

Angeborene Stoffwechselstörungen: eine neue Herausforderung für die Erwachsenenmedizin

Luisa Bonafé^a, Bernard Pelet^b, Olivier Boulat^c, Andrea Superti-Furga^d

Quintessenz

- Angeborene Stoffwechselstörungen (inborn errors of metabolism, IEM) können auch bei Erwachsenen bestehen. Heute sind dies ein Drittel der Patienten. In naher Zukunft und dank besserer medizinischer Behandlungsmöglichkeiten wird es bald mehr erwachsene als pädiatrische Patienten mit angeborenen Stoffwechselstörungen geben.
- Die Diagnostik und Betreuung dieser Patienten ist nur mit Hilfe entsprechend ausgebildeter Fachärzte und Speziallabore möglich, wie sie sich üblicherweise in Universitätskliniken befinden.
- Die angeborenen Stoffwechselstörungen können z.T. mit speziellen biochemischen und molekularen Verfahren behandelt werden, oftmals mit einer langfristig guten Prognose. In den letzten Jahren wurden viele molekular zielgerichtete Therapien entwickelt. Diese stellen jedoch aufgrund ihrer hohen Kosten die Gesundheitssysteme vor erhebliche Probleme.
- Die Einrichtung von speziellen Anlaufstellen für von IEM betroffene Erwachsene ist unabdingbar, um einerseits die Weiterbehandlung der Patienten, die nicht mehr im Kindesalter sind, zu gewährleisten und andererseits die Diagnostik leichterer IEM, die sich erst im Erwachsenenalter manifestieren, zu vereinfachen.

Einleitung

Angeborene Stoffwechselstörungen (inborn errors of metabolism, IEM) sind genetisch bedingte Erkrankungen, die infolge eines Defekts eines am Zellstoffwechsel beteiligten Enzyms oder Proteins entstehen. Sie machen in etwa ein Drittel der genetischen Erkrankungen mit bekannter Ursache aus [1] und können alle Organe betreffen. Es sind über 400 verschiedene Stoffwechselstörungen bekannt, die bei Kindern mit einer globalen Inzidenz von 1:2000 [2] bis 1:4000 [3] auftreten. Die ersten Symptome treten in den meisten Fällen in der Kindheit auf, können sich jedoch auch erst im Jugend- oder Erwachsenenalter [4] manifestieren. Die Prävalenz angeborener Stoffwechselstörungen bei Erwachsenen ist unbekannt, da keine systematische Langzeitbetreuung der Patienten erfolgt und bei atypischen Krankheitsbildern, wie sie bei partiellen Enzymdefekten bestehen, die bei Erwachsenen häufig vorkommen, oftmals nicht die richtige Diagnose gestellt wird [5].

Einige IEM können mit Hilfe folgender spezieller Therapieformen behandelt werden [4, 5]:

- Reduktion des toxischen Stoffwechselprodukts entweder durch eine Spezialdiät (z.B. phenylalaninarme Ernährung bei Phenylketonurie) oder die Gabe eines Medikaments, mit dem das toxische Stoff-

wechselprodukt konjugiert wird (z.B. Natriumbenzoat bei Hyperammonämie und Chelatbildner bei der Wilson-Krankheit).

- Substitution des fehlenden Stoffwechselprodukts (Serin, Tyrosin, Coenzym Q10, Neurotransmitter).
- Hemmung der Synthese des toxischen Stoffwechselprodukts vor dessen Akkumulation (Nitisinon bei Tyrosinämie Typ 1 und Miglustat beim Gaucher-Syndrom).
- Ersatz des defekten Enzyms durch intravenöse Verabreichung des entsprechenden Enzymproteins (bei lysosomalen Speicherkrankheiten), durch Organtransplantation (bei hepatischen Glykogenosen, Harnstoffzyklusdefekten und Leuzinose) oder Stammzell-/Knochenmarktransplantation (bei Mukopolysaccharidosen und Adrenoleukodystrophie).
- Stimulation der Restenzymaktivität oder Stabilisierung des Enzymproteins durch einen Cofaktor oder ein Chaperon (z.B. Tetrahydrobiopterin bei Phenylketonurie).

Angeborene Stoffwechselstörungen (IEM): eine pädiatrische Spezialität?

IEM werden als pädiatrische Spezialität betrachtet, da ein Teil der Erkrankungen entweder in akuter Form bei Neugeborenen oder in Form von Wachstums- bzw. Entwicklungsstörungen bei Kindern auftritt. Infolge des Neugeborenen-Screenings, das vor kurzem (dank neuer Analysemöglichkeiten wie der Tandem-Massenspektrometrie) um viele Tests auf weitere Stoffwechselstörungen erweitert wurde, sind zahlreiche pädiatrische Spezialzentren für angeborene Stoffwechselstörungen entstanden [6]. Alle Erfahrungen der Ärzte, Ernährungswissenschaftler und Speziallabore, welche für die fachkundige Betreuung der IEM-Patienten erforderlich sind, wurden in diesem pädiatrischen Kontext gemacht. Die pädiatrische «Stoffwechselmedizin» wurde mittlerweile als Spezialität anerkannt, und europaweit entstehen akkreditierte Universitätszentren zur Ausbildung entsprechender Fachärzte. Die Ausbildung von Erwachsenenärzten für angeborene Stoffwechselstö-



Luisa Bonafé

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

^a Division de Pédiatrie Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^b Pédiatre praticien, Lausanne

^c Laboratoire de Chimie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^d Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

rungen beginnt mit der Einrichtung von Fachabteilungen für von IEM betroffene Erwachsene.


Warum müssen Erwachsene mit IEM speziell betreut werden?

Die steigende Anzahl erwachsener Patienten mit IEM ist ein relativ neues Phänomen, das aufgrund der therapeutischen Fortschritte entstanden ist, die zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität der betroffenen Kinder sowie zu einer allgemeinen Verbesserung ihrer

In 5–10 Jahren wird es mehr erwachsene als pädiatrische Patienten geben

funktionellen Prognose geführt haben [4]. Durch die vermehrten Möglichkeiten zur Diagnostik von IEM, insbesondere beim Neugeborenen-

Screening, ist die Anzahl der in der präsymptomatischen Phase diagnostizierten Fälle in mehreren Ländern deutlich gestiegen.

In Tabelle 1  sind die häufigsten IEM bei erwachsenen Patienten aufgeführt. Zurzeit ist ca. ein Drittel der von IEM betroffenen Patienten im Erwachsenen- oder Jugendalter, während es in 5–10 Jahren mehr erwachsene als pädiatrische Patienten geben wird.

Die meisten dieser erwachsenen Patienten leiden nicht unter schweren Behinderungen. Sie benötigen jedoch medizinische Betreuung und eine Spezialdiät. Aktuell geht es also darum, diesen zahlreichen Patienten mit oftmals verschiedenen biochemischen Defiziten, neben einer für Erwachsene angemessenen Betreuung, eine an ihre speziellen Bedürfnisse angepasste Behandlung zu ermöglichen [7].

Welche Gesundheitsprobleme treten bei Patienten mit IEM auf?

Es können drei Patientengruppen unterschieden werden:

Patienten, bei denen eine erhöhte Lebensgefahr besteht, wenn sie ihre Diät nicht einhalten

In diese Gruppen gehören z.B. Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen und daraus folgendem Hyperammonämie-Risiko. Sie benötigen eine langfristige, für gewöhnlich ambulante Betreuung zur Überwachung ihrer Spezialdiät sowie ihres Ernährungs- und Stoffwechsellustands (Kontrolle der spezifischen biochemischen Parameter wie Aminosäuren oder organischer Säuren). Es besteht jedoch ein ständiges Risiko für Stoffwechselkrisen (Katabolismus, Azidose, akute Organinsuffizienz), während derer eine stationäre Notfallbehandlung erforderlich wird. Bei Kindern treten solche Stoffwechselkrisen, insbesondere bei interkurrenten Infektionen, häufig auf.

Bei Erwachsenen besteht (ohne eine schnelle und fachkundige Behandlung) ein hohes Koma- und Todesrisiko in folgenden Situationen: post partum, bei erzwungenem und langem Fasten (aufgrund von chirurgischen Eingriffen oder Unfällen) und bei starkem physischem

Stress (durch Infektionen, sonstige Organkrankheiten, Unfälle). Vignette 1 ist ein typisches Beispiel für diese Patientengruppe.

Die ambulante oder stationäre Behandlung der Patienten muss in einem Spezialzentrum erfolgen, wo es neben kompetentem medizinischen Fachpersonal auch ein Speziallabor, in dem die für IEM spezifischen Parameter analysiert werden können, und Diätassistenten gibt, die sich mit den besonderen, bei angeborenen Stoffwechselstörungen erforderlichen Diäten auskennen.

Patienten, die unter Krankheiten mit eher chronischem Verlauf leiden

Zur zweiten Gruppe gehören Patienten, die unter *Krankheiten mit eher chronischem Verlauf* leiden und eine *personalisierte (diätetische oder andere) Behandlung* benötigen, um Komplikationen zu vermeiden oder zu behandeln, bzw. die in bestimmten Lebensabschnitten (Übergangsphasen im Schul- und Berufsleben, Schwangerschaft usw.) medizinisch begleitet werden müssen [7]. Diese Patienten benötigen, wie alle chronisch Kranken, eine multidisziplinäre Betreuung. Den grössten Anteil der Patientengruppe machen an Phenylketonurie leidende Erwachsene aus: Diese haben keine Organschäden oder körperlichen Behinderungen, müssen jedoch eine äusserst strenge, proteinarme Diät einhalten. Dank frühzeitiger Behandlung ist ihr Gesundheitszustand ausgezeichnet, während ihre berufliche und soziale Eingliederung aufgrund von Schwierigkeiten bei der Einhaltung der Diät und den daraus resultierenden neuropsychiatrischen Symptomen (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Depressionen, Aggressivität, Tremor) oftmals problematisch ist. Ausserdem müssen an Phenylketonurie leidende Frauen vor und während einer Schwangerschaft äusserst engmaschig behandelt werden, um schweren Folgen, die aus einer mütterlichen Hyperphenylalaninämie für den Fötus resultieren können, vorzubeugen (Herzfehler, schwerer geistiger Entwicklungsrückstand). Viele der chronisch kranken Patienten dieser Gruppe haben heute, dank neuer Therapieformen (wie z.B. der Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten), eine akzeptable Lebensqualität. Noch vor einigen Jahren hatten diese Patienten eine geringe Lebenserwartung oder starben während der Behandlung an Mehrfacherkrankungen unterschiedlichen Grades. Der natürliche Krankheitsverlauf der Patienten im Erwachsenenalter ist aufgrund fehlender fachkundiger Begleitung und der erst vor kurzem erfolgten, schnellen Entwicklung der neuen Therapieformen bisher kaum bekannt.

Patienten, bei denen die Symptomatik erst im jungen Erwachsenenalter auftritt


Die dritte Patientengruppe besteht aus von IEM betroffenen Personen, bei denen *die Symptomatik erst im jungen Erwachsenenalter auftritt*. Für ihre Betreuung sind Fachärzte nötig, die aufgrund ihrer Ausbildung Stoffwechselstörungen vermuten, eine entsprechende diagnostische Analyse durchführen und interpretieren können sowie eine angemessene Behandlung und Weiterbetreuung gewährleisten. In Tabelle 2  sind die

Tabelle 1. Die häufigsten IEM bei erwachsenen Patienten.

Im Kindesalter diagnostizierte IEM mit signifikanter Überlebensrate im Erwachsenenalter	Geschätzter Anteil* erwachsener Patienten (%)
Phenylketonurie	40
Lysosomale Speicherkrankheiten (Gaucher-Syndrom)	10
Galaktosämie	10
Störungen der Beta-Oxidation von Fettsäuren	5
Glykogenosen	5
Homozystinurie	5
Harnstoffzyklusstörungen	4
Organische Azidurien	4
Leuzinose (MSUD)	2
Mitochondriale Erkrankungen	3
Peroxisomale Erkrankungen	2
Sonstige	10

* Schätzung auf Grundlage von Daten aus einem Workshop über von IEM betroffene Erwachsene (Fulda 2002) sowie von Statistiken aus Lausanne.

IEM-Patientengruppen mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter und die dafür typischsten Beispiel-erkrankungen aufgeführt.

Mit Hilfe der molekularen Diagnostik konnte für beinahe alle Formen von IEM ein breites phänotypisches Spektrum im Zusammenhang mit unterschiedlich schweren Mutationen nachgewiesen werden. Es gibt also immer *Formes frustes* oder Late-onset-Formen, bei denen in der Kindheit keine oder kaum Symptome bestanden haben. Die Prävalenz dieser Formen von IEM ist nicht genau bekannt, da sie wahrscheinlich nur selten diagnostiziert werden. Ein typisches Beispiel für die o.g. Patientengruppe sind Frauen mit einem Mangel an Ornithin-Transcarbamylase, einem Enzym des Harnstoffzyklus, das von einem auf dem X-Chromosom befindlichen Gen kodiert wird (siehe auch Vignette 2). Diese heterozygoten Frauen sind typischerweise viele Jahre lang asymptomatisch und bilden erst aufgrund einer schweren katabolen Krise (z.B. post partum) Symptome (hyperammonämisches Koma) aus. Ein weiteres Beispiel für die Patientengruppe sind Personen mit MCAD-Mangel, der häufigsten Störung der Beta-Oxidation von Fettsäuren. Sie sind ebenfalls oftmals lange Zeit asymptomatisch, bis durch eine gastrointestinale Infektion, langes Fasten (z.B. aufgrund eines chirurgischen Eingriffs) oder eine akute Alkoholvergiftung ein schwerer hypoglykämischer Schock mit Azidose, Hypoketose, Rhabdomyolyse und schweren Herzrhythmusstörungen ausgelöst wird. Infolge dieser bei starkem physischem Stress auftretenden Akutsymptome besteht für die Patienten Lebensgefahr. Bei schneller Diagnosestellung und adäquater medizinischer Versorgung haben sie eine deutlich günstigere Prognose. Die Diagnostik wird durch die Hinterlegung einer Liste mit klinischen Verdachtssymptomen für IEM bei Erwachsenenärzten und die Verfügbarkeit von in diesem Bereich ausgebildeten fachlichen Beratern, die mit einem Speziallabor zusammenarbeiten, erleichtert.

Vignette 1: Frau A., 25 Jahre alt, Glykogenosetyp 1a

Erstes Kind eines blutsverwandten Paares. Diagnostizierung von Glykogenose in den ersten Lebensmonaten nach mehreren hypoglykämischen Schocks und progressiver Hepatomegalie. Nüchterntoleranz von 3 bis 4 Stunden, nachts Ernährung über nasogastrale Sonde, tagsüber häufige Mahlzeiten.

Verzögertes Längenwachstum und verzögerte Gewichtszunahme, normale psychomotorische Entwicklung. Häufige stationäre Aufenthalte zur Glukoseinfusion aufgrund interkurrenter Infektionen (insbesondere gastroenteritischer Natur).

Die jüngere Schwester, die an derselben Erkrankung leidet, verstirbt während einer Gastroenteritis an akuter Leberinsuffizienz durch Budd-Chiari-Syndrom. Schwierige familiäre Trauersituation, Verweigerung von psychologischem Beistand, Konflikt mit den Pflegekräften und dem Spital, schlechte Einhaltung der Diät.

Verlauf: massive Hepatomegalie mit dem Auftreten von Adenomen im Jugendalter. Normale hepatische Synthesfunktion, aber sehr geringe Nüchterntoleranz (4 Std.)

Tabelle 2. IEM-Patientengruppen mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter und die dafür typischsten Beispiel-erkrankungen.

IEM mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter	Beispiel-erkrankungen	Hauptsymptome
Harnstoffzyklusstörungen	OTC-Mangel (Ornithin-Transcarbamylase-Mangel) bei heterozygoten Frauen	Vorübergehende Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Abneigung gegen proteinreiche Kost
Störungen der Beta-Oxidation von Fettsäuren	MCAD-Mangel (Medium-Chain-Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase-Mangel)	Geringe Nüchterntoleranz, Hypoglykämieepisoden, mögliche akute Dekompensation mit Rhabdomyolyse und Herzrhythmusstörungen
Hyperhomocysteinämie	MTHFR-Mangel (Methylen-tetrahydrofolat-Reduktase-Mangel), Vitamin-B ₆ -responsiver CBS-Mangel (Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel)	Venenthrombosen, Schlaganfälle, möglicherweise Epilepsie, marfanoider Habitus
Glykogenosen	Muskuläre und kardiale Glykogenosen	Belastungsintoleranz, Kardiomyopathie, Muskelschwäche
Lysosomale Speicherkrankheiten	Fabry-Krankheit	Niereninsuffizienz, neuropathische Schmerzen, Kardiomyopathie, Schlaganfälle, Angiokeratome usw.
Mitochondriale Erkrankungen	MELAS, Kearns-Sayre-Syndrom	Rekurrente Metabolic Strokes, Ptosis, Muskelschwäche, Demyelinisierung
Peroxisomale Erkrankungen	X-chromosomal vererbte Adrenoleukodystrophie	Psychomotorische Verlangsamung, Pyramidenbahnzeichen, Epilepsie, kortikale Blindheit, möglicherweise Nebenniereninsuffizienz
Sonstige	Akute Porphyrrie, Wilson-Krankheit, Glut1-Mangel usw.	Diverse neurologische und/oder hepatische Symptome, je nach Erkrankung

mit chronischer Laktatazidose. Kohlenhydratunverträglichkeit (chronische Diarrhoe, Abdominalschmerz) im Zusammenhang mit in zu grosser Menge zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels aufgenommener roher Maisstärke oder Maltodextrin (6 mg/kg/min über den Tag verteilt). Chronische hyporegenerative (Azidose), hypochrome (Eisenverwertungsstörung) Anämie, chronische Müdigkeit, Osteopenie. Renale Hyperfiltration mit progredienter Proteinurie.

Lebertransplantation im Alter von 20 Jahren: Operation ohne Folgekomplikationen, Normoglykämie, Absetzung der Diät. Wegfall von Verdauungsbeschwerden, Anämie und chronischer Müdigkeit. Posttransplantatorische und nephrologische Nachsorge.

Im Alter von 24 Jahren hat Frau A. ihr Studium als Apothekerassistentin wieder aufgenommen, hat einen Lebenspartner und wünscht sich Kinder, um eine Familie zu gründen.

Vignette 2:

Frau B., 38 Jahre alt, Harnstoffzyklusstörung

Seit dem Jugendalter anfallsartige Kopfschmerzen mit Gesichtsparästhesien, Übelkeit, Appetitlosigkeit und geistiger Verwirrung, oftmals in der prämenstruellen Phase und über mehrere Tage hinweg.

Erste Schwangerschaft mit harmonischem Verlauf im Alter von 22 Jahren, Geburt eines gesunden Mädchens. Im Alter von 25 Jahren Durchführung neurologischer Untersuchungen während eines «Anfalls»: Feststellung einer verlangsamten Hirntätigkeit im EEG und eines erhöhten Ammoniumwerts.

Überweisung in die Molekulare Pädiatrie des CHUV für weitere Untersuchungen aufgrund des Verdachts auf Stoffwechselerkrankung mit Hyperammonämie. Diagnose: Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTC-Mangel), bekannte heterozygote Mutation im OTC-Gen (X-Chromosom).

Zwei Mal stationäre Behandlung aufgrund von hyperammonämischen Krisen. Während einer besonders heftigen Krise verlor die Patientin während eines Spaziergangs mit ihrer Tochter die Orientierung. Ammonium: 400 $\mu\text{mol/l}$. Psychiatrische Behandlung aufgrund eines pseudo-psychotischen Zustands.

Therapie: proteinarme Diät, Supplementierung essentieller Aminosäuren und zusätzliche Kalorienzufuhr, Natriumbenzoat (Medikament gegen die Hyperammonämie) und Citrullin (für einen funktionierenden Harnstoffzyklus fehlende Aminosäure). Stabilisierung des klinischen Zustands.

Zweite Schwangerschaft im Alter von 30 Jahren: in Bezug auf die mütterliche Mutation hemizygoter männlicher Fötus, Schwangerschaftsabbruch aufgrund ungünstiger Prognose.

Dritte Schwangerschaft im Alter von 35 Jahren: Geburt eines in Bezug auf die mütterliche Mutation heterozygoten, asymptomatischen Mädchens. Antikatabole und antihyperammonämische peri- und postpartale Behandlung ohne Komplikationen.

Akute Appendizitis im Alter von 37 Jahren: chirurgischer Eingriff mit Komplikationen aufgrund einer post-

operativen Infektion (bei unbekannter Krankheit besteht hohes Risiko für hyperammonämisches Koma!). Keine metabolische Dekompensation dank antikataboler Basismedikation.

Im Alter von 38 Jahren ist Frau B. eine aktive Frau und engagierte Mutter, beginnt in Teilzeit zu arbeiten, hat ihre Fahrprüfung bestanden und leidet seit vier Jahren nicht mehr an hyperammonämischen Krisen. Fachkundige Betreuung durch einen Facharzt für Stoffwechselstörungen (Pädiater), eine Ernährungsberaterin und einen Gynäkologen.

Erwartungen der erwachsenen Patienten und ihrer Familien

Die von IEM betroffenen Erwachsenen haben eindeutige Erwartungen [6]:

- Ein medizinisches Team aus auf IEM spezialisierten Erwachsenenärzten und Ernährungsberatern mit einer ganzheitlichen Sicht auf ihre Probleme und Prioritäten statt einer Liste verschiedener Organspezialisten, die sich um Einzelaspekte ihrer Krankheit kümmern.
- Eine transparente Kommunikation mit den Ärzten über die Ergebnisse der klinischen Kontrolluntersuchungen und der Möglichkeit zu regelmässigen telefonischen Beratungsgesprächen zwischen den ambulanten Kontrollterminen.
- Die sofortige Möglichkeit einer stationären Aufnahme, wenn ihr Zustand dies erfordert.
- Bessere Informationen über die langfristige Prognose, nicht nur in Bezug auf ihre Gesundheit, sondern auch bezüglich ihrer Berufsausbildung und Beschäftigung.
- Vernünftige Ratschläge für junge Erwachsene, die gegen ihre Behandlung rebellieren und sie nicht fortsetzen möchten (schlechte Compliance, insbesondere bezüglich der Einhaltung der Spezialdiät).
- Beratung von Jugendlichen in Bezug auf Sexualität, Schwangerschaft und die genetische Vererbung ihrer Erkrankung.
- Die Möglichkeit, andere Patienten und Familien mit den gleichen Erkrankungen (Patientenverbände, Selbsthilfegruppen) im Beisein ihrer Ärzte zu treffen.

Diese Erwartungen erscheinen vernünftig, sind jedoch ohne eine gut koordinierte Anlaufstelle für Erwachsene mit IEM schwierig zu erfüllen. Die Pädiater verfügen über die grösste klinische Erfahrung in diesem Bereich, können Erwachsene jedoch nicht angemessen betreuen: Die pädiatrische Medizin konzentriert sich auf

Die Erwartungen der erwachsenen Patienten sind ohne eine gut koordinierte Anlaufstelle schwierig zu erfüllen

die Familie und abhängige Kinder, während sich die Erwachsenenmedizin auf selbständige, unabhängige Patienten konzentriert. Das

Hauptaugenmerk der pädiatrischen Medizin ist auf das Wachstum gerichtet, während es in der Erwachsenenmedizin auf der Fortpflanzung liegt. Während im Baby- und Kindesalter oftmals eine strenge therapeutische Diät erforderlich ist,

um ein Wachstum und eine psychomotorische Entwicklung zu erreichen, die weitestgehend der Norm entsprechen, müssen bei der Behandlung im Erwachsenenalter soziale, berufliche und zwischenmenschliche Verpflichtungen der IEM-Patienten berücksichtigt werden.

Das Übergangsmodell bei IEM

Bei zahlreichen chronischen Krankheiten wie Mukoviszidose, Diabetes, rheumatischen und onkologischen Erkrankungen ist der Übergang von der pädiatrischen zur Erwachsenenmedizin eindeutig geregelt. Für IEM gibt es hingegen in der Schweiz und Europa bisher kaum Übergangsmodelle. Ziel eines Übergangsmodells muss es sein, eine umfassende, koordinierte und stetige, der Entwicklung des Patienten angemessene medizinische Betreuung zu gewährleisten [6–9]. Dabei gilt es, folgende Hauptpunkte zu beachten:

- Die Einrichtung einer Anlaufstelle für von IEM betroffene Erwachsene mit Ärzten, Ernährungsberatern, Psychologen und Sozialarbeitern. Das Team der Anlaufstelle sollte über die Möglichkeit zur stationären Einweisung der Patienten in Abteilungen der Erwachsenenmedizin verfügen.
- Der direkte Austausch des IEM-Teams für Erwachsene mit dem behandelnden Arzt und potentiell, in die Betreuung eingebundenem Fachpersonal.
- Die Begleitung Jugendlicher und junger Erwachsener, damit sie sich immer aktiver an ihrer medizinischen Behandlung und der Wahl der entsprechenden Therapieform beteiligen und somit auf ihre Unabhängigkeit vorbereiten können.
- Die Entwicklung einer therapeutischen Schulung mit begleitendem Lehrmaterial für Patienten und ihre Familien, aber auch für medizinisches Fachpersonal.

Bei der Einrichtung einer Anlaufstelle für erwachsene IEM-Patienten sollte idealerweise eine starke Verbindung zum pädiatrischen Fachpersonal bestehen bleiben, um die Kommunikation und die Diskussion von Problemen untereinander zu fördern. Sowohl das medizinische Team für Erwachsene als auch das pädiatrische Team benötigen dasselbe Speziallabor und dieselbe Abteilung für klinische Ernährung und sollten daher idealerweise auch am selben Spitalstandort angesiedelt sein. Die Übermittlung der Krankenakte der pädiatrischen Abteilung an die Erwachsenenabteilung muss vor der Überweisung des Patienten erfolgen, damit das medizinische Team für Erwachsene Einsicht in alle (auch verwaltungstechnischen) Aspekte erhält [9].

Medizinökonomische und ethische Aspekte

Eines der Probleme im Zusammenhang mit IEM ist das Vorhandensein spezifischer, äusserst wirksamer, jedoch für das Gesundheitssystem sehr teurer Behandlungen. Die Enzymersatztherapie, die bei verschiedenen lysosomalen Speicherkrankheiten zum Einsatz

kommt, ist ein klassisches Beispiel dafür [10, 11]: Die Behandlung eines Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg kostet hier zwischen 200 000 und 800 000 Schweizer Franken pro Jahr. Die Realität bei der Pflege und Behandlung von Patienten mit IEM ist in der Schweiz noch besorgniserregender als in anderen Ländern mit öffentlichem Gesundheitswesen. Denn in der Schweiz übernimmt die Invalidenversicherung nur bis zu einem Alter von 20 Jahren, wenn die Versicherungsleistungen für Geburtsgebrechen auslaufen, die Kosten für diese Art von Behandlungen. Die Folge davon ist, dass die Krankenversicherungen die Kostenübernahme der neuen Therapien (die oftmals noch nicht in der Spezialitätenliste aufgeführt sind) für Erwachsene mit IEM ablehnen können. Die IEM-Patienten müssen also ihre im Kindesalter begonnene Behandlung eventuell abbrechen und verlieren so die damit verbundenen Vorteile.

Andererseits sollte bei solch kostenintensiven Therapien auch zwingend eine Überwachung durch Fachärzte erfolgen. Dabei ist nicht nur der natürliche Krankheitsverlauf von IEM im Erwachsenenalter kaum bekannt, sondern auch der Langzeitnutzen der neuen Behandlungsformen. Dadurch wird es schwierig, zuverlässig für die potentiellen Vorteile der o.g. Therapien gegenüber den damit verbundenen Risiken, der Anwendung alternativer, weniger leistungsfähiger Therapieformen oder gar einer Nichtbehandlung zu argumentieren.

Des Weiteren besteht ein schwerwiegendes ethisches Problem darin, dass es eine Behandlung gibt, welche die Lebenserwartung der Patienten und ihre funktionelle Prognose höchstwahrscheinlich verbessert, für deren Wirksamkeit jedoch aufgrund fehlender Studien keine Beweise vorliegen. Der erste Schritt zu einer ernsthaften Beschäftigung mit diesem Problem ist eine regelmässige Betreuung erwachsener Patienten mit (behandelbaren oder nicht behandelbaren) IEM, um mittels der aus Beobachtung und Behandlung ge-

wonnenen klinischen Daten den Verlauf ihrer Krankheiten besser zu verstehen. Daher ist es wichtig, dass die Hausärzte von Patienten mit bekannten IEM diese in ein entsprechendes Referenzzentrum überweisen, sich für deren fachkundige Betreuung einsetzen, aber gleichzeitig weiterhin eine zentrale Rolle in ihrer

Pflege und Behandlung einnehmen.

IEM: ein Modellbeispiel für «personalisierte Medizin»

Die Fortschritte in der Genmedizin zeigen uns immer deutlicher, dass therapeutische Entscheidungen auf Grundlage des jeweiligen Genotyps des Patienten getroffen werden sollten. Auf eine Diagnosestellung folgt so keine Standardbehandlung mehr, sondern eine, die an die einzigartigen genetischen Daten des jeweiligen Patienten angepasst ist. Diese Prinzipien hatten bei der Behandlung von Patienten mit IEM schon immer Gültigkeit: Auf Grundlage der Diagnose und der Kenntnis

In der Schweiz übernimmt die Invalidenversicherung nur bis zu einem Alter von 20 Jahren die Kosten für spezifische Therapien

wonnenen klinischen Daten den Verlauf ihrer Krankheiten besser zu verstehen. Daher ist es wichtig, dass die Hausärzte von Patienten mit bekannten IEM diese in ein entsprechendes Referenzzentrum überweisen, sich für deren fachkundige Betreuung einsetzen, aber gleichzeitig weiterhin eine zentrale Rolle in ihrer

Pflege und Behandlung einnehmen.

IEM: ein Modellbeispiel für «personalisierte Medizin»

Die Fortschritte in der Genmedizin zeigen uns immer deutlicher, dass therapeutische Entscheidungen auf Grundlage des jeweiligen Genotyps des Patienten getroffen werden sollten. Auf eine Diagnosestellung folgt so keine Standardbehandlung mehr, sondern eine, die an die einzigartigen genetischen Daten des jeweiligen Patienten angepasst ist. Diese Prinzipien hatten bei der Behandlung von Patienten mit IEM schon immer Gültigkeit: Auf Grundlage der Diagnose und der Kenntnis

Referenzzentren für angeborene Stoffwechselstörungen in der Schweiz:

Kinderspital Zürich
Stoffwechselabteilung
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
Tel. 044 266 73 10

Inselspital Bern
Universitäts-Kinderklinik
Abt. Für Klinische Chemie
3010 Bern
Tel. 031 632 95 69

CHUV
Division de Pédiatrie Moléculaire
Av. P. Decker 2
1011 Lausanne
Tel. 021 314 34 80

Nützliche Links:

- Verbände für Eltern von Kindern mit Phenylketonurie (APEP): www.apep-pcu.ch/
- Beratungsstelle der schweizerischen Interessengemeinschaft Phenylketonurie (CHIP): <http://www.chip-pku.org/>
- Verband für Eltern von Kindern mit Stoffwechselerkrankungen: <http://www.phenylketonurie.org/>
- Schweizerische Arbeitsgruppe für Lysosomale Speicherkrankheiten (SALS): <http://sals.ch/>
- Lysosuisse: <http://www.lysosuisse.ch/>
- Vaincre les Maladies Lysosomales (VML Suisse): <http://www.vml-asso.org/lassociation/en-region-en-europe/antenne-suisse.html>
- Orphanet: <http://www.orpha-net.ch/>
- Proraris Schweiz: <http://www.proraris.ch/>

der Stoffwechselfvorgänge wird ein therapeutisches Basiskonzept erstellt; abschliessend wird die Therapie jedoch anhand des individuellen Ansprechens des Patienten auf die Behandlung (die grösstenteils von den Mutationen und der damit verbundenen Restenzymaktivität abhängt) feinabgestimmt. IEM sind demzufolge ein Modellbeispiel für die «personalisierte» Pflege und Behandlung auf Grundlage des Genotyps und dessen Interaktion mit der individuellen Biochemie des jeweiligen Patienten.

Korrespondenz:

Dr Luisa Bonafé, PD et MER
Division de Pédiatrie Moléculaire
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
Clinique Infantile 02–35
Av. P. Decker 2
CH-1011 Lausanne
luisa.bonafe@chuv.ch

Empfohlene Literatur

- Lee PJ, Lachmann RH. Acute presentation of inherited metabolic disease in adulthood. *Clin Med.* 2008;8(6):621–4.
- Bonafé L, Ballhausen D. Le dépistage sélectif des maladies métaboliques au cabinet du pédiatre. *Paediatrica.* 2005;16(5):11–4.
- Saudubray JM, Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009;70(1):14–24.
- Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Therapy insight: inborn errors of metabolism in adult neurology – a clinical approach focused on treatable diseases. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(5):279–90.
- Enns GM, Packman W. The adolescent with an inborn error of metabolism: medical issues and transition to adulthood. *Clin Med.* 2002;13(2):315–24.

CME www.smf-cme.ch

1. Ein 25 Jahre alter, sonst gesunder Mann kommt in verwirrtem Zustand auf die Notfallstation. Seit 48 Stunden Nausea und Erbrechen, ohne Fieber, sowie zunehmende Müdigkeit. Er scheidet sehr wenig Urin aus, und dieser ist dunkelrot. Im Status findet man eine mässige Dehydratation, eine Hepatomegalie (4 cm unter dem Rippenbogen) und eine psychomotorische Verlangsamung. Laborwerte: Glykämie von 2,3 mmol/l, Ammonium 250 µmol/l, Blutlaktat 5,7 µmol/l, ASAT 320 U/l, ALAT 230 U/l, CK 2340 U/l. Der Urinstreifentest für Ketonkörper ist negativ. Was ist die wahrscheinlichste Diagnose?

- A Harnstoffzyklusstörung.
- B Glykogenose.
- C Defizit der Glukoneogenese.
- D Störung der Beta-Oxidation von Fettsäuren (MCAD-Mangel).
- E Lysosomale Speicherkrankheit.

2. Eine 28-jährige Patientin mit Phenylketonurie wird seit ihrer Kindheit mit einer proteinarmen Diät behandelt. Sie hält aktuell die Diät nicht ein und kennt ihre Phenylalanin-Blutwerte nicht. Sie ist in der 6. Schwangerschaftswoche. Welches ist das Risiko für den Fötus?

- A Hohes Risiko für Trisomie 21 durch die Toxizität des Phenylalanins.
- B Kein Risiko, falls der Fötus nicht Träger der Phenylketonurie ist.
- C Erhöhtes Risiko für Herzmissbildungen und mentale Retardierung, abhängig vom mütterlichen Phenylalanin-Blutspiegel.
- D Erhöhtes Risiko für eine Myelomeningozele.
- E Erhöhtes Risiko für Makrosomie.