

## Stellungnahme der DSAKU e.V. zu Alkaptonurie (AKU) und SARS-CoV-2, COVID-19

Die DSAKU e.V. hat, anlehnend an den Dachverband ACHSE e.V.<sup>1</sup> und basierend auf Informationen seitens der AKU-Society (GB)<sup>2</sup> und der Universität Siena/AimAKU (It)<sup>3</sup>, ihre medizinischen Partner der deutschen AKU-Zentren (Charité, MHH und UKD) kontaktiert, um folgende Stellungnahme zu SARS-CoV-2, COVID-19 zu geben:

Alkaptonurie (ICD-10: E70.2, AKU, Ochronose) ist eine ultraseltene angeborene Stoffwechselerkrankung, deren natürlicher Verlauf als **chronische Erkrankung** erst in den letzten zwei Jahrzehnten erforscht wurde<sup>4,5</sup>. Leider gibt es derzeit wenige Informationen zu Komplikationen durch andere Erkrankungen, wie z.B. Infektion durch einen Virus. Aus diesem Grund gibt es nach aktuellem Wissensstand keine evidenzbasierte Antwort, ob AKU-Patienten im Vergleich zu der restlichen Bevölkerung ein höheres Risiko haben COVID-19 zu erwerben<sup>2</sup>.

AKU betrifft mehrere Organe, vor allem aber den Bewegungsapparat, die Herzklappen und die Niere<sup>2-5</sup>.

Schwere Schäden und Steifheit der Wirbelsäule und des Brustkorbes könnten eventuell das Atmen beeinträchtigen und somit ein leicht erhöhtes Gesundheitsrisiko vor allem bei einem fortgeschrittenen Verlauf darstellen<sup>4,6</sup>.

Die meisten AKU-Patienten mit einer Herzklappenbeteiligung haben normale Herzfunktionen, keine Anzeichen von Herzversagen oder beeinträchtigtes Lungensystem<sup>7,8</sup>. Daher wird angenommen, dass AKU wahrscheinlich nicht generell das Risiko von COVID-19-Infektionen erhöht<sup>2</sup>. Inwieweit es zu einem schwereren klinischen Verlauf kommt, ist unbekannt.

Des Weiteren spielt die Nierenfunktion eine wichtige Rolle in AKU. Laut Literatur führten akutes Nierenversagen oder chronische Nierenkrankheit durch Nierensteine zu Komplikationen in den roten Blutzellen<sup>9-12</sup>. Zusätzlich können in AKU Komplikationen durch eine sekundäre Amyloidose A (Eiweißablagerungen durch das Entzündungsprotein SAA) in den Nieren und dem Herzen auftreten<sup>12,13</sup>.

Gegenwärtig laufen immunologische Untersuchungen in AKU, in denen erste Ergebnisse anhand Entzündungsmarker auf eine Beteiligung des angeborenen Immunsystems (Immunantwort am Anfang einer Infektion) hinweisen<sup>14</sup>. Jedoch kann nach jetzigem wissenschaftlichem Stand keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden, ob das Immunsystem durch AKU per se beeinträchtigt ist.

Für die Einstufung auf eine höhere Risikogruppe gemäß dem Robert-Koch-Institut sollte außerdem auf das Alter und weitere chronische Erkrankungen des AKU-Patienten geachtet werden<sup>15</sup>.

Kürzlich wurde die Studie über Nitisinon zur Behandlung von Alkaptonurie (SONIA 2) abgeschlossen und bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA eingereicht<sup>16</sup>. Aus dieser Studie gibt es allerdings bereits unveröffentlichte Hinweise auf eine erhöhte Anzahl an verschiedenen Infekten durch Nitisinon, die vor allem am Anfang der Behandlung auftreten. Die meisten dieser Infekte verliefen jedoch mild. Nichtsdestotrotz fanden die Zulassungsbehörden es notwendig darauf hinzuweisen. Aus unserer Sicht – insbesondere auch gemäß den umfangreichen Erfahrungen mit dem Einsatz von Nitisinon bei der hepatorenen Tyrosinämie – besteht kein erhöhtes Infektionsrisiko. Wir raten dazu, Nitisinon weiterhin unverändert einzunehmen.

Die vom behandelnden Arzt verschriebenen Medikamente gegen AKU-Schmerzen und andere AKU-Probleme sollen weiterhin eingenommen werden wie vor den COVID-19 Ausbrüchen.

Die DSAKU e.V. bittet, alle AKU-Patienten und deren Angehörigen darum, die allgemeinen Schutzmaßnahmen und Hygienevorschriften der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung BZgA sowie die Verordnungen des Bundesgesundheitsystems im Sinne des Allgemeinwohls einzuhalten (siehe weitere Informationen).

Bei Verdacht auf COVID-19 (Kontakt mit COVID-19-Patient, Aufenthalt in einem Risikogebiet oder Fieber mit trockenem Husten) wenden Sie sich bitte telefonisch an Ihren Hausarzt oder an das örtliche Gesundheitsamt.

Bei Fragen zu Alkaptonurie steht die DSAKU e.V. selbstverständlich zur Verfügung. Bei Fragen zu Nitisinon kontaktieren Sie bitte Ihren behandelnden Arzt oder die unten aufgelisteten deutschen AKU-Zentren.

## Weitere Informationen:

- Tagesaktuelle Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus.html>
- Aktuelle Informationen des Robert-Koch-Instituts: [https://www.rki.de/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html)
- Aktuelle Vorkehrungsmaßnahmen und Hygienetipps der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung BZgA <https://www.infektionsschutz.de/coronavirus-sars-cov-2.html>

## AKU-Zentren in Deutschland:

- Charité: [Kompetenzzentrum seltene Stoffwechselstörungen](#), Charité, Augustenburgerplatz 1, 13353, Berlin; Email: [swc@charite.de](mailto:swc@charite.de); Tel: 030 450553814/ 030 450565264; Fax: 030 450553950
- [Stoffwechselambulanz der Medizinische Hochschule Hannover](#), Carl Neuberg Str. 1, 30625 Hannover; Email: [stoffwechselambulanz@mh-hannover.de](mailto:stoffwechselambulanz@mh-hannover.de); Tel 0511 532 3863/3220; Fax: 0511 532 18516;
- Universitätsklinikum Düsseldorf: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, [Zentrum für angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen](#), Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf; Email: [lueck@med.uni-duesseldorf.de](mailto:lueck@med.uni-duesseldorf.de); Tel.: 0211 81 - 0 40 41; Fax: 0211 81-17517

## Quellen:

1. [https://www.achse-online.de/de/was\\_tut\\_ACHSE/stellungnahmen/Stellungnahme-zum-Coronavirus-SARS-CoV-2-Covid-19.php](https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/stellungnahmen/Stellungnahme-zum-Coronavirus-SARS-CoV-2-Covid-19.php) (24.3.2020)
2. <https://akusociety.org/aku-patients-and-covid-19/> (21.3.2020)
3. <https://www.aimaku.it/> (24.3.2020)
4. Phornphutkul, C., et al., (2002) Natural history of alkaptonuria. *N.Engl.J.Med.* **347**, 2111-2121. [pubmed](#)
5. Ranganath, L. R., et al., (2013) Recent advances in management of alkaptonuria (invited review; best practice article). *J Clin.Pathol.* **66**, 367-373. [pubmed](#)
6. Helliwell, T. R., et al., (2008) Alkaptonuria--a review of surgical and autopsy pathology. *Histopathology* **53**, 503-512. [pubmed](#)
7. Hannoush, H., et al., (2012) Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria. *Mol.Gen. Metab.* **105**, 198-202. [pubmed](#)
8. Pettit, S. J. et al. (2011) Cardiovascular manifestations of Alkaptonuria. *J Inherit.Metab Dis.* **34**, 1177-1181. [pubmed](#)
9. Introne, W.J. et al., (2002) Exacerbation of the ochronosis of alkaptonuria due to renal insufficiency and improvement after renal transplantation. *Mol Genet Metab.* **77**(1-2), 136-42. [pubmed](#)
10. Ranganath, L.R., et al., (2019) Homogentisic acid is not only eliminated by glomerular filtration and tubular secretion but also produced in the kidney in alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis.* (accepted) [pubmed](#)
11. Davison A.S., et al., (2016) Acute fatal metabolic complications in alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis.* **39**(2), 203-210. [pubmed](#)
12. Imrich, R., Rovensky J., Radikova, Z. (2015) Chapter: *Rare Complications of Alkaptonuria: Haemolysis and Amyloidosis*. In: Rovenský, J., Urbánek, T., Boldišová, O., Gallagher, J.A. (Eds.) Alkaptonuria and Ochronosis. Springer International Publishing Switzerland, pp.117-119.
13. Millucci L, et al., (2015) Amyloidosis in alkaptonuria. *J Inherit Metab Dis.* **38**(5),797-805 [pubmed](#)
14. Braconi, D., et al., (2018) Inflammatory and oxidative stress biomarkers in alkaptonuria: data from the DevelopAKUre project. *Osteoarthritis Cartilage.* **26**(8),1078-1086 [pubmed](#)
15. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Risikogruppen.html](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html) (23.3.2020)
16. Zatkova, A., et al., (2020) Alkaptonuria: Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* **23**, 37-47. [pubmed](#)