

Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel: Richtlinie zu Diagnose und Management

Jerry Vockley, Dr. med., PhD^{1,2}, Hans C. Andersson, Dr. med.³, Kevin M. Antshel, PhD⁴, Nancy E. Braverman, Dr. med.⁵, Barbara K. Burton, Dr. med.⁶, Dianne M. Frazier, PhD, MPH⁷, John Mitchell, Dr. med.⁵, Wendy E. Smith, Dr. med.⁸, Barry H. Thompson, Dr. med.⁹ und Susan A. Berry, Dr. med.¹⁰;
für das American College of Medical Genetics and Genomics Therapeutic Committee

Haftungsausschluss: Diese Richtlinie wurde primär als Ressource für die Fortbildung von Ärzten entwickelt, damit diese qualitativ hochwertige medizinische Leistungen erbringen können. Die Einhaltung dieser Richtlinie ist völlig freiwillig und nicht notwendigerweise eine Gewähr für erfolgreiche medizinische Ergebnisse. Diese Richtlinie ist nicht als vollständig in Bezug auf die ordnungsgemäßen Verfahren und Tests zu verstehen und sie schließt auch andere Verfahren und Tests nicht aus, die in angemessener Weise darauf ausgerichtet sind, die gleichen Ergebnisse zu erhalten. Bei der Bestimmung der Angemessenheit eines spezifischen Verfahrens oder Tests muss der Arzt sein eigenes professionelles Urteilsvermögen auf die spezifischen klinischen Umstände, die ein individueller Patient oder eine bestimmte Probe präsentieren, ausrichten. Ärzte werden angehalten, die Gründe für die Anwendung eines bestimmten Verfahrens oder Tests zu dokumentieren, gleichgültig, ob dies in Übereinstimmung mit dieser Richtlinie geschieht oder nicht. Ärzten wird außerdem angeraten, das Datum zur Kenntnis zu nehmen, an dem diese Richtlinie verabschiedet wurde, und andere medizinische und wissenschaftliche Informationen zu berücksichtigen, die nach diesem Datum verfügbar geworden sind. Es wäre außerdem umsichtig, zu berücksichtigen, ob Interessen an geistigem Eigentum die Leistung bestimmter Tests und anderer Verfahren beschränken können.

Der Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel, traditionell bekannt als Phenylketonurie, führt zu einer Ansammlung von Phenylalanin im Blut der betroffenen Personen, und war die erste angeborene Stoffwechselstörung, die mithilfe einer Reihenuntersuchung der Bevölkerung identifiziert wurde. Eine frühzeitige Identifizierung und Behandlung verhindert die dramatischsten klinischen Spätfolgen der Störung, doch sind bei Personen, die seit der Geburt behandelt worden sind, neue neurologische Entwicklungsstörungen und psychologische Probleme aufgetreten. Die zusätzliche, unvorhergesehene Aufdeckung einer toxischen Wirkung des erhöhten maternalen Phenylalanin-Werts auf die Entwicklung des Fötus hat, dazu geführt, dass von Experten allgemein eine lebenslange Behandlung gefordert wird. Zwei um mehr als 10 Jahre auseinanderliegende große, von den National Institutes of Health geförderte Konferenzen beschäftigten sich mit dem aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet des Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels, es gibt jedoch keine allgemein akzeptierten Therapieempfehlungen. Das Ziel dieser Richtlinie ist es, den Stellenwert der medizinischen Literatur in Bezug auf die Behandlung des Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels zu überprüfen und Empfehlungen zur Diagnose und Therapie dieser Störung zu entwickeln. Anhand der Evidenz aus der ursprünglichen Konsensus-Konferenz des National Institutes of Health und einer kürzlichen Aktualisierung durch die Agency for Healthcare Research and Quality wurden wichtige Fragen zur Diagnose und Behandlung von Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel durch eine vom American College of Medical Genetics and Genomics eingerichtete Arbeitsgruppe bearbeitet. Die Gruppe kam im Verlaufe eines Jahres per Telefonkonferenz und persönlich zusammen, um diese Berichte zu überprüfen, Empfehlungen zu entwickeln und zu identifizieren, wo

unsere Kenntnisse über diese Störung vor allem lückenhaft sind. Die Behandlung eines Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels ist in jedem Fall eine lebenslange Aufgabe, und das Ziel besteht darin, den Blut-Phenylalanin-Spiegel im Bereich von 120–360 µmol/l zu halten. Die Behandlung war überwiegend über eine veränderte Ernährung. Die Anwendung von protein- und Phenylalanin-armen medizinischen Nahrungsmitteln bleibt für die unmittelbare Zukunft wahrscheinlich ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Die Pharmakotherapie des Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels befindet sich noch in einer frühen Phase. Eine Medikation wurde bereits zugelassen (Sapropterin, ein Derivat des natürlichen Kofaktors der Phenylalanin-Hydroxylase) und weitere befinden sich in der Entwicklung. Auf lange Sicht wird man die Behandlung eines Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels mit mehreren Medikationen und alternativen medizinischen Nahrungsmitteln individuell abstimmen und eine maßgeschneiderte Therapie zur Verfügung stellen können. Das primäre Ziel der Therapie sollte es sein, den Blut-Phenylalanin-Spiegel zu senken, und alle Interventionen, einschließlich Medikationen oder Kombinationstherapien, die dieses Ziel bei einem Patienten ohne andere negative Folgen erreichen, sind als geeignete Therapie zu betrachten. Unser Verständnis der optimalen Therapien des Phenylalanin-Hydroxylase-Mangels und deren Wirkung auf andere Parameter als Phenylalanin sowie der langfristigen Folgen selbst gut behandelter Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen bedarf noch umfangreicher Untersuchungen.

Genet Med, Advance Online Publication 2. Januar 2014

Stichwörter: Maternale PKU; Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel; Phenylketonurie; Sapropterin; Therapie

Phenylalanin-Hydroxylase-Mangel (PAH), aufgrund der typischen Ansammlung von Phenylketonen im Harn der betroffenen Personen traditionell bekannt als Phenylketonurie (PKU), hat einen wichtigen Platz in der Geschichte als die erste angeborene Stoffwechselstörung, die mithilfe eines populationsbasierten Screenings identifiziert wurde. Dies war der Beginn eines neuen Zeitalters bezüglich der Diagnose

und Behandlung genetischer Störungen. Die PKU wurde zuerst 1934 vom norwegischen Arzt Asbjörn Fölling beschrieben, doch erst Mitte der 1950er Jahre wurde ein Patient mit PAH-Mangel mit einer Diät mit einer Phenylalanin(PHE)-armen Diät behandelt. Obwohl dieser erste Patient bereits irreversible Entwicklungsstörungen hatte, wurde eine klinische Besserung beobachtet und die PHE-Werte im Blut sanken. Etwa zu

J.V. und S.A.B. haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

¹Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ²Department of Human Genetics, University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; ³Hayward Genetics Center, Tulane University Medical School, New Orleans, Louisiana, USA; ⁴Department of Psychology, Syracuse University, Syracuse, New York, USA; ⁵Department of Human Genetics and Pediatrics, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada; ⁶Department of Pediatrics, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois, USA; ⁷Department of Pediatrics, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA; ⁸Department of Pediatrics, Maine Medical Center, Portland, Maine, USA; ⁹The American College of Medical Genetics and Genomics, Bethesda, Maryland, USA; ¹⁰Department of Pediatrics, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA. Ansprechpartner: Jerry Vockley (gerard.vockley@chp.edu)

Eingereicht am 29. August 2013; angenommen am 29. August 2013; Advance Online Publication am 2. Januar 2014. DOI:10.1038/gim.2013.157

dieser Zeit wurde der zugrundeliegende biochemische Defekt, die erniedrigte Aktivität von PAH in der Leber, identifiziert. Der Begriff PAH-Mangel beschreibt genau genommen das gesamte Spektrum von klinischen Phänotypen, von der PKU bis zur Hyperphenylalaninämie und wird in dieser gesamten Richtlinie als solcher verwendet. Tetrahydrobiopterin (BH₄) ist ein erforderlicher Kofaktor für die PAH-Aktivität, und seltene genetische Defekte im Signalweg der Synthese oder des Recyclings von BH₄ können zu einem sekundären PAH-Mangel und erhöhten PHE-Werten im Blut führen. Die Behandlung dieser Defekte, die mit anderen Symptomen als PAH-Mangel einhergehen und größtenteils einer anderen Therapie bedürfen, wird in dieser Richtlinie nicht näher erläutert.

PAH-Mangel kann in unterschiedlichen Schweregraden auftreten, und im Hinblick auf die klinische Behandlung wurden mehrere unterschiedliche Klassifizierungsschemata vorgeschlagen. Die schwerwiegendsten Fälle sind Personen mit vollständigem Enzymmangel, deren unbehandelte Blut-PHE-Werte typischerweise bei > 1.200 µmol/l liegen (mittlerer Normalwert: 60 µmol/l); dieser Phänotyp wird durchweg als „klassische PKU“ bezeichnet. Es sei erwähnt, dass frühzeitig diagnostizierte und behandelte Kleinkinder einen PHE-Spitzenwert von < 1.200 µmol/l haben können und dennoch einen vollständigen PAH-Mangel haben. Im Jahr 2000 wurden in der Erklärung der Konferenz zur Entwicklung eines Konsensus (Consensus Conference Statement) der National Institutes of Health (NIH) alle Patienten mit unbehandelten PHE-Werten im Blut, die höher als normal waren, jedoch 1.200 µmol/l nicht überstiegen, als Patienten mit Hyperphenylalaninämie eingestuft.¹ Diese Richtlinie empfiehlt eine einheitliche Nomenklatur und verweist daher auf das Spektrum des PAH-Mangels und stützt sich dabei nicht spezifisch auf den PHE-Wert im Blut. Wir sind uns jedoch bewusst, dass in vielen Situationen die schwerwiegendste Form wahrscheinlich immer noch als „klassische PKU“ bezeichnet wird.

Ein Neugeborenen-Screening (Newborn-Screening/NBS) auf PAH-Mangel wurde Mitte bis Ende der 1960er Jahre in Nordamerika und im Vereinigten Königreich sowie bis Anfang der 1970er Jahre überall in der entwickelten Welt durchgeführt. Seit Beginn des NBS werden fast alle Fälle von PAH-Mangel nach Erhalt eines positiven Neugeborenen-Screening-Tests diagnostiziert, was neben den fraglos vorhandenen Vorteilen für die betroffenen Personen auch erhebliche Einsparungen für die Gesellschaft zur Folge hatte.^{2,3} Eine Ernährungstherapie mit einer diätetischen PHE-Beschränkung und Nahrungsergänzung mit PHE-armen oder -freien Aminosäure-Mischungen (medizinische Nahrungsmittel, „Formulierungen“) ist eine wirksame Methode zur Verhinderung einer mit unbehandeltem klassischen PAH-Mangel assoziierten schweren geistigen Behinderung. Im Zeitverlauf können selbst bei einer Behandlung subtile intellektuelle und neuropsychiatrische Probleme auftreten. Bereits in den ersten Wochen ihres Lebens behandelte Patienten mit anfänglich guter Stoffwechselkontrolle, die diese Kontrolle jedoch in der späteren Kindheit oder im Erwachsenenalter verlieren, können zudem reversible und irreversible neuropsychiatrische Konsequenzen erleiden. Selbst Erwachsene mit schweren kognitiven Behinderungen/Lernschwierigkeiten, deren PAH Mangel spät diagnostiziert wird, zeigen Verbesserungen von schwierigen Verhaltensstörungen, wenn die Blut-PHE-Werte gesenkt werden.⁴ Bei Frauen mit PAH-Mangel stellt eine Schwangerschaft ein besonderes Problem dar. Da hohe PHE-Werte für das Gehirn des sich entwickelnden Fötus toxisch wirken, führt dies zusammen mit anderen teratogenen Effekten, zum sogenannten maternalen PKU(MPKU)-Syndrom.

PAH-Mangel ist eine autosomal-rezessive Störung. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 12q23.1. Es wurden mehr

als 500 verschiedene Mutationen des PAH-Gens beschrieben.⁵ Die meisten davon sind Punktmutationen, es wurden jedoch auch Deletionen, Duplikationen und Insertionen beobachtet. Die meisten Missense-Mutationen führen zu einer abnormen Faltung des PAH-Proteins, einem erhöhten Proteinumsatz und/oder verringerten Aktivität. Obwohl Genotyp-Phänotyp-Korrelationen mangelhaft sind, ist der Genotyp eindeutig der beste, klinisch verfügbare Prädiktor des Schweregrads eines PAH-Mangels; Geschwister haben tendenziell ähnliche Grade des Enzymmangels und der diätetischen PHE-Toleranz. Bei Compound-Heterozygoten bestimmt die weniger schwere Mutation tendenziell den klinischen Schweregrad der Erkrankung.⁶ PAH-Mangel tritt bei Kaukasiern, bei denen die Gesamtinzidenz 1 von 10.000 Lebendgeburten beträgt, häufig auf,⁷ insbesondere in Irland und in der Türkei auf, wo die Inzidenz 1 zu 4.500 bzw. 1 zu 2.600 beträgt.

METHODEN UND PROZESS

Die Auswertung der Evidenz für diese Richtlinie basierte auf zwei unabhängigen, zuvor beschriebenen Überprüfungsprozessen. Der erste war eine 2000 abgehaltene Konsensus-Konferenz der National Institutes of Health (NIH).¹ Die zweite Auswertung wurde von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) als Vorläufer einer aktuelleren NIH-Konferenz (März 2012) durchgeführt.⁸ Zusätzliche Einzelheiten entnehmen Sie bitte den **Ergänzenden Materialien**, die online zur Verfügung stehen. Wichtige, von der AHRQ angesprochene Fragen werden den Fragen der NIH-Auswertung in der **Ergänzenden Tabelle 1** online gegenübergestellt. Zum Abschluss der Literatursuche wurden in MEDLINE zwischen der Zeit der letzten AHRQ-Überprüfung und dem Datum des Treffens der Arbeitsgruppe (September 2012) veröffentlichte Artikel auf Referenzen zu PKU oder Phenylketonurie durchsucht. 80 zusätzliche Referenzen wurden gefunden und persönlich von der Arbeitsgruppe ausgewertet. Die Arbeitsgruppe tagte per Telefonkonferenz (wöchentlich), um den Entwurf der Richtlinie vorzubereiten, die Evidenzgrade zu besprechen und erste Empfehlungen abzugeben. Um die endgültige Richtlinie zusammenzustellen, trafen sich die Mitglieder der Arbeitsgruppe vor Ort zur Auswertung der beiden vorherigen Dokumente der Evidenzüberprüfung und der neueren Literatur, die nach der AHRQ-Überprüfung in Form von Abstracts zusammengefasst wurde. Zur Formulierung von Empfehlungen wurde jede Komponente der Richtlinie einzeln diskutiert, und es folgte auf der Grundlage einer Zustimmung von 75 % der Arbeitsgruppe eine Konsensempfehlung im Hinblick auf diese Richtlinien.

Evidenzgrad und Empfehlungen wurden gemäß Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>), einem evidenzbasierten Protokoll zur Auswertung der medizinischen Literatur zur klinischen Therapie und gemäß klinischen Studien und Empfehlungen zur Einstufung der Behandlung auf der Grundlage dieser Literatur zugewiesen. Mit Ausnahme der Verwendung von Sapropterin (wo der Evidenzgrad 1 beträgt und ein Empfehlungs-SIGN-Grad von A zugewiesen werden konnte), entspricht die verfügbare Evidenz hauptsächlich Grad 3 oder 4 und alle Empfehlungen entsprechen dem Grad C oder D. Aufgrund des eingeschränkten Nutzens solch eines verzerrten Einstufungssystems für unsere Zwecke werden diese Einstufungen im restlichen Teil dieses Dokuments nicht weiter hervorgehoben.⁹

NBS UND DIAGNOSETESTS

Neugeborenen-Screening

Mit der Entwicklung des bakteriellen Inhibitionsassays für PHE mithilfe von auf Filterpapierkarten für Probenbeschaffung und -transport erfassten Blutproben wurde es möglich, Programme

zum NBS auf PAH-Mangel zu etablieren.¹⁰ Das Screening erfolgt nun per Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS).¹¹ Erhöhte PHE-Konzentrationen in den Blutflecken können bereits 24 Stunden nach der Geburt quantifiziert werden, und TYR(Tyrosin)-Konzentrationen können zur Berechnung eines PHE-TYR-Verhältnisses verwendet werden. Die Unterscheidung zwischen PAH-Mangel und generalisierter Aminoazidämie (erhöhte Aminosäuren im Blut) erfolgte mit der Erkennung und Quantifizierung zusätzlicher Aminosäuren im Screening-Panel. Als Teil eines NBS auf unterschiedliche angeborene Stoffwechselstörungen zeigte ein MS/MS-NBS auf PAH-Mangel einen Kostenvorteil.¹²

Obwohl das MS/MS-basierte NBS für die Bestimmung der PHE-Konzentration im Blut viel genauer ist als andere Screening-Methoden, ist die Beobachtung eines erhöhten PHE-Werts nicht spezifisch und belegt das Vorhandensein eines PAH-Mangels nicht mit Sicherheit an. Die meisten NBS-Labore bestimmen ihre eigenen Grenzwerte, oberhalb dessen ein Test als positiv gilt und einer weiteren Auswertung bedarf. Eine internationale Datenbank, bestehend aus den Daten von 133 Labors, geben einen mittleren Grenzwert für PHE von 130 µmol/l (mit einem Bereich von 65–234 µmol/l) und ein PHE-TYR-Verhältnis von > 3 als abnormal aus.¹³ Erhöhte Werte sollten eine weitere Auswertung initiieren und die Bestimmung sollte Tests zur Identifizierung von Defekten bei der Synthese oder Regeneration von BH₄ beinhalten. Weiterführende Hinweise zur weiteren Tests bei abnormem NBS auf PHE sind in den ACMG-ACT-Blättern für Neugeborene zusammen mit bestätigenden Testalgorithmen enthalten (www.acmg.net).

Diagnostische Tests

Die Analyse von Aminosäuren im Plasma ist die Standardmethode zur Bestätigung eines erhöhten PHE-Werts bei Neugeborenen mit positivem NBS. Proben werden typischerweise vor Beginn einer diätetischen PHE-Beschränkung entnommen. Mit der Analyse sollten PHE, das PHE-TYR-Verhältnis und das gesamte Aminosäureprofil quantifiziert werden. Da es einige Tage dauern kann, bis die Ergebnisse des NBS bekannt sind, haben Neugeborene mit PAH-Mangel bei Bestätigungstests typischerweise PHE-Konzentrationen im Plasma, die höher sind als bei der ursprünglichen Probe und höher als der obere Grenzwert des Normalbereichs für Neugeborenen-Plasma, ohne Anzeichen einer generalisierten Aminoazidämie.¹⁴

Tests auf Kofaktor-Mangel

Störungen der Synthese oder Regeneration von BH₄ sollten bei allen Neugeborenen mit einem erhöhten PHE-Wert beim NBS untersucht werden.¹⁵ Pterine müssen im Harn oder im Blut gemessen werden.¹⁶ Da hierdurch nicht alle Störungen des Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsels erkannt werden, sollte die Erythrozyten-Dihydropterin-Reduktase in Blutropfen von Vollblut auf Filterpapier gemessen werden. Ein quantitatives Assay für Neopterin und Biopterin im Harn kann die mit den Proben auf Filterpapier erhaltenen Ergebnisse bestätigen.¹⁵ Referenzwerte stehen für verschiedene Altersgruppen zur Verfügung.¹⁷ Bei abnormen Pterinwerten und -verhältnissen sollten Enzymtests auf mögliche Mängel von GTP-Cyclohydrolase, 1,6-Pyruvyl-Tetrahydrobiopterin-Synthetase, Dihydropteridin-Reduktase oder Pterin-Carbinolamin-4α-Dehydratase durchgeführt werden. Zusätzlich gibt es weitere Defekte im Signalweg der Produktion und Regenerierung von Pterin, die sich bei erhöhten PHE-Werten nicht manifestieren und mit dem derzeit ausgeführten NBS nicht erkannt werden können.

PAH-Aktivität

Die enzymatische Aktivität der PAH ist nur im Leber- und Nierengewebe nachweisbar und eignet sich weder für das Screening noch für Diagnosetests.

Genotypisierung

Das menschliche PAH-Gen befindet sich auf dem Chromosom 12q23.1, es umfasst ~100 kb und besteht aus 13 Exonen. Nur etwa 25 % der menschlichen PAH-Genotypen sind homoallel, was die Genotyp/Phänotyp-Korrelationen erschwert. Es wurden mehr als 600 Mutationen beschrieben (siehe <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>). PAH-Mangel ist eine multifaktorielle Störung, bei der sowohl eine diätetische PHE-Exposition als auch ein genetischer Mangel an PAH-Aktivität vorliegen muss. Personen mit ähnlichen Genotypen von PAH-Mutanten können ganz verschiedene Phänotypen haben. Damit ist der spezifische PAH-Genotyp einer Person immer noch der hauptsächliche Faktor bei der Bestimmung des metabolischen Phänotyps.^{18,19} Bei allen Kleinkindern mit erhöhtem PHE-Wert sollte eine Mutationsanalyse durchgeführt werden, um Informationen zu erhalten, die Auswirkungen auf das Ausmaß der PHE-Beschränkung in der Nahrung und die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die Nahrungsergänzung mit dem Kofaktor (BH₄; Sapropterin) haben könnten. Die Ergebnisse sollten an die PAH-Datenbanken gesandt werden.^{20–23}

WICHTIGE PUNKTE

- Das NBS auf PAH-Mangel in den USA wird heute primär mithilfe von Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt.

EMPFEHLUNGEN

- Eine quantitative Untersuchung von Aminosäuren im Blut sollte im Rahmen der Folgeuntersuchungen bei positivem NBS mit diagnostischen Tests durchgeführt werden;
- Es sind zusätzliche Tests zur Ermittlung der Ursache erhöhter PHE-Werte im Blut erforderlich, die eine Analyse des Pterin-Stoffwechsels beinhalten;
- Die PAH-Genotypisierung ist im Hinblick auf eine verbesserte Therapieplanung indiziert.

BEGINN DER THERAPIE

Der Beginn der PKU-Therapie sollte so früh wie möglich erfolgen, bevorzugt innerhalb der ersten Lebenswoche, mit dem Ziel, innerhalb der ersten 2 Lebenswochen einen im Behandlungsbereich liegenden Blut-PHE-Wert zu erzielen. Nach der Diagnose muss der Blut-PHE-Wert so schnell wie möglich gesenkt werden und im gewünschten Behandlungsbereich liegen. In Abhängigkeit von anfänglichen PHE-Werten im Blut wird PHE eventuell von der Diät ausgeschlossen, bis die Werte sich dem Behandlungsbereich annähern. Anschließend wird eine Diät mit eingeschränktem Phenylalanin Gehalt begonnen und titriert.¹ Stillen ist häufig in Kombination mit einer medizinischen Formel möglich. Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn setzt ein sofortiges NBS, Folgeuntersuchungen und diagnostische Tests sowie eine offene Kommunikation zwischen der Familie und dem Allgemeinarzt und Zugang zu einer angemessenen fachärztlichen Betreuung.

Kleinkinder, deren PHE-Werte im Blut 600 µmol/l übersteigen, müssen behandelt werden.²⁴ Zahlreiche Behandlungszentren in Nordamerika beginnen nun bei PHE-Werten von 360 µmol/l oder höher mit einer Behandlung; die Evidenz bezüglich des klinischen Ergebnisses bei unbehandelten Patienten mit PHE-Werten im Blut zwischen 360 und 600 µmol/l ist jedoch widersprüchlich. Einige Studien haben normale Ergebnisse ergeben, während andere subtile neurokognitive Mängel zeigen.^{25–28} Um informierte Entscheidungen über eine Behandlung von Personen mit PHE-Werten in dieser Kategorie zu treffen, sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich. Aufgrund des potenziellen Risikos neurokognitiver Folgeerscheinungen wird empfohlen, Kleinkinder mit anhaltenden Blut-PHE-Werten > 360 µmol/l zu behandeln, nachdem die Eltern über die Kontroversen aufgeklärt werden. Während für die Nebenwirkungen erhöhter PHE-Werte im Blut kein Schwellwert nachgewiesen wurde, wird

eine Behandlung von Kleinkindern mit PHE-Werten zwischen 120 und 360 $\mu\text{mol/l}$ nicht empfohlen, obwohl diese Kinder (mindestens) während der ersten 2 Lebensjahre nachverfolgt werden sollten, um sicherzustellen, dass diese Werte bei einer höheren Proteinaufnahme nicht allmählich zunehmen. Ist eine Behandlung vor dem 3. Lebensjahr nicht erforderlich, ist als Folgeuntersuchung eine Überprüfung einmal im Jahr oder alle zwei Jahre angemessen.

ERNÄHRUNGSTHERAPIE

Anforderungen an die Ernährung bei PAH-Mangel

Die Ernährungstherapie mit Beschränkung der diätetischen PHE-Zufuhr bleibt eine wichtige Stütze der Therapie eines PAH-Mangels und erfordert eine verringerte Zufuhr natürlicher Proteine und deren Ersatz durch eine PHE-freie Proteinquelle (Aminosäuremischung). Ein erfahrener Facharzt für Stoffwechselerkrankungen und ein Ernährungsexperte sollten das Management dieser Therapie übernehmen. Bei Kleinkindern mit neu diagnostiziertem PAH-Mangel sollten klinische Folgeuntersuchungen stattfinden und häufige Überprüfungen der Blutwerte durchgeführt werden, bis sich die PHE-Werte stabilisiert haben. Da die normalerweise als Proteinquelle konsumierten Nahrungsmittel weitere essentielle Nährstoffe enthalten, ist es wichtig, dass eine aufgrund von PAH-Mangel modifizierte Diät auch als Quelle für alle anderen Nährstoffe dient, die für ein normales Wachstum und den Erhalt der Gesundheit erforderlich sind. Detaillierte Informationen zum diätetischen Management eines PAH-Mangels sind in den beiliegenden Ernährungsempfehlungen des Genetic Metabolic Dietitians International and Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative enthalten.²⁹ Die Referenzwerte für die PAH-Aufnahme mit der Nahrung für die allgemeine Bevölkerung wurden für Personen mit PAH-Mangel durch Hinzufügung spezifischer Empfehlungen für PHE, TYR und Protein modifiziert (Tabelle 1; für Referenzen siehe beiliegendes Blatt des Genetic Metabolic Dietitians International/Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative). Die breiten für die PHE-Zufuhr angegebenen Bereiche spiegeln die zahlreichen Faktoren bezüglich der PHE-Anforderungen wieder. Dazu zählen die Restaktivität bei PAH-Mangel, das Alter des Patienten, die Wachstumsgeschwindigkeit, das Ansprechen auf Sapropterin usw. In allen Fällen ist der PHE-Wert im Blut der entscheidende Bestimmungsfaktor für eine Modifikation der PHE-Zufuhr durch die Nahrung.

Medizinische Nahrungsmittel für PAH-Mangel

Mit Ausnahme der leichtesten Formen des PAH-Mangels führt der Grad der Beschränkung von PHE (und Protein) in einer natürlichen Ernährung, die geändert wurde, um eine Senkung der PHE-Werte im Blut zu erreichen, dazu, dass zur Unterstützung eines normalen Wachstums und der Gesundheit nicht mehr ausreichend Eiweiß zur Verfügung steht, sofern keine PHE-freien, Aminosäure-basierte medizinische Nahrung zur Ergänzung von Eiweiß, Kalorien und weiteren Nährstoffen konsumiert werden. PHE-arme modifizierte Nahrungsmittel und PHE-freie medizinische Nahrungsmittel in Trinkform sind für Patienten mit PAH-Mangel medizinisch erforderlich und sollten als Arzneimittel betrachtet werden. Produkte, die eine PHE-freie Aminosäuren-Mischung enthalten, sind schon lange ein wichtiges Standbein der Ernährungstherapie bei PAH-Mangel. Sie dienen dazu, die etablierten diätetischen Anforderungen sowie die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen (d. h. Geschmack und Konsistenz) zu erfüllen. Glycomacropeptid, ein natürliches Nebenprodukt bei der Käseherstellung, hat einen sehr geringen PHE-Gehalt. Daher wurden kürzlich mehrere medizinische Nahrungsmittel entwickelt, die dieses als Eiweißquelle nutzen.³⁰ Durch die Verfügbarkeit einer Vielzahl medizinischer Nahrungsmittel stehen den Patienten und

Tabelle 1 Von GMDI/SERC empfohlene Aufnahme von PHE, TYR und Protein für Personen mit PAH-Mangel

Alter	PHE (mg/Tag)	TYR (mg/Tag)	Protein ^a (g/kg)
Kleinkinder unter 4 Jahre ^b			
0 bis unter 3 Monate ^c	130–430	1.100–1.300	3–3,5
3 bis unter 6 Monate	135–400	1.400–2.100	3–3,5
6 bis unter 9 Monate	145–370	2.500–3.000	2,5–3
9 bis unter 12 Monate	135–330	2.500–3.000	2,5–3
1 bis unter 4 Jahre ^d	200–320	2.800–3.500	≥ 30
4 Jahre bis zum Erwachsenenalter ^e			
4 Jahre bis zum Erwachsenenalter	200–1.100 ^e	4.000–6.000	120–140 % der erforderlichen Tagesdosis für das Alter ^f
Schwangerschaft/Stillzeit ^g			
1. Trimester	265–770	6.000–7.600	≥ 70
2. Trimester	400–1.650	6.000–7.600	≥ 70
3. Drittel	700–2.275	6.000–7.600	≥ 70
Stillzeit ^h	700–2.275	6.000–7.600	≥ 70

DRI, Referenzwerte für die Nährstoffaufnahme; GMDI, Genetic Metabolic Dietitians International; PAH, Phenylalanin-Hydroxylase; PHE, Phenylalanin; PKU, Phenylketonurie; RDA, erforderliche Tagesdosis; SERC, Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative.

^aProteinempfehlungen für Personen, die PHE-freie, Aminosäuren-basierte medizinische Nahrungsmittel als Bestandteil ihrer Proteinquelle konsumieren. ^bDie empfohlene Zufuhr für Kleinkinder und Kinder unter 4 Jahren gelten für Personen mit schwerem PAH-Mangel, der nur mit PHE-beschränkter Diät behandelt wird. Empfehlungen für die Aufnahme von Kalorien und Flüssigkeit unterscheiden sich nicht von der normalen Bevölkerung. ^cDie PHE-Anforderungen für frühgeborene Kleinkinder mit PAH-Mangel können höher sein. ^dDie PHE-Toleranz ist gewöhnlich bei Erreichen eines Alters von 2-5 Jahren stabil, da die PHE-Anforderungen auf einer Kombination aus Größe (steigt mit dem Alter) und Wachstumsrate (sinkt mit dem Alter) basieren. Die PHE-Aufnahme wird grundsätzlich auf Basis einer häufigen Überprüfung der Blut-Phenylalanin-Spiegel angepasst. ^eDer Bereich der erlaubten PHE-Zufuhr gilt für das gesamte Spektrum der Schwere eines PAH-Mangels (leicht bis schwerwiegend). ^fZur Unterstützung des normalen Proteinaufnahme höher als die erforderliche Tagesdosis. ^gFür schwangere Frauen im Alter von ≤ 19 Jahren liegen die Empfehlungen etwas höher. ^hGemäß den DRI-Empfehlungen soll die Nährstoffzufuhr bei allen Frauen während der Stillzeit die gleiche sein wie im 3. Schwangerschaftstrimester.

Von Ref. 29.

Anbietern viele Möglichkeiten offen, welche die Einhaltung einer diätetischen PHE-Beschränkung erleichtern; die Auswahl der medizinischen Nahrungsmittel kann sich jedoch auch auf den Ernährungsstatus auswirken, was die Notwendigkeit einer sorgfältigen Überwachung untermauert.

Modifizierte Nahrungsmittel mit geringem Eiweißgehalt stellen eine weitere Kategorie von medizinischen Nahrungsmitteln dar, die für das diätetische Management eines PAH-Mangels wichtig sind, da es sie eine wichtige Energiequelle sind und Patienten, die auf Gerichte mit geringem Proteingehalt und eingeschränktem PHE-Gehalt beschränkt sind, ein Sättigungsgefühl verschaffen. Viele dieser Nahrungsmittel, wie etwa Backwaren und Pasta, werden aus Stärke von Weizen und anderen Getreidearten hergestellt, um den normalerweise aus Mehl stammenden Proteingehalt (und PHE) zu reduzieren. Modifizierte Nahrungsmittel mit geringem Proteingehalt, die Nahrungsmittel mit höherem Proteingehalt nachahmen, erweitern die diätetischen Optionen und machen die phenylalaninarme Diät optisch attraktiver. Der Zugang zu diesen

proteinarmen Nahrungsmitteln stellt eine Herausforderung dar, da sie teurer sind als die nicht modifizierten Nahrungsmittel mit höherem Proteingehalt, und diese Kosten werden unter Umständen nicht immer erstattet.

Ziele und Überwachung der Therapie

Die zur Beibehaltung akzeptabler PHE-Werte im Blut erforderliche Manipulation der Ernährung muss häufig verändert werden, um auf Faktoren wie Wachstum, Lebensphasen, Begleiterkrankungen und Komorbiditäten zu reagieren. Es ist wichtig, die PHE- und TYR-Werte im Blut zu überwachen sowie sicherzustellen, dass sonstige Anforderungen an die Ernährung ebenfalls eingehalten werden.³¹ Der Status der essentiellen Fettsäuren und Vitamine/Mineralstoffen ist bei Patienten, die medizinische Nahrungsmittel konsumieren, von besonderer Bedeutung, da Sie möglicherweise nicht die individuell benötigten Mengen erhalten.

Der PHE-Wert im Blut sollte bei allen Patienten im Bereich von 120 bis 360 $\mu\text{mol/l}$ gehalten werden. Derzeit gibt es keine Belege dafür, dass eine Normalisierung der PHE-Werte im Blut erforderlich ist. Werte im Bereich von 60 bis 120 $\mu\text{mol/l}$ sollten jedoch nicht als „zu niedrig“ angesehen werden, insbesondere bei Patienten, deren PHE-Konsum nicht stark beschränkt ist. Eine angemessene Überwachung der Blut-PHE-Werte bei solchen Patienten sollte jedes mögliche Risiko, das mit über längere Zeit niedrigen Blut-PHE-Werten ($< 30 \mu\text{mol/l}$) assoziiert ist, eliminieren. Die Messung der PHE-Werte im Blut variiert je nach verwendeter Analyseverfahren. Daher ist die Einheitlichkeit der Testmethodik für den Vergleich im Zeitverlauf wichtig.³² Bei diagnostizierten Kleinkindern sind häufige Arztbesuche mit PHE- und TYR-Messung angezeigt, bis die PHE-Werte stabil sind. Anschließend sollten die Blut-PHE-Werte bis zum Alter von 1 Jahr mindestens einmal wöchentlich kontrolliert werden. Während der Perioden schnellen Wachstums und bei Ernährungsumstellungen, wie etwa der Einführung fester Nahrung, muss eine vertiefte Kontrolle erfolgen. Nach dem 1. Lebensjahr und bis zum Alter von 12 Jahren ist häufig eine Probenentnahme alle 2 Wochen oder einmal im Monat angemessen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen, die stabil und gut kontrolliert sind, kann ein monatlicher Test angemessen sein. Zusätzlich sollten folgende Tests in Betracht gezogen werden, wenn eine formale Beurteilung der Ernährung auf eine suboptimale Nahrungsaufnahme oder eine zu starke Abhängigkeit von diätetisch unvollständigen medizinischen Nahrungsmitteln vorliegt: Aminosäuren im Plasma (vollständiges Profil), Transthyretin, Albumin, komplettes Blutbild, Ferritin, 25-OH-Vitamin D, Vitamin B₁₂, für rote Blutzellen essentielle Fettsäuren, Spurenelemente (Zink, Kupfer und Selen) Vitamin A, umfassendes Stoffwechselprofil und Folsäurespiegel. Die Knochenmineralisierung kann aufgrund der geringen Zufuhr von Kalzium aus natürlichen Milchprodukten bei einer proteinarmen Diät suboptimal sein. Der Nutzen eines routinemäßigen DEXA-Scans zur Überwachung der Knochendichte wurde noch nicht bestätigt.³³

PHARMAKOTHERAPIE

2007 wurde der erste pharmakologische Wirkstoff zur Behandlung des PAH-Mangels, Sapropterin-Dihydrochlorid, von der amerikanischen Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration) zugelassen. Sapropterin (Kuvan, BioMarin Pharmaceutical, Novato, Kalifornien, USA) ist eine synthetische Form des natürlich auftretenden Kofaktors Tetrahydrobiopterin.^{19,34} Auch wenn kein Mangel an endogenem Tetrahydrobiopterin vorliegt, reagieren einige Patienten mit PAH-Mangel, die noch eine gewisse Rest-Enzymaktivität haben, auf die Verabreichung von Sapropterin mit einer erhöhten Verstoffwechslung von PHE zu TYR. Der Mechanismus, der die restliche PAH-Aktivität erhöht, ist unklar, BH₄ kann jedoch als pharmakologisches Chaperon agieren, was zu einer verbesserten Faltung und einer erhöhten Stabilität des mutierten Proteins

führt. Etwa 25 bis 50 % der Patienten mit PAH-Mangel sprechen auf Sapropterin an.^{19,35–37} Patienten mit leichtem PAH-Mangel sprechen am wahrscheinlichsten darauf an, weil für die Wirkung von Sapropterin eine gewisse Menge an stabilem Protein erforderlich ist. Ein Ansprechen wird jedoch auch bei einigen Patienten mit vollständigem PAH-Mangel beobachtet. Der Genotyp kann zur Prognose des Ansprechens auf Sapropterin dienen, die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind jedoch bislang mangelhaft.¹⁹ Daher sollte jedem Patienten mit PAH-Mangel versuchsweise eine Sapropterin-Therapie angeboten werden, um das Ansprechen beurteilen zu können. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit zwei Nullmutationen in *trans*.

Sapropterin wird typischerweise einmal täglich in einer Dosis von 5 bis 20 mg/kg gegeben. Die am häufigsten verwendete Initialdosis und Erhaltungsdosis ist 20 mg/kg.^{38,39} In klinischen Studien wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen von Sapropterin beobachtet.^{19,34} Vor Beginn einer Routinebehandlung mit Sapropterin sollte ein Test durchgeführt werden, um zu prüfen, ob der Patient anspricht.³⁹ Während solche Tests in Europa in der Regel zum Zeitpunkt der anfänglichen Diagnose durchgeführt werden, ist dies in den USA nicht üblich. Wenn Tests in der frühen Kindheit erfolgen müssen, wird empfohlen, die PHE-Werte im Blut zunächst auf 480–600 $\mu\text{mol/l}$ zu senken.¹⁶ Sapropterin wurde bei Kindern unter 4 Jahren bei PAH-Mangel sowie bei Patienten mit Biopterin-Synthesedefekten eingesetzt.^{36,40} Das Ansprechen auf Sapropterin wird in der Regel bestimmt, indem der Basislinien-PHE-Wert im Blut am Tag des Beginns der Therapie (Baseline) ermittelt wird und dann mit einer täglichen Einzeldosis von 20 mg/kg Sapropterin begonnen wird. Zusätzliche Blut-PHE-Werte werden dann in regelmäßigen Abständen bestimmt, für gewöhnlich nach 24 Stunden, 1 Woche, 2 Wochen und in einigen Fällen nach 3 oder 4 Wochen. Tests bei Dosen von $< 20 \text{ mg/kg}$ unterschätzen die Ansprechrate und sind nicht zu empfehlen. Eine signifikante Abnahme der Blut-PHE-Werte wird bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, erwartet, sobald mit der Behandlung begonnen wurde. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Diät über den gesamten Testzeitraum hinweg stabil bleibt. Die Bestimmung, welche Abnahme bei einem individuellen Patienten signifikant oder vorteilhaft ist, bedarf der klinischen Beurteilung, in der Fachliteratur wird jedoch häufig als Nachweis einer wirksamen PHE-Reduktion ein Wert von 30 % angegeben. Bei den meisten auf Sapropterin ansprechenden Patienten nehmen die Blut-PHE-Werte schnell ab, gelegentlich jedoch erst nach 2 bis 4 Wochen. Bei Patienten mit einem Baseline-PHE-Wert am unteren Ende des Behandlungsbereichs (180 $\mu\text{mol/l}$ oder niedriger) nimmt der Blut-PHE-Wert selten signifikant ab, auch wenn sie auf Sapropterin ansprechen. Bei diesen Patienten muss das Ansprechen durch schrittweises Hinzufügen von zusätzlichem PHE zur Nahrung bestimmt werden, um erkennen zu können, ob ein Anstieg der PHE-Toleranz erzielt wird, d. h. die Aufrechterhaltung niedriger Blut-PHE-Werte bei Erhöhung des PHE-Gehalts in der Nahrung.⁴¹ Im Fall einer Besserung der neuropsychiatrischen Symptome oder eines Anstiegs der PHE-Toleranz ohne Abnahme des PHE-Werts bei einem Patienten ist die Fortführung der Therapie ausreichend begründet. Für Patienten, die nur ihre PHE-Werte im Blut ausschließlich mit einer Ernährungstherapie im gewünschten Bereich halten können, besteht der Hauptnutzen der Behandlung mit Sapropterin darin, dass es die Toleranz gegenüber Nahrungseiweiß sowie die PHE-Toleranz bei ansprechenden Patienten erhöht, was die Einbeziehung von mehr natürlichem Protein in die Ernährung erlaubt. Bei einigen Patienten kann der Anstieg des PHE-Gehalts in der Nahrung substantiell sein (das 2- bis 3-fache des Baseline-Wertes), was sich auf die Lebensqualität auswirkt. Für die meisten auf Sapropterin ansprechenden Patienten sind die Vorteile einer Behandlung so offensichtlich, dass eine langfristige Therapie mit

Sapropterin beibehalten werden sollte.

Große, neutrale Aminosäuren (LNAA) wurden als Therapie bei PAH-Mangel vorgeschlagen, da sie die Aufnahme von PHE, einer großen neutralen Aminosäure, über den Darm und an der Blut-Hirn-Schranke blockieren können. Eine einzelne klinische Studie hat nach der Substitution einer PHE-armen medizinischen Standarddiät durch eine mit einer Dosis von 0,5 oder 1,0 g/kg Körpergewicht LNAA ergänzten Diät eine Reduktion des PHE-Werts im Blut um circa 40 % nachgewiesen.⁴² Größere Studien sind notwendig, um diese Erkenntnis zu untermauern, die Auswirkung auf Symptome, die nicht mit dem PHE-Wert in Zusammenhang stehen, nachzuweisen und die Langzeitsicherheit zu bestimmen. Die Behandlung mit LNAA ist derzeit auf ältere Patienten (Jugendliche und Erwachsene) beschränkt und sollte aufgrund des unzureichenden Wissensstands bezüglich ihrer Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung des zentralen Nervensystems des Fötus bei schwangeren Frauen vermieden werden. Weiterhin sind LNAA als Monotherapie bei schwangeren Frauen kontraindiziert, da die LNAA-Therapie den Blut-PHE-Wert nicht so weit reduziert, das er in einem für die Entwicklung des Fötus sicheren Bereich liegt.

Es ist wahrscheinlich, dass letztendlich weitere pharmakologische Wirkstoffe für die Behandlung der PKU zur Verfügung stehen werden. Die Verbindung, die in Bezug auf eine klinische Verwendung am weitesten entwickelt ist, ist Polyethylenglycol-konjugierte Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PEG-PAL), die 2013 in klinischen Phase-III-Studien untersucht wurde. Sie senkt offenbar wirksam den Blut-PHE-Wert, sogar bei Patienten mit einer völlig unbeschränkten Diät. Sie wird täglich subkutan injiziert und metabolisiert PHE im Blut über einen von PAH unabhängigen Mechanismus. Daher müsste sie theoretisch bei jedem Patienten mit PAH-Mangel wirksam sein.⁴³ In der Phase-II-Studie berichtet wurden immunologische Reaktionen berichtet. Phenylalanin-Ammoniak-Lyase ist ein bakterielles Enzym, das PHE zu *trans*-Zimtsäure abbaut; *Trans*-Zimtsäure und deren Endprodukt, Benzoessäure, werden mit Glyzin konjugiert und über den Harn ausgeschieden.

Letztendlich wird die Behandlung eines PAH-Mangels mit mehreren Medikationen und verfügbaren alternativen medizinischen Nahrungsmitteln individuell angepasst werden, um eine maßgeschneiderte Therapie zu ermöglichen. Das primäre Ziel der Therapie sollte die Verringerung des PHE-Spiegels im Blut sein, und es sollten jede Intervention, medikamentöse oder Kombinationstherapien eingeschlossen, als geeignete Therapie betrachtet werden, wenn sie dazu beiträgt, dieses Ziel bei einem Patienten ohne andere negative Folgen, zu erreichen. Sekundäre Ziele sollten eine verbesserte Toleranz von PHE in der Nahrung, eine Verbesserung der Symptome und eine gesteigerte Lebensqualität sein. Damit unterstützende Therapien zur PHE-Toleranz eine Wirkung entfalten, ist eine fortgesetzte, sorgfältige klinische Kontrolle und Kontrolle der Laborwerte erforderlich.

WICHTIGE PUNKTE

- Sapropterin ist derzeit die einzige von der FDA zugelassene Medikation zur Behandlung eines PAH-Mangels, und es kann zur Reduzierung der PHE-Werte bei ansprechenden Patienten eingesetzt werden;
- Erfahrungen mit Sapropterin bei Kindern unter 4 Jahren sind nur begrenzt vorhanden;
- Das Ansprechen auf Sapropterin wird durch den Genotyp nicht genau prognostiziert und sollte daher durch formale Tests dokumentiert werden.

EMPFEHLUNGEN

- Jegliche Kombination von Therapien, die eine Besserung der PHE-Werte im Blut bei einem bestimmten Patienten herbeiführt, ist geeignet; Therapien können kombiniert und sollten individuell zugeschnitten werden;
- Reduktion des PHE-Werts im Blut, Anstieg der Toleranz von PHE in der Nahrung oder Besserung der klinischen Symptome sind alle gültige Indikationen für eine Fortführung der Therapie.

LEBENS-LANGE BEHANDLUNG

Es liegen fundiert Belege vor, welche die Ansicht unterstützen, dass eine lebenslange Behandlung und Aufrechterhaltung der metabolischen Kontrolle für eine optimale Funktionsfähigkeit von Personen mit PAH-Mangel unabdingbar ist. Während eine geistige Beeinträchtigung bei Patienten, die im Kleinkindalter und während der Kindheit gut kontrolliert werden, nicht auftritt, können sich später im Leben eine Reihe unterschiedlicher neurokognitiver und psychiatrischer Therapieergebnisse, einschließlich Störungen der exekutiven Funktionsfähigkeit und psychiatrische Symptome wie Angst, Depression und Phobien, entwickeln, wenn sich die PHE-Kontrolle verschlechtert.⁴⁴⁻⁴⁹ Diese späteren Effekte können eine Behinderung darstellen und dazu führen, dass ein geringerer Bildungsgrad und sozioökonomischer Status erreicht wird.^{50,51} Zudem machen es diese Symptome immer schwieriger für einen Patienten mit PAH-Mangel, die metabolische Kontrolle zurückzugewinnen, da die Einhaltung des Behandlungsregimes Aufgaben wie etwa Planung und Organisation erfordert, die eine intakte exekutive Funktionsfähigkeit voraussetzt. Daher wird empfohlen, dass die metabolische Kontrolle beim Übergang von Patienten ins Erwachsenenalter aufrechterhalten wird. Da das klinische Spektrum eines PAH-Mangels sehr breit ist und die Bedürfnisse von Patienten im Laufe eines Lebens beträchtlich variieren, ist es unabdingbar, dass die Behandlung auf den einzelnen Patienten zugeschnitten wird.

Früher war die Liberalisierung der Diät mit eingeschränktem Phenylalanin Gehalt und die verringerte PHE-Kontrolle zulässig. Mit den neu gewonnenen Erkenntnissen zu den Auswirkungen erhöhter PHE-Werte auf die Hirnfunktion ist diese Praxis nicht mehr akzeptabel.⁵² Diese Richtlinie empfiehlt, dass bei Patienten aller Altersgruppen Blut-PHE-Werte im Bereich von 120–360 µmol/l gehalten werden. Während die Publikationen, in denen behauptet wird, dass PHE-Werte, die nach Behandlung im Bereich von 360–600 µmol/l liegen, Schäden anrichten, inkonsistent sind, liegen gleichermaßen keine überzeugenden Belege vor, die eine klinische Auswirkung dieser Werte ausschließen. Ob bei Erwachsenen mit PHE-Werten von 360–600 µmol/l, die ihre PHE-Aufnahme nicht beschränken, eine Therapie erforderlich ist, ist ebenfalls nicht bekannt. Mit den Verbesserungen in der Behandlung von PAH-Mangel und der stets zunehmenden Anzahl an therapeutischen Optionen zur Reduktion des PHE-Werts im Blut sollte das Ziel eine nachhaltige Kontrolle von PHE im Blut für die nächste Generation von Patienten mit dieser Erkrankung sein.

Patienten mit PAH-Mangel, die bereits in jungem Alter behandelt wurden, bei denen jedoch die Behandlung abgesetzt wurde, stellen eine große therapeutische Herausforderung dar. Viele dieser Patienten haben keinen Kontakt mehr mit einer behandelnden Klinik, und einige sind sich nicht darüber im Klaren, dass sie eine Störung haben, für die eine lebenslange Behandlung empfohlen wird. Die betroffenen Personen haben möglicherweise ein beschränktes Verständnis von PAH-Mangel und sie haben keine Kenntnis von den Fortschritten in der diätetischen Behandlung und der Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapie. Sie können zudem signifikante neurokognitive Defizite haben und sich nicht darüber bewusst sein, dass diese Probleme mit ihrem diagnostizierten PAH-Mangel in Beziehung stehen. Diese Richtlinie empfiehlt Ärzten, alles zu unternehmen, um mit diesen nicht klinisch behandelten Patienten Kontakt aufzunehmen und sie aufzufordern, die Behandlung wiederaufzunehmen.

Patienten mit einem erst spät behandelten PAH-Mangel und einer schweren kognitiven Beeinträchtigung stellen ebenfalls eine besondere Herausforderung dar. Während es unwahrscheinlich ist, dass eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erreicht wird, selbst wenn durch eine diätetische Behandlung der Blut-PHE-Wert reduziert wird, so gibt es doch

vereinzelte Belege dafür, dass sich bei Patienten Verbesserungen des Verhaltens, der psychiatrischen Symptomatologie und der Kontrolle von Krampfanfällen zeigen können.⁴ Daher ist eine versuchsweise Behandlung bei solchen Patienten gerechtfertigt. Falls gewünscht, kann das Ansprechverhalten auf Sapropterin mithilfe eines Tests ermittelt werden, während die Diät des Patienten nicht eingeschränkt wird. Ist kein Ansprechen zu erkennen, oder werden diätetische Interventionen bevorzugt, sollten Veränderungen in der Ernährung schrittweise erfolgen, bis der PHE-Wert im Blut unter Kontrolle ist. Es wird eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen, während der eine Kontrolle des PHE-Werts im Blut und eine sorgfältigen Beobachtung durch Angehörige oder Betreuer erfolgt. Ein Abbruch kann in Betracht gezogen werden, wenn sich nach diesem Zeitraum keine Vorteile gezeigt haben.

Mädchen und Frauen, bei denen keine Behandlung begonnen wurde, die aber persistierende Blut-PHE-Werte von 360 bis 600 $\mu\text{mol/l}$ haben, sollten weiterhin überwacht und aufgeklärt werden, da bei ihnen vor und während einer Schwangerschaft eine Behandlung erforderlich ist. Es wird empfohlen, den Kontakt mit den Kliniken aufrechtzuerhalten, um eine mögliche Zahnabrasion zu verhindern und bei einer absehbaren Schwangerschaft den Beginn der Diät und des Konsums von medizinischen Nahrungsmitteln zu erleichtern.

WICHTIGE PUNKTE

- Patienten, die ihre Therapie abgebrochen haben, werden bei Wiederaufnahme der Behandlung wahrscheinlich neuropsychologische Verbesserungen verzeichnen;
- Patienten mit spät oder nicht behandeltem PAH-Mangel können von einer eingeleiteten Therapie profitieren.

EMPFEHLUNGEN

- Die Behandlung von PAH-Mangel sollte bei Patienten mit unbehandelten PHE-Werten von $> 360 \mu\text{mol/l}$ lebenslang erfolgen;
- Die Aufrechterhaltung eines PHE-Werts von $120\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ nach Behandlung wird für Patienten aller Altersgruppen empfohlen.

MATERNALER PAH-MANGEL

Aufgrund des Erfolgs von NBS (Neugeborenen-Screening) auf PAH-Mangel, der zu verbesserten Ergebnissen geführt hat, ist die Zahl der Frauen mit dieser Störung, die Kinder zur Welt bringen, angestiegen. Die teratogenen Effekte von PHE auf die Entwicklung des Fötus, die als MPKU-Syndrom bezeichnet werden, beziehen sich auf die physischen und kognitiven Auswirkungen auf den Fötus *im Mutterleib*, der erhöhten PHE-Werten ausgesetzt ist; dies sind unter anderem Mikrozephalie, Wachstumsverzögerung des Fötus, angeborene Herzfehler (CHD), nicht familiäre Gesichtszüge und nicht familiäre Gesichtszüge und kognitive Behinderungen/Lernschwierigkeiten.⁵³ Seit der Identifizierung des MPKU-Syndroms wurden Bedenken hinsichtlich des Ausmaßes, in dem eine unzureichende maternale Behandlung die positiven gesellschaftlichen und ökonomischen Auswirkungen einer frühen Identifizierung durch ein NBS negieren könnte, geäußert.⁵³ Annähernd 65 % der Mütter mit PAH-Mangel haben vor der 8. Schwangerschaftswoche mangelhaft kontrollierte PHE-Werte.⁵⁴

Klinische Merkmale

Kognitive Behinderungen/Lernschwierigkeiten sind das häufigste Merkmal des MPKU-Syndroms und treten bei $> 90 \%$ der Kinder auf, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft die PHE-Werte nie unter Kontrolle bringen. Daten aus der vom AHRQ zusammengestellten MPKU-Studie identifizierten einen Grenzwert $360 \mu\text{mol/l}$ für maternales PHE. Oberhalb dieses Werts besteht eine lineare Beziehung zwischen dem maternalen PHE-Spiegel und der Verschlechterung der kognitiven Ergebnisse

beim Nachwuchs. Es gibt steigende Evidenz für nachteilige Ergebnisse in Bezug auf Verhalten, einschließlich externalisierten Verhaltens, bei Kindern von Frauen mit einer suboptimalen PHE-Kontrolle während der Schwangerschaft.⁵⁵ Mikrozephalie ist die häufigste fetale Fehlbildung, die mit erhöhten maternalen PHE-Werten während der Schwangerschaft assoziiert ist. Die Inzidenz von Mikrozephalie steigt auf 5 bis 18 % an, wenn bis zur 10. Schwangerschaftswoche eine Kontrolle erreicht wird und steigt stetig bis auf 67 % an, wenn die bis zur 30. Schwangerschaftswoche keine PHE-Kontrolle erreicht wird.⁵⁶ Das erhöhte Risiko angeborener Herzfehler (CHD) korreliert mit dem Ausmaß, in dem während der kardialen Entwicklung des Fötus eine maternale PHE-Kontrolle erzielt wird. Da sich das Herz des Fötus vor der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche entwickelt, ist ein stets erhöhter maternaler PHE-Wert ($> 600 \mu\text{mol/l}$) während der frühen Schwangerschaft mit ein um 8 bis 12 % erhöhten Risiko für Fehlbildungen assoziiert. Das Risiko eines CHD kann auch bei Personen erhöht sein, deren Proteinaufnahme mangelhaft ist oder die an Vitamin-B12-Mangel leiden.⁵⁶ Die Inzidenz einer intrauterinen Wachstumsverzögerung ist nicht erhöht, wenn eine PHE-Kontrolle bis zur 10. Schwangerschaftswoche erreicht ist; sie steigt jedoch bei einer erst später beginnenden PHE-Kontrolle.⁵⁷ Frauen mit PAH-Mangel, die selbst während ihres Lebens keine ausreichende PHE-Kontrolle erzielt haben, sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Ein niedriger maternaler IQ von < 85 ist mit späterem Erreichen der PHE-Kontrolle während einer Schwangerschaft sowie mit einem schlechteren Ausgang für das Kind assoziiert, obwohl der Schwangerschaftsverlauf bei optimaler PHE-Kontrolle der Mütter unabhängig von deren IQ verbessert wird.⁵⁷

WICHTIGE PUNKTE

- Die Entwicklung des Fötus ist optimal, wenn die maternalen PHE-Werte vor der Empfängnis bei $< 360 \mu\text{mol/l}$ liegen;
- Es besteht eine lineare Beziehung zwischen maternalen PHE-Werten von $> 360 \mu\text{mol/l}$ während der Schwangerschaft und einem niedrigeren IQ beim sich entwickelnden Fötus;
- Erhöhte PHE-Werte im Blut in den ersten 8–10 Schwangerschaftswochen sind mit einem erhöhten Risiko eines CHD sowie einer Wachstumsverzögerung des Fötus assoziiert.

EMPFEHLUNGEN

- Das Erreichen von maternalen PHE-Werten von $< 360 \mu\text{mol/l}$ vor der Empfängnis wird empfohlen.

Management während der Schwangerschaft

PHE passiert die Plazenta und führt beim Fötus zu Blutwerten, die höher als die der Mutter sind. Aktuelle Daten unterstützen PHE-Werte von $60\text{--}360 \mu\text{mol/l}$ als maternale Zielwerte, obwohl internationale Empfehlungen die Aufrechterhaltung eines PHE-Werts von $< 240 \mu\text{mol/l}$ empfehlen.⁵⁸ Zwar haben Studien gezeigt, dass PHE-Werte von lediglich $100 \mu\text{mol/l}$ während der Schwangerschaft sicher sind, doch bestehen Bedenken, dass durchweg niedrige maternale PHE-Werte, insbesondere im 2. und 3. Trimester, mit einem erhöhten Risiko einer Wachstumsverzögerung (IUGR) assoziiert sind.⁵⁷ Die nachteiligen Auswirkungen erhöhter PHE-Werte auf den sich entwickelnden Fötus erfordern erhöhte Aufmerksamkeit und Intervention während der Schwangerschaft, wobei betont werden muss, dass eine Kontrolle vor der Empfängnis optimal ist. Frauen, die ohne angemessene PHE-Kontrolle schwanger werden, benötigen umfangreiche Unterstützung, um zeitgerecht PHE-Werte im empfohlenen therapeutischen Bereich zu erzielen. Dies kann eine intensive Intervention, einschließlich Krankenhauseinweisung, erforderlich machen, um eine diätetische Kontrolle einzuleiten. Nicht alle verfügbaren Medikationen und Nahrungsergänzungsmittel für Personen

mit PAH-Mangel sind auch für die Anwendung während der Schwangerschaft geeignet. Insbesondere LNAA sollten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, da sie die maternalen PHE-Werte im Blut nicht beständig ändern. Sapropterin ist eine Medikation der Klasse C und es kann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn die Auswirkungen einer Nichtverwendung im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen überwiegen. Es gibt keine Belege für eine Sapropterin-assoziierte Teratogenität oder für nachteilige Auswirkungen auf die Schwangerschaft, und die Anzahl an vereinzelt gemeldeten erfolgreicher Schwangerschaften bei Anwendung von Sapropterin nimmt zu. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen erhöhter maternaler PHE-Werte auf den Schwangerschaftsausgang empfiehlt diese Richtlinie, dass Frauen, die Sapropterin anwenden und schwanger werden, angeboten wird, diese Therapie fortzusetzen und dass Frauen, die von Sapropterin profitieren könnten, angeboten wird, dieses Medikament während der Schwangerschaft anzuwenden. Idealerweise sollte das Ansprechen auf Sapropterin vor der Schwangerschaft ermittelt werden, um Schwankungen der PHE-Werte oder Schwierigkeiten bei der Interpretation des Ansprechens zu vermeiden. Es sollten Längsschnittdaten zu Schwangerschaftsausgängen mit und ohne Verwendung von Sapropterin gesammelt werden (AHRQ-Bericht).⁸

Für Frauen mit PAH-Mangel werden sämtliche routinemäßigen Maßnahmen zur Schwangerschaftsvorsorge empfohlen. Erhöhte maternale PHE-Werte haben keine Auswirkungen auf die Werte, die im Rahmen des routinemäßigen Serum-Screenings bei Tests auf andere Erkrankungen erhalten werden. Das Wachstum des Fötus sollte während der gesamten Schwangerschaft überwacht werden. Frühuntersuchungen per Ultraschall werden aufgrund von Bedenken hinsichtlich der späteren Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsverzögerung und der Möglichkeit einer Mikrozephalie empfohlen. Eine Screening-Ultraschalluntersuchung auf fetale Anomalien wird ebenfalls empfohlen. Eine fetale Echokardiografie sollte in der 18. bis 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Anforderungen an die maternale PHE-Aufnahme ändern sich im Verlauf der Schwangerschaft stark und erfordern häufige Tests und Anpassungen der Ernährung. Eine zu starke Einschränkung der Ernährung ist zu vermeiden, da die Zufuhr unzureichender Proteine und Kalorien zu erhöhten maternalen PHE-Werten beitragen kann. Abnorme TYR-Spiegel wurden nicht mit nachteiligen Auswirkungen auf den Säugling assoziiert.⁵⁹ Die Einnahme von Vitaminen und Mineralstoffen muss kontrolliert werden, da bei Einnahme von Standard-Vitaminpräparaten für Schwangere zusammen mit medizinischen Nahrungsmitteln zur Behandlung eines PAH-Mangels eine übermäßige Menge Vitamin A zugeführt werden kann, was mit Geburtsfehlern assoziiert ist. Eine verringerte Vitamin B₁₂-Zufuhr kann ein erhöhtes CHD-Risiko begünstigen.⁵⁶ Im beiliegenden Dokument „Genetic Metabolic Dietitians International“ sind die verfügbaren Ergänzungsmittel und die empfohlenen Kontrollen im Einzelnen aufgeführt.²⁹

Die postpartalen Anforderungen an die maternale PHE-Zufuhr sinken aufgrund der erhöhten anabolischen Anforderungen des 3. Trimesters, und die sorgfältigen Kontrolle des Stoffwechsels und der Ernährung sollte fortgesetzt werden. Durch den Einsatz medizinischer Nahrungsmittel kann der beim Stillen erhöhte Bedarf an Kalorien und Protein gedeckt werden (640 kcal/Tag und 25 g Protein/Tag). Es gibt keine Gegenanzeigen bezüglich des Stillens, da Kleinkinder, die nicht an PAH-Mangel leiden, in der Lage sind, die etwas höheren PHE-Werte in der Muttermilch ohne Schwierigkeiten zu verstoffwechseln.^{60,61}

EMPFEHLUNGEN

- Die Anwendung von LNAA während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen;
- Sapropterin ist eine Medikation der Klasse C und kann während der Schwangerschaft verwendet werden, wenn zuvor die Vor- und Nachteile für Mutter und Fötus besprochen wurden;
- Die routinemäßige Betreuung und Überwachung während der Schwangerschaft sollte durch engmaschige Kontrolle des fetalen Wachstums und eine Beurteilung des fetalen CHD durch eine Geburtshilfegruppe, die Hochrisiko-Schwangerschaften betreut, ergänzt werden;
- Mütter mit PAH-Mangel können bedenkenlos stillen;
- Mütter mit PAH-Mangel sollten nach der Geburt eine Diät mit einer Phenylalanin-arme Diät beibehalten, die medizinische Nahrungsmittel einschließt, um für Mutter und Kind optimale Ergebnisse zu erzielen.

GENETISCHE BERATUNG

PAH-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Die betroffenen Personen erben zwei Mutationen im PAH-Gen, jeweils eines von jedem Elternteil. Das Wiederholungsrisiko für ein betroffenes Kind von Eltern, die Träger sind, beträgt 25 % und das Risiko, dass eines der nicht betroffenen Vollgeschwister zum Träger wird, liegt bei 2/3. Bei der Häufigkeit des Auftretens eines PAH-Mangels gibt es ethnische Unterschiede. Schätzungen des berechneten Trägerrisikos stehen für mehrere spezifische Populationen zur Verfügung.⁷ Aufgrund der Familiendynamik und der bei Personen mit PAH-Mangel häufigen emotionalen, entwicklungsbezogenen und psychologischen Probleme, ist eine genetische Beratung über die gesamte Lebensspanne hinweg sehr zu empfehlen.

Identifizierung von Trägern

Die Identifizierung von Trägern eines PAH-Mangels ist am genauesten, wenn der Genotyp des betroffenen Familienmitglied bekannt ist und zielgerichtete Tests auf die bekannte familiäre Mutation durchgeführt werden. Damit erhalten nahe Verwandte einen eindeutigen Hinweis darauf, ob sie ein erhöhtes Risiko haben, Träger zu sein. Mit einer zielgerichteten Mutationsanalyse werden keine weiteren Mutationen bei PAH erkannt. Populationsbasierte Tests auf mögliche Trägerschaft sind noch nicht breit verfügbar, obwohl einige häufigere Allele, die bei PAH-Mangel auftreten, in mindestens einem der neueren umfassenden genetischen Testpanels (Universal Genetic Test), die derzeit auf dem Markt angeboten werden, enthalten sind.⁶² Genetische Beratung ist wichtig, um Paare angemessen über ihre Restrisiken aufzuklären.

Pränataldiagnostik

Pränataldiagnostik auf PAH-Mangel ist mithilfe von DNA-basierten Methoden verfügbar. Ein Screening auf PAH-Mangel (Bestimmung des Blut-PHE-Werts) vor der Empfängnis und vor der Geburt sollte bei Frauen erwogen werden, die bereits ein oder mehrere Kinder mit Symptomen zur Welt gebracht haben, die auf ein MPKU-Syndrom hinweisen, die aus Ländern kommen, in denen NBS nicht routinemäßig durchgeführt wird, die vor der Einführung eines generellen NBS in ihren Ländern geboren wurden, oder die unerklärte kognitive Behinderungen/Lernschwierigkeiten haben. Die Bestimmung der Nüchtern-PHE- und TYR-Konzentrationen in Plasma und Vollblut ist breit verfügbar; die Interpretation der Ergebnisse kann von maternalen Faktoren abhängen, wie etwa dem Zeitpunkt im Menstruationszyklus, der Verwendung oraler Kontrazeptiva und der Schwangerschaftswoche.⁶³

WICHTIGE PUNKTE

- PAH-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt;
- DNA-basierte Tests möglicher Trägerpersonen bei risikotragenden Familienmitgliedern sind verfügbar;
- Die Inzidenz des Auftretens eines PAH-Mangels und die Häufigkeit einer Trägerschaft unterliegt ethnischen Unterschieden;
- Pränataldiagnostik auf PAH-Mangel ist mithilfe von DNA-basierten Methoden verfügbar.

EMPFEHLUNGEN

- Genetische Beratung sollte Personen mit PAH-Mangel und ihren Angehörigen kontinuierlich zur Verfügung gestellt werden.

**NEUROKOGNITIVE UND PSYCHOLOGISCHE ERGEBNISSE
Intelligenz**

Unbehandelter PAH-Mangel ist mit kognitiven Behinderungen/ Lernschwierigkeiten assoziiert;⁶⁴ mit den Fortschritten beim NBS und der Behandlung ist unbehandelter PAH-Mangel jedoch heute selten. Dennoch liegen viele Publikationen vor, die auf einen inversen Zusammenhang zwischen PHE-Spiegeln und dem IQ deuten.⁶⁴ IQ-Werte bei Personen mit PAH-Mangel sind generell mit dem Alter der Person zum Zeitpunkt des Beginns und des Abbruchs der Diät verbunden.⁶⁵ In den vergangenen 50 Jahren diente der IQ als eine der primären Ergebnisvariablen für Personen mit PAH-Mangel, nicht nur zur Kontrolle der kognitiven Entwicklung, sondern auch zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung.⁶⁵ Während der Consensus Development Conference für PKU der NIH im Jahr 2000 wurde ein inverser Zusammenhang zwischen IQ und PHE-Werten beschrieben; es wurden jedoch keine spezifischen Empfehlungen zur Verwendung des IQ zur Kontrolle der Entwicklung oder zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung gegeben.¹ Gleichwohl basierte die Empfehlung der lebenslangen Stoffwechsellkontrolle durch die Consensus-Expertengruppe im Jahr 2000 auf Daten, die nachweisen, dass eine Lockerung der Diäteinhaltung die Abnahme des IQ nach sich zieht.⁶⁶⁻⁶⁸

Eine Großteil der Literatur zu frühzeitig und kontinuierlich behandeltem PAH-Mangel berichtet über IQ-Werte im durchschnittlichen Bereich; pädiatrische Daten deuten jedoch darauf hin, dass selbst unter diesen Umständen Kinder mit PAH-Mangel IQ-Werte erreichen, die 6 bis 9 Prozentpunkte niedriger als die ihrer Geschwister und Eltern sind.^{69,70} Auch in einer nicht von PAH-Mangel betroffenen Population korrelieren IQ-Werte nur teilweise mit Schulnoten und akademischen Leistungen.⁷¹ Aus diesem Grund sind außer den IQ-Tests weitere Tests erforderlich, um die Auswirkungen von gutem Management und Behandlung auf die Funktionsfähigkeit genau zu definieren.⁶⁹ Es sei betont, dass, obwohl keine einheitlichen Studien vorliegen, Defizite der exekutiven Funktionsfähigkeit bei Personen mit PAH-Mangel ausreichend beständig vorlagen, um dieser Beobachtung besondere Aufmerksamkeit zu schenken.^{27,72-83}

Psychologische Probleme

Während bei vielen Personen mit PAH-Mangel keine psychiatrische Störung diagnostiziert wird, sind erhöhte Raten psychiatrischer Symptome, insbesondere Angst und Depression, häufig.^{65,66,70,84-86} Der Schweregrad der Symptome korreliert mit dem Anstieg des PHE-Werts, und eine Reduktion des PHE-Werts sorgt allgemein für eine Symptombesserung. Zahlreiche Studien legen nahe, dass die Prävalenz von Aufmerksamkeitsproblemen sowie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHD) bei PAH-Mangel erhöht ist; ganze 25 % der Kinder mit einem früh behandelten PAH-Mangel erhalten Stimulanzien zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, im Vergleich zu nur 7 % der Kindern mit Diabetes. Eine bessere

Charakterisierung der Prävalenz von Aufmerksamkeitsdefiziten/ Hyperaktivitätsstörungen und anderer psychiatrischer Störungen bei PAH-Mangel und die Beurteilung des Ansprechens von PAH-Patienten auf pharmakologische oder verhaltensbezogene Standardinterventionen ist erforderlich.⁸⁷⁻⁸⁹ Bei Personen mit PAH-Mangel und ihren Angehörigen, die über einen langen Zeitraum nachbeobachtet wurden, wurden noch weitere negative Auswirkungen beobachtet. Darunter waren Konsequenzen eines strengeren Erziehungsstils, einer verzögerten Unabhängigkeit bei den betroffenen Erwachsenen und Schwierigkeiten beim Aufbau von Beziehungen unter Erwachsenen.^{64,90} Trotz dieser Bedenken können frühzeitig kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei kontinuierlich behandelten Patienten mit PAH-Mangel normal sein.²⁴

Empfehlungen für psychologische Tests

Aufgrund des erhöhten Risikos neurokognitiver und psychologischer Probleme bei Patienten mit PAH-Mangel ist eine Kontrolle der psychischen Gesundheit gerechtfertigt. Basierend auf aus Psychologen bestehenden Expertengremien werden eine Reihe psychologischer Tests als Screening-Tools zur Identifizierung von Patienten, die eine weitere Beurteilung benötigen, empfohlen.⁹¹ Welche Tests im Rahmen der Nachbeobachtung durchgeführt werden, sollte auf den Ergebnissen der Screeningtests beruhen. Für Empfehlungen, siehe [Tabelle 2](#).

WICHTIGE PUNKTE

- Die Intelligenz von Patienten mit optimal behandeltem PAH-Mangel liegt im normalen Bereich, jedoch niedriger als bei Geschwistern in der Kontrollgruppe;
- Die Inzidenz nicht-intellektueller psychologischer Symptome, insbesondere die Beeinträchtigung der exekutiven Funktionsfähigkeit, ist bei PAH-Mangel erhöht.

EMPFEHLUNGEN

- Das Risiko neurokognitiver oder psychologischer Symptome bei PAH-Mangel ist mit dem Alter der Person zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie, den lebenslangen PHE-Werten und der Einhaltung der Behandlung verbunden. Altersspezifische neuro-psychiatrische und kognitive Tests sind für eine angemessene Beurteilung der klinischen Erfordernisse notwendig;
- Angemessene Beurteilungen der intellektuellen und psychologischen Verfassung sind ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Personen mit PKU.

ÜBERGANG ZUM ERWACHSENENALTER

Der Übergang zum Erwachsenenalter ist für Personen mit PAH-Mangel eine Zeitperiode mit hohem Risiko. Wie andere Jugendliche stehen auch Teenager mit PAH-Mangel vor den Herausforderungen des Reifeprozesses; diese umfassen den Wunsch nach mehr Unabhängigkeit, ein erhöhter Gruppendruck und rebellisches Verhalten. Diese Schwierigkeiten werden durch die Notwendigkeit einer Ernährungstherapie für ihre chronische Erkrankung verstärkt. Wenn die Person dann gebeten wird, die ihr vertraute pädiatrische medizinische Betreuung zu verlassen und in eine Erwachsenenenumgebung zu wechseln, besteht die Gefahr des Verlusts der Stoffwechsellkontrolle. Bei diesen Patienten besteht aufgrund der unzureichenden Unterstützung in der Übergangsphase und der fehlenden Behandlungszentren für Erwachsene außerdem ein hohes Risiko, die Nachbeobachtung zu verpassen. Aus diesem Grund setzen viele pädiatrische Behandlungszentren die Nachuntersuchung erwachsener Patienten fort (häufig in pädiatrischen Krankenhäusern), was der Entwicklung von Unabhängigkeit nicht zuträglich ist. Bedenklich sind ferner die Kosten der Therapie. Junge Erwachsene sind eine der am stärksten unterversicherten

Tabelle 2 Empfehlungen für psychologische Tests

Art des Tests	Altersbereich	Empfohlener Test	Zeitintervall
Entwicklung und Intellekt	< 2,5 Jahre	Bayley-Skalen für Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter – Dritte Auflage	Falls klinisch angezeigt
	2,5–6 Jahre	Wechsler Intelligenzskala für 3- bis 7-jährige Kinder – Dritte Auflage (WPPSI-III) ^{97,98}	Alle 3 Jahre oder falls klinisch angezeigt
	> 6 Jahre	Wechsler-Intelligenzskala, verkürzte Version – Zweite Auflage (WASI-II) ⁹⁹	Falls klinisch angezeigt
Exekutive Funktionsfähigkeit	> 3 Jahre	Verhaltensinventar zur Beurteilung exekutiver Funktionen (BRIEF) ¹⁰⁰ ; Eigenbericht (11 Jahre und älter), Bericht durch Eltern und Bericht durch Lehrer	Mindestens alle 2-3 Jahre oder der klinischen Indikation entsprechend
Verhalten/Emotionaler Zustand	3–18 Jahre	Behavioral Assessment Scale for Children (Skala zur Verhaltensbeurteilung für Kinder) – Zweite Auflage (BASC-2) ¹⁰¹ ; Eigenbericht (8 Jahre und älter), Bericht durch Eltern und Bericht durch Lehrer	Mindestens alle 2-3 Jahre oder der klinischen Indikation entsprechend
	Erwachsene	Beck Depression Inventory (Interview zu Depression nach Beck) – Zweite Auflage (BDI-II) und/oder der Beck Anxiety Inventory (BAI/Beck-Angst-Inventar) ^{102,103}	Mindestens alle 2-3 Jahre oder der klinischen Indikation entsprechend
Adaptive Fähigkeiten	> 3 Jahre	Adaptive Behavior Assessment System (Bewertung des adaptiven Verhaltens) – Zweite Auflage (ABAS-II) ¹⁰⁴	Mindestens alle 2-3 Jahre oder der klinischen Indikation entsprechend
	Erwachsenenalter	Adaptive Behavior Assessment System – Zweite Auflage (ABAS-II)	Entsprechend der klinischen Indikation

Altersgruppen in den USA.⁹² Zudem werden die Kosten für medizinische Nahrungsmittel eventuell nicht von allen Versicherungen oder anderen Zahlern übernommen, was für Patienten, die ohnehin schon Schwierigkeiten mit der kognitiven und exekutiven Funktionsfähigkeit haben, eine bedeutende finanzielle Zusatzbelastung ist und ihre Fähigkeit beeinträchtigt, sich im Gesundheitssystem zurechtzufinden. Da eine lebenslange Behandlung empfohlen wird, ist eine Übernahme der Kosten für medizinische Nahrungsmittel durch Dritte unabdingbar.

Festgelegte Protokolle für den Wechsel zu Erwachsenenzentren reduzieren bei anderen Krankheiten wirksam die Morbidität, und Personen mit PAH-Mangel steht ein Tool-Kit für diesen Übergang zur Verfügung (<http://newenglandconsortium.org/toolkit/>). Der Übergang sollte allmählich erfolgen und sich von der Kindheit bis ins frühe Erwachsenenalter erstrecken, wodurch eine schrittweise Übertragung der Verantwortlichkeiten auf den Patienten und eine Förderung der Entwicklung von Autonomie möglich sind.⁹³ Die Einrichtung von Kliniken für junge Erwachsene oder für die Übergangszeit, in denen Ärzte für Erwachsene und Kinderärzte tätig sind, können bei diesem Prozess helfen.^{94,95} Während des Übergangs sollten bei Frauen mögliche Probleme während einer Schwangerschaft angesprochen werden. Dies sollte vor der Pubertät besprochen und jährlich erneut betont werden. Ohne wirksame Betreuung in der Übergangsphase können viele der durch eine frühe Behandlung des PAH-Mangels erreichten Vorteile zunichte gemacht werden.

WICHTIGE PUNKTE

- Behandlungszentren speziell für Erwachsene sind optimal für ältere Patienten, stehen in vielen Gebieten jedoch nicht zur Verfügung;
- Übergangsprogramme für Jugendliche mit PAH-Mangel sollten die persönliche Unabhängigkeit stärken.

EMPFEHLUNGEN

- Eine lebenslange Behandlung erfordert eine Krankenversicherung, welche die Kosten für Medikamente und medizinische Nahrungsmittel unabhängig vom Alter deckt.

KÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN

Als eine der am längsten untersuchten angeborenen Stoffwechselstörungen wird der PAH-Mangel als Beispiel für das Management ähnlicher Erkrankungen betrachtet, wobei in den vergangenen Jahrzehnten enorme Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis und die Behandlung dieser Störung verzeichnet

wurden. Asymptomatische Neugeborene werden nun erfolgreich diagnostiziert und behandelt, und die Behandlungsmodalitäten schließen nun auch medikamentöse Interventionen ein. Darüber hinaus sind zahlreiche Kinder nun im Erwachsenenalter, sind beruflich erfolgreich und haben Familien gegründet. Da sich jedoch die erste Kohorte behandelter Erwachsenen gerade am Ende des 5. Lebensjahrzehnts befindet, werden erst zukünftige Untersuchungen mehr Informationen über PAH-Mangel bei älteren Personen liefern.

Der PAH-Mangel wird nun als Störung anerkannt, die ein ganzes Spektrum an Schweregraden umfasst, und deren letztendliches Ergebnis zahlreiche Faktoren beitragen. Dieser „Paradigmenwechsel“ in der Art und Weise, wie wir genetische Erkrankungen und ihre Behandlungen betrachten, begann mit PAH-Mangel, doch es steht uns noch ein langer Weg bevor.⁹⁶ In Zukunft werden bessere Instrumente und Strategien zur Optimierung der Betreuung des einzelnen Patienten und zur Verbesserung der langfristigen Therapieergebnisse erforderlich sein. Bessere Biomarker werden ebenfalls benötigt, um die Therapie zu überwachen und das Ergebnis zu prognostizieren. Aktuelle und künftige Therapien sollten nicht nur auf die Fähigkeit zur Senkung PHE-Senkung untersucht werden, sondern auch auf ihre Auswirkungen auf die Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Personen und ihre Angehörigen. Es sind zusätzlich Studien zur Behandlung von Personen mit sehr geringem PAH-Mangel erforderlich, um die Risiken von Blut-PHE-Werten im Bereich von 360–600 µmol/l zu definieren. Für Ärzte, Wissenschaftler, Versicherer und die Aufsichtsbehörden ist es wichtig, die spezifischen Herausforderungen der Beurteilung neuer Therapien für seltene Krankheiten, wie etwa PAH-Mangel, zu erkennen und neuartige Methoden zur Beurteilung dieser Interventionen zu entwickeln. Die zusätzliche Konzentration auf ein besseres Verständnis der Genotyp-Phänotyp-Beziehungen und Modifikatoren des PAH-Mangels werden eine individuelle Anpassung der Therapie erlauben. Neuartige Therapien, wie die Gentherapie und die Hepatozytentransplantation, haben bei Tieren oder in beschränkten Studien am Menschen eine gewisse Wirkung gezeigt, müssen jedoch für einen routinemäßigen klinischen Einsatz noch weiter entwickelt und validiert werden. Die Kombinationstherapie mit diätetischen und pharmakologischen Mitteln wird sich wahrscheinlich als Standardbehandlung beim PAH-Mangel durchsetzen. Der PHE-Wert im Blut ist derzeit der „Goldstandard“ zur Überprüfung der Behandlung, ist jedoch weit entfernt vom dem Organ (dem Gehirn), das von primärem

Interesse ist. Die Überprüfung des PHE-Werts in Echtzeit in der häuslichen Umgebung würde eine weitere Möglichkeit eröffnen, Patienten in ihre eigene Behandlung einzubinden. Es sollten versucht werden, ein besseres Verständnis der Mechanismen der Neurotoxizität erhöhter PHE-Werte zu erlangen. Informationen darüber, wie sich eine optimale Kontrolle zur Verhinderung unerwünschter Spätkomplikationen im Erwachsenenalter erzielen lässt, sind erforderlich. Der Zielbereich von Werten < 360 µmol/l für PHE bei Jugendlichen und Erwachsenen bedarf einer genaueren Validierung durch kontinuierliche Sammlung von Langzeitdaten zu klinischen und patientenorientierten Ergebnissen.

ERGÄNZENDE MATERIALIEN

Ergänzende Materialien sind über die Online-Version des Artikels unter <http://www.nature.com/gim> über eine Verknüpfung zu erhalten.

DANKSAGUNGEN

Die Arbeitsgruppe dieser Richtlinie (Guideline Working Group) möchte sich herzlich bei Dr. Paul Coates und Kathryn Camp vom Office of Dietary Supplements am National Institutes of Health sowie dem American College of Medical Genetics and Genomics für die logistische Unterstützung bedanken.

OFFENLEGUNG

J.V., H.C.A., J.M. und B.K.B. haben an klinischen Studien zu PAH-Mangel teilgenommen und Fördermittel für diese Forschung erhalten. H.C.A. ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirats für das PKUDOS-Register von Patienten die Sapropterin nach der Vermarktung erhalten. B.K.B. ist Berater und Mitglied wissenschaftlichen Beiräte für BioMarin Pharmaceuticals. K.M.A., N.E.B., D.M.F., W.E.S., B.H.T. und S.A.B. haben keine Interessenskonflikte im Hinblick auf diese Richtlinie offenzulegen.

LITERATUR

- Howell RR. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16–18, 2000. *Pediatrics* 2001;108(4):972–982.
- Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:179–186.
- Dhondt JL, Farriaux JP, Saily JC, Lebrun T. Economic evaluation of cost-benefit ratio of neonatal screening procedure for phenylketonuria and hypothyroidism. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:633–639.
- Lee PJ, Amos A, Robertson L, et al. Adults with late diagnosed phenylketonuria and severe challenging behavior: a randomized placebo-controlled trial of phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):631–635.
- Mitchell JJ. Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews™* [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 2000:1993–2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>.
- Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a meta-analysis of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 1997;61:1309–1317.
- Scriver CL, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS (eds). *The Metabolic And Molecular Bases Of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw Hill: New York, NY, 2001:1667–1724.
- Lindegren M, Krishnaswami S, Fonnesbeck C, et al. *Adjuvant Treatment for Phenylketonuria (PKU)*. Comparative Effectiveness Review No. 56. AHRQ Publication: Rockville, MD, 2012:1–343.
- Vockley J, Chapman KA, Arnold GL. Development of clinical guidelines for inborn errors of metabolism: commentary. *Mol Genet Metab* 2013;108:203–205.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
- Chace DH, Millington DS, Terada N, Kahler SG, Roe CR, Hofman LF. Rapid diagnosis of phenylketonuria by quantitative analysis for phenylalanine and tyrosine in neonatal blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1993;39:66–71.
- Shapira EBM, Miller J, Africk D. Plasma Amino Acid Analysis. *Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. Oxford Press: New York, NY; 1989.
- McHugh D. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13:230–254.
- Marquardt G, Rinaldo P. Enhanced interpretation of newborn screening results without analyte cutoff values. *Genet Med* 2012;14:648–655.
- Norman R, Haas M, Wilcken B. International perspectives on the cost-effectiveness of tandem mass spectrometry for rare metabolic conditions. *Health Policy* 2009;89:252–260.
- Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104:52–59.
- Blau N, Burgard P. *Disorders of Phenylalanine and Tetrahydrobiopterin. Physicians' Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer: Heidelberg; 2005:89–105.
- Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple: lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15:267–272.
- Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, et al.; Sapropterin Research Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2007;370: 504–510.
- Güttler F, Guldberg P. Mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S150–S153.
- Zschocke J, Hoffmann GF. PAH gene mutation analysis in clinical practice— comments on mutation analysis anticipates dietary requirements in phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2): S154–S155.
- Greeves LG, Patterson CC, Carson DJ, et al. Effect of genotype on changes in intelligence quotient after dietary relaxation in phenylketonuria and hyperphenylalaninaemia. *Arch Dis Child* 2000;82:216–221.
- Trefz FK, Scheible D, Götz H, Frauendienst-Egger G. Significance of genotype in tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:22–26.
- Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. No fine motor deficits in patients with untreated non-phenylketonuria hyperphenylalaninaemia. *Acta Paediatr* 1996;85:320–323.
- Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994;153:260–263.
- Gassió R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:443–448.
- Diamond A, Prevor M, Callender G, Druin DP. Prefrontal cortex cognitive deficits in children treated early and continuously for PKU. *Monographs Soc Res Child Dev* 1977;62(4):1–206.
- Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001;49:532–536.
- Singh RH, Rohr F, Frazier D, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*, e-pub ahead of print 2 January 2014.
- Ney DM, Gleason ST, vanCalcar SC, et al. Nutrition management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:32–39.
- Singh R, Acosta P, Burton B, et al. *Tracking Long-term Outcomes: Development of Care Data Elements (CDE) for Phenylketonuria*. 4th GMDI Education Conference: New Orleans, LA, 2012.
- Gregory CO, Yu C, Singh RH. Blood phenylalanine monitoring for dietary compliance among patients with phenylketonuria: comparison of methods. *Genet Med* 2007;9:761–765.

33. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–208.
34. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. *J Inherit Metab Dis* 2007;30: 700–707.
35. Ziesch B, Weigel J, Thiele A, et al. Tetrahydrobiopterin (BH(4)) in PKU: effect on dietary treatment, metabolic control, and quality of life. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(6):983–992.
36. Leuret O, Barth M, Kuster A, et al. Efficacy and safety of BH4 before the age of 4 years in patients with mild phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:975– 981.
37. Utz JR, Lorentz CP, Markowitz D, et al. START, a double blind, placebo-controlled pharmacogenetic test of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:193–197.
38. Gordon P, Thomas JA, Suter R, Jurecki E. Evolving patient selection and clinical benefit criteria for sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) treatment of PKU patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:672–676.
39. Cunningham A, Bausell H, Brown M, et al. Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012;106:269–276.
40. Shintaku H, Ohwada M. Long-term follow-up of tetrahydrobiopterin therapy in patients with tetrahydrobiopterin deficiency in Japan. *Brain Dev* 2012;35(5):406–410.
41. Trefz FK, Burton BK, Longo N, et al.; Sapropterin Study Group. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2009;154:700–707.
42. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006;29:732– 738.
43. Longo N, Burton B, Harding C, et al. *A Phase 2, Open-Label, Dose-Finding and the Long Term Extension Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Tolerability of Multiple Subcutaneous Doses of rAvPAL-PEG in Patients With Phenylketonuria*. American College of Medical Genetics and Genomics 2012 Annual Meeting: Charlotte, NC, 2012.
44. Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1): S59–S63.
45. Smith I, Beasley MG, Wolff OH, Ades AE. Behavior disturbance in 8-year-old children with early treated phenylketonuria. Report from the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *J Pediatr* 1988;112:403–408.
46. Smith I, Knowles J. Behaviour in early treated phenylketonuria: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S89–S93.
47. Sullivan JE, Chang P. Review: emotional and behavioral functioning in phenylketonuria. *J Pediatr Psychol* 1999;24:281–299.
48. Waisbren SE, Levy HL. Agoraphobia in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:755–764.
49. Burton BK, Leviton L, Vespa H, et al. A diversified approach for PKU treatment: routine screening yields high incidence of psychiatric distress in phenylketonuria clinics. *Mol Genet Metab* 2013;108:8–12.
50. Simon E, Schwarz M, Roos J, et al. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:25.
51. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:29–34.
52. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104:S31–S39.
53. Rohr FJ, Doherty LB, Waisbren SE, et al. New England Maternal PKU Project: prospective study of untreated and treated pregnancies and their outcomes. *J Pediatr* 1987;110:391–398.
54. Brown AS, Fernhoff PM, Waisbren SE, et al. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. *Genet Med* 2002;4:84–89.
55. Ng TW, Rae A, Wright H, Gurry D, Wray J. Maternal phenylketonuria in Western Australia: pregnancy outcomes and developmental outcomes in offspring. *J Paediatr Child Health* 2003;39:358–363.
56. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 2):1534–1536.
57. Tessier R, Nowak E, Assoun M, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalanine might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35:993–999.
58. Lee PJ, Ridout D, Walter JH, Cockburn F. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Arch Dis Child* 2005;90:143–146.
59. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. Maternal phenylketonuria: an international study. *Mol Genet Metab* 2000;71 :233–239.
60. Bradburn NC, Wappner RS, Lemons JA, Meyer BA, Roberts RS. Lactation and phenylketonuria. *Am J Perinatol* 1985;2:138–141.
61. Fox-Bacon C, McCamman S, Therou L, Moore W, Kipp DE. Maternal PKU and breastfeeding: case report of identical twin mothers. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:539–542.
62. Srinivasan BS, Evans EA, Flannick J, et al. A universal carrier test for the long tail of Mendelian disease. *Reprod Biomed Online* 2010;21:537–551.
63. Mallolas J, Milà M, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca MA. Biochemical phenotype and its relationship with genotype in hyperphenylalaninemia heterozygotes. *Mol Genet Metab* 1999;67:156–161.
64. Pietz J, Dunckelmann R, Rupp A, et al. Neurological outcome in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1998;157:824–830.
65. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159(suppl 2):S74–S79.
66. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:333–346.
67. Waisbren SE, Schnell RR, Levy HL. Diet termination in children with phenylketonuria: a review of psychological assessments used to determine outcome. *J Inherit Metab Dis* 1980;3:149–153.
68. Azen C, Koch R, Friedman E, Wenz E, Fishler K. Summary of findings from the United States Collaborative Study of children treated for phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S29–S32.
69. Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. *Am J Ment Defic* 1987;92:65–73.
70. Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, Burnett JR. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
71. Sternberg RJ, Grigorenko EL. Intelligence and culture: how culture shapes what intelligence means, and the implications for a science of well-being. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2004;359:1427–1434.
72. Pennington BF, van Doorninck WJ, McCabe LL, McCabe ER. Neuropsychological deficits in early treated phenylketonuric children. *Am J Ment Defic* 1985;89:467–474.
73. Welsh MC, Pennington BF, Ozonoff S, Rouse B, McCabe ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Dev* 1990;61:1697–1713.
74. Weglage J, Ullrich K, Pietsch M, Fünders B, Zass R, Koch HG. Untreated non-phenylketonuric-hyperphenylalaninaemia: intellectual and neurological outcome. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl 1:S26–S28.
75. Huijbregts SC, de Sonnevile LM, van Spronsen FJ, Licht R, Sergeant JA. The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:697–712.
76. Stemerding BA, van der Meere JJ, van der Molen MW, et al. Information processing in patients with early and continuously-treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1995;154:739–746.
77. Ris MD, Williams SE, Hunt MM, Berry HK, Leslie N. Early-treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. *J Pediatr* 1994;124:388– 392.
78. Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA. Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S22–S32.
79. Sharman R, Sullivan K, Young R, McGill J. Biochemical markers associated with executive function in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria. *Clin Genet* 2009;75:169–174.
80. Brumm VL, Grant ML. The role of intelligence in phenylketonuria: a review of research and management. *Mol Genet Metab* 2010;99 (suppl 1):S18–S21.
81. Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca MA, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267–271.
82. Antshel KM, Waisbren SE. Timing is everything: executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology* 2003;17:458– 468.
83. Channon S, German E, Cassina C, Lee P. Executive functioning, memory, and learning in phenylketonuria. *Neuropsychology* 2004;18:613–620.

84. Smith I, Beasley MG, Ades AE. Intelligence and quality of dietary treatment in phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1990;65:472–478.
85. DeRoche K, Welsh M. Twenty-five years of research on neurocognitive outcomes in early-treated phenylketonuria: intelligence and executive function. *Dev Neuropsychol* 2008;33:474–504.
86. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 2007;92:63–70.
87. Antshel KM, Waisbren SE. Developmental timing of exposure to elevated levels of phenylalanine is associated with ADHD symptom expression. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31:565–574.
88. Arnold GL, Vladutiu CJ, Orlowski CC, Blakely EM, DeLuca J. Prevalence of stimulant use for attentional dysfunction in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:137–143.
89. Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: hidden disabilities—a review. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S64–S67.
90. Kazak AE, Reber M, Snitzer L. Childhood chronic disease and family functioning: a study of phenylketonuria. *Pediatrics* 1988;81:224–230.
91. Waisbren S, White DA. Screening for cognitive and social-emotional problems in individuals with PKU: tools for use in the metabolic clinic. *Mol Genet Metab* 2010;99(suppl 1):S96–S99.
92. DeNavas-Walt C, Proctor BD, Smith JC. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P60-239. *Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States: 2010*. U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2011.
93. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128:182–200.
94. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–553.
95. Harden PN, Walsh G, Bandler N, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718.
96. Scriver CR. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 2007;28:831–845.
97. Bayley N. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2005.
98. Wechsler D. *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition (WPPSI-III)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2002.
99. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence – 2nd edition (WASI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2011.
100. Gioia GA, Peter K, Guy S, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF)*. PAR: Lutz, FL; 2000.
101. Kamphaus RW. *The Behavioral Assessment System for Children - Second edition*. American Guidance Service: Circle Pines, MN; 2005.
102. Beck AT, Steer RA, Brown G. *Beck Depression Inventory - 2nd edition (BDI-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1996.
103. Beck A. *Beck Anxiety Inventory (BAI)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 1993.
104. Harrison P, Oakland T. *Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II)*. Pearson Publishing: San Antonio, TX; 2003.

Ergänzenden Online-Materialien

METHODEN UND PROZESS

Die Evidenzüberprüfung für diese Richtlinie basierte auf zwei vorangegangenen detaillierten Überprüfungsprozessen. Der erste war eine 2000 abgehaltene Konsensuskonferenz der National Institutes of Health (NIH).¹ Für diese Konferenz wurde die MEDLINE-Literatur, die Publikationen von Januar 1980 bis Juli 2000 umfasste, strategisch untersucht. 3394 Referenzen wurden überprüft und 5 zentrale Fragen geprüft (Tabelle 1). Die zweite Überprüfung wurde von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) als Vorläufer einer aktuelleren NIH-Konferenz (3/2012) vorgenommen.⁸ Für die AHRQ-Überprüfung wurde eine vollständige Literatursuche mit Datenquellen wie MEDLINE, PsycINFO, Embase Drugs and Pharmacology, dem Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), der National Agricultural Library (AGRICOLA) und den Referenzlisten der enthaltenen Studien durchgeführt. Sogenannte „graue Literatur“ wurde ebenfalls berücksichtigt. Vor August 2011 in englischer Sprache veröffentlichte Studien wurden einbezogen, jene mit weniger als 10 Probanden, Einzelfallberichte und Studien, die hinsichtlich der Behandlung des PAH-Mangels oder der PHE-Werte und Messungen der Kognition (Intelligenzquotient [IQ] oder Kerndomänen der exekutiven Funktion) nicht relevant waren, wurden jedoch ausgeschlossen. Wichtige, von der AHRQ angesprochene Fragen werden den Fragen der NIH-Auswertung in der Ergänzenden Tabelle 1 gegenübergestellt.

Zum Abschluss der Literatursuche werden in MEDLINE zwischen der Zeit der letzten AHRQ-Überprüfung und dem Datum des Treffens der Arbeitsgruppe

(9/2012) veröffentlichte Artikel auf Referenzen zu PKU oder Phenylketonurie durchsucht. 80 zusätzliche Referenzen wurden gefunden und persönlich von der Arbeitsgruppe überprüft.

Mitglieder der Richtlinien-Arbeitsgruppe waren selbst ernannt und haben gegenüber dem Verwaltungsbüro des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Interessenkonflikte vollständig angegeben. Die Arbeitsgruppe tagte per Telefonkonferenz (wöchentlich), um den Entwurf der Richtlinie vorzubereiten und die Evidenzgrade und erste Empfehlungen zu besprechen. Um die endgültige Richtlinie zusammenzustellen, trafen sich die Mitglieder der Arbeitsgruppe persönlich zur Überprüfung der beiden vorherigen Dokumente der Evidenzüberprüfung und der neueren Literatur, die nach der AHRQ-Überprüfung in Form von Abstracts zusammengefasst wurde. Zur Formulierung von Empfehlungen wurde jede Komponente der Richtlinie einzeln diskutiert und anschließend eine Konsensempfehlung zu diesen Richtlinien abgegeben, die sich auf eine Zustimmung der Arbeitsgruppe von 75 % stützte.

Evidenzgrad und Empfehlungen wurde gemäß der Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>), einem evidenzbasierten Protokoll zur Auswertung der medizinischen Literatur zur klinischen Therapie und zu klinischen Studien und der Empfehlungen zur Einstufung der Behandlung auf der Grundlage dieser Literatur, festgelegt. Dieser Prozess eignet sich gut für die Untersuchung großer Studien relativ häufiger Störungen, bei denen eine ausreichend große Patientenpopulation zur Durchführung randomisierter, placebokontrollierter Studien (RCT) zur Verfügung steht. Die SIGN-Methodik ist bei seltenen und extrem seltenen

Störungen, wie zum Beispiel angeborenen Stoffwechselstörungen (einschließlich PAH-Mangel) aufgrund eines Mangels an Patienten und ethischer Schwierigkeiten im Zusammenhang mit randomisierten, placebokontrollierten Studien nicht nützlich.⁹ Mit Ausnahme der Verwendung von Sapropterin (wo der Evidenzgrad 1 beträgt und ein Empfehlungs-SIGN-Grad von A zugewiesen werden konnte), ist die verfügbare Evidenz primär vom Grad 3 oder 4 und alle Empfehlungen sind vom Grad C oder D. Aufgrund des eingeschränkten Nutzens solch eines verzerrten Einstufungssystems für unsere Zwecke werden diese Einstufungen im restlichen Teil dieses Dokuments nicht weiter hervorgehoben.

Ergänzende Tabelle 1. Vergleich wichtiger Fragen für Literaturlauswertungen

NIH-Konsensuskonferenz 2000¹	AHRQ-Überprüfung 2012⁸
<p>1a. Wie hoch sind Inzidenz und Prävalenz des PAH-Mangels und anderer Formen von Hyperphenylalaninämie?</p> <p>1b. Was ist über die genetische und klinische Variabilität bekannt?</p>	<p>Einführung</p>
<p>2a. Welche Strategien zum Neugeborenen-Screening stehen für eine Diagnose zur Verfügung?</p> <p>2b. Wie wirksam sind diese Strategien?</p> <p>2c. Welche Kosteneinsparungen werden durch Screening und Behandlung erzielt?</p>	<p>1a. Welche Evidenz liegt vor, dass es spezifische PHE-Werte gibt, die für die Minimierung oder Vermeidung einer kognitiven Beeinträchtigung bei Personen mit PAH-Mangel optimal sind?</p> <p>1b. Welche Evidenz liegt vor, dass unterschiedliche Ziel-PHE-Werte für die Minimierung oder Vermeidung einer kognitiven Beeinträchtigung in verschiedenen Altersgruppen angemessen sind?</p>
<p>3a. Welche Behandlungsschemata werden zur Vermeidung der nachteiligen Konsequenzen eines PAH-Mangels eingesetzt?</p> <p>3b. Was ist über die Wirksamkeit dieser Behandlung und der Managementstrategien insgesamt bekannt?</p> <p>3c. Was ist über die Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Variablen, wie zum Beispiel der folgenden, bekannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit des Beginns der medizinischen Ernährungstherapie; • PHE-Werte in verschiedenen Altersgruppen; • Methoden zur Verbesserung der Einhaltung der Diät; • Dauer des Diätmanagements; und • Diätprogramme für Frauen im gebärfähigen Alter und für andere Erwachsene? 	<p>2. Wie wirksam ist eine Nahrungergänzung mit Sapropterin zusammen mit einer Ernährungsintervention im Vergleich zu einer ausschließlichen Ernährungsintervention in Bezug auf diese Therapieergebnisse?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrumente zur Messung der Kognition (einschließlich der exekutiven Funktion) • Lebensqualität? • Ernährungsstatus? <p>3. Wie wirksam ist BH₄ zusammen mit einer Ernährungsintervention im Vergleich zu einer ausschließlichen Ernährungsintervention bei schwangeren Frauen mit PKU bezüglich der Auswirkungen auf die Therapieergebnisse bei ihren Kleinkindern, einschließlich der Prävention von neurologischen Beeinträchtigungen, Mikrozephalie und Herzfehlern?</p>
<p>Auf der Grundlage dieser Informationen:</p> <p>4a. Wie lauten die empfohlenen Strategien für ein optimales Vorgehen beim</p>	<p>4a. Wie wirksam ist LNAA zusammen mit einer Ernährungsintervention im Vergleich zu einer ausschließlichen</p>

<p>Screening und der Diagnose von Neugeborenen?</p> <p>4b. Wie lauten die empfohlenen Strategien für ein lebenslanges Management von PAH-Mangel und dessen Nachbeobachtung?</p>	<p>Ernährungsintervention in Bezug auf diese Therapieergebnisse?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instrumente zur Messung der Kognition (einschließlich der exekutiven Funktion) • Lebensqualität? • Ernährungsstatus? <p>4b. Wie unterscheidet sich die relative Wirksamkeit in den folgenden Untergruppen mit PAH-Mangel?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleinkinder • Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren • Jugendliche im Alter von 13 bis 21 Jahren • Erwachsene > 21 Jahre
	<p>5. Wie wirksam ist LNAA zusammen mit einer Ernährungsintervention im Vergleich zu einer ausschließlichen Ernährungsintervention bei schwangeren Frauen mit PAH-Mangel in Bezug auf die folgenden Ergebnisse bei ihren Kleinkindern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prävention von neurologischen Beeinträchtigungen • Mikrozephalie • Herzfehler?
	<p>6. Welches sind die Schäden, einschließlich der Nebenwirkungen, die mit der Verwendung von BH₄ oder LNAAs bei Patienten mit PAH-Mangel einhergehen?</p>
	<p>7. Welche Evidenz liegt für die Wirksamkeit der Anwendung von Sapropterin oder LNAA zusätzlich zu einer Ernährungsintervention in Bezug auf die Auswirkungen auf die Therapieergebnisse in Untergruppen von Patienten vor?</p>