

Toni Mayr
Dr. med.

Optimierung der Trientine-Therapie bei pädiatrischen Patienten mit Morbus Wilson – eine Analyse von gewichtsbasierten Dosierungsschemata

Fach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. (apl.) Dr. med. Karl Heinz Weiss

Morbus-Wilson-Patienten werden häufig bereits im Kindes- und Jugendalter symptomatisch und bevorzugt mit oralen Kupferchelatoren medikamentös therapiert. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung erscheint die Studienlage zur medikamentösen Therapie im pädiatrischen Setting äußerst dünn. Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Evidenzgrundlage für die Empfehlung zur Verwendung gewichtsbasierter Trientine-Dosierungen bei pädiatrischen Patienten zu schaffen. In der retrospektiven Kohortenstudie wurde der Therapieverlauf von insgesamt 31 pädiatrischen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten betrachtet. Verschiedene Parameter des Kupfermetabolismus und der Leberfunktion wurden zum Zwecke des Therapiemonitorings erfasst.

In dem Gesamtkollektiv konnte das „freie“ Kupfer (NCC) im Mittel von anfangs 1,53 (0,01-6,95) auf 0,62 (0,01-4,57) $\mu\text{mol/l}$ reduziert werden. Die Kupferausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin näherte sich mit einem Endwert von 1,85 (0,8-9,6) $\mu\text{mol/d}$ dem therapeutischen Zielwert von 1,6 $\mu\text{mol/d}$ gut an. Die Leberfunktion aller Patienten blieb konstant und es wurde keine Symptomverschlechterung unter Therapie aufgezeichnet. Die Studie erbrachte somit einen erneuten Beweis für die Wirksamkeit von Trientine bei pädiatrischen Morbus-Wilson-Patienten. Die Dosiskohorten-Analyse erbrachte keine auffälligen Unterschiede hinsichtlich der laborchemischen Parameter sowie des Symptomverlaufs. Die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschied sich hingegen signifikant. In der Niedrigdosis-Kohorte (< 20 mg/kg/d) traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen in 6,7%, in der Hochdosis-Kohorte (> 20 mg/kg/d) in 63,3% der Fälle auf. Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung wurden leichte Transaminasenerhöhungen registriert. Als Ursache hierfür wird der lebertoxische Effekt einer erhöhten Trientine-Dosierung angenommen. Initiale Verschlechterungen des neurologischen Status wurden bei 2 Patienten der Hochdosis-Kohorte beobachtet. Eine exzessive Kupfermobilisierung und Umverteilung in zentralnervöse Strukturen durch erhöhte Trientine-Dosen wird als plausible Erklärung für dieses Phänomen angeführt.

Aus diesen Beobachtungen resultiert die Annahme, dass gewichtsbasierte Dosierungen weit über den empfohlenen 20 mg/kg/d für gesteigerte Raten an unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich sein können. Folglich sollte die Dosis stets individuell angepasst und auf dem niedrigsten therapeutisch wirksamen Niveau gehalten werden.