

MODUL **01**

Klassifizierung der Porphyrie

Porphyrie – Eine seltene Erkrankung mit klinischen Folgen

- Porphyrie ist eine Gruppe von mindestens 8 Stoffwechselstörungen^{1,2}
 - Jeder Subtyp ist durch einen genetischen Defekt in einem Enzym des Häm-Biosynthesewegs bedingt^{1,2}
 - Die Subtypen der Porphyrie sind mit spezifischen Anzeichen und Symptomen in den jeweiligen Patientenpopulationen assoziiert, die sich nach Geschlecht und Alter unterscheiden können^{1,3}
- Die Prävalenz einiger Subtypen der Porphyrie kann höher sein, als häufig vermutet wird³

Geschätzte Prävalenz der häufigsten Subtypen der Porphyrie^{1,4}

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

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^{1,2}:

1

Nach den wichtigsten physiologischen Körperbereichen: Leber oder Knochenmark^{1,2}



- Häm-Vorläuferstoffe werden entweder in der Leber oder im Knochenmark gebildet, also in jenen Geweben, die in der Häm-Biosynthese am aktivsten sind^{1,2}

2

Nach den klinischen Hauptmanifestationen^{1,2}



Akute Porphyrie vs. Porphyria cutanea tarda

- Die klinischen Hauptmanifestationen sind entweder mit akuten Attacken assoziierte neuroviszerale Symptome (z. B. schwere, diffuse Bauchschmerzen) oder Hautläsionen aufgrund einer Phototoxizität^{1,2}
- Der Begriff *akute* hepatische Porphyrie ist in gewisser Weise eine Fehlbezeichnung, da die klinischen Merkmale lang anhaltend und chronisch sein können³

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 Hauptmerkmale¹

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 führt²

ADP

AIP

HCP

VP

Porphyria cutanea tarda: Hautläsionen als Hauptmerkmale¹

Die Symptome der Porphyria cutanea tarda werden durch erhöhte Konzentrationen der photosensibilisierenden Porphyrine verursacht²

XLDPP

CEP

PCT

EPP

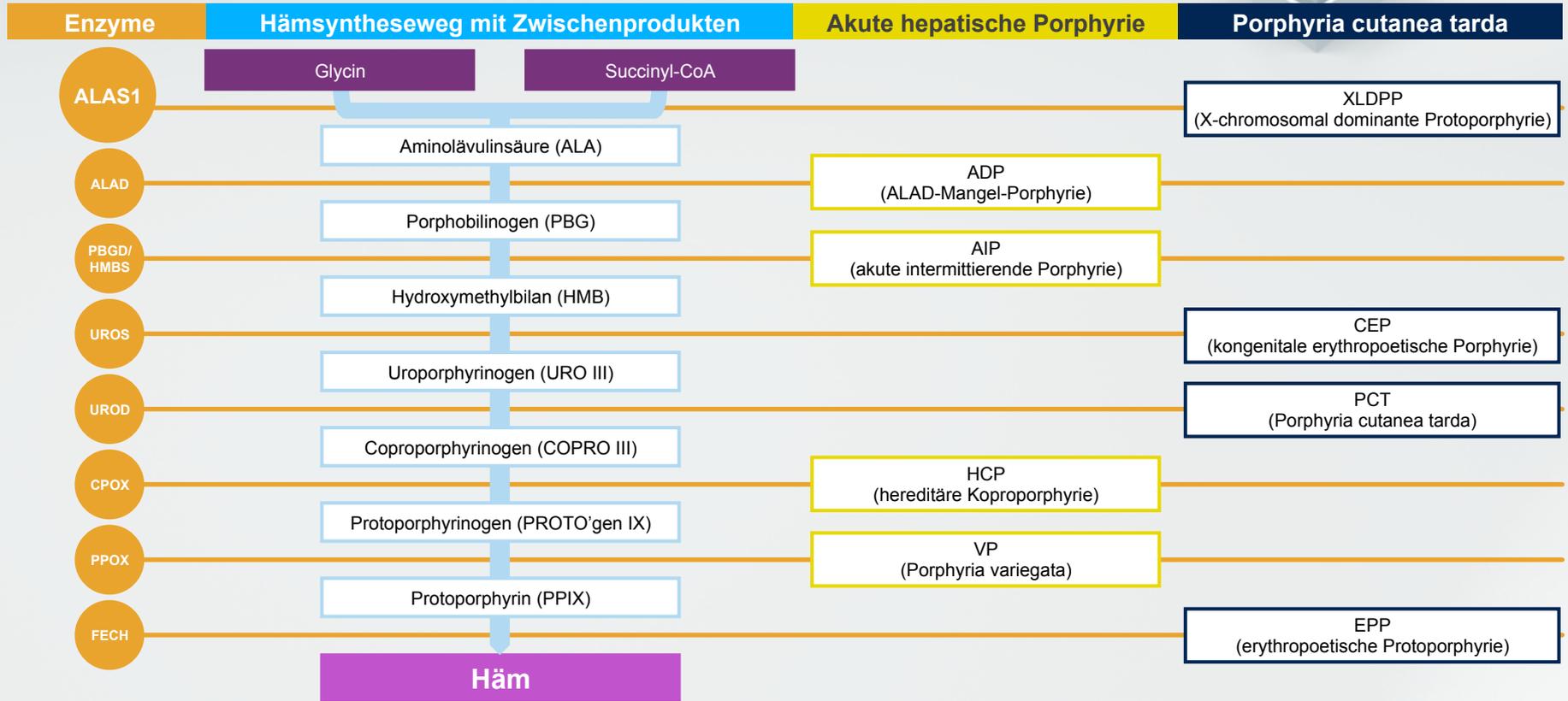
HCP und VP sind sowohl mit neuroviszeralen Symptomen als auch mit Hautläsionen assoziiert¹

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

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 Porphyrie¹

Der geschwindigkeitslimitierende Schritt ist die Bildung von ALA, die durch ALAS1 katalysiert wird²



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

- AIP macht ungefähr 80 % aller AHP-Fälle aus⁴
- 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.⁵
 - 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 voraus¹⁻⁴
 - Manifestiert sich die Erkrankung, kann sie stark beeinträchtigend und sogar lebensbedrohlich sein⁵
- Anzeichen und Symptome treten überwiegend bei Frauen im gebärfähigen Alter auf, können aber auch bei Männern auftreten³
 - Es ist selten, dass AHP-Symptome vor der Pubertät auftreten⁶
 - Nach der Menopause sind Attacken weniger wahrscheinlich²
- Die Prävalenz ist unter der kaukasischen Bevölkerung und insbesondere bei Nordeuropäern höher, aber AHP kann bei Menschen jeglicher ethnischer Herkunft und Zugehörigkeit auftreten^{4,7}

- Auslösende hormonelle und Umweltfaktoren für AHP-Attacken^{1,2,4}:
 - 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 wird¹
- Wird basierend auf klinischen Manifestationen als AHP oder als Porphyria cutanea tarda kategorisiert²
 - Die Anzeichen und Symptome der AHP sind auf erhöhte Konzentrationen der **neurotoxischen Zwischenprodukte ALA** und **PBG** zurückzuführen, die zu einer Schädigung des Nervensystems führen²
 - Die Anzeichen und Symptome der Porphyria cutanea tarda werden durch erhöhte Konzentrationen photosensibilisierender Porphyrine verursacht²

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 sind³
- Der Begriff *akute* hepatische Porphyrie erfasst nicht die häufig lang anhaltenden und chronischen klinischen Merkmale dieser Erkrankung³

Ist die Prävalenz der AHP höher als vermutet?

- Die kombinierte Prävalenz der AHP-Subtypen wurde auf ca. 5 Fälle/100.000 geschätzt³
- 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 beschränken⁴
- AHP ist außerdem mit verzögerten Diagnosen und Fehldiagnosen assoziiert³

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.