

KARL HEINZ WEISS UND WOLFGANG STREMMEL, HEIDELBERG

Diagnose und Therapie des M. Wilson

Der Morbus Wilson ist eine seltene Erkrankung. Fortschritte in der genetischen Analytik erleichtern die Diagnose. Die Prognose ist insbesondere bei einer Frühdiagnose gut. Eine lebenslange Behandlung und mindestens halbjährliche Kontrollen sind jedoch in jedem Fall erforderlich. Für die Therapie stehen Kupferchelatoren und Zinksalze zur Verfügung.

KUPFERSTOFFWECHSEL

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement und als enzymatischer Cofaktor an wesentlichen Stoffwechselprozessen beteiligt. Hierzu zählen z.B. die mitochondriale Oxidation (Cytochrom C), die Biosynthese von Melanin und Dopamin (Dopamin- β -hydroxylase), die Bildung elastischer Fasern (Lysyloxidase) und die antioxidativen Abwehr (Superoxiddismutase). Ein Kennzeichen des Kupfermetabolismus ist die stete intrazelluläre Kompartimentierung von Kupferionen unter physiologischen Bedingungen. Freies, d.h. nicht proteingebundenes Kupfer, ist hingegen toxisch und führt zur Bildung freier Radikale, Lipidperoxidation, Inhibition der Proteinsynthese, Reduktion von Antioxidantien und Schädigung der Lysosomen und Mitochondrien. Eine unphysiologische Gewebeatkumulation von Kupfer geht daher mit einer Organschädigung einher. Die Aufrechterhaltung der Kupferhomeostase des Körpers erfolgt durch biliäre Ausscheidung, die renale Kupfereliminationskapazität ist vernachlässigbar gering.

PATHOGENESE

Der M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung im Sinne eines bili-

ären Kupferexkretionsdefekts. Sie wurde erstmals 1912 als familiäre chronische Erkrankung der Leber und des zentralen Nervensystems (hepatolentikuläre Degeneration) beschrieben¹. Die Kupferakkumulation beim Morbus Wilson findet nicht nur in Leber und Gehirn statt, ist in diesen beiden Organen jedoch am stärksten ausgeprägt.

Genetik

Der zugrundeliegende Gendefekt² betrifft kupfertransportierende ATPase ATP7B. Diese hat zwei physiologische Aufgaben: Neben der Beladung von Apo-Coeruloplasmin mit Kupfer – welches dann als Coeruloplasmin das Hauptkupfertransportprotein im Serum darstellt – ist ATP7B für die biliäre Kupferausscheidung des Körpers unverzichtbar^{3,4}. Ein Funktionsverlust führt daher zu hepatozellulärer Kupferakkumulation und zu niedrigen Coeruloplasmin- und Kupferspiegeln im Serum, da nicht beladenes Apo-Coeruloplasmin rasch degradiert wird.

Prävalenz Die Prävalenz des Morbus Wilson wurde bisher auf 1:30.000 geschätzt⁵, neuere Arbeiten legen eine teils häufigere Prävalenz nahe⁶. Der häufigste

ATP7B-Gendefekt in Nord- und Zentraleuropa mit einer Frequenz von 30-60% ist die H1069Q-Punktmutation. Jedoch sind an vielen anderen Positionen krankheitsauslösende Mutationen bekannt (> 350; Datenbank zu den einzelnen Mutationen <http://www.wilsonsdisease.med.ualberta.ca/database.asp>), was stets die vollständige Gensequenzierung zu diagnostischen Zwecken erforderlich macht⁷. Doch auch bei vollständiger Sequenzierung gelingt der Nachweis zweier entsprechender ATP7B-Mutationen nicht in 100% der Fälle⁸, ist jedoch im positiven Falle beweisend für das Vorliegen eines Morbus Wilson und erlaubt die sichere prädiktive genetische Diagnostik bei den Geschwistern des Indexpatienten.

KLINIK

Die klinische Präsentation des Morbus Wilson ist durch eine ausgeprägte Variabilität und Heterogenität gekennzeichnet. Dies gilt sowohl in Bezug auf die betroffenen Organsysteme als auch in Bezug auf die Schwere der Symptomatik. Selbst eineiige Zwillinge unterscheiden sich teils deutlich. Das Manifestationsalter hängt wahrscheinlich von endogenen und exogenen Faktoren ab und zeigt einen Häu-

1. Wilson, S.A.K., Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 1912. 34: p. 20-509.
2. Bull, P.C., et al., The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*, 1993. 5(4): p. 327-37.
3. Barteo, M.Y., Lutsenko, S., Hepatic copper-binding P-type ATPase ATP7B: function and inactivation at the molecular and cellular level. *Biometals*, 2007. 20: p. 627-637.
4. Weiss, K.H., et al., Copper-induced translocation of the Wilson disease protein ATP7B independent of Murr1/COMMD1 and Rab7. *Am J Pathol*, 2008. 173(6): p. 1783-94.

5. Ala, A., et al., Wilson's disease. *Lancet*, 2007. 369(9559): p. 397-408.
6. Coffey, A.J., et al., A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain*, 2013. 136 (Pt 5): p. 1476-87.
7. Weiss, K.H., Wilson Disease, in *GeneReviews*(®), R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
8. Merle, U., et al., Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut*, 2007. 56(1): p. 115-20.
9. Ferenci, P., et al., Late-onset Wilson's disease. *Gastroenterology*, 2007. 132(4): p. 1294-8.

Organsystem	Symptomatik
Leber	Isolierte Splenomegalie, Hepatosplenomegalie Transaminasenerhöhung Stenosis hepatis Akute Hepatitis Chronisch-aktive Hepatitis Leberzirrhose, Aszites, Ikterus Fulminantes Leberversagen
Nervensystem	Tremor, Ataxie, Koordinationsstörung Dysgraphie, Feinmotorikstörung, Dysarthrie, Dysphagie Dyskinesie, Bradykinese, Rigidität, Dystonie Gangstörung Hypersalivation Spastik Epileptische Anfälle
Nieren	Zumeist subklinisch: Proximale und/oder distale tubuläre Dysfunktion Renal tubuläre Azidose, Urolithiasis Peptidurie, Proteinurie
Augen	Diagnostisch wichtig: Kayser-Fleischer-Kornealring, Sonnenblumenkatarakt
Herz	Zumeist subklinisch und sehr selten: Kardiomyopathie, EKG-Veränderungen Arrhythmie, autonome Dysfunktion
Magen-Darm-Trakt	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis Cholelithiasis Abdominalschmerz
Bewegungsapparat	Kupferinduzierte Rhabdomyolyse Osteoporose/Osteomalazie Vitamin-D-resistente Rachitis Arthritis/Arthralgie Degenerative Wirbelsäulenveränderungen
Gynäkologisch	Amenorrhö, testikuläre Dysfunktion Selten Hypoparathyreoidismus Erhöhte Fehlgeburtlichkeit
Hämatologisch	Coombs-negative Hämolyse (regelmäßig nur bei fulminanten Verläufen) Koagulopathie bei Hepatopathie Leukopenie und Thrombozytopenie bei Hypersplenismus
Haut	Blaue Lunulae Acanthosis nigrans Hyperpigmentierung Vermehrte subcutane Lipome

Tabelle 1: .Klinische Manifestationen des M. Wilson.

figkeitsgipfel in der zweiten bis dritten Lebensdekade. Manifestationen vor dem 5. oder nach dem 50. Lebensjahr sind sehr selten^{8,9}.

Eine klinische Einteilung nach der dominanten Präsentation (hepatisch vs. neu-

rologisch) ist im Alltag sinnvoll, da sich therapeutische Unterschiede ergeben. Einen Überblick weiterer, zumeist sehr seltener Erscheinungsformen gibt Tabelle 1. Keines der Symptome ist charakteristisch und erlaubt eine zweifelsfreie

Diagnose. Einzig das Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Rings ist ein hilfreicher Hinweis für eine manifeste Kupferüberladung.

Hepatische Manifestationsformen

Eine Leberbeteiligung lässt sich in variablem Ausmaß bei den meisten Patienten finden. In leichten Fällen kann nur eine asymptomatische Hepatomegalie oder sonographisch erkennbare Steatosis mit milden, teils auch passageren Transaminasenerhöhungen vorliegen. Insbesondere bei Kindern kann die Leberverfettung in der Abwesenheit anderer Risikofaktoren für eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) wegweisend sein. Auch schwere Verläufe mit der Ausbildung einer Zirrhose sind schon im frühen Kindesalter denkbar. Diese sind im klinischen Bild von anderen chronisch-aktiven Hepatitiden nicht zu unterscheiden. Ferner finden sich dann ggf. auch die typischen Komplikationen der Leberzirrhose, wie portale Hypertension, Ösophagusvarizen und Hypersplenismus.

Fulminanter Morbus Wilson

Einen Sonderfall stellt die Manifestation unter dem Bild eines akuten Leberversagens im Sinne eines fulminanten Morbus Wilson dar, was bei ca. 5-10% der Fälle zu beobachten ist und häufiger Frauen als Männer betrifft (w:m = 2:1). Kennzeichnend ist hier ein rascher Syntheseinbruch aus völliger Gesundheit bei nur moderater Transaminasenerhöhung¹⁰. Das klinische Bild resultiert am ehesten aus der unkontrollierten Freisetzung von hepatisch gespeichertem Kupfer aus der nekrotischen Leber. Hierdurch wird ein Circulus vitiosus unterhalten. Die meist rasche Progredienz führt häufig zur notfallmäßigen Lebertransplantation. Durch die hohen Mengen an frei verfügbarem Kupfer kann sich begleitend eine

Kayser-Fleischer Ringe		Kupfer im Lebertrockenbiopsat	
Vorhanden	2	> 250 µg/g	2
Fehlend	0	> 50 und <250 µg/gr Normwertig	1 -1
Neurologische Symptome oder cMRT-Befund		Rhodaminpositive Granula (Wenn nur eine konventionelle Histologie vorliegt)	
Schwer (eindeutig)	2	Kupfer im Sammelurin normal	1
Mild (vereinbar)	1		0
Fehlend	0		Anstieg > 5fach nach DPA-Stimulation
Coeruloplasmin im Serum [g/l]		100-200 µg/die	1
Normal	0	>200 µg/die	2
0,1-0,2	1	ATP7B-Mutationsanalyse	Mutation auf beiden Allelen
< 0,1	2		
Coombs-neg. hämolytische Anämie		Keine Mutation nachweisbar	
Vorhanden	2		0
Fehlend	0		
Summenscore		Beurteilung	
>3		Diagnose wahrscheinlich	
3		Diagnose möglich, weitere Testung erforderlich	
<3		Diagnose unwahrscheinlich	

Tabelle 2: Diagnostischer Leipzig-Score (8th international meeting on Wilsons disease, Leipzig 2001) ¹²

Coombs-negative hämolytische Anämie zeigen ¹¹.

Neurologische Manifestationsformen

Der Beginn der neurologischen und neuropsychiatrischen Symptome ist unabhängig von der Lebererkrankung und liegt meist zwischen dem 15. - 30. Lebensjahr, tendenziell also nach dem Häufigkeitsgipfel der Lebererkrankung. Zumeist sind die initialen Symptome subtil und mild. Klassisch ist etwa ein diskreter Tremor, der in psychischen Belastungssituationen zunimmt, eine Dysgraphie oder eine Sprachstörung. Die häufige Hypersalivation ist Ausdruck der Beeinträchtigung der autonomen und extrapyramidal-motorischen Steuerung des Schluckaktes. Eine Fehldeutung der Symptome im Sinne von Verhaltensauffälligkeiten oder nachlassender schulischer Leistungen im Laufe der Pubertät

ist leider häufig. Mit Voranschreiten der Neurologie kommt es zur Ausbildung einer progressiven Bewegungsstörung mit Progredienz der Dysarthrie und Dysphagie. Ein längeres Andauern der unbehandelten Kupferbelastung führt dann zu irreversiblen Verlust neuronaler Funktion. Es zeigt sich im Spätstadium bei den Patienten – bei nicht, oder nur geringfügig geminderter Intelligenz und vollem Bewusstsein – ein zerebelläres Syndrom mit Apraxie, Ataxie bis hin zu Bewegungs- und Sprachunfähigkeit oder einem ausgeprägten Parkinsonismus mit Tremor-Rigiditäts-Syndrom. Dystone und choreatische Erscheinungsformen sind ebenfalls möglich. Pyramidenbahnzeichen sind selten zu finden, sensible Störungen wurden bislang nicht beschrieben. Die früher häufigen epileptischen Anfälle treten heute aufgrund wirksamer Therapeutika nur noch selten

auf. Die psychiatrischen Erscheinungsformen machen bis zu 10% der Manifestationsformen aus und schließen Leistungsverschlechterung in Schule oder Beruf im Sinne kognitiver Störungen, Depression, emotionale Labilität und auch psychotische Bilder ein.

DIAGNOSTIK

Nur selten sind die klinischen und laborchemischen Befunde so eindeutig, dass die Diagnose umgehend gestellt werden kann. Zur Diagnostik des Morbus Wilson hat sich der im Rahmen einer Konsensuskonferenz in Leipzig erstellte diagnostische Score (Tabelle 2) in der Praxis etabliert ¹² und ist Grundlage der aktuellen EASL-Empfehlungen ¹³. So definieren die einzelnen Parameter auch die im Rahmen der Initialevaluation sinnvollen Untersuchungsgänge. Jede unklare nichtinfektiöse Lebersymptomatik im

Kindesalter sowie jede unklare extrapyramidale Bewegungsstörung bis zum 55. Lebensjahr sollten zum differentialdiagnostischen Ausschluss eines Morbus Wilson veranlassen.

Serum- und Urindiagnostik

Eine Erhöhung der Transaminasen ist insbesondere bei der neurologischen Form nicht obligat. Besonderes Augenmerk gilt daher den Parametern des Kupferstoffwechsels (Kupfer im Serum und 24h-Sammelurin, Coeruloplasmin). Klassischerweise zeigen sich diese beim Morbus Wilson wie folgt alteriert: Serumkupfer und Coeruloplasmin sind erniedrigt, wohingegen die Urinkupferausscheidung erhöht ist. Diese Konstellation in Verbindung mit dem Vorliegen eines Kayser-Fleischer-Kornealrings stellt die Diagnose. Jedoch schließt auch eine andere Befundlage einen Morbus Wilson nicht sicher aus.

Coeruloplasmin besitzt eine Ferroxidaseaktivität und ist am hepatozellulären Eisenstoffwechsel beteiligt. Es ist jedoch v.a. das wichtigste Kupfertransportprotein im Serum. Coeruloplasmin zählt zu den Akut-Phase-Proteinen und wird bei erhöhten Östrogenspiegeln vermehrt gebildet und kann so fälschlicherweise auch normal gemessen werden. Niedrige Coeruloplasminspiegel sind auch bei Patienten mit schwerem alimentärem Kupfermangel, fulminanter Hepatitis anderer Genese, Nephro- oder Enteropa-

thien mit signifikantem Proteinverlust oder der sehr seltenen Acoeruloplasmie zu beobachten. Ein normaler Coeruloplasminwert alleine kann die Diagnose daher nicht ausschließen, ein erniedrigter sie nicht sichern.

Auch der rechnerische Wert des „freien“ oder „nicht-Coeruloplasmin gebundenen“ Kupfers (freies Kupfer = Gesamtsenkupfer – rechnerisch an Coeruloplasmin gebundenes Kupfer) unterliegt diesem Dilemma und ist daher diagnostisch nicht sicher verwertbar. Theoretisch ist das freie Kupfer bei Morbus Wilson Patienten erhöht. Seine Bedeutung erlangt dieser Wert aber beim Therapiemonitoring.

Die Kupferausscheidung im 24h-Sammelurin ist bei symptomatischen Patienten oft auf Werte > 100 µg/d erhöht und kann ein diagnostisch wegweisender Befund sein. Auch Werte von 40µg/d können bei Kindern bereits wegweisend sein¹⁴. Allerdings ist eine erhöhte Kupferurinausscheidung auch im Rahmen anderer biliärer Exkretionsstörungen im Sinne einer Cholestase oder Lebernekrose zu finden. Ferner ist die Verwertbarkeit im Alltag durch Sammelfehler (Zeitdauer; Volumen; Gefäße) eingeschränkt und sollte daher wiederholt erfolgen.

Der früher verbreitete D-Penicillamin-Belastungstest ist recht fehleranfällig und nur für pädiatrische Kollektive gut validiert. Zur Stunde 0 und zu Stunde 12 der Sammelperiode werden jeweils

500 mg D-Penicillamin verabreicht. D-Penicillamin führt auch bei Gesunden zu einer Erhöhung der Kupferurinausscheidung, jedoch ist diese bei Morbus Wilson Patienten stärker ausgeprägt. Bei Kindern gilt eine Steigerung der Kupferausscheidung auf mehr als 25 µmol/24h (1600 µg Kupfer/24h) als diagnostisch wegweisend¹⁵.

Spaltlampenuntersuchung

Die Kayser-Fleischer-Ringe entstehen durch Kupferablagerungen in der Descemet-Membran der Kornea und bleiben ohne Visusbeeinträchtigung. Sie sind dunkel, liegen am inneren Rand der Kornea und können bei dunkler Augenfarbe schwer zu erkennen sein. Eine Untersuchung bei Verdachtsfällen durch einen erfahrenen Ophthalmologen mittels Spaltlampe ist obligat, der Nachweis nahezu pathognomonisch. Die Ringe finden sich bei ca. 95 % der neurologischen Patienten, jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit isolierter Lebermanifestation.

Leberbiopsie

In genetisch nicht eindeutigen Fällen ist die Leberbiopsie mit der Bestimmung des Kupfergehalts im Trockenbiopsat als Goldstandard anzusehen, jedoch ist auch hier eine losgelöste Interpretation von den anderen Befunden nicht möglich. Ein Kupfergehalt > 250 µg/g legt die Diagnose eines Morbus Wilson nahe.

10. Eisenbach, C., et al., Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(11): p. 1711-4.
11. Degenhardt, S., et al., [A hemolytic crisis with liver failure as the first manifestation of Wilson's disease]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1994. 119(42): p. 1421-6.
12. Ferenci, P., et al., Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*, 2003. 23(3): p. 139-42.
13. European Association for Study of L., EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012. 56(3): p. 671-85.
14. Weiss, K.H. and W. Stremmel, Evolving perspectives in Wilson disease: diagnosis, treatment and monitoring. *Curr Gastroenterol Rep*, 2012. 14(1): p. 1-7.
15. Martins da Costa, C., Baldwin, D., Portmann, B., Lolin, Y., Mowat, A.P., Mieli-Vergani, G., Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology*, 1992. 15: p. 609-615.
16. Tissieres, P., Chevret, L., Debray, D., Devictor, D., Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med*, 2003. 4: p. 338-343.
17. Stremmel, W., et al., Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med*, 1991. 115(9): p. 720-6.
18. Walshe, J.M. and A.K. Dixon, Dangers of non-compliance in Wilson's disease. *Lancet*, 1986. 1(8485): p. 845-7.
19. Roberts, E.A. and M.L. Schilsky, Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*, 2008. 47(6): p. 2089-111.
20. Weiss, K.H., et al., Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: indications and outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22 Suppl 8: p. viii9-viii12.
21. Weiss, K.H., et al., Outcome and development of symptoms after orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Clin Transplant*, 2013. 27(6): p. 914-22.
22. Walshe, Wilson's Disease. New oral therapy. *The Lancet*, 1956. 267: p. 25-26.
23. Scheinberg, I.H., Sternlieb I., Major problems in Internal Medicine XXIII. *Wilson's Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
24. Walshe JM, Y.M., Chelation treatment of neurological Wilson's Disease. *QK Med*, 1993. 86: p. 197-204.

Falsche positive Werte finden sich aber bei Neugeborenen, chronischer Cholestase oder massiver alimentärer Kupferintoxikation (Kupferwasserleitungen). Auch hier zeigt sich eine hohe interindividuelle Variabilität. Der Kupfergehalt korreliert nicht mit dem Fibrosegrad oder dem Patientenalter. Auch finden sich gesicherte Fälle eines Morbus Wilson mit einem Kupfergehalt von < 250 µg/gr.

Die konventionelle Histologie ist bei Morbus Wilson in aller Regel nicht zielführend und auch der Nachweis fokaler Kupferansammlung durch Spezialfärbungen (z. B. Rhodanin-Färbung) ist zwar diagnostisch verwertbar, gelingt aber nur in der Minderzahl der Fälle.

Diagnose des akuten Morbus Wilson

Eine besondere Herausforderung stellt die Differentialdiagnose des Morbus Wilson in seiner fulminanten Verlaufsform dar, insbesondere wenn die begleitende Coombs-negative hämolytische Anämie fehlt. Die Akutform weist meist niedrigere Transaminasen auf (max. 10-fach über der Norm) als vergleichbare hepatitische Verläufe. Ferner gilt eine niedrige alkalische Phosphatase trotz einer deutlichen Bilirubinrhöhung als typisch¹⁶. Der beste diagnostische Test ist die Messung der Kupferkonzentration in der Leber (Biopsie oder Explantat), eine

genetische Aufarbeitung ist meist durch die rasche Progredienz nicht mehr möglich.

Bildgebung

Im Rahmen der Initialdiagnostik ist eine Bildgebung der Leber (Sonographie) obligat, um den Schweregrad der Leberschädigung abzuschätzen und Hinweise auf eine Steatose zu finden. Eine Steatosis hepatis ist der typische Befund im Frühstadium und bei Kindern. Bei V.a. eine Leberzirrhose sollte auch eine Gastroskopie zur Evaluation des Varizenstatus erfolgen. In einer kranialen Bildgebung können sich ggf. Veränderungen im Thalamus oder der grauen Substanz oder eine typische Atrophie der Basalganglien zeigen. Allerdings korrelieren die radiologisch nachweisbaren Veränderungen nicht immer mit dem Ausmaß der neurologischen Störungen.

Molekulargenetische Untersuchung

Die vollständige Sequenzierung des ATP7B-Gens ist aufgrund dessen Größe und der Vielzahl der möglichen Mutationen aufwendig und teuer, ist aber inzwischen als Standarduntersuchung zu fordern. Sie erlaubt als einzige solitäre Untersuchung im Falle des Nachweises von Mutationen auf beiden Allelen die sichere Diagnose.

Familiencreening

Die Identifikation eines Patienten im Rahmen eines Screenings ermöglicht die frühe und effektive Therapieeinleitung und verhindert im asymptomatischen Stadium durch suffiziente Therapie in aller Regel die Entwicklung von Symptomen. Sobald beim Indexfall die Diagnose gesichert ist, ist ein Familiencreening einschließlich molekulargenetischer Testung erforderlich. Einer derartigen Diagnostik muss eine genetische Beratung vorausgehen. Aufgrund des autosomal rezessiven Erbgangs des M. Wilson sind ein Viertel der Geschwister eines Patienten ebenfalls betroffen. Die Wahrscheinlichkeit, einen Erkrankten unter Kindern des Indexpatienten zu finden liegt bei 0,5 %. Eine Untersuchung von Verwandten zweiten Grades ist bei nicht-consanguinem Stammbaum nur selten sinnvoll.

THERAPIE

Eine lebenslange medikamentöse Therapie des Morbus Wilson gilt als Standard und ist zur Aufrechterhaltung der Kupferhomeostase erforderlich. Die Therapie sollte unmittelbar nach Diagnose, unabhängig von den Symptomen, eingeleitet und dauerhaft fortgeführt werden. Meist führt sie zu einer normalen Lebenserwartung⁷. Auch in besonderen Lebenssituationen, wie einer Schwangerschaft oder Stillzeit, darf die Therapie nicht

25. Weiss, K.H., et al., Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013. 11(8): p. 1028-35 e1-2.
26. Weiss, K.H. and W. Stremmel, Clinical considerations for an effective medical therapy in Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2014. 1315(1): p. 81-5.
27. Brewer, G.J., Terry, C.A., Aisen, A.M., et al., Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol*, 1987. 44: p. 490-493.
28. Schilsky, Treatment of Wilson's Disease: what are the relative roles of penicillamine, trientine, and zinc supplementation? *Curr Gastroenterol Rep*, 2001. 3: p. 54-59.
29. Walshe, The management of penicillamine nephropathy in Wilson's Disease. A new chelating agent. *The Lancet*, 1969. 294: p. 1401-1402.
30. Ferenci, P., Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(2): p. 157-65.
31. Brewer GJ, A.F., Lorincz MT, et al., Treatment of Wilson's disease with Ammonium Tetrathiomolybdate. IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson's disease. *Arch Neurol*, 2006. 63: p. 521-527.
32. Brewer, G.J., Hedera, P., Kluijn, K.J., et al., Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate III: initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. *Arch Neurol*, 2003. 60: p. 378-385.
33. Schouwink, G., De Hepato-cerebraledegeneratie (met een onderzoek van de Zinkstofwisseling). *Durk: GW van der Wiel & Co Arnhem*, 1961.
34. Brewer GJ, D.R., Johnson V et al., Treatment of Wilson's Disease with zinc: XV. Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med*, 1998. 132(264-278).
35. Czlonkowska A, G.J., Rodo M., Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *Neurol*, 1996. 243: p. 269-273.
36. Linn, F.H., et al., Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology*, 2009. 50(5): p. 1442-52.
37. Askari, F.K., et al., Treatment of Wilson's disease with zinc. XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. *J Lab Clin Med*, 2003. 142(6): p. 385-90.
38. Holscher, S., et al., Evaluation of the symptomatic treatment of residual neurological symptoms in Wilson disease. *Eur Neurol*. 64(2): p. 83-7.
39. Troceno, J.M., et al., Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord*, 2014. 29(4): p. 558-62.
40. Schmitt, F., et al., Evolution of exchangeable copper and relative exchangeable copper through the course of Wilson's disease in the Long Evans Cinnamon rat. *PLoS One*, 2013. 8(12): p. e82323.
41. Leinweber, B., et al., Evaluation of the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) in German patients with treated Wilson's disease. *Mov Disord*, 2008. 23(1): p. 54-62.
42. Czlonkowska, A., et al., Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol*, 2007. 41(1): p. 1-12.

unterbrochen werden, da eine erneute Kupferakkumulation und symptomatische Verschlechterung drohen¹⁸. Die Wahl des Medikaments und des Therapieplans sind jedoch individuelle Entscheidungen, da keine kontrollierten Vergleichsstudien vorliegen. Lebenslange Kontrollen (zumindest ½-jährlich) werden empfohlen.

Die von den Fachgesellschaften erarbeiteten Praxisrichtlinien^{19,13} sehen ein sequentielles Therapiekonzept vor. Einer initialen Phase der Entkupferung mit stark negativer Kupferbilanz schließt sich eine dauerhafte Erhaltungstherapie an. Eine Lebertransplantation ist nur beim fulminanten M. Wilson und bei Leberschädigung indiziert^{20, 21}. Die aktuellen Daten stützen keine Indikation aufgrund neurologischer Verschlechterung. Zur medikamentösen Therapie aller anderen Patienten stehen zwei Wirkstoffklassen (Kupferchelatoren oder Zinksalze) zur Verfügung, die sich in ihrem Wirkungsmechanismus unterscheiden. Chelatbildner gelten als effizienter und

ermöglichen die Mobilisierung der Kupferdepots durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkomplexes. Zink hingegen induziert die Synthese des endogenen Chelators Metallothionein in Enterozyten und hemmt dadurch die intestinale Kupferresorption. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Präparate werden in der Folge diskutiert.

D-Penicillamin

D-Penicillamin war die erste orale Therapieoption²². Die meisten symptomatischen Patienten mit hepatischer^{23,24} Präsentation sprechen innerhalb weniger Monate auf die Therapie an. Die initiale Ziel-Dosis von D-Penicillamin liegt bei 20 mg/kg Körpergewicht, verteilt auf zwei bis vier Einzeldosen. In mehreren größeren retrospektiven multizentrischen europäischen Serien zeigte sich ein guter Therapieerfolg der hepatischen Beteiligung in >90% der Fälle²⁵. Das neurologische Therapieansprechen ist jedoch deutlich weniger befriedigend. Eine Symptomremission gelingt nur bei

der Hälfte der Patienten^{14,25,26}, viele Patienten weisen trotz adäquater Dosierung residuelle Symptome auf. In einer Minderzahl der Fälle kann sogar nach Therapieaufnahme eine initiale neurologische Verschlechterung^{27,28} beobachtet werden. Risikofaktoren hierfür scheinen eine hohe Initialdosis und hohe Spiegel von freiem Kupfer zu sein²⁶.

Ein vorsichtiges Einschleichen unter engmaschigem neurologischen Monitoring, beginnend mit 300 mg/d und langsamer wöchentlicher Steigerung um jeweils 300 mg der Tagesdosis erscheint daher geboten.

Die Limitation der Anwendung von D-Penicillamin liegt in der nicht unerheblichen Toxizität und unerwünschten Arzneimittelwirkungen begründet. Hierbei sind direkte (dosisabhängige) und immunologisch vermittelte Nebenwirkungen zu unterscheiden. Ein direkter Effekt älterer D-Penicillaminformulierungen (TrovololTM) war auch ein Pyridoxinmangel, weshalb eine Vitamin B6-Substitution von 50 mg/Woche immer

Substanzen	Dosis	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
D-Penicillamin (Metallcaptase TM , Trolovol TM)	Einschleichend dosieren in 150 bis 300 mg-Schritten alle 5-7 Tage bis zu einer initialen Zieldosis von 20mg/kg KG	Erythem, v.a. Früherythem (hier passagere Steroidtherapie erwägen), Blutbildveränderungen, Proteinurie, Vitamin-B6-Mangel, Pemphigus, Imunkomplexnephritis, Tubulopathie, nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes, Knochenmarkdepression, myasthenes Syndrom	Bekannte Allergie, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, aplastische Anämie, Myasthenia gravis
Trientine (Trientine TM , Cuprid TM , Syprine TM)	Einschleichend dosieren in 150 mg- bis 300mg-Schritten alle 5-7 Tage bis zu einer initialen Zieldosis von 1200-1500 mg/die	Leichte Allergie, leichter Eisenmangel	Keine
Cholin-Tetrathiomolybdat	Einschleichend dosieren in 30 mg-Schritten auf individuelle Dosis bis 120 mg/die	Leberwertanstieg, Panzytopenie	Aufgrund begrenzter Datenlage aktuell nur im Rahmen klinischer Studien zu empfehlen
Zink (z.Bsp Zinkacetat Wilzin TM)	Äquivalenzdosis 150 mg elementares Zink/die auf 3 Tageseinzeldosen á 50 mg verteilt	Magenunverträglichkeit, Übelkeit, Druckgefühl, Brechreiz	Keine

Tabelle 3: .Therapie des M. Wilson.

noch empfohlen wird. Weitere direkte Effekte sind die Störung der Kollagen- und Elastinbildung, die zu Hautveränderungen wie Cutis laxa oder Elastosis perforans serpingiosa führen können. Zu den immunologisch bedingten Nebenwirkungen zählen Blutbildveränderungen, Immunkomplexnephritis, die Entwicklung eines Lupus erythematoses und in seltensten Fällen die Ausbildung eines Pemphigus, einer Myasthenia gravis, einer Optikusneuritis oder eines Goodpasture-Syndroms. Immunologisch bedingte Nebenwirkungen erfordern eine sofortige Therapieumstellung. Warnzeichen können Blutbildveränderungen, Nierenwertanstiege, Proteinurie oder der Anstieg von Autoimmunmarkern sein.

Trientine

Neben D-Penicillamin steht mit Triethylentetramin-Dihydrochlorid (TrientineTM/äquivalent: Triethylentetraminhydrochlorid SyrprineTM) ein alternativer Kupferchelator²⁹ zur Verfügung, in Deutschland jedoch nur als EU-Importarzneimittel. Trientine scheint vergleichbar effektiv wie D-Penicillamin zu sein²⁸, bei deutlich günstigerem Nebenwirkungsspektrum^{30,25}. Neurologische Verschlechterungen unter einer Therapie mit Trientine werden gleichsam beobachtet^{31,25}. Die initiale Zieldosis liegt bei 1200 - 1800 mg/d. Trientine wird ebenfalls auf zwei bis drei Einzeldosen aufgeteilt. Wie im Fall von D-Penicillamin sollte einschleichend aufdosiert werden. Sowohl unter Trientine als auch unter D-Penicillamin kann im Rahmen einer Erhaltungstherapie im Verlauf, nach Jahren der Entkupferung, eine Dosisreduktion angestrebt werden.

Tetrathiomolybdat

Vielversprechende Ansätze zeigt auch der Chelatbildner Amonium-Tetrathiomolybdat zur Initialtherapie der neurologi-

schen Form³², da sich hierunter weniger neurologische Verschlechterungen nach Therapiebeginn zeigten. Jedoch erwies sich die Ammoniumverbindung als nicht lagerungsstabil. Seit 2013 ist nun eine alternative Cholin-Formulation verfügbar (Cholintetrathiomolybdat). Der Einsatz dieser Substanz ist aktuell jedoch nur in der Erstlinientherapie bei neurologischen Patienten zu diskutieren. Aufgrund der unklaren Toxizitätslage (beschriebene Knochenmarkstoxizität und Hepatotoxizität) ist der Einsatz primär im Rahmen klinischer Studien unter engmaschigstem Monitoring anzuraten.

Zink

Aufgrund ihres Wirkmechanismus ist von einer geringeren Effizienz der Zinktherapie in Bezug auf die Generierung einer negativen Kupferbilanz auszugehen. Zink wurde daher zunächst nur bei bereits entkupferten Patienten eingesetzt³³. Zink erwies sich im Verlauf dann auch bei präsymptomatischen Familienmitgliedern von Indexpatienten als Erstlinientherapie effektiv³⁴. Czlonkowska und Mitarbeiter³⁵ berichten, dass die therapeutische Wirkung von Zink bei neurologischen Patienten sogar der von D-Penicillamin in einem 12 Jahre andauerndem Follow-up vergleichbar war. Da auch weniger neurologischen Erstverschlechterungen beschrieben wurden, wurde von einzelnen Autoren Zink sogar als Erstlinientherapie der neurologischen Form postuliert. Allerdings beobachten wir⁸ und andere³⁶ im Langzeitverlauf auch Fälle einer hepatischen und neurologischen Verschlechterung unter Zinkmonotherapie. Ein Einsatz bei symptomatischen hepatischen Patienten ist nur eingeschränkt zu empfehlen. Ein konsequentes Monitoring aller Zink-Patienten und der laborchemischen Befunde ist wichtig, um eine möglicherweise unzureichende therapeutische Wirkung von

Zink rechtzeitig zu erkennen. Seinen Stellenwert hat die Zinktherapie im Sinne einer Erhaltungstherapie nach abgeschlossener Entkupferung. Die Zinkdosis für einen erwachsenen Patienten beträgt pro Tag 150 mg elementares Zink. Die Aufteilung auf drei Einzeldosen ist für die Wirkung essentiell. Auch hier stört eine gleichzeitig aufgenommene Mahlzeit massiv die Absorption. Die Verfügbarkeit von Zink-Acetat scheint Zink-Sulfat oder Zink-Glukonat überlegen zu sein. Zink-Unverträglichkeiten aufgrund GI-Nebenwirkungen sind häufig⁸.

Kombinationstherapie und andere Therapiealternativen

Die Kombinationen einer Therapie mit Chelatoren und Zink hat den theoretischen Vorteil der Kombination zweier Wirkprinzipien. Aus ebenfalls theoretischen pharmakologischen Überlegungen sollte jedoch aufgrund der Gefahr einer wechselseitigen Komplexbildung die zeitgleiche Einnahme vermieden werden. Hieraus resultiert ein – für eine lebenslange Therapie ungeeigneter – komplexer Einnahmeplan. Die Kombinationstherapie wurde daher bislang nur im stationären Rahmen bei kritisch erkrankten Patienten evaluiert, hier jedoch erfolgreich³⁷.

Symptomatische Therapie der neurologischen Form

Persistierende neurologische Symptome sind im Alltag ein häufiges Problem (bis zu 30 % der Patienten). Die weiteren symptomatischen Therapiemöglichkeiten der neurologischen Form sind nur ansatzweise charakterisiert³⁸ und nicht standardisiert. Sie orientieren sich am extrapyramidalmotorischen Symptomkomplex, der ggf. durch L-Dopa, Clonazepam, Tiaprid, Antidepressiva, Antipsychotika, Botulinumtoxin teilweise beeinflussbar ist.

Therapieüberwachung

Prinzipiell empfehlen wir aufgrund der Seltenheit der Erkrankung die Anbindung an Spezialambulanzen. Zur Kontrolle des hepatischen Therapieansprechens eignen sich die Transaminasen und Syntheseparameter, unserer Erfahrung nach bei letztgenannten insbesondere die Cholinesterase. Bei Vorliegen einer Zirrhose gelten die allgemeinen Prinzipien der Kontrolle der portalen Hypertension und des HCC-Screenings. Die HCC-Inzidenz bei M. Wilson-Patienten erscheint jedoch deutlich geringer als bei anderen Lebererkrankungen.

Die Veränderungen des Kupferstoffwechsels lassen sich an der Veränderung der Kupferurinausscheidung (im Verlauf Abnahme) und der Abnahme des freien Kupfers nachverfolgen. Bei einem effektiv therapierten Patienten sollte nach Literatur das freie Kupfer weniger als 0,1 mg/l (= 10 µg/l = 1,6 µmol/l) betragen²³. Neuere direkte Verfahren zur Messung (Affinitätsäulen, Ultrazentrifugation) des löslichen Kupferpools^{39,40} sind vielversprechend, aber bislang noch nicht mit klinischen Daten derart unterfüttert, dass eine Relevanz für die klinische Praxis bestünde.

Die Durchführung des Urinkupfermonitorings ist nicht standardisiert. In manchen Abteilungen wird die medikamentöse Therapie mit Chelatbildnern für 2 Tage vor dem Sammeln pausiert. Die dann gemessenen Werte entstehen unstimuliert und reflektieren daher eher den Gesamtkupferstatus des Körpers. Der Vorteil einer Messung unter laufender Therapie ist hingegen die indirekte Testung der Compliance (Chelatbildnereinnahme erhöht die Ausscheidung) und die einfachere Vergleichbarkeit zu Vorwerten. Unabhängig vom Therapieregime kann ein Anstieg der Kupferausscheidung unter Therapie ein Hinweis für ein Therapieversagen oder Non-Compliance

oder eine Unterdosierung der Medikation sein.

Ebenfalls regelmäßig ausgeschlossen werden sollte das Vorliegen relevanter Nebenwirkungen bei Patienten unter D-Penicillamin Therapie (insbesondere Proteinurie und Blutbildveränderungen). Zum Monitoring der neurologischen Beschwerden ist eine neurologische Testskala etabliert und validiert worden^{41,42}. Der neurologische Subscore hat sich an vielen Zentren als sinnvolles Tool der Therapieüberwachung etabliert. Insbesondere erscheint hiermit die Detektion unzureichenden neurologischen Therapieansprechens quantifizierbar. Besondere Bedeutung hat dieser Score auch für die Detektion einer Erstverschlechterung unter Chelatortherapie mit D-Penicillamin und Trientine.

Ein Transaminasenanstieg oder die Entwicklung neuer Symptome unter Therapie sind ungewöhnlich und ein ernstzunehmendes Warnzeichen. Sie erfordern rasches diagnostisches und therapeutisches Handeln! Auf die Gefahr eines Therapieversagens unter einer dosisreduzierten Erhaltungstherapie mit Chelatbildnern oder einer Monotherapie mit Zink sei hier explizit hingewiesen. In diesen Fällen ist die Steigerung bzw. Wiedereinführung eines Chelatbildners der wichtigste Schritt.

*PD Dr. Karl Heinz Weiss
Abteilung für Gastroenterologie,
Infektionskrankheiten und Vergiftungen
Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
D-69120 Heidelberg
karl-heinz_weiss@med.uni-heidelberg.de*

Zusammenfassung

Der Morbus Wilson ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels mit konsekutiver toxischer Kupferakkumulation in vielen Organen, insbesondere Leber und Gehirn. Die klinische Präsentation ist durch eine hohe Variabilität der hepatischen und neuropsychiatrischen Symptomatik und der laborchemischen Befunde gekennzeichnet, die Diagnose ist häufig erschwert. Klassische diagnostische Kriterien sind ein erniedrigter Serum-Coeruloplasminspiegel bei erhöhter Kupferurinausscheidung im Urin und das Vorliegen von Kayser-Fleischer-Kornealringen. Durch Fortschritte der genetischen Analytik gewinnt diese in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und vereinfacht die Diagnosestellung.

Eine lebenslange medikamentöse Therapie mit Kupferchelatoren (D-Penicillamin, Trientine) oder Zinksalzen ist erforderlich, wenngleich die bestehenden Therapiekonzepte allesamt nicht durch kontrollierte Studien validiert wurden. Bei hepatischer Manifestation kann durch die Therapie eine Lebertransplantation – außer bei fulminanten Verläufen – verhindert werden. Unbefriedigende Ansprechraten zeigen sich teilweise bei symptomatischen neurologischen Patienten; die klinische Erfahrung mit neueren besser hirngängigen Chelatoren wie Tetrathiomolybdat ist jedoch noch limitiert.

Die sorgfältige Durchführung eines Familienscreenings ist obligat, da insbesondere asymptomatisch diagnostizierte Patienten ein exzellentes Langzeitüberleben zeigen.