

## Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten Eine neue Herausforderung für die Innere Medizin (Teil 1)

Martin Schwarz<sup>1</sup>, Udo Wendel<sup>2</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ Seit wenigen Jahrzehnten ist eine erfolgreiche Behandlung vieler angeborener Stoffwechselkrankheiten möglich. Diese Therapiefortschritte und die Entwicklung eines Neugeborenen-Screenings seit 35 Jahren stellen Meilensteine der modernen Medizin dar. Durch die frühzeitige Diagnostik und rasche Einleitung einer effizienten Behandlung ist in vielen Fällen das Überleben der Patienten erreicht worden, bei anderen konnten früher unvermeidliche schwere geistige und körperliche Behinderungen vermieden werden. Diese Erfolge führten aber auch dazu, dass heute allein in Deutschland ca. 200 dieser Patienten jährlich erwachsen werden. Nach der guten Behandlung durch pädiatrische Stoffwechselspezialisten erwarten sie eine Fortführung der Behandlung durch internistische Spezialisten für angeborene Stoffwechselkrankheiten. Diese aber fehlen bisher und werden dringend gebraucht.

□ In Teil 1 der Übersicht werden die aktuellen Entwicklungen beim Neugeborenen-Screening, die Behandlungsprinzipien der Krankheiten in der Kindheit und die Probleme des Übergangs der Patienten, der Transition, aus der Pädiatrie in die Innere Medizin beleuchtet.

□ In Teil 2 werden wesentliche internistische Aspekte der sechs wichtigsten Krankheiten, Phenylketonurie, lysosomale Speicherkrankheiten, Glykogenspeicherkrankheiten, Störungen des Aminosäurestoffwechsels und der organischen Säuren einschließlich Harnstoffzyklusdefekten, Galaktosämie und Homocystinurie dargestellt.

**Schlüsselwörter:** Angeborene Stoffwechselkrankheiten · Erwachsene · Transition · Phenylketonurie · Galaktosämie · Glykogenspeicherkrankheiten

*Med Klin* 2005;100:547–52.  
DOI 10.1007/s00063-005-1075-4

### ABSTRACT

#### Inborn Errors of Metabolism (IEM) in Adults. A New Challenge to Internal Medicine (Part 1)

□ Improvements in screening programs, diagnostic tests and therapeutic interventions in inborn errors of metabolism (IEM) have led to increasing and prolonged patient survival and improved prognosis of affected subjects. Today, in Germany about 200 patients with IEM survive per year into adulthood. They need specialized adult care. However, adult-oriented care is poor or absent in IEM, because traditionally, no specific adult service exists for this subspecialty and adult patients with IEM are a relatively new phenomenon.

### Die Phenylketonurie – ein Modellfall für die Entwicklung der Stoffwechselmedizin

Die Erfolge in der Behandlung der Phenylketonurie (PKU), der häufigsten angeborenen Stoffwechselkrankheit, stehen beispielhaft für die Entwicklung der Stoffwechselmedizin in den letzten 7 Dekaden [1]. Außerdem ist die PKU ein Modellfall für neue Herausforderungen, welche durch die Verbesserung von Diagnostik und Behandlung in der Medizin entstehen [2].

Die PKU wurde 1934 als erste genetisch-neurometabolische Erkrankung durch Fölling entdeckt. Bei ihr wurde 1954 von Bickel erstmals die präventive Wirkung einer Spezialdiät beschrieben, und im Jahre 1963 war es diese Stoffwechselkrankheit, die Guthrie zur Entwicklung eines Neugeborenen-Screenings veranlasste. Unbehandelt oder unzureichend behandelt führt die PKU zu einer schweren irreversiblen Hirnschädigung mit mentaler Retardierung und einer Vielfalt neurologischer Symptome. Erwachsene Patienten, bei denen die PKU erst relativ spät (z.B. im 2. Lebensjahr) diagnostiziert wurde und die aufgrund ihrer schweren Behinderung heute vorwiegend in Anstalten/Heimen leben, belegen eindrucksvoll den natürlichen Verlauf dieser Stoffwechselkrankheit. Aus Ländern ohne ein etabliertes Neugeborenen-Screening auf PKU wie der Türkei oder den GUS-Staaten sehen wir leider auch jüngere PKU-Patienten mit solchen eindeutig vermeidbaren schweren Behinderungen. In den meisten Staaten der westlichen Welt wurde ein flächendeckendes Neugeborenen-Screening auf Hyperphenylalaninämie/PKU in den frühen 70er Jahren etabliert, in der BRD zwischen 1967 und 1970 und in der damaligen DDR im Jahre 1971.

Bei Einhaltung einer strengen phenylalaninarmen und damit extrem proteinarmen Diät, ergänzt durch relativ große Mengen an künstlichem Protein

<sup>1</sup> Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,

<sup>2</sup> Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

## ÜBERSICHT

in Form einer phenylalaninfreien Aminosäuremischung, entwickelten sich Kinder mit PKU, die nunmehr bereits als Neugeborene identifiziert wurden, in der Regel völlig normal und erreichten voll leistungsfähig das Erwachsenenalter. In den 70er Jahren erkannte man aber für die PKU das Problem der nachfolgenden Generation. Bis dahin war man davon ausgegangen, dass nach Abschluss der Gehirnentwicklung in der Pubertät eine spezifische Diät nicht mehr erforderlich sei. Es zeigte sich aber, dass der hohe Phenylalaninspiegel bei Frauen mit PKU während einer Schwangerschaft eine teratogene und schädigende Wirkung auf das ungeborene Kind hat [3], und die Notwendigkeit einer intensiven Diätbehandlung der „maternalen PKU“ wurde erkannt. Später wurde auch für Erwachsene mit PKU deutlich, dass die Beendigung der spezifischen Diät, mit den daraus folgenden zehn- bis 20fach erhöhten Phenylalaninspiegeln im Blut, nicht unproblematisch ist. Durch hohe Phenylalaninspiegel ließen sich eindeutig reversible neuropsychologische Effekte auf das ausgereifte Gehirn sowie in der Magnetresonanztomographie (MRT) deutliche Zeichen der Dysmyelinisierung nachweisen. Somit ergibt sich auch für diese Generation von PKU-Patienten, von denen einige bereits > 35 Jahre sind, die Notwendigkeit der Weiterführung einer spezifischen Diättherapie mit kompetenten Stoffwechselspezialisten an ihrer Seite. Aus Kindern sind Erwachsene geworden, aus „Kinderkrankheiten“ wurden Krankheiten des Erwachsenen.

Die folgende Übersicht soll unter verschiedenen Aspekten die Thematik der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, der „inborn errors of metabolism“, behandeln. Im vorliegenden ersten Teil wird die Diagnostik dieser Krankheiten im Kindesalter dargestellt, sei es aufgrund der klinischen Symptomatik oder mit Hilfe des nunmehr bundesweit etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings. Es werden die Behandlungsprinzipien in der Kindheit dargestellt und der Übergang, die Transition, der jungen Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten aus der Betreuung durch die Pädiatrie in die Obhut der Inneren Medizin beleuchtet. Im zweiten Teil sollen die derzeit sechs wichtigsten angeborenen Stoffwechsel-

□ Part 1 of this overview deals with the diagnostic procedures of IEM in infancy, the principles of therapy in childhood, and the problems of transition/transfer of patients from pediatric to adult-oriented care.

□ In part 2 the necessities of treatment in adults with the currently most important IEM are reported, which are mainly phenylketonuria and lysosomal storage diseases and less frequently glycogen storage disease type I, galactosemia, urea cycle disorders, and homocystinuria.

**Key Words:** Inborn errors of metabolism · Adults · Transition · Phenylketonuria · Galactosemia · Glycogen storage diseases

*Med Klin 2005;100:547–52.*  
DOI 10.1007/s00063-005-1075-4

Tabelle 1. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechseldefekte und endokrine Störungen.

#### Zielkrankheiten und deren Untersuchung

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidase-Mangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
  - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
  - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
  - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CPT-II)
11. Glutarazidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerialanazidämie (IVA)

Das Screening auf die Zielkrankheiten Nr. 1–4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren

Das Screening auf die Zielkrankheiten Nr. 5–12 wird mittels der Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt.

Der optimale Entnahmepunkt des Blutes ist die 48.–72. Lebensstunde. Das Screening macht sich die katabole Situation des Neugeborenen zunutze, eine Eiweißbelastung ist nicht erforderlich

krankheiten im Erwachsenenalter mit den weiterhin erforderlichen Behandlungsmaßnahmen und ihren Problemen dargestellt werden.

#### Diagnostik von angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Heute werden diese Stoffwechselkrankheiten zu einem großen Teil im erweiterten Neugeborenen-Screening ent-

sprechend dem Beschluss der für das Gesundheitswesen zuständigen Ministerinnen/Minister, Senatorinnen/Senatoren der Länder vom 20./21. 6. 2002 erfasst. Eine Konkretisierung dieses Beschlusses mit der Festlegung der Zielkrankheiten des Screenings erfolgte durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 22. 12. 2004. Die Zielkrankheiten und wichtige Modalitäten des Screenings sind in Tabelle 1

Tabelle 2. Weitere Krankheiten, die aufgrund ihrer klinischen Manifestation diagnostiziert werden (in der Neonatalperiode oftmals im lebensbedrohlichen Zustand).

#### In der Neonatalperiode

- Verschiedene Aminoazidopathien
- Hyperammonämien
- Organische-Säure-Krankheiten (Organoazidopathien)
- Mit Hypoglykämien einhergehende Störungen der Gluconeogenese
- Schwere metabolische (Keto-)Azidosen

#### Später (> 2. Lebensjahr) – lysosomale Speicherkrankheiten

- Mukopolysaccharidosen (MPS)
- Morbus Gaucher
- Morbus Fabry

verzeichnet. Das Screening ermöglicht die Früherkennung betroffener Kinder und die zeitgerechte Einleitung notwendiger und ausreichender Behandlungsmaßnahmen durch pädiatrische Spezialisten, die in verschiedenen Stoffwechselzentren arbeiten [4]. Nach wie vor können solche angeborenen Stoffwechselstörungen, die nicht im Screening erfasst werden, nur anhand der klinischen Präsentation in der Neugeborenenphase oder auch erst später, meist in den ersten beiden Lebensjahren, diagnostiziert werden. Zur erstgenannten Gruppe einer klinischen Präsentation in der Neugeborenenphase gehören Störungen im Stoffwechsel der Aminosäuren, der organischen Säuren, solche mit ausgeprägter Hyperammonämie, rezidivierender Hypoglykämie oder schwerer metabolischer Azidose – im Allgemeinen unter dem Bild einer Enzephalopathie mit neurologischer Symptomatik und Koma oder mit schwerer Hepatopathie (Tabelle 2). Zur letztgenannten Gruppe gehören vornehmlich die lysosomalen Speicherkrankheiten mit den Zeichen zunehmender Speicherung von Makromolekülen in den Organen, wie Herz, Milz, Leber, Skelettsystem und Gehirn. Allein durch das Neugeborenen-Screening ergibt sich eine Inzidenz von etwa 1 : 2 400, das bedeutet bundesweit die Geburt von 300–350 betroffenen Kindern pro Jahr.

#### Prinzipien der Behandlung seltener Stoffwechselkrankheiten

Die Behandlungsmaßnahmen bestehen in der Mehrzahl in diätetischen und me-

dikamentösen präventiven und kurativen Interventionen, die geeignet sind, schwerwiegende Krankheitsfolgen zu verhindern und zu lindern und letztlich eine normale oder möglichst gering gestörte Entwicklung sicherzustellen. Drohende Krankheitsfolgen betreffen in der Mehrzahl das neurometabolische Geschehen, d.h. das Zentralnervensystem, aber auch andere lebenswichtige Organe. In der Regel muss die Behandlung unmittelbar nach der Diagnosestellung beginnen und lebenslang durchgeführt werden. In allen diesen Fällen bedeutet der Begriff diätetische Behandlung, dass die natürliche biologische Lebensumwelt durch eine synthetische Lebensumwelt ersetzt werden muss, die laufend den alters- und entwicklungsbezogenen Erfordernissen des Organismus angepasst werden muss. Die Anforderungen an diese Anpassung sind nur in einem engmaschigen Monitoring durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam von Stoffwechselspezialisten und Laborspezialisten mit intensiver ernährungs- und verhaltensmedizinischer Unterstützung erfolgreich zu bewältigen. Somit ist die Diätbehandlung von angeborenen Stoffwechselkrankheiten nur unter Verwendung von synthetischen Nahrungsmitteln und Spezialprodukten (z.B. mit speziellen Aminosäuremischungen, speziellen Kohlenhydraten oder Fetten) möglich, die in ihrer Zusammensetzung geeignet sind, den jeweils spezifischen Stoffwechseldefekt zu kompensieren. Im Allgemeinen wird die Behandlung unmittelbar durch die Familien bzw. durch die Patienten selbst durchgeführt und stellt an diese höchste verhaltensmedi-

zinische und erhebliche ökonomische Anforderungen. Der Behandlungserfolg kann nur durch erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität seitens des Patienten und der Familie erreicht werden [5]. Nur bei relativ wenigen Stoffwechselkrankheiten ist eine Behandlung mit chemischen Substanzen möglich. Bei einigen lysosomalen Speicherkrankheiten (Morbus Gaucher, Morbus Fabry, einige Typen von Mukopolysaccharidose) wird eine sog. Enzymersatztherapie durchgeführt.

#### Derzeitiger Zustand des Übergangs (Transition) der Patientenbetreuung von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin

Die Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung der angeborenen Stoffwechselkrankheiten haben zu einem besseren und längeren Überleben der Patienten geführt, und in vielen Fällen hat sich die Prognose deutlich verbessert. Inzwischen gibt es eine große Anzahl von erwachsenen Patienten mit diesen relativ seltenen Krankheiten, die in der „Erwachsenenmedizin“ dringend weiter betreut werden müssen.

Der ungestörte Übergang der Patientenbetreuung von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin ist ein generelles Problem. Er ist von größter Bedeutung für Jugendliche mit chronischer Krankheit. Für die USA wird damit gerechnet, dass jährlich etwa ½ Mio. Kinder mit speziellen Gesundheitsbedürfnissen erwachsen werden [6]. Der strukturierte Übergang der jugendlichen Patienten in die Obhut der Erwachsenenmedizin ist für die verschiedenen chronischen Krankheiten unterschiedlich weit gediehen [7]. Während einzelne Programme für die Transition von Patienten mit Diabetes mellitus, Mukoviszidose, Nieren-, Rheuma- und onkologischen Erkrankungen bereits existieren [8], sind solche für die seltenen Stoffwechselkrankheiten entweder nur sehr spärlich vorhanden oder fehlen ganz. Das ist darauf zurückzuführen, dass traditionell die Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten praktisch nicht vorkam und dass Erwachsene mit diesen Krankheiten als relativ neues Phänomen zu betrachten sind.

Das Problem der Transition für Patienten mit Stoffwechselkrankheiten

## ÜBERSICHT

wurde in Deutschland erstmals im Jahre 2002 auf einem Symposium mit dem Titel „Inborn errors of metabolism – pathways into adulthood“ aufgegriffen [9]. In Vorbereitung des Symposiums wurde eine internationale Umfrage über die Situation von erwachsenen Patienten mit diesen Krankheiten durchgeführt [10]. Dabei ergab sich, dass es im Wesentlichen sechs Krankheiten/Krankheitsgruppen sind, die heute schon eine Bedeutung für die Erwachsenenmedizin haben. Die häufigsten sind die PKU und die Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten, zu den seltener vorkommenden gehören die Glykogenspeicherkrankheit Typ I, einige Störungen im Aminosäurestoffwechsel sowie primäre Hyperammonämien aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten, die Galaktosämie und die Homocystinurie. Des Weiteren ergab sich, dass im Bereich der angeborenen Stoffwechselkrankheiten noch kaum eine strukturierte Transition vorkam. Auch bei der im Jahre 2004 durchgeführten Umfrage zur Behandlungssituation von Erwachsenen mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten in Deutschland [11] mussten wir feststellen, dass die meisten Erwachsenen mit diesen Krankheiten noch durch Kinderärzte betreut wurden, dass Strukturen zur adäquaten und suffizienten Betreuung dieser Patientengruppe noch gänzlich fehlten und dass bei den Pädiatern wenig Neigung bestand, die jungen Erwachsenen in die Obhut der Internisten zu geben. Es scheint, dass es entgegen optimistischen Annahmen nicht dazu gekommen ist, dass sich „auf natürliche Weise“ bei steigendem Bedarf auch Behandlungseinrichtungen für Erwachsene entwickelt hätten. Offensichtlich braucht dieser Bereich eine aktive Entwicklung durch Verantwortliche im Gesundheitssystem und entwickelt sich nicht entsprechend den Grundsätzen von Angebot und Nachfrage [12, 13].

Nach den rechtlichen Rahmenbedingungen in Deutschland, welche durch das Sozialgesetzbuch V (SGB V) vorgegeben sind, sind zunächst die Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) in der Pflicht, die ambulante Betreuung dieser erwachsenen Patienten sicherzustellen. Die notwendige hochspezialisierte Betreuung kann aber realistischerweise durch niedergelassene Ärzte nicht geleistet werden. Wird dies durch die

KVen und die Krankenkassen anerkannt, besteht die Möglichkeit, durch eine Institutsermächtigung für eine spezialisierte Hochschulambulanz die ambulante Versorgung der Patienten sicherzustellen. In der Vergütung nach EBM2000plus können allerdings die notwendigen diätetischen Leistungen, die oft die Basis der Therapie darstellen, nicht abgerechnet werden.

Eine weitere Möglichkeit hat der Gesetzgeber durch den § 116 b SGB V, „Ambulante Behandlung im Krankenhaus“, geschaffen. Im Katalog nach Absatz 3 des § 116 b sind seltene Erkrankungen aufgeführt, bei denen direkte Verträge zur Erbringung ambulanter Leistungen zwischen Krankenhäusern und Krankenkassen geschlossen werden können. Im Beschluss vom 16. März 2004 hat der G-BA den Katalog nach § 116 b Abs. 3 SGB V erstmals erweitert, allerdings nur um die Diagnostik und Versorgung von Kindern mit folgenden angeborenen Stoffwechselstörungen:

- adrenogenitales Syndrom,
- Hypothyreose,
- Phenylketonurie,
- Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD-)Mangel,
- Galaktosämie.

Eine Erweiterung dieses Katalogs auch auf Erwachsene konnte durch die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) nicht erreicht werden, neue Entscheidungen über die Erweiterung des Katalogs hat der G-BA bisher nicht getroffen.

Grundsätzlich sind auf diese Erkrankungsgruppe auch Konzepte einer integrierten Versorgung und/oder von Disease-Management-Programmen (DMP) anwendbar. Das Interesse an solchen Programmen ist von Seiten der Kostenträger allerdings relativ gering. Einerseits ist die Gruppe der ambulanten Leistungserbringer bei Integrierter Versorgung aufgrund der geographischen Streuung der Patienten schlecht definierbar. Andererseits ist, trotz im Einzelfall hoher Kosten der Therapie, die gesamte Summe der Aufwendungen für diese Gruppe von Patienten im Vergleich zu den Volkskrankheiten relativ klein, so dass dort eher Einsparpotentiale durch DMP vermutet werden und die Entwicklung von DMP bisher auf diese Volkskrankheiten konzentriert bleibt.

### Transition im Bereich der angeborenen Stoffwechselkrankheiten

Einer strukturierten Übergabe der Patienten aus der Pädiatrie in die Innere Medizin stehen bisher zahlreiche Hindernisse entgegen. Als schwerwiegender Faktor ist zu nennen, dass die Notwendigkeit einer Transition vielerorts weder von Seiten der Pädiater noch von Seiten der Internisten erkannt wird.

Pädiatrische Stoffwechselspezialisten sind zweifelsfrei die erfahrensten Experten auf dem Gebiet der angeborenen metabolischen Erkrankungen. Sie haben aufgrund der langjährigen intensiven Behandlung stärkere emotionale Bindungen zum Patienten und dessen Familie und sind häufig nicht beunruhigt über die aktuelle Betreuungssituation des erwachsen werdenden Patienten. Sie sehen keine Notwendigkeit, dieses stabile Bündnis durch eine Übergabe der Patienten an Erwachsenenmediziner zu erschüttern oder ganz zu beenden, und sehen sich als ausreichend befähigt, auch Erwachsene mit diesen, in ihrem Verständnis „pädiatrischen“, Grunderkrankungen zu behandeln. Gleichzeitig misstrauen sie berechtigterweise den Erfahrungen und Kenntnissen der Internisten auf diesem Gebiet. Aus diesen Überlegungen heraus wird von einigen das Modell eines generationenübergreifenden Stoffwechselzentrums zur kontinuierlichen Behandlung dieser Patienten vorgeschlagen [14]. Als optimale Lösung wird gesehen, nicht das Lebensalter, sondern die Erkrankung in den Mittelpunkt zu stellen.

Hindernisse auf Seiten der Inneren Medizin sind primär in den bisher fehlenden Kenntnissen im Umgang mit den angeborenen Stoffwechselkrankheiten begründet. Trotz der zunehmenden Bedeutung finden kongenitale, genetische Erkrankungen nur langsam ihren Weg in die Innere Medizin. Die Behandlungsintensität dieser trotz aller Fortschritte doch häufig auch behinderten Patienten mit allen begleitenden psychosozialen Problemen und Fragestellungen ist sehr hoch. Häufig stellt eine sehr spezielle und differenzierte Diät die Grundlage der Therapie dar, eine adäquate Unterstützung durch erfahrene Diätassistentinnen ist für eine angemessene Behandlung unentbehrlich. Aus ökonomischer Sicht sind die-



se Patienten sowohl für den niedergelassenen Arzt als auch für Institutionen im Zeitalter der Diagnosis-Related Groups (DRG) und chronischer Unterfinanzierung von Hochschulambulanzen keine attraktiven Patienten. Aus diesem Grund wird auch für den evtl. interessierten Internisten die institutionelle Unterstützung gering ausfallen oder ganz fehlen.

Der Prozess der Ablösung von der vertrauten Umgebung der Kinderklinik, mit der Übernahme einer größeren Eigenverantwortung durch den adoleszenten oder schon erwachsenen Patienten, ist aber auch für den Patienten selbst und die Familie ein schwieriger Weg. Für den Patienten selbst muss die Transition nach Viner [15] unter bestimmten Umständen als „life event“ angesehen werden. Sie kann für den Betroffenen als ein Schritt weiter hin zu Krankheitskomplikationen, und möglicherweise Tod, erscheinen. Gleichzeitig ist das Selbstbild der Patienten mit chronischer Erkrankung oft infantilisiert und abhängig von Eltern und dem behandelnden Team. Die Schwere der Erkrankung oder Behinderung sowie die möglicherweise assoziierten psychopathologischen Veränderungen können zusätzliche Barrieren darstellen. Fehlende soziale Unterstützungssysteme, mangelndes Vertrauen in das jetzt behandelnde therapeutische Team bei starker Bindung an die Kinderklinik und unzureichende Therapiemotivation sind Gründe für weitere Widerstände. Gleichzeitig finden Prozesse der Ablösung vom Elternhaus statt. Aspekte der Berufswahl, beruflicher Werdegang, Partnerschaft und fehlende Akzeptanz bei Freunden können das Verhältnis Patient – therapeutisches Team zusätzlich belasten oder sogar dazu führen, dass der Patient trotz seiner chronischen Erkrankung nicht in spezialisierter Behandlung bleibt.

Die Familien dieser chronisch kranken jungen Erwachsenen zeigen oft eine Tendenz zur Überprotektion mit exzessiver Kontrolle, eine falsche Einschätzung der Schwere der Erkrankung, irrationale Ängste vor Komplikationen und mangelndes Vertrauen in die unbekanntesten, „neuen“ Ärzte. Dazu kommen die alterstypischen Probleme der Bindung/Ablösung vom Kind und des „Nicht-loslassen-Könnens“ mit eigener Dynamik unter den Bedingungen einer chronischen Erkrankung.

Es sollte auch noch einmal auf den diametral entgegengesetzten Ansatz in der Pädiatrie und der Inneren Medizin hingewiesen werden. In der Kinderheilkunde werden von den Eltern abhängige, unmündige Patienten behandelt, nämlich Kinder. In der Inneren Medizin steht der mündige, autonome Patient im Mittelpunkt der Bemühungen, welcher in idealer Weise partizipativ medizinische Entscheidungen mitbestimmt. Bereits existierende strukturierte Transitionsprogramme in der Diabetologie [8] und Nephrologie gründen sich daher auf die folgenden Überzeugungen [16]:

- Viele der chronischen kongenitalen oder genetischen Erkrankungen sind nicht mehr ausschließlich „Kinderkrankheiten“.
- Unabhängigkeit und Eigenständigkeit sind wünschenswerte Ziele für Adoleszenten mit „Kinderkrankheiten“.
- Das pädiatrische Setting ist für das Erreichen einer Unabhängigkeit für junge Erwachsene nicht förderlich.
- Patienten können sich mit neuen Behandlungsteams arrangieren.
- Behandlungsteams sollten multidisziplinär zusammengesetzt sein.
- Internisten sind, unter entsprechenden Voraussetzungen, in der Lage, eine qualitativ hochwertige Behandlung dieser Patienten zu gewährleisten.
- Die Transition sollte sanft verlaufen, als Teil eines logischen Prozesses und nicht erzwungen.
- Die Leiter und Mitarbeiter der pädiatrischen und adulten Teams müssen in den grundlegenden Konzepten der Transition übereinstimmen und von den Vorteilen einer Transition überzeugt sein.
- Kontinuierliche Fortbildung und Zusammenarbeit sind fundamentale Bestandteile des Transitionsprozesses für alle, die an der Behandlung des zum Erwachsenen reifenden Jugendlichen beteiligt sind.

Voraussetzung einer erfolgreichen Transition ist somit, dass 1. überhaupt das Problem oder die Notwendigkeit erkannt wird und 2. der Pädiater zu der Einschätzung gelangt, dass sein Patient „reif“ ist für die Betreuung in einer Erwachsenenumgebung. Unzureichend ist bisher die Planung der Transition. Im Idealfall ist dies ein mehrjähriger Prozess, welcher schon in der Pubertät beginnt und zu einem geeigneten Zeitpunkt, je

nach Reifegrad des Patienten meist mit 18 Jahren, zu einem Transfer in die Erwachsenenmedizin führt. Der geeignete Zeitpunkt sollte individuell festgelegt werden, um der Thematik unterschiedlich schneller Reifungsprozesse zum Erwachsenen gerecht zu werden. Wird Transition als ein solcher komplexer Prozess verstanden – Transfer bezeichnet dann nur den Moment der Übergabe –, dann sind noch viele Defizite vorhanden. Denkanstöße für die Pädiatrie beinhalten die Aufstellung eines gemeinsam mit dem Patienten erarbeiteten langfristigen Plans zur Transition, verbunden mit Angeboten für strukturierte (Schulungs-)Programme für Jugendliche. Dadurch wäre möglicherweise zu erreichen, dass nicht mehr so viele Patienten den Kontakt zu ihrem Stoffwechselzentrum verlieren und dann ganz ohne spezialisierte Betreuung dastehen, wie dies offensichtlich bei vielen adoleszenten und erwachsenen Patienten mit PKU der Fall ist.

Zweite Voraussetzung ist, dass auf internistischer Seite ein kompetenter Arzt und ein kompetentes Stoffwechselteam vorhanden sind, welche die Weiterbehandlung dieser Patienten übernehmen können – eine Voraussetzung, die bisher nur an den wenigsten Kliniken gegeben ist. Die Bildung einiger solcher internistischer Stoffwechselzentren für angeborene, genetische Störungen ist dringend erforderlich. Ein kontinuierlicher Aufbau neuer Strukturen wird benötigt, ebenso ein strukturiertes Trainingsprogramm für Internisten, um einen Wissenstransfer von der Pädiatrie in die Innere Medizin zu erreichen. Einen ersten Ansatz hierzu stellt das EU-geförderte und von der Klinik für Innere Medizin der Universität in Utrecht initiierte TEAM-Projekt dar. Das Akronym TEAM steht für Transfer of Expertise on rAre Metabolic diseases in adults.

### Perspektiven

Die nächsten Schritte in der Zukunft sollten Versorgungsstrukturen aufbauen und adäquate Versorgung bei den Verantwortlichen des Gesundheitssystems einfordern. Strukturierte Behandlungsprogramme, DMP, sind als Chance zu begreifen, eine verbesserte und kostengünstigere Behandlung zu erreichen. Die angeborenen Stoffwechselkrankhei-

## ÜBERSICHT

ten bilden als chronische, seltene, aber z.T. sehr kostenintensive Erkrankungen durchaus einen Bereich, in dem die Entwicklung von DMP für die Kostenträger einen Anreiz darstellen könnte, sich intensiver mit dieser Erkrankungsgruppe zu beschäftigen und Projekte einer verbesserten Betreuung zu unterstützen. Weitere Aufgaben ergeben sich im Auf- und Ausbau von Grundlagenforschung und klinischer Forschung im Erwachsenenbereich. Parallel zum Aufbau geeigneter Strukturen der Behandlung und der Beschreibung von Prozessen sollte frühzeitig auch die Ergebnisqualität untersucht werden. Die Definition und Evaluation geeigneter Qualitätsindikatoren müssen es ermöglichen, die Ergebnisse der eigenen Arbeit zu überprüfen und für die Öffentlichkeit, Patienten, Gesundheitsverantwortliche und Kostenträger, transparent darzustellen.

12. Schwarz M, Harms E, Wendel U, et al. Stoffwechselerkrankungen im Säuglingsalter: Ignoranz im Erwachsenenalter. Dtsch Arztebl 2002;99:A2030–2.
13. Abholz HH, Schwarz M. Früherkennung in Deutschland: symbolhaftes Handeln mit schädlichen Folgen für die Gesundheit – am Beispiel der Früherkennung auf Stoffwechselstörungen im Säuglingsalter, des Gestations-Diabetes und der Mammographie. Arbeit Sozialpolitik 2002;9–10:18–22.
14. Brenton DP. The adult and adolescent clinic for inborn errors of metabolism. J Inher Metab Dis 2000;23:215–28.
15. Viner R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? Arch Dis Child 1999;81:271–5.
16. Schidlow D, Fiel S. Life beyond pediatrics: transition of chronically ill adolescents from pediatric to adult care systems. Med Clin North Am 1990;74:1113–20.

## Literatur

1. Wachtel U. Phenylketonurie – ein Modellfall für die Entwicklung der Kinderheilkunde. Stuttgart-New York: Schattauer, 2004.
2. Segal S, Roth KS. Inborn errors of metabolism. A new purview of internal medicine. Ann Intern Med 1994;120:245–6.
3. Lenke RR, Levy HR. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med 1980;303:1202–8.
4. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003;111:1399–406.
5. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) in der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) zur Behandlung vererbter (angeborener) Stoffwechselstörungen. ([www.aps-med.de/](http://www.aps-med.de/), Zugriff am 20. 1. 2005).
6. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, American Society of Internal Medicine Consensus Statement on health care transitions for young adults with special health care needs. Pediatrics 2002;110:1304–6.
7. Lausch M, Reincke M. Übergangssprechstunden für chronisch Kranke in Endokrinologie und Diabetologie in Deutschland. Eine aktuelle Erhebung. Dtsch Med Wochenschr 2004;129:1125–9.
8. Channon S, Smith V, Alcolado J, et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. Diabet Med 2003;20:1034–5.
9. Burgard P, Lee PJ, Wendel U, eds. Inborn errors of metabolism – pathways into adulthood. Heilbronn: SPS, 2004.
10. De Valk HW. Inborn errors of metabolism in adulthood – results of an international survey. In: Burgard P, Lee PJ, Wendel U, eds. Inborn errors of metabolism – pathways into adulthood. Heilbronn: SPS, 2004:29–34.
11. Hoffmann B, Schwarz M, Häussinger D, et al. Zur Behandlungssituation erwachsener Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Eine Erhebung in Deutschland. Med Klin 2005;100:im Druck.

**Korrespondenzanschrift**

Dr. Martin Schwarz  
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie  
und Infektiologie  
Universitätsklinikum  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
Telefon (+49/211) 81-17836  
Fax -18752  
E-Mail: [schwarz@med.uni-duesseldorf.de](mailto:schwarz@med.uni-duesseldorf.de)