Alkaptonurie in Deutschland: Durch Informationen und Vernetzung wieder aus dem Tiefschlaf geholt

Leona Wagner, Harald Wilke, Marion Hoyer, Karl Kaiser

Deutschsprachige Selbsthilfegruppe für Alkaptonurie (DSAKU) e.V., Traubenstrasse 14, 70176 Stuttgart

AKU-Symptome: [1-7]

Chronologische Phasen der AKU:

1. Asymptomatisch:
   Verfärbung des Urins in der Luft ab dem Säuglingsalter bis ins frühe Erwachsenenalter.
2. Erste Schmerzen / Einschränkungen ab der 3. Dekade durch Rücken- und Gelenkschmerzen. Angepasster Lebensstil und Physio- / Ergotherapie können in dieser Phase Abhilfe leisten.
3. Beeinträchtigung der Lebensqualität ab der 5. Dekade und die Notwendigkeit von chirurgischen Eingriffen und maßgeschneiderter Schmerztherapie zu deren Verbesserung.

Symptome:

- Verfärbung des Urins ab dem Säuglingsalter
- Rückenschmerzen und Spondylarthrose (± 30 Jahre)
- Ochronose: Ohrmuschel / Augapfel (± 30 Jahre)
- Gelenkschmerzen / Gelenkverschleiß durch ochronotische Arthrose (± 40 Jahre)
- Amyloidose A / Entzündung / oxidativer Stress
- Sehnen-/Bänder-/Muskelfaserrisse
- Hörprobleme durch Ochronose am Trommelfell / Gehörknöchelchen
- Nieren - / Prostatasteine (± 50 Jahre)
- Aortenstenose (± 60 Jahre)

https://www.youtube.com/watch?v=t5Eg4hr0YDPM

Abstrakt:

Alkaptonurie (AKU, Ochronose, E70.2) wurde als erste angeborene Stoffwechselerkrankung von Sir Archibald Garrod 1902 beschrieben. AKU basiert auf dem Enzymdefekt Homogentisat-1,2 -Dioxigenase (HGD), welches im Tyrosinkatobolismus involviert ist. Dies führt zu einer Anreicherung des Zwischenprodukts Homogentisinsäure (HGA). HGA oxidiert zu einem schwarzen kristallinen ochronotischen Pigment, das sich an mehreren Bindegeweben anlagert, diese verfärbt und schädigt. Die Folgen sind: Dunkelfärbung des Urins an der Luft, grau-blaue Verfärbungen der Skleren und Ohrmuscheln, Nieren- und Prostatasteine, Aortenstenose und vor allem eine durch Knorpelabbau verursachte invalidisierende Erkrankung der axialen und peripheren Gelenke (ochronotische Arthropathie).[1-4]
Die **Deutschsprachige Selbsthilfegruppe für Alkaptonurie e.V. (DSAKU)** wurde 2012 gegründet und hat sich zur Aufgabe gemacht, Informationen zur früheren Diagnose und zur besseren medizinischen Versorgung herauszugeben, die Kontaktpflege zwischen Patienten und deren Angehörigen zu fördern sowie Hilfestellung zur Krankheitsbewältigung zu leisten. Hierzu bietet der Verein jährliche Informationsveranstaltungen, ein Internetportal mit Informationen auf Deutsch, Englisch und Arabisch sowie Beratung an. Die DSAKU hat mehrere Flyer entworfen, die jeweils Informationen für Patienten, Ärzte, Hebammen, Englisch- und Arabischsprechende zusammenfassen, sowie eine deutsche Übersetzung des international anerkannten „AKU Schweregrad-Index = AKUSSI". Öffentlichkeitsarbeit auf Aktionstagen und wissenschaftlichen Kongressen sollen auf AKU aufmerksam machen, neue Patienten identifizieren und eine frühe Diagnose ermöglichen. Die DSAKU ist Mitglied der ACHSE e.V., NAKOS, EURORDIS und MetabERN sowie in den SE-Atlas-, ZIPSE- und Orphanet-Datenbanken registriert und hat mehrere Kooperationen mit AKU-Experten. Anhand Fortbildungen zur Arzneimittelsicherheit und Evidenzbasierter Medizin ist sie sehr aktiv in der Gesundheitspolitik tätig.

Geschichte der Alkaptonurie[1-20]

- 1500 v. Chr.: Ägyptische Mumie Harwak mit AKU
- 1857: C.H.D. Boedecker: Alkapton-Fabstoff in AKU-Urin
- 1866: R. Virchow: Entdeckung der Ochronose
- 1991: M. Wolkow, E. Baumann: Identifizierung der HGA
- **1902: Sir A. Garrod: Beschreibung der Alkaptonurie als erste angeborene Stoffwechselstörung**
- 1902: Albrecht: Ochronose basiert auf HGA
- 1904: W. Osler: Ochronose = Alkaptonurie -> Verfärbung Ohren/Skleren, AKU-Arthrose
- 1904: O. Neubauer: Tyrosinstoffwechsel
- 1958: B. La Du: Enzymassay HGD -> HGD defekt in AKU
- 1993: M. Pollak: HGD liegt auf Chromosom 3q2
- 1996: J.M. Fernández-Cañón: Gensequenz der HGD
- 2000: G.P. Titus/J.M. Rodriguez: HGD-Kristallstruktur
- 2002-2005: Natürlicher Verlauf / Klinische Studie über Nitisinon (NTBC) bei Alkaptonurie am NIH
- **2011: L. Ranganath: AKU-Schweregrad-Index (AKUSSI)**
- 2011-2015: A. Boyde/ J.Gallagher: Histopathologie Ochronose
- **2012: A. Santucci: AKU assoziiert mit sekundäre Amyloidose A**
- **2012: L. Ranganath: Nationale englische Studie NTBC bei AKU**
- **2013 - 2019: L. Ranganath: EU-FP7 Studie DevelopAKUre (Phase 2/3 NTBC bei AKU, Cross-sectional Studie)**
- 2015: L. Ranganath: Methämoglobin mit oxidative Hämolyse als Komplikation von AKU mit lethalen Ausgang

Webseite:

AKU-Informationen für Patienten und Ärzte auf der DSAKU-Webseite: www.dsaku.de

Flyers:

Leitfaden für Alkaptonuriepatienten: [20-23]

Alter (±)	Evtl. Symptome / Problematik	Empfohlene Maßnahmen + Behandlungsmethoden
Säugling <	Identifizierung*	Laboranalyse HGA
Kindheit <	Laboratorium*	Überwachung der Niere
Kindheit <	Diät*	Gesunde eiweißarme Diät
Kindheit <	Sportaktivitäten*	Vermeidung von Sportaktivitäten mit hoher Stauchung
Jugendalter <	Wahl des Berufes*	Vermeidung von Beruf mit schwerer körperlicher Arbeit
Erwachsene	Familienplanung*	Genberatung aufsuchen
30 +	Rückenschmerzen**	Physiotherapie, Schmerztherapie, Funktionstraining
30 +	Gefühlte Isolierung**	Kontaktaufnahme zu AKU-Patienten über DSAKU
40 +	Gelenkschmerzen*	Schmerztherapie, Funktionstraining, Laboratorium
40 +	Überwachung: Niere + Prostata*	Jährlicher Ultraschall + Laboratorium
40 +	Überwachung: Herz + Arterien*	Jährliches EKG + Echokardiogramm
40 +	Arbeiten mit AKU**	Unterstützung durch DSAKU + Deutsche Rheuma-Liga
50 +	Verstellung + Gelenkschmerzen**	Evtl. OP, gegebenenfalls künstliche Gelenke
50 +	Nieren- + Prostatasteine**	Evtl. OP zur Entfernung der Nieren- und Prostatasteine
50 +	Verkalkung der Herzklappen**	Evtl. OP, gegebenenfalls künstliche Herzklappen
50 +	Evtl. Berufsunfähigkeit**	Unterstützung durch DSAKU + Deutsche Rheuma-Liga

*Empfohlen von der DSAKU, **mögliche Symptome bzw. Problematiken, die auftreten können.

Informationen für Ärzte zur diagnostischen Überwachung von Alkaptonurie [1-4]

Symptome	Alter	Diagnostik	Interventionen
Dunkler Urin	0 <	HGA Bestimmung, Mutationsanalyse, Nierenstatus, Knochensteffwechsel	Gesunder Lebensstil mit moderater Eiweißkreinahme, Vermeidung von Sport / Arbeit mit hoher Stauchung
Pigmentierung der Haut / Skleren	30 <	Untersuchungen, Dokumentation	Keine besondere Maßnahmen notwendig
Rückenschmerzen durch degenerative Arthropathie	30 <	Röntgenbilder, MRT, Knochenszintigramm	Schmerztherapie, Physiotherapie, Funktionstraining, OP falls indiziert
Muskelfaser-, Sehnen- und Bänderrisse	30 <	MRT, Ultraschall	Stärkung der Muskeln / Gelenke durch schonenden Sport, OP falls indiziert
Arthropathien der Großgelenke	40 <	Röntgenbilder, MRT, Knochenszintigramm	Schmerztherapie, Physiotherapie, Funktionstraining, Endoprothese
Osteopenie / Knochenbrüche	40 <	Knochenstoffwechsel, DEXA-Scan	Vitamin D / Kalzium nach DVO e.V., Sturzprophylaxe, Stärkung der Muskeln
Nierensteine	50 <	Ultraschall, CT, Laboratorium	Entfernung der Nierensteine durch OP
Prostatasteine	50 <	Ultraschall, CT	Entfernung der Prostatasteine durch OP
Herzklappenstenose	50 <	Echokardiogramm, EKG	Herzklappenersatz
Depression / Isolation	30 <	Anamnese, Ursachenklärung	Selbsthilfegruppe DSAKU, Psychotherapie, Antidepressiva

Informationen:

Therapie und Behandlung von Alkaptonurie [2]

Therapie / Beratung	Behandlung	Kommentar
Symptomatische Therapieansätze:		
Ernährung	Vitamin C	Wirksamkeit ist noch nicht erwiesen
	eiweißarme Diät	- Wirksamkeit ist noch nicht erwiesen - Einhaltung vielfach schwierig
Beratung zum Lebensstil	Funktionstraining	- regelmäßiger Sport mit geringer Stauchung - Beispiel: Warmwassergymnastik
	Berufswahl	Vermeidung schwerer körperlicher Arbeiten
	Familienplanung	Genetische Beratung
	Behinderung	Sozialrecht ist durch Mangel an Informationen oft schwierig
	Frührente	
Therapien durch Gesundheits-berufe	Physiotherapie	Empfohlen für die Beweglichkeit
	Ergotherapie	Empfohlen, für Bewältigung von Beruf /Alltag
Schmerztherapie	Schmerztherapie	Wichtig und empfehlenswert.
Überwachung	Diagnostische Verfahren	→ Siehe AKUSSI. Wird durch Mangel an Informationen oft nicht wahrgenommen
Chirurgie	Organtrans-plantation	Nicht indiziert, da nicht lebensbedrohlich
	Palliative Chirurgie	Endoprothesen / Herzklappen: effektiv, aber invasiv.
Heilende (kausale) HGA-reduzierende Therapien:		
Substratreduktions-therapie	Nitisinon	Derzeit untersucht in der klinischen Studie DevelopAKUre (www.developakure.eu)
Gentherapie	HGD-Gen (AKU-Gen)	Noch nicht verfügbar → starke Nebenwirkungen?
Enzymersatz-therapie	HGD-Enzym (AKU-Enzym)	Noch nicht verfügbar → gelangt nicht in die Zelle

AKU-Schweregrad-Index (AKUSSI) [2-4, 19]
(Prof. Ranganath & Prof. Cox)

Organ	Symptom / Befund	Punkte	Symptom / Befund	Punkte
Auge	Ochronose (Verfärbung) **rechtes** Auge		Ochronose (Verfärbung) **linkes** Auge	
	Nasale Augenhindehaut* (1,2, 3)	3	Nasale Augenhindehaut (1,2, 3)	3
	Temporale Augenbindehaut* (0,1,2,3)	3	Temporale Augenbindehaut (0,1,2, 3)	3
	Nasaler Augapfel* (0,4, 6, 8)	8	Nasaler Augapfel (0,4, 6, 8)	8
	Temporaler Augapfel* (0,4, 6, 8)	8	Temporaler Augapfel (0,4, 6, 8)	8
Ohr	Ochronose linkes Ohr (0, 2, 4)	4	Ochronose linkes Ohr (0, 2, 4)	4
	Schwerhörigkeit	4		
Prostata / Niere	Prostatasteine (4 pro Vorfall)	4 x #	Nierensteine (4 pro Vorfall)	4 x #
Herz / Kreislauf	Arteriosklerose	6	Moderate Aortenstenose	10
	Leichte Aortenstenose	8	Fortgeschrittene Aortenstenose	12
Knochen	Osteopenie	4	Knochenbruch/ur (BiRupture)	8 x #
Weichteil-gewebe	Sehnenruptur (BiRuptur)	8 x#	Muskelfaserriss (BiRuptur)	8 x #
	Bänderruptur (BiRuptur)	8 x#		
Σ	**Gesamtpunktzahl aller klinischen Befunde**			
Gelenke	Punkte für klinische Gelenkschmerzen (jeweils 1 Punkt für: Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Knie, Hüfte, Sprunggelenk, Fuß)	14		
	Punkte der betroffenen Gelenke im Knochenszintigramm (2 für jedes der 14 Gelenke)	28		
	Zahl der Arthrosteroskopien (2 / Arthrosteroskopie)	2 x #		
	Zahl der Gelenkersatzoperationen (4 für jedes Gelenk, maximal 10 Großgelenke)	4 x #		
Σ	**Gesamtpunktzahl der Gelenkbefunde**			
Wirbelsäule	Punkte für klinische Rückenschmerzen (2 Punkte/Region: Hals-, Brust-, Lendenwirbeln, Iliosakralgelenk, Costochondralgelenke)	8		
	Schambeinfuge anhand Schmerzen oder Knochenszintigramm (Symphysis pubica)	4		
	Kyphose	4		
	Skoliose	4		
	Punkte der Wirbelsäule anhand des Knochenszintigramms (4 Punkte/Region: Hals-, Brust-, Lendenwirbeln, Iliosakralgelenk, Costochondralgelenke)	20		
Σ	**Gesamtpunktzahl aller Wirbelsäulenbefunde**			
Σ	**Gesamtpunktzahl des AKUSSI's** (Summe aller klinischen-, Gelenke- und Wirbelsäulenbefunde)			

* Augenbindehaut: leicht/moderat/ausgeprägt = 1/2/3
* Ochronose Ohr: nicht vorhanden/vorhanden/ausgeprägt = 0/2/4

I- Augapfel: leicht/moderat/ausgeprägt
Anzahl an ...

Hilfe zur Selbsthilfe

Zentren | Genberatung | Schmerztherapie | Bewegung | Sozialrecht | Genberatung

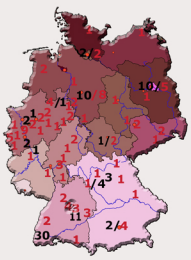
- **Zentren:** CHARITÉ SWC + BCSE; MVH Stoffwechsel-zentrum; UNIVERSITÄTSMEDIZIN.; VILLA Metabolica
- **Genberatung:** Institut für Humagenetik Biozentrum der Universität Würzburg
- **Schmerztherapie:** AKU- / EULAR-Empfehlungen + DSAKU-Veranstaltung
- **Bewegung:** Deutsche RHEUMA LIGA; Funktionstraining + DSAKU-Veranstaltung
- **Sozialrecht:** ACHSE e.V. + AKU-Literatur durch DSAKU e.V. + Unabhängige Patientenberatung Deutschland (UPD) + Landesverbände Der Deutschen Rheuma-Liga
- **Genberatung:** Prof. E. Mönch (Stoffwechsel-experte) + AKU- / Diätassistenten-Empfehlungen

Mitgliedschaft, Partner und Datenbanken

Jahr	Mitglied /Partner/ Datenbank	
2012	VFASS e.V.	Selbsthilfe, Deutschland
2012	Internationale AKU-Selbsthilfegruppen	Selbsthilfe, weltweit
2012	Deutsche Rheuma-Liga e.V.	Selbsthilfe, Deutschland
2012	EULAR	Selbsthilfe/Wissenschaft, Europa
2012	Orphanet	Datenbank Selbsthilfe/ Wissenschaft, Europa
2013	DGRh & DGORh	Wissenschaft, Deutschland
2013	ACHSE e.V.	Selbsthilfe, Deutschland
2014	ASIM e.V.	Wissenschaft, Deutschland
2014	Unabhängige Patientenberatung Deutschland	Selbsthilfe, Deutschland
2015	SE-Atlas	Datenbank SE-Versorgungs-einrichtungen, Deutschland
2015	ZIPSE	Datenbank Informationsportal SE, Deutschland
2015	MSSO (MedDRA-Lizenz)	Datenbank, weltweit
2015	EURORDIS	Selbsthilfe, Europa
2015	NAKOS	Selbsthilfe, Deutschland
2018	MetabERN (ePAG)	Selbsthilfe/Wissenschaft, Europa
2018	APS	Wissenschaft, Deutschland

- Teilnahme an Cochrane-Workshops über GRADE-Leitlinienentwicklung und EbM-Grundkurs Übersichtsarbeiten zur evidenzbasierten Gesundheitsversorgung

Identifizierung von AKU-Patienten



± 175 AKU-Patienten:

± 80 Kinder | **± 95 Erwachsene**

- ± 75 Patienten durch Stoffwechselexperten (Kinder)
- ± 50 Patienten über DSAKU-Anfragen
- ± 29 Patienten pubmed (Fallberichte)
- ± 25 Patienten Rheumatologenkongress/Orthopäden

DSAKU e.V.: 46 Mitglieder → 30 Erwachsene AKU-Patienten
→ 6 AKU-Kinder

AT	CH	D	BB	BW	BY	HB	HE	MV	NRW	NS	RP	S	SB	SA	SH	TH
2	1	1	7	10			5		13	1	4	1		1	1	1
1	1		5	3			4		11	1	1	1		1		
1		1							2		1				1	

Öffentlichkeitsarbeit

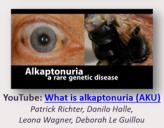
Aktionstage

Tag der Seltenen Erkrankungen

Köln 2013

Mainz 2019

Welt-Rheuma-Tag (WAD)



YouTube: What is alkaptonuria (AKU)
Patrick Richter, Danilo Halle, Leona Wagner, Deborah Le Guillou

Kongresse

EULAR2015 Rom

DGRh2017 Stuttgart

Wagner and Barton
EULAR, ESMAC 2015

Witt, Wagner, Steinbeck
DGVE 2016

DSAKU-Veranstaltungen

April 2013	November 2013	November 2014	Oktober 2015	Oktober 2016	Oktober 2017	Oktober 2018	Oktober 2019
Erfurt	Stuttgart	Berlin	Münster	Würzburg	Fulda	Bonn	Mainz
Ernährung Stoffwechsel DevelopAKUre	Netzwerke der Deutschen Rheuma-Liga e.V.	Schmerz	3D-Ganganalyse	Genetik	Unfallprävention	Physiotherapie Workshop	Ernährung

Erfurt 2013
DSAKU e.V. & VfASS e.V.

Münster 2015
DSAKU e.V.

Würzburg 2016
DSAKU e.V.

Referenzen

1. Phornphutkul, C. et. al. (2002) N.Engl.J.Med. 347, 2111-2121.
2. Ranganath, L. R. et al. (2013) Pathol. 66, 367-373.
3. Ranganath, L. R. and Cox, T. F. (2011) J.Inherit.Metab Dis. 34, 1141-1151.
4. Cox, T. F. and Ranganath, L. (2011) J.Inherit.Metab Dis. 34, 1153-1162.
5. Millucci, L. et al. (2014) Diagn Pathol. 9:185-189.
6. Richter, P., et al., (2012) www.youtube.com/watch?v=t5Eg4hr0YDPM
7. Helliwell, T. R.,et al. (2008) Histopathology 53, 503-512.
8. Peter Voswinckel (1993) Der schwarze Urin: Vom Schrecknis zum Laborparameter. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag
9. Garrod AE. (1902) Lancet. 60(4137):1616–20.
10. La Du, B.N. et. al. (1958) J. Biol. Chem. 230(1):251-60
11. Fernandez-Canon, J. M.,et. al. (1996) Nat.Genet, 14, 19-24.
12. Rodriguez, J. M. et. al. (2000) Hum.Mol.Genet. 9, 2341-2350.
13. Titus, G. P. et. al. (2000) Nat.Struct.Biol. 7, 542-546.
14. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00107783?cond=alkaptonuria&rank=4
15. Boyde, A., et.al. (2014) J Anat. 225(4), 436-446.
16. Millucci, L. et. al.(2012) Biochim.Biophys.Acta 1822, 1682-1691.
17. www.developakure.eu
18. Ranganath, L. et. al. (2014) Ann.Rheumm. Dis. 75(2):362-7
19. Ranganath, L. et. al. (2018) Mol Genet Metab.125(1-2):127-134
20. Davison A.S. (2016.) J Inherit Metab Dis.39(2):205-10.
21. Introne, W. et.al. (2016) Genereview [Internet]
22. Deutsche-Rheuma-Liga (2012) www.rheuma-liga.de.
23. UPD (2016) www.patientenberatung.de

info@dsaku.de
www.dsaku.de