

MODUL **01**

# Klassifizierung der Porphyrie

# Porphyrie – Eine seltene Erkrankung mit klinischen Folgen

- Porphyrie ist eine Gruppe von mindestens 8 Stoffwechselstörungen<sup>1,2</sup>
  - Jeder Subtyp ist durch einen genetischen Defekt in einem Enzym des Häm-Biosynthesewegs bedingt<sup>1,2</sup>
  - Die Subtypen der Porphyrie sind mit spezifischen Anzeichen und Symptomen in den jeweiligen Patientenpopulationen assoziiert, die sich nach Geschlecht und Alter unterscheiden können<sup>1,3</sup>
- Die Prävalenz einiger Subtypen der Porphyrie kann höher sein, als häufig vermutet wird<sup>3</sup>

## Geschätzte Prävalenz der häufigsten Subtypen der Porphyrie<sup>1,4</sup>

Subtyp der Porphyrie	Geschätzte Prävalenz basierend auf Daten aus Europa und den USA
Porphyria cutanea tarda (PCT)	1/10.000 (EU) <sup>1</sup>
Akute intermittierende Porphyrie (AIP)	0,118–1/20.000 (EU*) <sup>1,4</sup> 5/100.000 (US) <sup>1</sup>
Erythropoetische Protoporphyrie (EPP)	1/50.000–75.000 (EU) <sup>1</sup>

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Puy H et al. *Lancet.* 2010;375:924-937. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 4. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:848-857.

# Klassifizierung der Porphyrie

## Es gibt 2 Hauptmethoden zur Klassifizierung der Porphyrie<sup>1,2</sup>:

- 1** Nach den wichtigsten physiologischen Körperbereichen: Leber oder Knochenmark<sup>1,2</sup>



### Akute hepatische Porphyrie

- Häm-Vorläuferstoffe werden entweder in der Leber oder im Knochenmark gebildet, also in jenen Geweben, die in der Häm-Biosynthese am aktivsten sind<sup>1,2</sup>

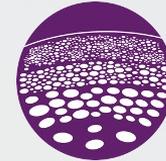


### Erythropoetische Porphyrie

- 2** Nach den klinischen Hauptmanifestationen<sup>1,2</sup>



### Akute Porphyrie



### Porphyria cutanea tarda

- Die klinischen Hauptmanifestationen sind entweder mit akuten Attacken assoziierte neuroviszerale Symptome (z. B. schwere, diffuse Bauchschmerzen) oder Hautläsionen aufgrund einer Phototoxizität<sup>1,2</sup>
- Der Begriff *akute* hepatische Porphyrie ist in gewisser Weise eine Fehlbezeichnung, da die klinischen Merkmale lang anhaltend und chronisch sein können<sup>3</sup>

1. Bonkovsky HL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;24-30. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

# Verwendung klinischer Hauptmanifestationen für die Klassifizierung der 8 Porphyrie-Subtypen

## Akute hepatische Porphyrie: Akute neuroviszerale Symptome als Hauptmerkmale<sup>1</sup>

Die Symptome der AHP werden durch erhöhte Konzentrationen der neurotoxischen Zwischenprodukte ALA und PBG verursacht, die sich aufgrund eines Mangels an Enzymen im Häm-Biosyntheseweg anreichern, was wiederum zu einer Schädigung des Nervensystems führt<sup>2</sup>

ADP

AIP

HCP

VP

## Porphyria cutanea tarda: Hautläsionen als Hauptmerkmale<sup>1</sup>

Die Symptome der Porphyria cutanea tarda werden durch erhöhte Konzentrationen der photosensibilisierenden Porphyrine verursacht<sup>2</sup>

XLDPP

CEP

PCT

EPP

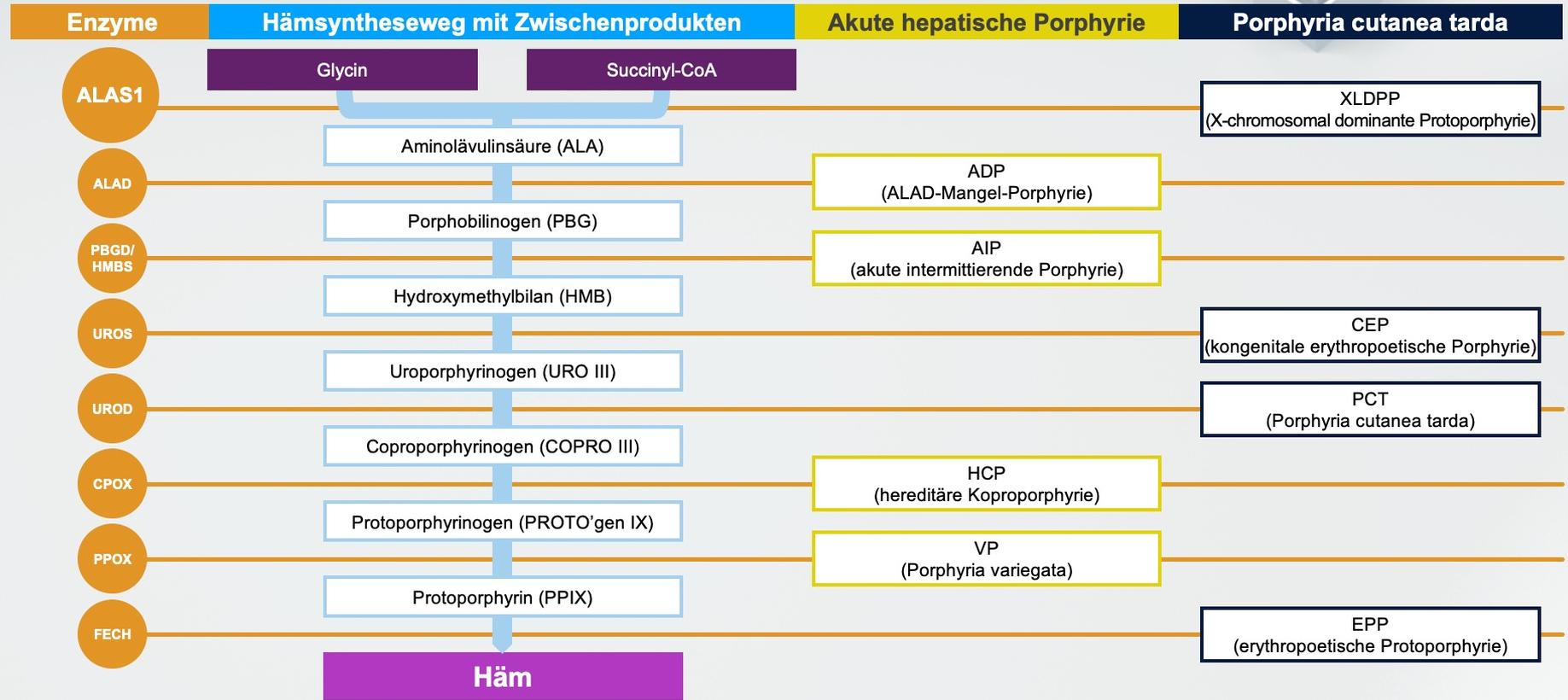
HCP und VP sind sowohl mit neuroviszeralen Symptomen als auch mit Hautläsionen assoziiert<sup>1</sup>

ADP = Aminolävulinsäure-Dehydratase-Mangel-Porphyrie; AIP = akute intermittierende Porphyrie; ALA = Aminolävulinsäure; CEP = kongenitale erythropoetische Porphyrie; EPP = erythropoetische Porphyrie; HCP = hereditäre Koproporphyrie; PBG = Porphobilinogen; PCT = Porphyria cutanea tarda; VP = Porphyria variegata; XLDPP = X-chromosomal dominante Protoporphyrie.

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872.

# Häm-Biosyntheseweg, defekte Enzyme und damit einhergehende Porphyrie<sup>1</sup>

*Der geschwindigkeitslimitierende Schritt ist die Bildung von ALA, die durch ALAS1 katalysiert wird*



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

# Die Prävalenz der vier verschiedenen Subtypen der AHP

Subtyp von AHP <sup>1</sup>	Prävalenz
AIP (Akute intermittierende Porphyrrie)	0,118–1/20.000 (EU*) <sup>2,3</sup> 5/100.000 (US) <sup>3</sup>
HCP (hereditäre Koproporphyrrie)	2/1.000.000 (Dänemark*) <sup>3</sup>
VP (Porphyria variegata)	3,2/1.000.000 (EU) <sup>2</sup>
ADP (Aminolävulinsäure-Dehydratase-Mangel-Porphyrrie)	Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung 6 gemeldete Fälle von ADP weltweit <sup>3</sup>

- AIP macht ungefähr 80 % aller AHP-Fälle aus<sup>4</sup>
- Möglicherweise wird die Prävalenz von AIP aufgrund von Schätzungen, die nur auf Patienten mit symptomatischer Erkrankung anstatt auf Patienten mit Enzymmutation basieren, als zu gering ausgewiesen.<sup>5</sup>
  - Zu den anderen Subtypen der AHP liegen noch weniger Informationen vor

\*Prävalenzdaten aus den genannten Ländern wurden aufgrund laufender Forschung und einer relativ hohen Prävalenz angeführt.

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Elder G et al. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:848-857. 3. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11(5):527-537. 5. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.

# AHP ist eine genetische Erkrankung, die durch hormonelle und Umweltfaktoren ausgelöst werden kann

- Akuten Attacken bei genetisch prädisponierten Patienten gehen häufig auslösende Umwelt- oder hormonelle Faktoren voraus<sup>1-4</sup>
  - Manifestiert sich die Erkrankung, kann sie stark beeinträchtigend und sogar lebensbedrohlich sein<sup>5</sup>
- Anzeichen und Symptome treten überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter auf, können aber auch bei Männern auftreten<sup>3</sup>
  - Es ist selten, dass AHP-Symptome vor der Pubertät auftreten<sup>6</sup>
  - Nach der Menopause sind Attacken weniger wahrscheinlich<sup>2</sup>
- Die Prävalenz ist unter der kaukasischen Bevölkerung und insbesondere bei Nordeuropäern höher, aber AHP kann bei Menschen jeglicher ethnischer Herkunft und Zugehörigkeit auftreten<sup>4,7</sup>

- Auslösende hormonelle und Umweltfaktoren für AHP-Attacken<sup>1,2,4</sup>:
  - Menstruationszyklus der Frau
  - Viele durch CYP450-Enzyme metabolisierte Arzneimittel (z. B. Barbiturate, synthetische Progestine, Sulfonamid-Antibiotika)
  - Radikaldiät
  - Zigarettenrauchen
  - Exzessiver Alkoholkonsum
  - Infektionen und Operationen
  - Psychischer Stress

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618. 5. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 6. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 7. Besur S et al. *Metabolites.* 2014;4:977-1006.

# Zusammenfassung

## Definition und Klassifizierung der Porphyrie

- Porphyrie ist eine Gruppe von mindestens 8 Stoffwechselstörungen, die durch Veränderungen der am Häm-Biosyntheseweg beteiligten Enzymen verursacht wird<sup>1</sup>
- Wird basierend auf klinischen Manifestationen als AHP oder als Porphyria cutanea tarda kategorisiert<sup>2</sup>
  - Die Anzeichen und Symptome der AHP sind auf erhöhte Konzentrationen der **neurotoxischen Zwischenprodukte ALA** und PBG zurückzuführen, die zu einer Schädigung des Nervensystems führen<sup>2</sup>
  - Die Anzeichen und Symptome der Porphyria cutanea tarda werden durch erhöhte Konzentrationen photosensibilisierender Porphyrine verursacht<sup>2</sup>

## AHP ist mit stark beeinträchtigenden und lebensbedrohlichen Anzeichen und Symptomen assoziiert

- Die hauptsächliche Manifestation der AHP sind schwere, diffuse Bauchschmerzen und andere Anzeichen und Symptome (z. B. Übelkeit/Erbrechen, Gliederschmerzen/-schwäche), die so weit fortschreiten können, dass es zu neurologischen Schäden führen oder lebensbedrohend sind<sup>3</sup>
- Der Begriff *akute* hepatische Porphyrie erfasst nicht die häufig lang anhaltenden und chronischen klinischen Merkmale dieser Erkrankung<sup>3</sup>

## Ist die Prävalenz der AHP höher als vermutet?

- Die kombinierte Prävalenz der AHP-Subtypen wurde auf ca. 5 Fälle/100.000 geschätzt<sup>3</sup>
- Die eigentliche Prävalenz der AHP kann jedoch höher als die aktuellen Schätzungen sein, da sich diese Schätzungen in der Regel auf Patienten mit symptomatischer Erkrankung beschränken<sup>4</sup>
- AHP ist außerdem mit verzögerten Diagnosen und Fehldiagnosen assoziiert<sup>3</sup>

1. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;86:17.20.1-17.20.26. 2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.