

Jana Heringer

Dr. med.

## **Verbesserung des neurologischen Outcomes bei Kindern mit Glutarazidurie Typ 1 durch eine Leitlinien-konforme Therapie**

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: PD Dr. med. Stefan Kölker

Die Glutarazidurie Typ 1 (GA 1) ist eine seltene angeborene Stoffwechselkrankheit und ist biochemisch durch die Akkumulation neurotoxischer Stoffwechselprodukte charakterisiert. Anhand der Menge der renal eliminierten Metaboliten werden zwei biochemische Untergruppen, sog. *High* und *Low excretor*, unterschieden. Die GA 1 gehört seit 2005 zu den Zielkrankheiten des deutschen Neugeborenen Screenings. Das prognostisch relevante Ereignis im Verlauf der Erkrankung ist das Auftreten einer striatalen Schädigung und dystonen Bewegungsstörung, die häufig nach einer enzephalopathischen Krise auftreten (klassischer Verlauf), aber z.T. ohne vorangehende Krise beobachtet wurden (sog. *insidious onset*-Verlauf). Die enzephalopathische Krise wird bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr beobachtet und zumeist durch interkurrente Infektionskrankheiten ausgelöst. Hauptziel der Therapie ist die Verhinderung dieser irreversiblen zerebralen Schädigung.

Hauptziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die Leitlinien-konforme Basis- und Notfalltherapie einen positiven Effekt auf das neurologische Outcome von neonatal diagnostizierten Patienten mit GA 1 hat. Zudem untersuchten wir, ob der Krankheitsverlauf durch die Wahl des Behandlungszentrums, den biochemischen Phänotyp und den Migrationshintergrund betroffener Patienten beeinflusst wurde. Des Weiteren wurde das Auftreten einer klassischen und *insidious onset*-Verlaufsform hinsichtlich klinischer Präsentation und Beeinflussung durch eine Leitlinien-konforme Therapie untersucht. In dieser Studie wurden 52 im Neugeborenen Screening diagnostizierte Patienten mit GA 1 (Altersmedian: 5,5 Jahre) untersucht. Damit handelt es sich um die weltweit größte und am längsten untersuchte Patientenkohorte mit dieser seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankung. Das Outcome wurde anhand der Parameter Überleben, Auftreten einer enzephalopathischen Krise, Auftreten und Schweregrad einer dystonen

Bewegungsstörung sowie dem Erreichen von motorischen Meilensteinen evaluiert. Der Einfluss der Therapiewahl, des Behandlungszentrums, biochemischen Phänotyps und Migrationshintergrunds auf diese Outcomeparameter wurde anschließend untersucht. Für die statistische Analyse wurden u.a. die Kaplan-Meier-Analyse, Odds Ratios und der Fisher's Exact Test verwendet.

Die Studie zeigte eindeutig, dass die Durchführung einer Therapie gemäß der AWMF- Leitlinie zu „Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ I“ (Nr. 027/018) (Kölker et al., 2007) (N=37, 5% dystone Bewegungsstörungen) und die Betreuung der Patienten durch Pädiatrische Stoffwechselzentren (N=45, 18% vs. 57% dystone Bewegungsstörungen) das Outcome neonatal diagnostizierter Patienten mit GA 1 verbesserte. Abweichungen von der empfohlenen Notfalltherapie waren hierbei mit einem schlechteren neurologischen Outcome assoziiert (N=6, 100% dystone Bewegungsstörungen) als Abweichungen von der Basistherapie (N=9, 44% dystone Bewegungsstörungen). Bei Abweichungen von der empfohlenen Basistherapie wurde häufig die sog. *insidious onset*- Verlaufsform und eine leichtgradige Bewegungsstörung, bei Abweichungen von der Notfalltherapie hingegen die klassische Verlaufsform und schwerwiegende Bewegungsstörungen nachgewiesen. Demgegenüber hatten der biochemische Phänotyp und der Migrationshintergrund keinen nachweisbaren Einfluss auf das Outcome.

Die hier vorgelegte Studie zeigte somit 1) den positiven Effekt einer Leitlinien-konformen Therapie und der Betreuung durch ein Stoffwechselzentrum und 2) einen stärkeren Effekt der empfohlenen Notfalltherapie gegenüber der Basistherapie auf das neurologische Outcome neonatal diagnostizierter Patienten mit GA 1. 3) Zudem konnten in dieser Studie zwei Verlaufsformen der Krankheit deutlich gegeneinander abgegrenzt werden – die klassische gegen die *insidious onset*-Verlaufsform. 4) Therapieunabhängige Parameter (biochemischer Phänotyp, Migrationshintergrund) hatten keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Es wurde somit zum ersten Mal eindeutig gezeigt, dass sowohl eine Lysin-arme Diät in Kombination mit einer Carnitinsupplementation als auch eine Notfalltherapie gemäß den Empfehlungen der Leitlinie den Krankheitsverlauf der GA 1 positiv beeinflusst.

Diese Studie konnte somit zum besseren Verständnis des Krankheitsverlaufes, der Wirksamkeit der aktuell empfohlenen Therapie und des neurologischen Outcomes bei Patienten mit GA 1 beitragen.