

DESITIN sponsort Wissenschaftspreis der GNP 2019

## Glutarazidurie Typ I: Nutzen des Neugeborenen Screenings (NGS) nachgewiesen

Die Früherkennung und Behandlung neurologischer Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter können die Prognose der pädiatrischen Patienten entscheidend verbessern. Um die Forschung auf diesem Gebiet zu fördern, hat das Hamburger Unternehmen DESITIN jetzt schon zum 19. Mal den Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) verliehen. Der Preis 2019 wurde am 12. September 2019 in München im Rahmen der 45. GNP-Jahrestagung Dr. med. Nikolas Boy, Heidelberg, verliehen. Der Forscher befasst sich schon seit Jahren mit der Glutarazidurie Typ I (GA1) und konnte nun nachweisen, dass das Neugeborenen Screening (NGS) bei dieser unbehandelt oft tödlich verlaufenden Krankheit einen enormen, fassbaren Langzeitnutzen hat.

Der 2001 von DESITIN eingeführte Wissenschaftspreis wird – nach Entscheidung eines Gutachtergremiums – von der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) verliehen. Auf dem diesjährigen Kongress der GNP stand das mehrfach behinderte Kind im Fokus. Für viele dieser Patienten haben sich die konservativen und operativen Behandlungsmöglichkeiten in den letzten 25 Jahren ganz erheblich erweitert, schilderte GNP-Tagungspräsident Prof. Dr. med. Martin Staudt, Vogtareuth.

### Bahnbrechende Publikation

Zu den pädiatrischen Erkrankungen, die bei später Entdeckung und Therapie sehr ungünstig verlaufen, gehört die Glutarazidurie Typ I (GA1). Für den Nachweis des Nutzens des Neugeborenen Screenings (NGS) für GA1-Patienten erhielt jetzt Dr. med. Nikolas Boy den mit 5.000 Euro dotierten GNP-Wissenschaftspreis 2019. Prof. Staudt, selbst Träger des „Jungforscherpreises“ 2003 von DESITIN, in seiner Laudatio: „Wir hatten sehr viele qualitativ hochwertige Einreichungen, das Rennen hat Herr Dr. Boy gemacht.“ Er hat sich bereits 2008 in seiner Dissertation mit der Glutarazidurie befasst und kann auf eine eindrucksvolle Publikationsliste blicken. Vor sieben Jahre hätte Dr. Boy den Forscherpreis „beinahe bekommen, jetzt hat seine bahnbrechende Arbeit zum NGS das Gutachtergremium überzeugt“, beglückwünschte Prof. Staudt den neuen Preisträger.

### „Zerebrale“ Organoazidurie GA1

Die GA1 ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit (weltweite Inzidenz ca. 1:100.000

Neugeborene) die wegen der primär neurologischen Manifestation zu den „zerebralen“ Organoazidopathien zählt. Ursache sind hereditäre Mutationen im GCDH-Gen (Genlokus 19p13.2), das für das Enzym Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH) kodiert. Durch den Enzymdefekt kommt es u.a. zur Anreicherung des Lysin-Metaboliten 3-Hydroxy-GA (3OH-GA), der die Neuronen besonders im Corpus striatum, einer wesentlich an der Koordination der Willkürmotorik beteiligten Basalganglienstruktur, irreversibel schädigen und sogar zerstören kann.

### Unbehandelt schlechte Prognose

Die GA1 wird ohne NGS oft spät entdeckt, da die betroffenen Kinder anfänglich meist keine prägnanten Symptome aufweisen. Ohne Behandlung entwickeln die meisten GA1-Patienten zumeist im 3. bis 36., spätestens im 72. Monat dystone Bewegungsstörungen bis hin zu schwersten motorischen Behinderungen.

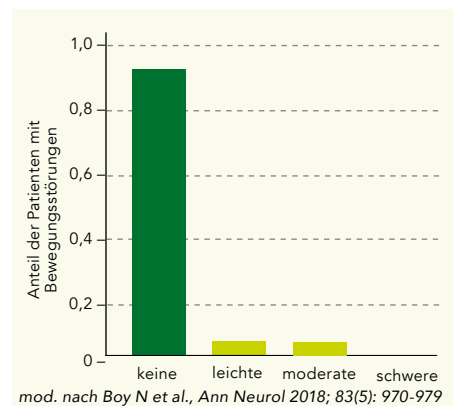


Abb. 2: GA1-Patienten, die mit einer adäquaten frühen und kontinuierlichen Basis- und Notfalltherapie adhären, bleiben in aller Regel frei von Bewegungsstörungen.



Abb. 1: Der GNP-Preis wurde am 12. Sept. 2019 in München übergeben (v.li.: Prof. Dr. med. Martin Staudt, Dr. med. Nikolas Boy, Prof. Dr. med. Ulrike Schara, Dr. Ulrich Hornung). ©Foto Thomas Hauss

### Mehr asymptomatische Verläufe durch NGS

Die Langzeitprognose für GA1-Patienten, die im NGS identifiziert, früh behandelt und dadurch asymptomatisch geblieben sind, wird als günstig angesehen. Dies wird nun durch die Publikation „Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1.“ von Nikolas Boy und Kollegen mit konkreten Daten belegt. Demnach kann ein positives NGS, dem sich eine leitliniengerechte Therapie der GA1 anschließt, das motorische Outcome und die Prognose der Patienten maßgeblich verbessern. Früh und leitliniengerecht behandelt, blieben mehr als 90% der Patienten im Studienzeitraum frei von einer Bewegungsstörung (Abb. 2).

### Ein Zeichen für die Wissenschaft

Die Verleihung des 19. Forscherpreises in München findet in einem Jubiläumsjahr statt, merkte Dr. Ulrich Hornung, Direktor Markt & Vertrieb bei DESITIN, in seiner Ansprache an, denn das Unternehmen wurde 1919 in Berlin/Hamburg gegründet. Für seinen wichtigen Beitrag zur Früherkennung der Glutarazidurie Typ 1, der dazu beitragen kann, das Leben vieler Patienten entscheidend zu verbessern, übergab Dr. Hornung mit Stolz den Forscherpreis 2019 an Dr. Boy – nicht zuletzt als ein Zeichen gegen Beliebigkeit und für die Wissenschaft: „Meinen herzlichen Glückwunsch und für die Zukunft alles Gute, Herr Dr. Boy.“

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V.i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI. Ges. für med. Information mbH, München  
Quelle: Verleihung des Wissenschaftspreises 2019 im Rahmen der 45. Jahrestagung der GNP und der Neurowoche 2019, 12. Sept. 2019 in München  
Berichterstattung: Jörg Lellwitz  
Druck: Vogel Druck, Hönchberg, ©2019 GFI

Mit freundl. Unterstützung der Desitin Arzneimittel GmbH

Dr. med. Nikolas Boy, Heidelberg

## „Das NGS verbessert das Outcome dramatisch“



Dr. med. Nikolas Boy

**Herr Dr. Boy, wir beglückwünschen Sie zum Wissenschaftspreis der GNP 2019. Wie kamen Sie zum Thema Glutarazidurie?**

**Nikolas Boy:** Über meine Doktorarbeit im Jahre 2005 kam ich erstmals mit der GA1 in Kontakt. Damals führten wir die erste deutschlandweite Erhebung anhand der Langzeitverlaufstudie von Patienten aus dem Neugeborenen-Screening (NGS) durch. Ich begann dann später mit meiner pädiatrischen Weiterbildung in Heidelberg, klinisch und wissenschaftlich stets mit Schwerpunkt Stoffwechselmedizin. Die vielen Überschneidungen mit der Neuropädiatrie führten dann zur neuropädiatrischen Weiterbildung.

**Könnten Sie die Pathophysiologie der GA1 kurz erläutern?**

**Nikolas Boy:** Ursache ist der angeborene Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase (GCDH). Dieses mitochondriale Matrixprotein katalysiert im Abbau der Aminosäuren L-lysin, L-Hydroxylysin und L-Tryptophan die oxidative Decarboxylierung von Glutaryl-CoA zu Crotonyl-CoA. Es kommt zu einem Anstieg der namensgebenden Intermediärmetaboliten, der Glutarsäure (GA) und der 3-Hydroxy-GA (3-OH-GA), v. a. im Gehirn. Etwa 70% der Patienten produzieren sehr viel GA („High Excretors“), die übrigen 30% nur gering erhöhte bis normale Mengen („Low Excretors“). GA und 3-OH-GA wirken auf mehrere Weisen neurotoxisch, u. a. durch Störung der energetischen Kopplung zwischen Nerven und Gliazellen, der Neurotransmission und Energieproduktion, Überaktivierung von NMDA-Rezeptoren, also Exzitotoxizität, und durch vaskuläre Dysfunktionen. Klinisch relevante Folge ist u. a. eine Schädigung der Basalganglien.

**Wann setzen welche neurologischen Symptome bei den GA1-Patienten ein?**

**Nikolas Boy:** Als Neugeborene oder Säuglinge weisen die meisten GA1-Patienten außer einer möglichen Rumpfhypotonie, Makrozephalie und leichtgradigen motorischen Entwicklungsverzögerung keine spezifischen Symptome auf. Eine klinische Diagnose ist daher so gut wie unmöglich. Unbehandelte Kinder entwickeln im Alter zwischen 3 Monaten und 3, maximal 6 Jahren häufig eine schwere akute enzephalopathische Krise („Acute onset“), meist im

Rahmen fieberhafter Infekte. Der Zelluntergang im Striatum führt zu einer komplexen, vor allem dystonen Bewegungsstörung. Morbidität und Mortalität dieser Patienten sind hoch. Seit der NGS-Einführung wird auch eine mildere Dystonie-Form beobachtet, ohne akute Krise („Insidious onset“).

**Was lässt sich mit einer früh begonnenen Therapie erreichen?**

**Nikolas Boy:** Die GA1 verläuft ohne Therapie meist sehr schwer. Die frühzeitige metabolische Basistherapie umfasst eine spezielle Lysin-arme Diät zur verminderten Akkumulation der neurotoxischen Metaboliten und die orale Carnitin-Gabe zur vermehrten Entgiftung. Sie wird durch eine intermittierende Notfalltherapie während kataboler Phasen ergänzt. Diese Behandlung wurde stetig optimiert und wird seit 2007 auch in einer AWMF-S3-Leitlinie empfohlen, inzwischen zweimal revidiert. Früh und richtig behandelt, entwickeln sich die allermeisten Kinder mit GA1 vollkommen normal.

**Welche Rolle spielt das in Ihrer Studie untersuchte Neugeborenen-Screening?**

**Nikolas Boy:** Eine sehr große. Seit 1999 wurde in Deutschland zunächst im Rahmen von Pilotprojekten, seit 2005 im Regelscreening auf GA1 untersucht. Das seitdem stetig optimierte NGS ist sehr effektiv. Unsere Studie zeigte eine Sensitivität für GA1 von insgesamt 95,6%, wobei diese 100% für die High-, aber nur 84% für die Low-Excretors betrug. So gibt es einige Low-Excretor-Patienten, in Deutschland bislang vier Fälle, die im NGS aufgrund normaler Metabolitenkonzentrationen im Trockenblut nicht entdeckt wurden. Ihr Outcome ist ähnlich schlecht wie in Prä-NGS-Zeiten.

**Können Sie Ihre Studienergebnisse (auch für Nicht-Neuropädiater zusammenfassen)?**

**Nikolas Boy:** Eingeschlossen wurden 87 zwischen 1999 und 2016 durch das NGS identifizierte Patienten mit kumulativ 710 Patientenjahren. Die Mehrheit (n = 56; 64%) blieb asymptomatisch. Entscheidend für das Outcome war insbesondere die Qualität der Behandlung. Am besten war es bei Patienten mit leitliniengemäßer Basis- und Notfalltherapie: Unter ihnen entwickelten 93% keine Bewegungsstörung (Abb. 2). Bei Abweichungen von der Notfalltherapie

dagegen kam es bei allen zu einer Bewegungsstörung, die meist akut einsetzte und schwer ausgeprägt war. Daher ist die adäquate Notfalltherapie so ungemein wichtig für die Prognose. Wir fanden bei schwer betroffenen Patienten zudem eine signifikant höhere Mortalität. Abweichungen von der Basistherapie resultierten dagegen in einem erhöhten Risiko für die meist milde „Insidious onset“-Dystonie sowie zusätzlich für feinmotorische und koordinative Defizite. Unser Fazit ist, dass der proaktive Effekt vor allem auf der Kombination von NGS und frühzeitiger, adäquater und konsequent durchgeführter Therapie beruht.

**Gab es auch interessante „Nebenergebnisse“?**

**Nikolas Boy:** Wir konnten über das initial auffällige NGS ihrer Kinder auch drei betroffene Mütter identifizieren (maternale GA1). Sie sind meist asymptomatisch oder zeigen unspezifische neurologische Symptome wie Kopfschmerzen. Die Effektivität der Therapie bei diesen Patienten ist noch unklar. Wir fanden außerdem erstmals einen nicht-neurologischen Phänotyp der GA1 in Form einer milden Nierenfunktionsstörung mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate ab dem 6. Lebensjahr, unabhängig von Therapiequalität und biochemischem Subtyp.

**Sie sind für diese Studie ausgezeichnet worden. Was ist das „Besondere“ an ihr?**

**Nikolas Boy:** Das ist sicherlich einmal der lange prospektive Beobachtungszeitraum über fast 20 Jahre sowie auch die multizentrische, deutschlandweite Erhebung mit Erfassung fast aller (> 98%) bekannten Patienten aus dem NGS. Dies gibt es für andere Stoffwechselstörungen und auch viele andere pädiatrische Krankheiten so nicht. Das funktioniert nur mit viel Organisation und Unterstützung der vielen teilnehmenden Zentren und Krankenhäuser. Zudem ist das Besondere, dass wir bei jeder Erhebung etwas „Neues“ dazugelernt haben und die Endpunkte stets weiter differenziert wurden. Das steht auch für künftige Erhebungen zur GA1 an.

**\*Die Publikation:** Boy N et al.: Newborn screening: A disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 2018; 83 (5): 970-979 [Epub 30. April 2018]; doi: 10.1002/ana.25233

**Kontakt:** Dr. med. Nikolas Boy, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 669, 69120 Heidelberg; Tel.: +49 6221 56-36973, Fax: +49 6221 56-6391; E-Mail: nikolas.boy@med.uni-heidelberg.de