

Zwischen Januar 1999 und Juni 2003 wurden insgesamt 524.287 Kinder gescreent. Darunter wurden 408 Kinder mit behandelbaren angeborenen Stoffwechselstörungen oder Endokrinopathien entdeckt. Dies entspricht einer Gesamtinzidenz von 1:1285.

137 Kinder leiden an einer konnatalen Hypothyreose. Bei der Gesamt-Auswertung der Daten dieser Kinder bezüglich Nachsorge zeigten sich jedoch Schwachpunkte: Bei 7% der Kinder wurde eine Therapie nicht früh genug eingeleitet. Dies sollte vor dem derzeit für die Intelligenzentwicklung als kritischer Termin angesehenen 13. Lebensstag [1] erfolgen. Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Endokrinologie [2] hinsichtlich Dosierung werden derzeit noch unzureichend umgesetzt; so lag bei 50% der Kinder die Dosierung unter der empfohlenen Dosis von 15µg Thyroxin/kg KG/ Tag. Der ebenfalls empfohlene Auslassversuch wurde nur bei 43% der über 2 jährigen Kinder zum Ausschluss einer passageren Verlaufsform durchgeführt. Daher sind im folgenden diese Empfehlungen nochmals beschrieben [2]:

Bei dringendem Verdacht auf Hypothyreose auf Grund des Screening:

1. Bei TSH-Werten >40 U/L (µU/ml) unverzügliche Blutentnahme zur Bestimmung von FT₃, FT₄, TSH
2. Sofortiger Therapiebeginn mit 15µg/kg Kg/ Tag oder 50µg/Tag bei Reifgeborenen
3. Ziel: Normalisierung des TSH (<10mU/L) bis zum 21. Lebensstag
4. Hinzuziehung eines pädiatrischen Endokrinologen in den ersten 3 Lebensmonaten
5. Anpassung der Thyroxin-Dosis durch regelmäßige Kontrollen von FT₃, FT₄, TSH in einem in der Schilddrüsendiagnostik erfahrenen Labor (altersentsprechende Normwerte)
6. Kein Absetzen von Thyroxin im 1. Lebensjahr
7. Kontrolle zwecks eines normalen Längen- und Gewichtswachstums
8. Kontrolle zwecks einer normalen Intelligenzentwicklung
9. Konnte die Diagnose einer permanenten Hypothyreose im Neugeborenenalter nicht zweifelsfrei geklärt werden, so soll mit 2 Jahren ein kontrollierter Auslassversuch durchgeführt werden.

Prof. Dr. Helmut Dörr
Universität Erlangen

Prof. Dr. Hans-Peter Schwarz
LMU-München

Prof. Dr. Peter Heidemann
Klinikum Augsburg

39 Kinder mit Phenylketonurie und 62 Kinder mit einer Hyperphenylalaninämie wurden diagnostiziert. Etwa 98% aller Patienten mit Hyperphenylalaninämie weisen einen Defekt der Phenylalanin-Hydroxylase auf. Bei etwa 2% aller Patienten liegt ein Mangel des Kofaktors der Phenylalanin-Hydroxylase, Tetrahydrobiopterin (BH₄), vor.

Viele Jahre lang wurde davon ausgegangen, dass eine Therapie mit BH₄ nur bei Patienten mit Kofaktormangel wirksam sei. Neue Studien zeigen jedoch, dass BH₄ auch bei Patienten mit einem Defekt der Phenylalanin-Hydroxylase, ohne Mangel an BH₄, zu einem Absinken der Phenylalaninkonzentration im Plasma führen kann (3). 80% der Patienten mit milden Phänotypen eines Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels weisen eine sog. „BH₄-Sensitivität“ auf (4). Bei Ihnen kann theoretisch durch eine medikamentöse Kofaktor-Therapie die Restfunktion des Enzyms verbessert werden. Das bedeutet, dass dann bei einer erheblichen Zahl von Patienten eine diätetische Therapie weniger restriktiv durchgeführt, oder ggf. ganz darauf verzichtet werden könnte. Diese Erkenntnisse sind gegenwärtig für das diagnostische Vorgehen bei der Abklärung einer Hyperphenylalaninämie beim Neugeborenen von Bedeutung.

1 Bongers-Schokking et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. J.Pediatr 2001; 136: 292-297

2 Grüters A., Angeborene Hypothyreose als Beilage in Der Kinderarzt, 1999, 30

3 Kure S., Hou D.C., Ohura T., Iwamoto H., Suzuki S., Sugiyama N., Sakamoto O., Fujii K., Matsubara Y., Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr 1999 135, 375-8

Die Klassifikation der Patienten mit Hyperphenylalaninämie ($> 120 \mu\text{mol/l}$) erfolgt nicht mehr, wie früher, in Abhängigkeit der Plasma-Phenylalaninkonzentration, sondern in Abhängigkeit der BH_4 -Sensitivität:

1. BH_4 -nicht sensitive Hyperphenylalaninämie
2. BH_4 -sensitive Hyperphenylalaninämie:
 - a. BH_4 -sensitiver Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel
 - b. Defekte in der Synthese oder Regeneration von BH_4

Bei allen Patienten mit einer im Neugeborenen-Screening identifizierten Hyperphenylalaninämie ($> 120 \mu\text{mol/l}$) sollte daher in Abhängigkeit der vorliegenden Plasma-Phenylalaninkonzentration zur genauen Klassifikation entweder ein einfacher BH_4 -Belastungstest oder ein kombinierter Phenylalanin- BH_4 -Belastungstest durchgeführt werden.

Der bisher übliche Belastungstest mit BH_4 ist für die Differenzierung des BH_4 -sensitiven Phenylalaninhydroxylasemangels von BH_4 -nicht sensitiven Formen nicht geeignet. In der Vergangenheit wurden Patienten mit BH_4 -Sensitivität bei Anwendung dieses Testes häufig übersehen, da der Test nicht für die Detektion dieses Subtyps der Hyperphenylalaninämie ausgelegt ist. In einem Expertenworkshop wurden 2002 (unter Leitung von Prof. Dr. Blau, Zürich, und Dr. Ania Muntau, München) neue Richtlinien für das diagnostische Vorgehen bei Hyperphenylalaninämie erarbeitet. Die neuen standardisierten Testprotokolle sind komplex (4) und es muss daher dringend empfohlen werden, die Diagnostik bei im Neugeborenen-Screening identifizierter Hyperphenylalaninämie in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum durchführen zu lassen. Die Diagnostik sollte unmittelbar nach Erhalt des positiven Screeningbefundes eingeleitet werden und bis zum Ende der zweiten Lebenswoche abgeschlossen sein, um die Vorteile des Frühscreenings zu nutzen. Eine zeitliche Verzögerung durch die Veranlassung einer Kontrolluntersuchung (Zweitscreening) kann auf Grund der hohen diagnostischen Sicherheit vermieden werden. Die Diagnosebestätigung erfolgt im Stoffwechselzentrum.

Wie ist der aktuelle Stand zur Therapie bei nachgewiesener BH_4 -Sensitivität?

Derzeit kann das Präparat Tetrahydrobiopterin nicht verordnet werden, da es in Europa bisher nicht zugelassen ist. Dennoch ist die Kenntnis der BH_4 -Sensitivität für die einzelnen Patienten von hoher Bedeutung, da in naher Zukunft multizentrische Therapiestudien im Rahmen des Zulassungsverfahrens geplant sind. Im Rahmen dieser Studien kann das Medikament den Patienten zur Verfügung gestellt werden. Ist eine Zulassung erfolgt, so wird bei einem Teil der Patienten die diätetische Therapie durch eine Kofaktorthherapie erleichtert oder ersetzt werden können.

Bis dahin werden alle Patienten, bei denen eine Hyperphenylalaninämie durch Defekt der Phenylalaninhydroxylase diagnostiziert wurde, mit einer phenylalaninarmen Diät behandelt. Mit der Therapie sollte möglichst in den ersten zwei, spätestens in den ersten vier Lebenswochen begonnen werden.

Die Betreuung von Patienten mit Hyperphenylalaninämie sollte in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum erfolgen.

PD Dr. med. Ania Carolina Muntau
Universitätskinderklinik LMU München

Für die anhaltend gute Kooperation bedanken wir uns herzlich. Wir hoffen auf eine weiterhin gute und intensive Zusammenarbeit.

Dr. med. U. Nennstiel-Ratzel MPH
Prof. Dr. med. Hans-Beat Hadorn
Screeningzentrum des ÖGD

Prof. Dr. med. A.A. Roscher
Universitätskinderklinik LMU München