

Zusammenfassung des 8. Internationalen AKU-Workshops (16.10.2014, Stockholm)
von Dr. Leona Wagner (Vorsitzende DSAKU e.V.)

1. Prof. T. Lock (Liverpool John Morris Universität) berichtete über die Entdeckung und Entwicklung von Nitisinon (NTCB) als reversibler Inhibitor des zweiten Enzyms vom Tyrosin-Katabolismus 4-Hydroxyphenylpyruvat Dioxygenase (HPPD) für die kommerzielle Anwendung als Herbizid. Prof. Elizabeth Holmes (Universität Göteborg) indessen referierte über die klinischen Studie von Nitisinon als Medikament zur Behandlung von Tyrosinose Typ 1. Nitisinon ist bereits seit 2005 von der EMA zur Behandlung von Tyrosinose Typ 1 zugelassen.
2. Prof. Lakshminarayan Ranganath (Uniklinik Liverpool und Leiter von der Europäischen Kommission finanzierten klinischen Studie [DevelopAKUre](#)) fasste die Ergebnisse von SONIA 1 (Suitability of Nitisinon in Alkaptonuria, Studie zur optimalen Dosierung) zusammen. Laut Prof. Ranganath war die Pharmakokinetik bei der Anwendung von 8 mg Nitisinon bezüglich Serum- und Urin-Homogentisinsäure (HGA) am effizientesten, so dass das DevelopAKUre-Konsortium beschloss bei SONIA2 (Suitability of Nitisinon in Alkaptonuria, Studie zur Efficacy) eine Dosierung von 10 mg zu verabreichen. Durch die Hemmung des Enzyms HPPD kommt es zunächst zu einer erhöhten Konzentration von p-Hydroxyphenylpyruvat (HPP), deren anionischen Form p-Hydroxyphenyl-Benztraubensäure (HPPA) sowie p-Hydroxyphenyl-Milchsäure (HPLA) im Serum, bevor die Konzentration von Tyrosin (Tyr) im Serum ansteigt (Tyrosinämie), die zu den Nebenwirkungen von Nitisinon wie schmerzhafte Tyrosinablagerungen mit Konjunktivitis, Hornhauttrübung und Hautausschlag führt (Abbildung 1).

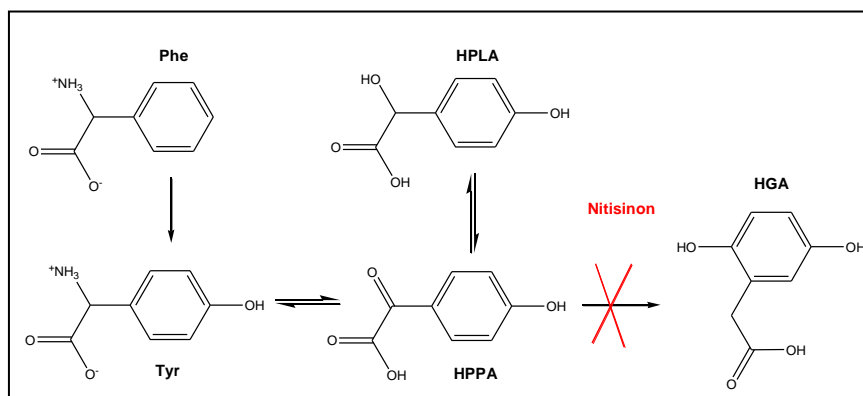


Abbildung 1: Einfluss von Nitisinon auf den Tyrosinstoffwechsel in AKU-Patienten. Phe, Phenylalanin, Tyr, Tyrosin, HPPA, p-Hydroxyphenyl-Benztraubensäure, HPLA, p-Hydroxyphenyl-Milchsäure, HGA, Homogentisinsäure. (Diagramm erstellt mit ChemDraw Ultra 8.0)

- Des Weiteren wies Prof. Ranganath auf Ochronose in der Niere und Leber anhand des „knock-out“ Mausmodells hin. Wie wichtig die Niere in AKU ist, zeigen auch die Daten aus der Literatur. Eine Schädigung der Niere führt in AKU häufig zu hämolytische Anämie der Niere mit anschließendem Nierenversagen. Zur Überwachung der Niere von AKU-Patienten wird die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) empfohlen. Hierbei ist zu beachten, dass HGA den Serum-Kreatininspiegel bei der enzymatischen Bestimmung negativ verfälscht. Es wird daher von [Curtis SL et.al. \(2014\) Clin. Biochem. 47\(7-8\):640-7](#) die Jaffé-Methode empfohlen.
3. Aus der von Prof. Ranganath beschriebenen Tyrosinämie durch Nitisinon erfolgt die Notwendigkeit einer eiweißarmen bzw. Phe/Tyr-reduzierten Diät bei Alkaptonurie, welche von dem Kinderarzt Dr. Jean-Baptiste Arnoux (Stoffwechszentrum für Pädiatrie der Uniklinik Neckar, Paris) im Detail erläutert wurde. Laut Dr. Arnoux ist die Einhaltung einer eiweißarmen Diät bei Kindern einfacher einzuhalten als bei erwachsenen AKU-Patienten und ist bei alleiniger Therapie strenger notwendig als unter Nitisinon-Anwendung, um zum Erfolg zu führen. Ein Absetzen von Nitisinon und normale Eiweißaufnahme wurde im Publikum bei Schwangerschaft (zwecks

Embryowachstum) und Chirurgischen Eingriffen (wegen Wundheilung) für AKU-Patienten diskutiert.

4. Ein interessanter Vortrag hielt *Dr. Gabor Barton* (Liverpool John Moores Universität) über die Effizienz der 3D-Ganganalyse zur Prävention, Überwachung und Therapieansätzen von anatomischen Asymmetrien, Fehl- und Schonhaltungen sowie Überbelastung der Gelenke bei AKU-Patienten. Demzufolge haben Patienten mit fortschreitender AKU Abweichungen der normalen Gehbewegung, die einerseits betroffene Gelenke schonen, andererseits aber zur Überbelastung und Abnutzung anderer Gelenken führen können. Einfache Orthesen können gerade bei Überbelastung der bei AKU häufig in Mitleidenschaft gezogenen Achillessehne und/oder des Sprunggelenkes hierzu Abhilfe leisten. Untersuchungen zur 3D-Wirbelsäulermessung wurden bereits durchgeführt, jedoch noch nicht ausgewertet. Abnutzung der Wirbelsäule (Spondyloarthropathie) erfolgt in AKU vor der Polyarthrose und ist mit Wirbelsäulenverkrümmung und Steifigkeit verbunden. Die Großgelenke müssen daher oft bei Bewegungen die Stauchung auffangen, was wiederum eine biomechanische Degeneration zur Folge hat.
5. Einen sehr anspruchsvollen Vortrag gab *Prof. Dr. Alan Boyde* der Queen Mary Universität London über neuste elektromikroskopische Ergebnisse bei Ochronose. Demnach ähnelt die Knochen- und Knorpelstruktur von AKU-Patienten die von alten Vollblut-Rennpferden. Neben den bereits in der von ihm in der Literatur erwähnten Vorwölbungen des subchondralen Knochens in die Knorpelmatrix und kleine Wucherungen im trabekulären Knochen sowie Osteoide an der Knochenoberfläche, konnte *Prof. Boyde* auch anhand von hochauflösender Knochenscanningelektromikroskopie darstellen, dass diese Vorwölbungen mit hoher Mineraliendichte innerhalb des Hyalinknorpels Fragmente bilden und somit weiteren Schaden im Gelenk verursachen. Dies ist ein neuer Aspekt über den Verlauf der Osteoarthrose und wurde kürzlich in der renommierten Zeitschrift *Journal of Anatomy* ([Boyde et.al. \(2014\) J. Anat. 225, 436-446](#)) publiziert. Die Ergebnisse beweisen aber auch, dass durch die Einzigartigkeit seltener Erkrankungen Rückschlüsse auf den Verlauf von volkstümlichen Krankheiten gezogen werden können und es sich durchaus lohnt in die Forschung seltener Krankheiten zu investieren.
6. *Prof. Dr. Virginia Kraus* (Uniklinik der Duke Universität, Durham, USA) referierte über die Entwicklung von Biomarkern bezüglich Osteoarthrose. Dabei basieren Biomarker in Osteoarthrose auf molekulare Veränderungen in der Gelenkmatrix, die anhand Serumdiagnostik und Synovia ermittelt werden können. MRI, Ultraschall und Knochenszintigramm zählen zur präradiologischen Diagnostik und können frühe histologische Veränderungen erkennen, während anatomische Abnormitäten wie Verengung des Gelenkspaltes, Osteophyten und Verkalkungen auf Röntgenbilder ersichtlich sind. Die meisten Biomarker beziehen sich auf molekulare Abbauprodukte wie z.B. CTXII. Hierbei ist zu beachten, dass die Gelenkmatrix in den verschiedenen Gelenken durchaus unterschiedlich zusammengesetzt ist, was wiederum die Qualität der Biomarker beeinträchtigen kann. Deswegen wurden folgende Kriterien als Voraussetzung eines guten Biomarkers bei Osteoarthrose festgelegt:

B = B urden	→	geringe Belastung für den Patienten
I = I nvestigation	→	praktisch untersuchbar sein
P = P rognostic	→	gute und zuverlässige Prognose abgeben
E = E fficacy	→	gute Wirksamkeit
D = D iagnostic	→	gute und sichere Diagnose
S = S afety	→	gute Sicherheit für den Patienten

Anhand von AKU-Gewebeproben konnte in Zusammenarbeit mit *Dr Adam Taylor* (Universität Liverpool) eine Verringerung der Glukosaminoglykane und Erhöhung von „Cartilage Oligomeric Matrix Proteins (COMPs)“ ermittelt werden. COMPs sind Glykoproteine, die sich an Kollagenmoleküle anlagern. Ein Anstieg von COMPs in Serum oder Synovia ist ein sensibler und spezifischer Nachweis für eine Gelenksknorpeldestruktion.

7. Zelluläre und Biochemische Aspekte der AKU wurden sehr anschaulich von *Prof. Dr. Annalisa Santucci* (Siena Universität) beschrieben. HGA und ihre oxidierte Produkte Benzochinonessigsäure (BQA) sowie polymerisiertes BQA (pBQA, ochronotisches Pigment) verursachen oxidativen Stress innerhalb der Zelle, die biochemisch in Lipidperoxidation, Thiol-Depletion und Proteinoxidation (z.B. Carbonylierung) resultieren. Die Folgen sind Inflammation, veränderter Mineralstoffhaushalt, Proteinaggregation, Amyloidosis AA, Abnormitäten des Zytoskeletts, Autophagie, Zerstörung der Zellmembran durch Lipidperoxidation und Apoptose (Chondroptose). HGA verursacht nicht nur durch akuter Inflammation eine erhöhte Ausschüttung von Serum Amyloid A und P (SAA and SAP) aus der Leber, sondern fördert auch Fibrillogenese von SAA zu Amyloidose AA in AKU-Gelenken und am -Herz. Zusätzlich konnte *Prof. Santucci* zeigen, dass Amyloid AA-Fibrillen sich zusammen mit dem ochronotischen Pigment an die Extrazelluläre Matrix (ECM), vor allem an desorganisierten Kollagenabbauprodukten anlagert ([Milluci,L et al., \(2014\) J. Cell. Physiol. \(epub ahead of print\)](#)).

Des Weiteren konnte *Prof. Santucci* experimentell darlegen, dass HGA nicht nur die Fibrillogenese von SAA (Amyloidose AA) in AKU, sondern auch sämtliche anderen Amyloidosen wie A β 1-42 (Alzheimer Krankheit) und α -Synuclein (Parkinson Krankheit) *in vitro* fördert.

8. Zum ersten Mal gab es einen Vortrag und Untersuchungen hinsichtlich Schmerzen bei AKU, der von dem Schmerztherapeuten *Dr. Andrew Jones* (Uniklinik Liverpool) gehalten wurde. Seine Erkenntnisse bezogen sich auf Untersuchungen von ca. 30. Britischen AKU-Patienten, die an der nationalen Studie bezüglich einer 2 mg Nitisinon off-label Behandlung am Nationalen AKU-Zentrum teilnehmen. Laut *Dr. Jones* verhalten sich die Schmerzen bei AKU-Patienten ähnlich wie bei Krebs (WHO empfohlene Stufenschema der Schmerztherapie). Hierbei gilt es auch die synaptische Plastizität des individuellen AKU-Patienten sowohl peripher, Rückenmark als auch im ZNS zu berücksichtigen. Gemäß der Erfahrung von *Dr. Jones* scheinen die Schmerzen an der Schulter bei AKU-Patienten am ausgeprägten zu sein, gefolgt von Schmerzen an der Lendenwirbel. Suprascapularer Nervblock erwies sich als effiziente Schmerztherapie für die Schulter, aber auch 5 % Lidocainpflaster, Triggerpunkt-injektionen (Lokalanästhesie) und Schmerznerverödung (Thermo Injektion) waren je nach Lokalisation und Art der Schmerzen erfolgreich. Deswegen ist eine angepasste Schmerztherapie für AKU-Patienten unabkömmlich.
9. *Dr. Wendy Introne* (NIH, Bethesda, USA) berichtete von der zwischen 2005-2009 am NIH stattgefundenen klinischen Studie bezüglich Nitisinon bei AKU, nachträgliche Auswertung der klinischen Daten von ca. 100 Patienten (natürlicher Verlauf und klinische Studie) sowie Vorstellung einer neuen AKU-Studie am NIH und Punktesystem bezüglich Schweregrad von AKU. Das Punktesystem bezieht sich hauptsächlich auf Veränderungen des Gelenkspaltes (normal, milde, moderate und gravierende Verengung des Gelenkspalts sowie Endoprothese) und den Zwischenwirbelräumen (verengt, verkalkt und versteift sowie Vakuumphänomen). Für die klinische Studie sollen 40 Patienten im Alter zwischen 25-35 Jahren rekrutiert werden. Sie ist für 5 Jahre geplant und soll ohne Kontrollgruppe durchgeführt werden.

10. Dr. Nick Sireau (Geschäftsführer und Vorsitzender der AKU-Society, Cambridge, GB) referierte über die Arbeiten der AKU-Society (GB), die letztendlich zu der FP7 klinischen Studie [DevelopAKUre](#) führten. Im Mittelpunkt seines Vortrages war auch das Andenken des am Tag zuvor verstorbenen Robert Gregory, der 2003 zusammen mit Prof. Ranganath die AKU-Society gründete.
11. Zum Schluss gab es eine Diskussion vor allem seitens der anwesenden AKU-Patienten über deren Erfahrungen mit Nitisinon. Hierbei kam auch die Notwendigkeit der Kontrollgruppe ins Gespräch. Die DSAKU argumentierte AKU-Patienten ganzheitlich zu betrachten und auch deren psychosoziale Aspekte in die Studie zu integrieren. Im Gegensatz zu der lebensbedrohlichen Tyrosinämie Typ 1 im Kindesalter, beeinträchtigt AKU bei Patienten vorrangig die Lebensqualität im Erwachsenenalter, die sich typisch einer rheumatischen Erkrankung in Schmerzen, Erschöpfung und Existenzängsten manifestiert. Praktische Anweisungen im Umgang mit AKU (Übungen, Schmerztherapie und Ernährung) wären hierzu sehr hilfreich. Diese Kommentare wurden von vielen Teilnehmern positiv aufgenommen. Ein praktisches Handbuch zur persönlichen Krankheitsbewältigung ist derzeit in Bearbeitung. Das von der DSAKU erstellte und AimAKU inspirierte Poster zum diesjährigen Welt-Rheuma-Tag wurde von SOBI als Leitfaden aufgenommen.



Inspiziert von der Italienischen AKU-Patientin Selena Morelli (AimAKU) und erstellt von Dr. Leona Wagner (DSAKU e.V., Deutsche AKU-Patientin)

Gastgeber der Veranstaltung war dieses Jahr Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) und die Moderation gestaltete Dr. Eric Brouwer (SOBI). Wie immer war das wissenschaftliche Niveau sehr hoch und interdisziplinär. Die teilnehmende DSAKU-Vertreterin Dr. Leona Wagner konnte viele Informationen aus den Vorträgen und Gesprächen mit weltweit führenden AKU-Experten für die DSAKU mitnehmen.