

Tamaris Zwickler
Dr. med.

Krankheitsverlauf, Diagnostik und Therapie von Patienten mit isolierter Methylmalonazidurie (mut^0 , mut^- , $cblA$, $cblB$): eine europaweite Erhebung

Geboren am 21.05.1982 in Eppelheim
Staatsexamen am 20.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S. Kölker

Die isolierte Methylmalonazidurie (MMA-U) ist eine ätiologisch heterogene Gruppe angeborener Stoffwechselkrankheiten, die biochemisch durch die Akkumulation von Methylmalonsäure (MMA) und Metaboliten alternativer Propionatstoffwechselwege gekennzeichnet ist. Der zugrundeliegende Defekt liegt entweder im verantwortlichen Enzym, der Methylmalonyl-CoA-Mutase – mit (mut^-) oder ohne (mut^0) Residualaktivität – oder in der Synthese des Cofaktors 5'-Deoxyadenosylcobalamin ($cblA$ - und $cblB$ -Defekt). Die Prognose von Patienten mit isolierter MMA-U wird allgemein als ungünstig eingeschätzt und ist durch das Auftreten von neurologischen Defiziten, chronischer Niereninsuffizienz und anderen Organmanifestationen kompliziert. Es existieren keine allgemein anerkannten Empfehlungen für Klassifikation, Diagnostik, Therapie und Therapiemonitoring betroffener Patienten.

Die vorliegende Studie verfolgte zwei Hauptziele: 1. die Evaluation der derzeitigen Praxis in europäischen Stoffwechselzentren bezüglich Klassifikation, Diagnostik, Therapie und Monitoring der isolierten MMA-U; 2. Untersuchung des Krankheitsverlaufs und der den Verlauf relevant beeinflussenden Faktoren.

Zum Erreichen der erforderlichen Stichprobengröße wurden zwei Fragebogen-gestützte Erhebungen an 20 Stoffwechselzentren in 8 europäischen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Frankreich, Türkei, Italien, Österreich, Schweiz, Niederlande) durchgeführt. Der erste Fragebogen erfasste die zentrenspezifische Vorgehensweise bei der Diagnosestellung, bei der diätetischen und medikamentösen Therapie sowie dem klinischen und biochemischen Verlaufsmoitoring von Patienten mit isolierter MMA-U. Im zweiten Fragebogen wurden Einzelheiten zu Klassifikation, klinischer Präsentation, Therapie und dem Outcome betroffener Patienten erhoben. Die Datenauswertung erfolgte mittels komplexer statistischer Methoden, z. B. Kaplan-Meier-Analyse, rekursiver Partitionierung und logistischer Regression.

Hauptergebnis der Evaluation der teilnehmenden europäischen Stoffwechselzentren war die z. T. große Diskrepanz in Diagnostik, Therapie und Therapiemonitoring: Eine Übereinstimmung bestand darin, dass für alle Patienten eine Testung der *in vivo*-Cobalamin

(Cbl)-Responsivität und eine Enzymanalyse in Fibroblasten vorgenommen werden sollte, wobei allerdings keine Standardmethode zur Ermittlung der Cbl-responsivität bekannt ist. Der Vergleich der therapeutischen Strategien ergab weitgehende Einigkeit im Bezug auf die prinzipielle Therapie mit Cobalamin, L-Carnitin und antibiotischer Darmdekontamination, dagegen aber erhebliche Unterschiede in der Dosierung und Applikationsweise dieser Medikamente. Im Bezug auf die Diätbehandlung gab es keine einheitliche Vorgehensweise. Weitgehende Uneinigkeit bestand in der Auswahl der für das Therapiemonitoring zu untersuchenden klinischen und biochemischen Parameter.

Hauptergebnis der europäischen multizentrischen Querschnittsstudie zur isolierten MMA-U, an 273 Patienten (mut⁰, 30 mut⁻ und 43 cblA/B-Patienten) war die Präzisierung des Krankheitsverlaufs und dessen wesentlicher Einflussfaktoren. Der Krankheitsverlauf konnte aufgrund weniger Faktoren vorhergesagt werden, und zwar durch die enzymatische Untergruppe, die Cbl-responsivität, das Alter bei Auftreten der ersten Symptome und die Geburtskohorte. neonataler Beginn war mit einer hohen Mortalität, häufigem Auftreten einer Entwicklungsverzögerung und einer motorischen Beeinträchtigung verbunden. Cbl-Nonresponder mit neonataler Erstmanifestation hatten eine besonders schlechte Prognose, insbesondere bei Geburt in den 1970 und 1980er Jahren. Dahingegen wiesen Cbl-Responder und Patienten mit spätem Auftreten der ersten Symptome eine günstigere Prognose auf. Eine präsymptomatische Diagnosestellung erwies sich als prognostisch günstiger Faktor für die Entwicklung eines motorischen Handicaps. Die Verteilung der geschätzten kumulativen Häufigkeit der chronischen Niereninsuffizienz unterschied sich zwischen den enzymatischen Untergruppen nicht signifikant, zeigte aber, dass sich eine Niereninsuffizienz bei mut⁰ Patienten früher als bei anderen Patienten manifestierte. Cbl-Responder entwickelten seltener eine Niereninsuffizienz als Cbl-Nonresponder.

Es konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass der klinische Verlauf von Patienten mit einer isolierten MMA-U durch die Manifestation lebensbedrohlicher akuter Stoffwechselkrisen und organspezifischer Langzeitschäden sowie durch eine verkürzte Lebenszeit charakterisiert ist. Allerdings gibt es erhebliche Unterschiede im natürlichen Verlauf einzelner Patientengruppen, der anhand weniger Parameter abzuschätzen ist. Dies ist bedeutsam für die Beratung betroffener Familien und für die Entwicklung einer risikostratifizierten Therapie. Desweiteren wird der Krankheitsverlauf durch eine präsymptomatische Diagnosestellung und einen frühen Behandlungsbeginn günstig beeinflusst. Dies ist ein Argument, die isolierte MMA-U als Zielkrankheit des erweiterten Neugeborenen Screenings in Deutschland bundeseinheitlich zu erfassen. Durch die erheblichen europaweiten Unterschiede in der Langzeitbetreuung dieser Patienten werden der Zuwachs an wissenschaftlichen Erkenntnissen und die Optimierung von Diagnostik und Therapie deutlich behindert. Hier besteht ein dringender Bedarf zur Konsensfindung und zur Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen.