

Lucy Henze

Dr. med.

Klinische und kognitive Langzeitentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit im Neugeborenencreening identifizierter Isovalerialnazidämie

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrike Mütze

Die Isovalerialnazidämie ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit, die durch Mutationen auf beiden Allelen des IVD-Gens verursacht wird. Diese Mutationen bedingen eine Reduktion oder den vollständigen Verlust der Aktivität des Enzyms Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase im Leucinabbau. Damit kommt es zu einer Akkumulation von Isovaleryl-CoA, im Rahmen von Dekompensationen zu einer metabolischen Azidose und konsekutiv durch die Hemmung der N-Acetylglutamatsynthetase zu einer sekundären Hyperammonämie. Die klassische Verlaufsform der Isovalerialnazidämie geht mit akuten metabolischen Entgleisungen, sowie chronischen, neurologischen Symptomen und kognitiven Einschränkungen einher. Insbesondere neonatale Entgleisungen sind mit einer hohen Letalität assoziiert. Mit der Einführung der Tandemmassenspektrometrie in das Neugeborenencreening in den 1990er-Jahren wurde ein Screening auf Isovalerialnazidämie möglich. So wurde die Erkrankung in der Folge weltweit in Screeningprogramme aufgenommen, in Deutschland seit 1998 zunächst im Rahmen von Pilotprojekten und seit 2005 als Teil des Regelneugeborenencreenings. Hierbei wurden neben der vorbekannten, klassischen Verlaufsform der Isovalerialnazidämie Patient*innen mit milden, möglicherweise asymptomatischen Verläufen identifiziert. Ob bei diesen Patient*innen Entwicklungsverzögerungen oder kognitive Einschränkungen vermehrt auftreten und ob bei ihnen ein Risiko für metabolische Entgleisungen besteht, ist bisher ungeklärt. Auch die Auswirkungen des Neugeborenencreenings auf den Langzeitverlauf der Patient*innen sowohl der milden als auch der klassischen Isovalerialnazidämie sind bisher kaum untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der Morbidität und Mortalität der gescreenten Menschen mit Isovalerialnazidämie und der Vergleich mit symptomatisch diagnostizierten Kohorten aus der Zeit vor Einführung des Screenings. Dazu wurden deutschlandweit strukturiert Patient*innendaten zur klinischen Langzeitentwicklung im Rahmen einer nationalen, multizentrischen, prospektiven, nicht kontrollierten Beobachtungsstudie erhoben. Die pädiatrischen Stoffwechselzentren in Deutschland betreuen 127 IVA- Patient*innen (25 klassisch, 102 mild), die zwischen 1998 und 2018 geboren und im NGS identifiziert wurden (Stand April 2020). Von diesen konnten 94 (24

klassisch, 70 mild) in die Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Hinsichtlich der klinischen und kognitiven Langzeitentwicklung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen mildem und klassischem Phänotyp. Für die klassische Isovalerianazidämie reduzierte das Neugeborenencreening die Mortalität im Vergleich zu symptomatisch diagnostizierten historischen Kohorten [3,8% vs. 43,2% ($p=0,0078$) bzw. 18,7% ($p=0,085$)]. Der Intelligenzquotient der Patient*innen mit klassischer IVA, niedriger bei stattgehabter schwerer neonataler Dekompensation ($78,75 \pm 7,4$ vs. $94,7 \pm 10,1$, $p=0,002$), lag im Normbereich, aber im Mittel unter dem der Allgemeinbevölkerung ($p=0,002$). Neonatale Dekompensationen konnten bei 54,2% der Patient*innen mit klassischer Isovalerianazidämie nicht vermieden werden. Trotzdem ermöglichte das Neugeborenencreening bei 83,3% dieser Patient*innen den beschleunigten Beginn einer gezielten Therapie. Patient*innen mit milder Isovalerianazidämie erlitten hingegen nie Stoffwechselentgleisungen und hatten unabhängig von der gewählten Therapie ein mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbare gute kognitive Entwicklung ($IQ=105,5 \pm 15,8$, $p=0,054$). Neben einer bekannten genetischen Variante, die mit einem milden Verlauf einhergeht, konnten erstmals weitere Genotypen identifiziert werden, die ebenfalls einen milden Phänotyp aufweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen in einer bislang einzigartigen Kohorte den krankheitsverändernden Einfluss des Neugeborenencreenings auf den Verlauf der Patient*innen mit klassischer Isovalerianazidämie. Kinder und Jugendliche mit milder Isovalerianazidämie hingegen haben unabhängig von der gewählten Therapie eine exzellente Entwicklung. Das Neugeborenencreening birgt für diese Gruppe das Risiko einer Übertherapie, ohne dass ein Vorteil des Screenings eindeutig gezeigt werden konnte. Um gescreente Menschen sowohl mit milder als auch mit klassischer Isovalerianazidämie differenziert und angemessen zu diagnostizieren und therapieren, ist die Entwicklung von risikostratifizierten Leitlinien dringend wünschenswert und erforderlich. Die Entwicklung dieser Leitlinien wird durch die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten maßgeblich unterstützt werden.