

Daniela Klemm  
Dr. med.

## **Effizienz und Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie des Morbus Wilson**

**Retrospektive Analyse zur Therapie der an der Heidelberger Universitätsklinik von 1954-2008 und an der Wiener Universitätsklinik von 1961-2008 behandelten Patienten**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Stremmel

Ziel dieser Studie war es, die unterschiedlichen Therapien auf ihre Wirksamkeit und ihre Sicherheit in der Langzeitbehandlung des Morbus Wilson zu beurteilen. Hierfür wurden Patienten der Heidelberger Universitätsklinik und der Wiener Universitätsklinik mit einem medianen Follow-up von 17,1 Jahren retrospektiv auf ihr Ansprechen hinsichtlich ihrer verabreichten Medikation untersucht. Der Therapieerfolg wurde anhand von Laborwerten und definierten Endpunkten (Therapieversagen, Lebertransplantation, Nebenwirkung, Tod) bewertet. Des Weiteren wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen in Art, Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens untersucht.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 288 Patienten (w=165, m=123), mit einer leichten Mehrheit (57%) an weiblichen Patienten. Das mediane Alter bei Symptombeginn lag bei 17,5 Jahren. Die mediane Dauer zwischen Einsetzen der ersten Symptome und der endgültigen Diagnosestellung betrug 12,6 Monate.

Es stellte sich heraus, dass bei einer Monotherapie mit Zink signifikant häufiger ein Therapieversagen beobachtet werden konnte. Die Ursachen könnten hier in einer zu geringen bzw. nicht sicheren Wirkung der Therapie liegen. Für manche Patienten könnte sich auch die richtige Einnahme von Zink als zu kompliziert erwiesen haben. Weiterhin wurden in dieser Studie mehr Nebenwirkungen beobachtet als bisher beschrieben. In diesem Zusammenhang sahen wir eine hohe Rate speziell an gastrointestinalen Nebenwirkungen, die letztlich zu einer relevanten Anzahl an Unterbrechungen der Zinktherapie führten. Prognostische Marker für ein Versagen der Zinktherapie konnten nicht eruiert werden. So zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, genetischen Status, Alter oder hepatische Vorschädigung. Auffällig waren steigende Transaminasen bei den Zinknonrespondern im Vergleich zu den Zinkresponder. Die Ergebnisse unserer Studien legen nahe, dass weder das Zink im Serum noch im Urin zur Therapiekontrolle geeignet sind.

Als gut und sicher erwiesen sich in dieser Analyse die Therapien mit Penicillamin. Sowohl in der Initial- wie auch in der Sekundärtherapie konnten die Effektivität dieses Medikaments gezeigt werden. Sowohl Penicillamin als auch Trientine waren in der Lage, die Krankheit schnell und langanhaltend zu kontrollieren, wobei es keinen Unterschied zwischen hepatischer und neurologischer oder asymptomatischer Form gab.

Eine initiale neurologische Verschlechterung kam unter allen Therapien etwa gleich häufig vor. Unter Penicillamin kam es, insbesondere nach Langzeittherapie, signifikant am häufigsten zu behandlungsbedürftigen Hautveränderungen. Unter Trientine wiederum wurden die meisten Fälle von Athralgien verzeichnet.

Insgesamt erwiesen sich die Chelatoren als eine sehr gute Wahl in der Langzeitbehandlung für alle Patienten. Eine Monotherapie mit Zink stellt vor allem eine Alternative in der medikamentösen Therapie für asymptomatische und neurologische Patienten dar. In einigen Fällen scheint sein Gebrauch mit dem Risiko einer hepatischen Verschlechterung verbunden zu sein und dies unabhängig von der Erstmanifestation. Daher ist die Überwachung der Entwicklung von neuen neurologischen oder hepatischen Symptomen bei diesen Patienten notwendig, wie auch die Untersuchung der Leberparameter und der Kupferurinausscheidung, um Anzeichen einer inadäquaten Antwort auf die Therapie, auch noch Jahre nach unveränderter Therapie zu erkennen.

Neben einer Normalisierung der Symptome erscheint somit die Erhaltung normaler Leberparameter ein primäres Ziel der Therapie wie auch die Überwachung des Therapieansprechens.