

Phenylketonurie

Eine häufige „seltene“ Erkrankung

Einleitung

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung. Aufgrund einer autosomal-rezessiven Mutation im Gen der Phenylalaninhydroxylase (PAH) kann Phenylalanin nicht zu Tyrosin metabolisiert werden, wodurch ein Mangel an Tyrosin und dessen Folgeprodukten entsteht. Zusätzlich akkumulieren toxische Metabolite wie Phenylpyruvat, Phenylacetat oder Phenyllactat. In Abhängigkeit der Restaktivität des Enzyms wird zwischen einer klassischen PKU und einer Hyperphenylalaninämie unterschieden. Unbehandelt führt die PKU bereits in der Kindheit zu einer schweren Hirnschädigung, sodass seit ca. 1968 alle Neugeborenen mittels Guthrie-Test (mittlerweile abgelöst durch eine Tandem-Massenspektroskopie) auf das Vorliegen einer PKU gescreent werden. Bei einer guten Stoffwechseleinstellung durch eine eiweißrestriktive Diät und Substitution phenylalaninfreier Aminosäuremischungen können die Kinder kognitiv und körperlich unbeeinträchtigt heranwachsen. Für Erwachsene ist gemäß der Empfehlung der europäischen Leitlinie eine Phenylalaninkonzentration im Plasma $< 600 \mu\text{mol/l}$ anzustreben. Neben der diätetischen Therapie stehen mittlerweile auch medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung.

Pathophysiologie und Epidemiologie

Die PKU ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch Mutation im PAH-Gen (Chromosom 12q) zu einer Enzymdysfunktion der Phenylalaninhydroxylase und in Abhängigkeit der Restenzymaktivität zur verminderten Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin kommt. Tyrosin selbst dient als Ausgangsstoff für weitere wichtige Metabolite wie L-Tyrosin, Dopamin und andere Katecholamine. Im Falle einer PKU wird daher die „nicht-essenzielle“ Aminosäure Tyrosin zu einer essenziellen Aminosäure, da sie nicht mehr im ausreichenden Maße aus Phenylalanin vom Körper selbst hergestellt werden kann.

Für die Hydroxylierung des Phenylalanins benötigt die PAH einen Kofaktor, das Tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 wird zu Dihydrobiopterin (qBH2) oxidiert und durch die Dihydropterinreduktase wieder zu BH4 reduziert (Abb. 1). Im Falle einer Mutation im Bereich der BH4-Bindungsstelle kann BH4 hochdosiert als synthetisches Sapropterindihydrochlorid therapeutisch zugeführt werden. Patienten mit einer Mutation im Bereich der BH4-Bindungsstelle weisen meistens eine mildere PKU mit

höherer Restenzymaktivität auf. BH4 wird nicht nur von der Phenylalaninhydroxylase, sondern auch von verschiedenen weiteren Hydroxylasen als Kofaktor benötigt. Mutationen im Bereich des BH4-Metabolismus stellen daher eine eigene Krankheitsentität dar und werden zusammenfassend als „atypische PKU“ bezeichnet. Neben den erhöhten Phenylalaninwerten stehen vor allem Bewegungsstörungen durch Dopaminmangel im Vordergrund. Diese können durch Substitution von Sapropterindihydrochlorid, Tryptophan und L-Dopa gut behandelt werden.

In Deutschland liegen zum Großteil compound-heterozygote Mutationen als Ursache der PKU vor, d. h., die Mutationen der Eltern unterscheiden sich voneinander. Homozygote Mutationen sind in Deutschland als Ursache der PKU die Ausnahme. Mittlerweile sind mehr als 900 verschiedene Mutationen im PAH-Gen bekannt, wobei die Mutation R408W in Deutschland die häufigste darstellt. Anhand der nachgewiesenen Mutationen kann unter Verwendung einer Datenbank die Restaktivität sowie der Therapieerfolg durch Sapropterindihydrochlorid abgeschätzt werden.

In Abhängigkeit der Enzymrestfunktion wird zwischen einer klassischen Phenylketonurie (Enzymrestfunktion $< 1\%$) mit spontanen Phenylalaninwerten von $> 1200 \mu\text{mol/l}$ im Plasma, der milderen PKU (Enzymrestfunktion 1-5%; Werte $600-1200 \mu\text{mol/l}$) und der Hyperphenylalaninämie (Enzymrestfunktion $> 5\%$, Werten $< 600 \mu\text{mol/l}$) unterschieden. Die physiologische Konzentration von Phenylalanin beträgt ca. $60-120 \mu\text{mol/l}$. Die Enzymfunktion bestimmt daher, wieviel Eiweiß ein Patient zu sich nehmen kann, um die Zielwerte von $< 600 \mu\text{mol/l}$ Phenylalanin zu erreichen.

Mit einer Inzidenz in Deutschland von ca. 1:8000 bis 1:10000 Neugeborenen pro Jahr stellt die PKU einer der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen dar. Die Heterozygotenfrequenz beträgt 1:50. Die atypische PKU weist eine deutlich geringere Inzidenz als die klassische PKU auf.

Diagnostik und Klinik

Unbehandelt führt die PKU in den ersten Lebensjahren durch Akkumulation toxischer Metabolite wie dem Phenylacetat und Phenyllactat und dem Mangel an Folgestoffen wie L-Tyrosin, Dopamin und Melatonin zu einer schweren psychomotorischen Retardierung mit Neigung zu Epilepsien und einem IQ von < 35 . Durch den Mangel an Melatonin weisen unbehandelte Kinder meistens einen blonden, hellhäutigen Phänotyp mit blauen Augen



Dr. med. Jan Philipp Köhler

auf. Zur Vermeidung dieser schweren Folgeschäden erfolgt seit 1968 im Rahmen des Neugeborenen-screensings 36–72h nach Geburt ein Screening über Trockenblut auf Vorliegen einer PKU. Bei erhöhten Werten ist die weitere Abklärung in einem Stoffwechselzentrum indiziert. Das Neugeborenen-screening umfasst mittlerweile 19 Erkrankungen, wovon 13 zu den angeborenen Stoffwechselerkrankungen zählen. Durch die nahezu vollständige Erfassung aller Neugeborenen in Deutschland, werden, bis auf seltene Einzelfälle, alle in Deutschland geborenen Kinder mit einer PKU rechtzeitig diagnostiziert. Durch Zuwanderung werden jedoch immer wieder spät diagnostizierte und dadurch geistig schwer retardierte Patienten vorstellig.

Durch das flächendeckende Screening und die sehr gute Arbeit der pädiatrischen Stoffwechselkollegen erreichen mittlerweile fast alle Patienten mit einer PKU regelrecht entwickelt und ohne geistige und körperliche Einschränkungen das Erwachsenenalter.

Die von der europäischen Leitlinie empfohlenen Phenylalaninzielwerte in der Kindheit variieren in Abhängigkeit des Alters und betragen für Neugeborene bis zum Alter von 12 Jahren 120–360 $\mu\text{mol/l}$ und für Kinder älter als 12 Jahre bis zum Erwachsenenalter 120–600 $\mu\text{mol/l}$. Bis vor einigen Jahren wurde die Meinung vertreten, dass bei Erwachsenen keine Therapienotwendigkeit bestehe, da das Gehirn als „ausgereift“ betrachtet wurde und die toxischen Metabolite keinen Einfluss mehr hätten. Dies ist mittlerweile widerlegt.

Erwachsene PKU-Patienten mit erhöhten Phenylalaninwerten leiden unter anderem unter einer Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, was von den Betroffenen häufig als eine Art „Brain-Fog“ beschrieben wird. Durch objektive Testverfahren ist dies als Störung der Konzentrationsfähigkeit nachweisbar. Auch leiden die Patienten unter vermehrter Vergesslichkeit und haben Probleme ihren Alltag zu strukturieren. Ferner wird oftmals eine erhöhte Tagesmüdigkeit häufig ausgelöst durch einen Anstieg der Phenylalaninkonzentration in den Morgenstunden im Rahmen der nächtlichen Katabolie und konsekutiv vermehrter Verbrennung körpereigener Eiweiße beklagt. Schnelle Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit oder depressive Verstimmungen gehören ebenfalls zu den typischen Symptomen von erhöhten Phenylalaninwerten. Einzelne Patienten beschreiben auch eine verschlechterte Feinmotorik und einen diskreten Tremor, der mit den erhöhten Phenylalaninwerten einhergehen kann. In sehr seltenen Einzelfällen kann es sogar zu relevanten fokal-neurologischen Ausfällen kommen, die sich aber unter einer besseren Stoffwechseleinstellung regredient darstellen.

Bildmorphologisch lassen sich die beschriebenen Symptome als periventrikuläre Leukencephalopathie im MRT darstellen (Abb. 2). Diese treten bei dauerhaft erhöhten Phenylalaninwerten > 600 $\mu\text{mol/l}$ auf und können sich auch im Falle einer suffizienten Stoffwechseleinstellung wieder zurück-

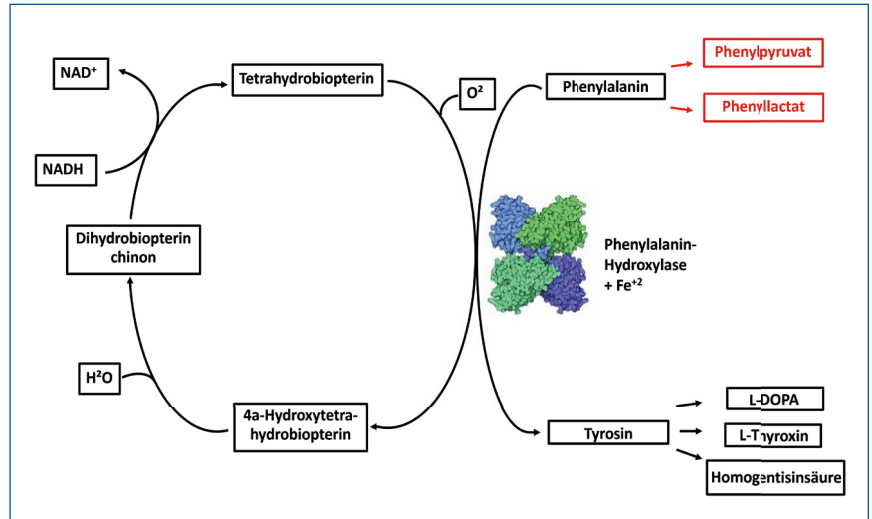


Abbildung 1:
Stoffwechselwege von
Phenylalanin und
Tetrahydrobiopterin

bilden. Daher ist die klare Empfehlung der europäischen Leitlinie, dass alle Patienten mit einer PKU und Phenylalaninwerten > 600 $\mu\text{mol/l}$ eine lebenslange Therapie erhalten und die Phenylalaninwerte < 600 $\mu\text{mol/l}$ für alle Patienten angestrebt werden sollen.

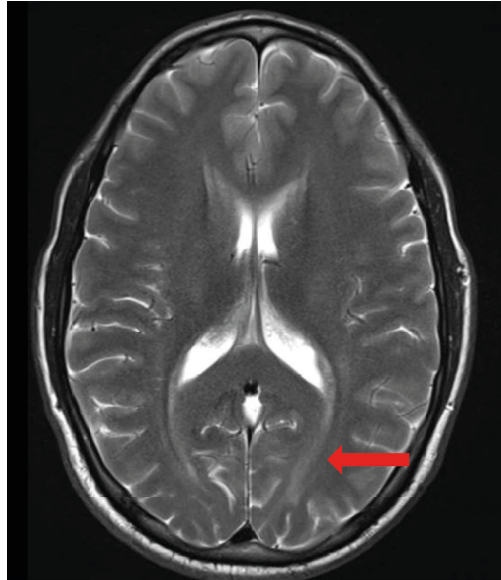
Dadurch, dass sich die Symptome meist schleichend entwickeln und sich nur langsam auf das Verhalten der Betroffenen auswirken und es zu einem Gewöhnungseffekt durch seit Jahren anhaltende Beschwerden/Verhaltensweisen kommt, werden diese nicht als pathologisch wahrgenommen. Erst wenn die Phenylalaninwerte im Falle einer Schwangerschaft oder durch eine suffiziente medikamentöse Therapie gesenkt werden, bemerken die Patienten die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Stimmung und schlussendlich auch der Lebensqualität.

Der einzige mit einer PKU assoziierte relevante Notfall ist der Eintritt einer Schwangerschaft einer PKU-Patientin mit schlechter Stoffwechseleinstellung. Im Falle einer maternalen PKU kann es bei Phenylalaninwerten > 360 $\mu\text{mol/l}$ zu kindlichen Fehlbildungen (v.a. Herz und Gehirn) kommen. Daher sind bereits vor Konzeption eine engmaschige Betreuung und eine Reduktion der Phenylalaninpiegel auf <360 $\mu\text{mol/l}$ durch diätetische oder medikamentöse Therapie essenziell. Im Idealfall werden die Zielwerte bereits 3 Monate vor Konzeption erreicht, sodass die Patientin ausreichend Zeit hat, die meist strenge eiweißreduzierte Diät zu üben und während der gesamten Schwangerschaft beizubehalten.

Therapieoptionen

Die Therapie der PKU erfolgt in einem interdisziplinären Team aus Diätassistenten, Ambulanzpflegepersonal und Ärzten. Der erwachsene Patient sollte sich regelhaft einmal jährlich zur Verlaufskontrolle in der Ambulanz vorstellen. Eine Bestimmung der Phenylalaninwerte durch Einsenden einer Trockenblutkarte wird mindestens einmal pro Quartal empfohlen. Die Vorstellungen und laborchemischen Verlaufskontrollen bei Kindern variie-

Abbildung 2: axiales kraniales MRI eines Patienten mit PKU. Beidseits imponieren in der T2-Wichtung periventrikulär, insbesondere im Bereich der Hinterhörner (mit Pfeil markiert) eine Hyperintensität und Diffusionsstörung als Zeichen der Entzündung.



ren stark in Abhängigkeit des Alters. Diesbezüglich wird auf die europäische Leitlinie verwiesen.

Primäres Ziel der Therapie ist eine möglichst gute Stoffwechseleinstellung bei gleichzeitig bestmöglicher Lebensqualität der Patienten. Zum Erreichen der Zielwerte stehen aktuell als therapeutische Optionen die eiweißreduzierte Diät, die medikamentöse Therapie mit Pegvaliase als subkutane Injektion und die bereits erwähnte medikamentöse Therapie mit Sapropterindihydrochlorid bei vorhandener BH4-Responsivität zur Verfügung. Trotz der deutlichen Empfehlung in der europäischen Leitlinie von Phenylalaninzielwerten $< 600 \mu\text{mol/l}$, sollte bei der Wahl und Umsetzung der therapeutischen Mittel immer der Patient und seine individuelle Lebenssituation im Vordergrund stehen.

Die erste Maßnahme nach Diagnose im Neugeborenenalter stellt die diätetische Therapie mit Reduktion des natürlichen Eiweiß in der Nahrung und entsprechender Substitution einer phenylalanin-freien Aminosäuremischung dar. Die meisten PKU-Patienten führen die diätetische Therapie lebenslang fort. In Abhängigkeit der vorhandenen Enzymrestfunktion wird die Zufuhr an natürlichem Eiweiß so weit reduziert, bis die gewünschten Phenylalaninzielwerte erreicht werden. Bei der klassischen PKU kann dies für einen Erwachsenen eine Eiweißaufnahme von 10–20g pro Tag, entsprechend für einen 80 kg schweren Patienten ca. 0,125 – 0,25 kg Eiweiß pro kg Körpergewicht (KG) bedeuten. Im Vergleich hierzu beträgt die empfohlene tägliche Eiweißaufnahme für einen gesunden Erwachsene 0,7–1g pro kg KG (bzw. 56 – 80g). Um einen relevanten Eiweißmangel zu vermeiden, ist daher die Substitution mit einer synthetischen bzw. aus Molkeprotein gewonnenen Aminosäuremischung notwendig. Die Therapie erfolgt in enger Absprache und Anleitung durch spezialisierte Diätassistenten. Die Compliance der diätetischen Therapie, insbesondere im Erwachsenenalter mit freier Nahrungsmittelwahl und fehlender elterlicher Kontrolle, ist auf Grund von sozialen Einschränkungen und starken Implikationen auf das alltägliche Le-

ben oft schlecht. Außerdem sind die Produkte zur Eiweißsubstitution geschmacklich wenig ansprechend und werden trotz Zusatz von Süßungsmitteln und Aromen von den meisten Patienten nur leidlich toleriert.

Einen Meilenstein in der PKU-Therapie stellte 2008 die Zulassung von Sapropterindihydrochlorid in Europa dar. Als synthetisch hergestellte Version von natürlichem BH4 kann Sapropterindihydrochlorid, wie oben beschrieben, im Falle einer nachgewiesenen Responsivität gegenüber BH4 in einer täglichen Dosierung von 10–20mg/kgKG verordnet werden. Durch die gesteigerte Konzentration von BH4 steigt die Aktivität der PAH und die Phenylalaninkonzentration fällt durch Metabolisierung zu Tyrosin. Die eiweißreduzierte Diät kann nach Ausmaß dieses Abfalls entsprechend liberalisiert werden. Meistens sind die Patienten dennoch auf eine moderat eiweißarme Diät zum Erreichen der Zielwerte angewiesen. Nur in Einzelfällen kann auf eine Diät vollständig verzichtet werden. Das Sapropterindihydrochlorid kann entweder als Trinktablette oder als Pulver zur Herstellung einer Lösung verordnet werden, wobei insbesondere das Pulver den Vorteil hat, dass es sich schneller als die Trinktablette im Wasser auflöst und durch beigeseetzte Süßstoffe einen angenehmen Geschmack hat. Als Nebenwirkungen unter der Therapie mit Sapropterindihydrochlorid treten Kopfschmerzen (10%), seltener Übelkeit oder Durchfälle (1%) auf. Sapropterindihydrochlorid kann als einziges Medikament zur Behandlung der PKU in der Schwangerschaft bei Nachweis einer Responsivität eingesetzt werden.

Seit 2019 ist eine Enzyersatztherapie mit Pegvaliase in der EU zugelassen. Die Applikation erfolgt per subkutaner Injektion und wirkt durch Spaltung von Phenylalanin in Ammoniak und Zimtsäure, welche über den Urin ausgeschieden werden können. Durch die Therapie wird die Phenylalaninkonzentration deutlich gesenkt. Da das bakteriell gewonnene Enzym hoch allergen ist, erfolgt zur Minderung der Immunresponse und Erhöhung der Plasmahalbwertszeit eine PEGylierung. Das allergene Potential von Pegvaliase ist jedoch weiterhin hoch, sodass zur Reduktion der Nebenwirkungen eine langsame Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des wirksamen Bereiches notwendig ist. Typische Nebenwirkungen in der Eindosierungsphase sind allergische Reaktionen im Bereich der Einstichstelle mit starkem Juckreiz oder Gelenkschmerzen. Die Patienten werden auf die Einnahme von Antihistaminika hingewiesen sowie in der Anwendung eines Adrenalin-Autoinjektors, der immer mitgeführt werden muss, geschult. Außerdem muss die Überwachung eine Stunde nach der Applikation von Pegvaliase durch eine geschulte weitere Person sichergestellt werden. Auf Grund des vorhandenen Nebenwirkungsprofils, der aufwendigeren Eindosierungsphase und der fehlenden Zulassung in der Schwangerschaft ist Pegvaliase nicht die primäre Therapieoption für alle Patienten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Jan Philipp Köhler
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de
Weitere Informationen:
www.DIPHARMA-Arzneimittel.de