

Katharina Mengler

Einfluss des Neugeborenen Screenings und einer frühzeitigen Therapie auf den klinischen Langzeitverlauf bei Patienten mit Glutarazidurie Typ 1

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Die Glutarazidurie Typ 1 ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der durch einen Defekt des mitochondrialen Enzyms Glutaryl-CoA-Dehydrogenase der Abbau der Aminosäuren Lysin, Hydroxylysin und Tryptophan gestört ist. Hierdurch kommt es zur Akkumulation neurotoxischer Substanzen, insbesondere Glutaryl-CoA, Glutarsäure und 3-Hydroxyglutarsäure, im Gehirn. Klinisch entwickelt die Mehrzahl unbehandelter Patienten in den ersten drei Lebensjahren eine irreversible striatale Schädigung, die sich entweder akut (akute enzephalopathische Krise) oder schleichend (*insidious onset*-Form) manifestiert und zu einer komplexen, zumeist dystonen Bewegungsstörung führt. Die Glutarazidurie Typ 1 gilt bei frühzeitiger Diagnosestellung als gut behandelbar; aktuelle Therapieempfehlungen sind in der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (027/018) zusammengefasst: Die Basistherapie umfasst eine lysinarme Diät und orale Carnitinsupplementation. Intermittierend wird in Phasen mit kataboler Stoffwechsellage eine metabolische Notfallbehandlung durchgeführt. Aufgrund der Nachweisbarkeit von Glutaryl carnitin im Trockenblut ist die Glutarazidurie Typ 1 seit 2005 Teil des Neugeborenen Screenings in Deutschland, wodurch eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung ermöglicht wird. Der Langzeitverlauf früh diagnostizierter Patienten und damit der Langzeitnutzen des Neugeborenen Screenings ist jedoch unbekannt. Ziel der vorliegenden prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie war es, den Einfluss des Neugeborenen Screenings auf den neurologischen Langzeitverlauf und die Mortalität zu untersuchen. Da es Hinweise auf eine renale Manifestation bei einzelnen Patienten gibt, wurde in dieser Studie auch die Nierenfunktion untersucht.

Die Studienpopulation umfasste insgesamt 94 Patienten. Davon 87 Patienten aus dem Neugeborenen Screening, vier Patienten, die im Rahmen des Neugeborenen Screenings übersehen wurden und drei betroffene Mütter, die über das Neugeborenen Screening ihrer nicht betroffenen Kinder entdeckt wurden. Die Studie untersuchte den Einfluss der

unabhängigen Variablen (leitliniengerechte Therapie, Behandlung in einem Stoffwechselforschungszentrum, biochemischer Phänotyp, Geschlecht und Migrationshintergrund) auf ausgewählte abhängige Variablen (Art und Schwere einer Bewegungsstörung, Überleben, Nierenfunktion).

Es wurden 98,3% aller im Rahmen des Neugeborenscreenings identifizierten und anschließend bestätigten Patienten mit Glutarazidurie Typ 1 in Deutschland für den Zeitraum von 2004-2015 in die Studie eingeschlossen. Der kumulative Beobachtungszeitraum betrug insgesamt 711 Patientenjahre. Die Mehrheit (93%) der früh diagnostizierten und leitlinienkonform behandelten Patienten blieb neurologisch asymptomatisch, während Patienten, deren Therapie von den Leitlinienempfehlungen abwich, ein stark erhöhtes Risiko für Bewegungsstörungen aufwies. Abweichungen von der leitliniengerechten Notfalltherapie führten bei allen Patienten zum Auftreten einer zumeist akut auftretenden und schweren Dystonie (100%), wobei Abweichungen von der Basistherapie, insbesondere der lysinarmen Diät, in 44% der Fälle mit einer schleichend auftretenden und zumeist leicht- bis mittelgradigen Bewegungsstörung assoziiert waren. Die Überlebensrate von Patienten mit schwerer Bewegungsstörung war im Vergleich zu anderen Patienten deutlich reduziert. Die Sensitivität des Neugeborenscreenings für Patienten mit einem Niedrigausscheider-Phänotyp (84%) war im Vergleich zu Hochausscheider Patienten (100%) vermindert. Die vom Neugeborenscreening übersehenen Patienten zeigten einen ähnlich schlechten klinischen Verlauf wie Patienten der Prä-Screening-Ära. Dies belegt die Notwendigkeit zur Verbesserung der Sensitivität des Neugeborenscreening für Patienten mit einem Niedrigausscheider-Typ. Als nicht-neurologische Manifestation wurde eine altersabhängige Abnahme der Nierenfunktion, beginnend ab dem Schulalter beobachtet, welche unabhängig vom biochemischen Phänotyp und der Therapiequalität war. Die Entstehung und therapeutische Beeinflussbarkeit der renalen Manifestation ist noch unverständlich. Weitere wissenschaftliche Arbeiten sind hierzu erforderlich.

Die vorliegende Studie zeigt anhand der bislang weltweit größten Kohorte neonatal diagnostizierter Patienten mit einer Glutarazidurie Typ 1, dass eine frühzeitige Diagnosestellung mittels Neugeborenscreening in Kombination mit einem adäquaten metabolischen Therapieregime nach aktuellen Leitlinienempfehlungen den neurologischen Langzeitverlauf betroffener Patienten deutlich verbessert. Abweichungen von den Behandlungsempfehlungen erhöhen dabei das Risiko für die Entstehung irreversibler neurologischer Symptome. Dies verweist auf die große Bedeutung der Behandlungsqualität

und einer adäquaten Schulung betroffener Patienten und deren Familien zur Sicherung des Erfolgs des Neugeborenen Screenings.