Was ist von einem Einsatz von AT-007, einer Hemmsubstanz des Enzyms Aldosereduktase bei der klassischen Galaktosämie zu erwarten?

Eine Stellungnahme von Prof. Udo Wendel

In diesem Jahr (2020) hat die US-Amerikanische Firma „Applied Therapeutics“ mehrfach in Pressemitteilungen über die sehr positiven Ergebnisse der **Phase-2 ACTION-Galaktosämiestudie** berichtet. In dieser Studie wird derzeit die **Substanz AT-007** – eine **Hemmsubstanz des Enzyms Aldosereduktase**, die auch ins Gehirn geht - auf ihre Wirksamkeit untersucht. Die Phase-2-Studie wurde bisher an gesunden erwachsenen Freiwilligen **ohne** und **mit Galaktosämie** durchgeführt. Dabei konnte bei den Patienten mit Galaktosämie durch die tägliche Einnahme von AT-007 die **Galaktitol-Konzentration** im Blutplasma um etwa die Hälfte gesenkt werden. Dieses Ergebnis zeigt an, dass durch den Einsatz von AT-007 beim Menschen das Enzym Aldosereduktase, welches für die Umwandlung von Galaktose zu Galaktitol verantwortlich ist, wirksam gehemmt werden kann, so dass weniger Galaktitol entsteht. Angehörige der Firma „Applied Therapeutics“ spekulieren darauf, dass die Behandlung mit AT-007 den Krankheitsverlauf der klassischen Galaktosämie hinsichtlich der sog. Langzeitkomplikationen wesentlich verändern könnte. Sie begründen das damit, dass bei der Galaktosämie vermehrt vorhandenes Galaktitol verschiedene Langzeitkomplikationen, darunter die Augenlinsentrübung (Katarakt) und die Funktionsstörungen von Gehirn und Nerven verursacht und unterhält und dass sich diese Störungen unter der Behandlung mit AT-007 verbessern würden.

Aber ist das wirklich so eindeutig? Können die Erwartungen an die Behandlung mit AT-007, welches zwar die Galaktitolbildung nicht aber die Bildung anderer Galaktosemetabolite vermindern kann, tatsächlich erfüllt werden? Ist da nicht Skepsis angebracht?

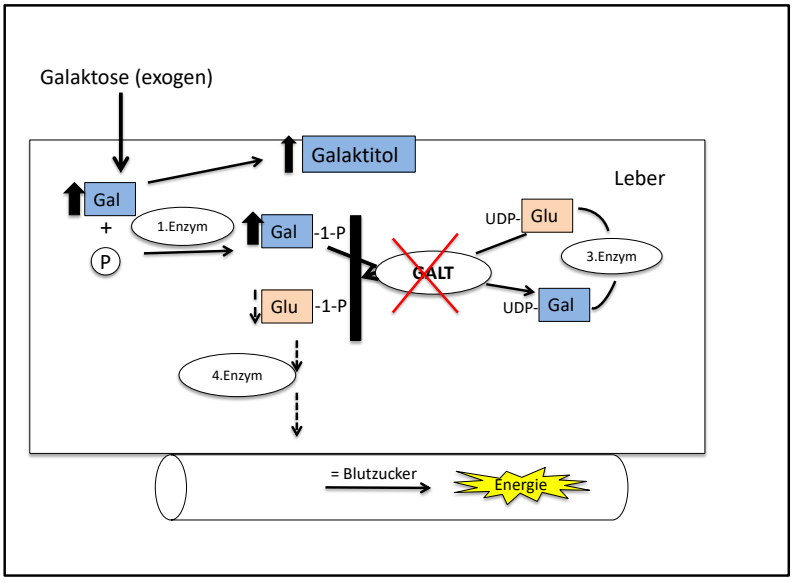
Bekanntlich kommen bei der klassischen Galaktosämie verschiedene **potentiell schädliche Galaktose-Metabolite** wie **Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P). Galaktitol und Galaktonat** in verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten (Blut und Urin) in z.T. sehr großen Mengen vor. Außerdem kann in den Zellen des Körpers eine **veränderte Glykosylierung** wichtiger Stoffe zu deren Funktionsbeeinträchtigung führen.

Schon lange wird erforscht, welchen Anteil die jeweiligen Metabolite am Krankheitsbild der Galaktosämie haben. Es steht fest, dass Galaktitol in großen Mengen - wie es bei einem noch nicht mit einer laktosefreien Säuglingsmilch behandelten Neugeborenen mit Galaktosämie vorkommt - die Linsentrübung (Katarakt) und auch die akute neurologische Symptomatik infolge einer Hirnschwellung verursacht. Demgegenüber werden Leber- und Nierenfunktionsstörungen, die das Krankheitsbild beim unbehandelten Neugeborenen hauptsächlich prägen, eindeutig durch Galaktose-1-Phosphat verursacht und der Anteil, den Galaktitol an dieser Symptomatik haben könnte, ist nicht bekannt. Alle Symptome der akuten Krankheit des Neugeborenen bilden sich innerhalb von Tagen bis Wochen nach dem **Ernährungsbeginn mit einer laktosefreien Säuglingsmilch** vollständig zurück, d.h. sowohl die Leberstörung als auch die akute neurologische Symptomatik und die Katarakt verschwinden, obwohl ja bei KIndern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Galaktosämie selbst bei sehr konsequenter Einhaltung einer laktosefreien Kost immer etwas mehr Galaktitol im Blut und Galaktose-1-Phosphat in den roten Blutkörperchen vorhanden sind als bei Menschen ohne Galaktosämie. Dies ist auf die **sog. endogene Galaktoseproduktion** zurückzuführen. Das akute Krankheitsbild einschließlich Linsentrübung tritt niemals mehr auf, solange diese potentiell schädlichen Metabolite unter einer laktosefreien Ernährung nur leicht erhöht bleiben.

Wie sieht es nun bei den sog. Langzeitkomplikationen aus? Zu diesen zählen die Beeinträchtigung der Sprachentwicklung, die Einschränkungen der kognitiven (geistigen) Leistungsfähigkeit mit Intelligenzminderung, die Bewegungsstörungen und die Ovarialinsuffizienz. Für die Langzeitkomplikationen muss man annehmen, dass der Zeitpunkt der Schädigung der verschiedenen Organe **vor der Geburt** liegt. Dort ist die Schädigung auf die **verschiedenen Galaktosemetaboliten** zurückzuführen, welche infolge der **endogenen (köpereigenen) Bildung von Galaktose** entstehen. Es ist nicht bekannt, welche Substanz welche Organschädigung verursacht, wahrscheinlich sind es die verschiedenen Metabolite gemeinsam, welche die Zellfunktionen beeinträchtigen. Es ist auch nicht bekannt, ob die individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Langzeitkomplikationen, die erst im Laufe der Entwicklung der Kinder in ihrem vollen Ausmaß erkennbar werden, ausschließlich in der vorgeburtlichen Zeit entstanden sind, oder ob sie sich in der Kindheit und Jugend und beim

Erwachsenen auch unter der laktosefreien Diäternährung noch verstärken. Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass sich zumindest die neurologische Symptomatik im Sinne eines voranschreitenden Prozesses im Laufe der Zeit verstärken könnte. Aber welchen Anteil haben die relativ geringen Mengen von Galaktitol, die selbst nicht zu einer Kataraktenstehung (diese tritt ja unter einer konsequenten laktosefreien Diät nicht mehr auf) ausreichen, am Unterhalt eines solchen Prozesses?

Zur Beantwortung dieser Frage sollte man auf das Krankheitsbild beim Galaktokinase (GALK)-Mangel blicken. Bei diesem Enzymdefekt im Galaktose-Stoffwechsel ist der erste Schritt im Galaktoseabbau (siehe Abbildung: in der Abbildung als 1. Enzym bezeichnet; bei der klassischen Galaktosämie ist ja das 2. Enzym, die GALT betroffen) blockiert und es staut sich Galaktose an, aus der Galaktitol entsteht. Insbesondere das schädliche Galaktose-1-Phosphat entsteht nicht. Die Katarakt ist das einzige Symptom beim GALK-Mangel; es fehlen sämtliche für die klassische Galaktosämie typischen Langzeitkomplikationen. Dieser Umstand dürfte sehr dafür sprechen, dass Galaktitol (jedenfalls allein) nicht zum Unterhalt der Langzeitkomplikationen beiträgt, dementsprechend dürfte AT-007 auf diese auch keine Wirkung zeigen.



Die Abbildung wurde aus der Broschüre: Galaktosämie - Grundlagen und Krankheitsverlauf übernommen.

Bisher wurde lediglich gezeigt, dass AT-007 für Erwachsene verträglich ist und die Galaktitolkonzentration im Blutplasma von Patienten mit klassischer Galaktosämie senkt. Damit ist noch nichts darüber gesagt, ob AT-007 den Krankheitsverlauf der klassischen Galaktosämie verändern kann. Den Nachweis zu erbringen, dürfte außerordentlich schwierig sein. In einer entsprechenden Studie müssten Gleichaltrige mit einem weitgehend übereinstimmenden Krankheitsbild zwei Behandlungsgruppen zugeordnet werden. Die eine Gruppe müsste AT-007, die andere kein AT-007 bekommen. Die **Testbehandlung müsste über Jahre andauern** und die Krankheitsverläufe müssten durch Vergleich regelmäßig durchzuführender klinischer Untersuchungen verglichen werden. Und die Studie müsste vollkommen unter Einhaltung der laktosefreien Diät erfolgen, damit alle potentiell schädlichen Metabolite (besonders aber Galaktose-1-Phosphat) nur in möglichst geringen Mengen vorkommen.

Auf Grund dieser Überlegungen kann ich mir nicht vorstellen, dass der Einsatz von AT-007 den von der Firma „Applied Therapeutics“ angekündigten Durchbruch in der Behandlung der klassischen Galaktosämie bringen wird.