Aerosol über die Lunge verabreicht werden 20–30 % der inhalierten Dosis resorbiert.

Nach intraperitonealer oder intramuskulärer Gabe wird DTPA schnell und vollständig resorbiert.

Der Verteilungsraum entspricht dem extrazellulären Wasser. Nur ein geringer Anteil wird an Plasmaproteine gebunden. DTPA ist nicht in der Lage, in größerem Ausmaß Zellmembranen zu durchdringen. Es findet keine Anreicherung in bestimmten Organen statt.

DTPA wird praktisch nicht metabolisiert. Es wird schnell und nahezu vollständig durch glomeruläre Filtration renal eliminiert. Die Ausscheidung im Stuhl ist <3 %. Die Plasma-Halbwertszeit liegt bei 20 bis 60 Minuten. Lediglich ein kleiner Anteil, der an Plasmaproteine gebunden ist, hat eine Halbwertszeit >20 Stunden.

Quelle: Ditripentat-Heyl®-Fachinformation, Stand 12/02