

Porphyrien erkennen und therapieren

Ilja Kubisch, Ulrich Stölzel – Chemnitz

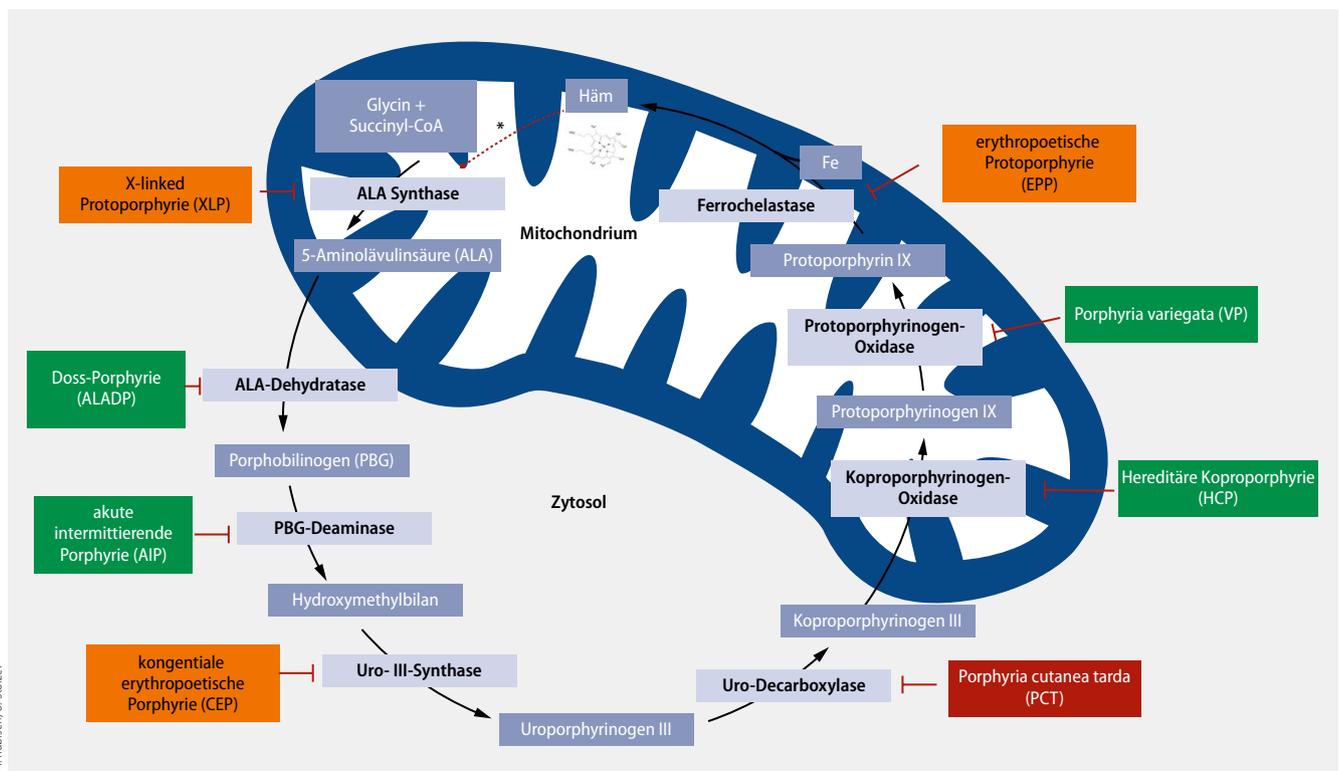
Allen Porphyrien ist ein definierter, meist hereditärer Enzymdefekt der Hämbiosynthese gemeinsam. Pathophysiologisch kommt es zur Akkumulation und vermehrten Exkretion von Porphyrin-vorläufern und/oder Porphyrinen, die eine Vielzahl von abdominellen, neuro-psychiatrischen und dermatologischen Symptomen auslösen können. Da das Feld der Gastroenterologie – mehr oder weniger – immer berührt wird, aktualisiert diese Arbeit das Wissen über Porphyrien.

Häm-Moleküle als Endprodukt der Hämbiosynthese sind essenzieller Bestandteil vieler Proteine, wie Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrom P450, mitochondrialen Cytochromen, Katalasen und Peroxidasen (►Abb. 1). Die Hämbiosynthese findet nahezu ausschließlich im Knochenmark (75–80%) und in der Leber (15–20%) statt. Der Hauptmanifestation entsprechend werden erythropoetische und hepatische Porphyrien unterschieden. Klinisch erfolgt die Einteilung in akute (neuroviszerale) und nicht akute (kutane) Porphyrien.

Akute hepatische Porphyrien

Zu den akuten hepatischen Porphyrien (AHP) zählen die akute intermittierende Porphyrie (AIP), die hereditäre Koproporphyrie

(HCP), die Porphyria variegata (VP) und die extrem seltene Doss-Porphyrie (5-Aminolävulinsäure [ALA] Dehydratase-Defekt-Porphyrie: ALADDP). Die autosomal-dominant vererbte AIP ist mit einer Prävalenz von 5,4:1.000.000 die häufigste AHP [1]. Ursächlich ist ein mutiertes Gen der Porphobilinogen(PBG)-Deaminase auf dem Chromosom 11. Bislang wurden über 500 unterschiedliche Mutationen beschrieben. In der kaukasischen Bevölkerung ist die Prävalenz der Mutationen mit 1 : 1.700 relativ häufig [2]. Die Penetranz der AIP in der Gesamtbevölkerung ist dagegen mit 0,5–1% gering. Innerhalb von AIP betroffenen Familien kann sie mit zirka 23% deutlich höher sein. Klinisch findet man neben Patienten mit einem hochsymptomatischen rekurrendem Verlauf auch Individu-



1 Hämbiosynthese mit korrespondierenden Porphyrien. *Das Endprodukt Häm hemmt in Sinnes eines negativen „feedback“ die hepatische 5-Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1)

en, die einmalig oder selten Attacken erleben, mitunter aber an einer Vielzahl chronischer Beschwerden leiden. Als dritte Gruppe lassen sich Mutationsträger beschreiben, die deutlich erhöhte Porphyrinvorläufer (ALA und PBG) zeigen und dennoch weitgehend asymptomatisch sind (asymptomatic high excreter). Der heterozygote Gendefekt führt zu einer um etwa 50 % reduzierten Enzymaktivität. Das ist unter physiologischen Bedingungen ausreichend, um die notwendige Häm biosynthese aufrechtzuhalten. Erst die Induktion der hepatischen Häm biosynthese führt zur Überlastung der eingeschränkten Enzymaktivität. Reguliert wird die hepatische Häm biosynthese über die Transkription des Gens der ALA-Synthase 1 (ALAS1), dem Schrittmacherezym. Es gibt eine elementare Verknüpfung von Glukosestoffwechsel und Häm biosynthese der Leber. Im Fastenmodus wird der Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC-1 α) über cAMP response element-binding transcriptional factor (CREB) induziert [3]. PGC-1 α spielt eine zentrale Rolle in der Glukoneogenese und induziert wiederum als Cofaktor die ALAS1 beziehungsweise die hepatische Häm biosynthese. Medikamente oder Xenobiotika können direkt über Interaktion mit kurzen Nukleotidsequenzen auf der ALAS1 DNA (drug-responsive elements) oder nukleäre Rezeptoren (z. B. CAR, PXR) die Transkription auslösen. Induktoren der Hämoxxygenase-1, wie metabolischer Stress, Entzündung oder Infektion führen zu Hämdegradation oder -verbrauch. Der verminderte Häm pool der Leber wird regulatorisch mit Induktion der ALAS1 beantwortet. Bei einer verstärkten ALAS1-Expression akkumulieren stromaufwärts des defekten Enzyms ALA und PBG. Paradox erscheinend kommt es auch stromabwärts des defekten Enzyms zu erhöhten Porphyrinen. Dieses kompensatorische Phänomen gleicht einem Dambruch.

ALA und PBG werden als Neurotoxine diskutiert. Andere Hypothesen favorisieren das Hämdefizit in der Leberzelle als Treiber der komplexen neurovegetativen Störungen. Diese Fragen sind bislang nicht vollständig beantwortet.

Symptomatik

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mannigfaltig durch Störungen des vegetativen, peripheren und zentralen Nervensystems [4]. Die vegetativen Veränderungen führen zu Störungen der Motilität, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Hypertonie. Es kommt zu einer axonal betonten motorischen Neuropathie mit Parästhesien, Lähmungen (►Abb. 2) und zentral nervös zu enzephalopathischen Veränderungen mit Fatigue, Antriebslosigkeit, Angst, Alpträumen, Halluzinationen, Krämpfen. Erhöhte Porphyrine (Uroporphyrin) führen zu rotem, nachdunkelndem Urin. In schweren Fällen kommt es zu einer SIADH-induzierten Hyponatriämie (Schwartz Barter-Syndrom), bis hin zum Hirnödem [5].

Für das Verständnis der Erkrankung ist es wichtig, dass Symptome nicht nur bei akuten Attacken auftreten. Die EXPLORE-Studie konnte zeigen, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit rekurrenden Attacken an chronischen Beschwerden wie Schmerzen, Übelkeit und Fatigue leiden. Hinzu kommen chronische psychiatrische Symptome wie Depression, Schlafstörungen und Angst. Diese Belastungen schränken das soziale und berufliche Leben ein [6]. Bei der VP und HCP können kutane Symptome (Erosionen und Blasen) an sonnenlichtexponierten Arealen auftreten.

Regelmäßige Fortbildung Hepatologie 2022

Seltene Erkrankungen

Teil 1: Hepatische Sarkoidose

Prof. Dr. med. Ulrich Spengler, Bonn

Teil 2: Lysosomale Speichererkrankungen

Prof. Dr. med. Claus Niederau, Oberhausen

Teil 3: Hepatische Porphyrin

Dr. med. Ilja Kubisch, Prof. Dr. med. habil. Stölzel, Chemnitz

Teil 4: Hämochromatosen – Update

Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller, Innsbruck

Teil 5: Primär Sklerosierende Cholangitis

Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer, Hannover

Teil 6: Morbus Wilson neue Therapien

N.N.

Die Beiträge dieser Serie finden Sie auch online im Archiv der GASTRONEWS unter <https://go.sn.pub/p71Jgw>



Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine AHP genügt primär die auf Kreatinin bezogene Bestimmung von ALA, PBG und der Gesamtporphyrine im lichtgeschützten Spontanurin (20 ml). In der klinischen Praxis, in der diagnostischen Routine und des üblichen Versands, spielt die Lichtexposition keine Rolle und muss nicht gesondert beachtet werden. Bei symptomatischen Patienten wird die Diagnose einer AHP bei mehr als vierfacher Erhöhung von PBG und ALA im Spontanurin gestellt (Gold-



2 Lähmung der Fingerstrecker

standard) [7]. ALA und PBG sinken nach Abklingen der Symptome, bleiben aber bei AIP über Wochen erhöht. Das erlaubt die Diagnose auch zu einem späteren Zeitpunkt. Bei VP und HCP kommt es vergleichsweise früher zum Abfall von ALA und PBG. Im Zweifel muss erneut in einer symptomatischen Phase Urin untersucht werden. Sind ALA und PBG nicht erhöht, sind die fokussierten Symptome nicht durch eine AHP hervorgerufen. Dieser Kernsatz hilft im Alltag die diagnostischen Algorithmen zu ordnen. Die Diagnose einer AHP ist explizit an biochemische Veränderungen im Urin oder Plasma gebunden. Der Nachweis von Mutationen – per se – ist dafür nicht geeignet.

Die Bestimmung der Werte aus dem Sammelurin hat keine Vorteile und ist im klinischen und vor allem ambulanten Alltag eine vermeidbare Hürde. Die isolierte ALA-Erhöhung (ohne PBG) ist charakteristisch für eine Dysfunktion des zweiten Enzyms der Hämbiosynthese (ALA-Dehydratase) bei Bleiintoxikation oder der deutlich selteneren Doss-Porphyrurie (ALADP).

Die Differenzierung einer AHP hat in der Notfallversorgung keine Bedeutung. Alle AHP werden primär gleich behandelt. Um später zwischen AIP, HCP und VP zu unterscheiden, müssen die Stuhlporphyrine und die Enzymaktivität der Porphobilinogen-Deaminase (PBGD) im Blut analysiert werden. Bei sicherer Diagnose wird eine Mutationsanalyse sowie eine genetische Beratung und Untersuchung von Familienangehörigen empfohlen.

Therapie

Die Basis einer therapiebegleitenden Betreuung ist die ausführliche Schulung. Hier sollten die pathophysiologischen Grundlagen einer AHP vermittelt werden. Durch das Verständnis der Erkrankung, deren Auslöser wie Fasten, Stress, Alkohol, Rauchen, Geschlechtshormone, porphyrinogene Medikamente und Xenobiotika, können Manifestationen vermieden werden. In diesem Rahmen ist eine detaillierte Ernährungsanamnese und -beratung fest integriert. Die Behandlung erfordert eine ganzheitliche Auseinandersetzung. Nicht selten modulieren existenzielle Probleme mit Stress das klinische Bild. Es erfordert Zeit und Geduld, sich um das Verständnis der Kausalität zu bemühen. Im Fokus steht die anspruchsvolle Auseinandersetzung mit der Frage, ob die akute Porphyrurie als systemische Erkrankung zu existenziellen Problemen führt, oder ob es umgekehrt ist. Wahrscheinlich gibt es beide pathophysiologischen Wege und beide Komponenten sind therapierbar.

Bei akuten Beschwerden muss die Medikation überprüft, eine ausreichende Kalorienversorgung sichergestellt und eine symptomatische Therapie mit sicher nicht porphyrinogenen Medikamenten eingeleitet werden. Hilfe zur Medikamentenrecherche bieten die nordeuropäische (drugs-porphyruria.org) und die nordamerikanische Medikamenten-Datenbanken (porphyriafoundation.org/drugdatabase/). Leider reflektieren Patienten mit AHP retrospektiv nicht selten eine inadäquate Schmerztherapie. Der Begriff „Qual“ umschreibt, was AHP-Patienten erleiden.

Die Indikation für die Therapie mit Hämarginat besteht bei Schüben mit neurologischer Symptomatik. Die in der Vergangenheit außerhalb der Zulassung eingesetzte prophylaktische Hämtherapie wird kaum noch praktiziert. Die wiederholte Anwendung von Hämarginat sollte aufgrund Tachyphylaxie, Eisenüberladung und Vasotoxizität kritisch betrachtet werden. Die Ergebnisse einer laufenden Studie zur prophylaktischen Anwendung von Hämarginat bei AHP werden diese Fragen hoffentlich besser beantworten [8].

Für Patienten mit rezidivierenden Attacken und/oder chronischen Beschwerden ist seit 2020 Givosiran zugelassen. Es ist ein Konjugat einer aus 21-Basenpaaren bestehenden interferierenden Ribonukleinsäure mit N-Acetylgalactosamin (GalNAc). Über die Bindung von GalNAc am Asialoglycoprotein-Rezeptor, der fast ausschließlich auf Hepatozyten exprimiert ist, wird diese „small interfering“ RNA in das Zytosol gebracht, dort prozessiert und selektiv an die korrespondierende Sequenz der hepatische ALAS1 mRNA transportiert. Infolge wird die ALAS1 mRNA fortlaufend katalytisch gespalten. Die Applikation erfolgt monatlich und führt zur deutlichen Reduktion der Synthese der potenziell neurotoxischen Metabolite (ALA, PBG) und der Anzahl der Porphyrieschübe [9]. Unter Berücksichtigung der sehr hohen Therapiekosten sollte die Indikation für Givosiran durch ein Porphyrizentrum erfolgen und begleitet werden.

Als ultima ratio kann eine therapierefraktäre AHP durch eine Lebertransplantation geheilt werden [10]. Obwohl der Enzymdefekt in aller Körperzellen besteht, ist die Leber der Treiber der manifesten Erkrankung, der AHP.

Zusätzlich haben Patienten mit AHP ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und sollten ab 50 Jahren analog zu Patienten mit Leberzirrhose oder nicht alkoholischer Steatohepatitis (NASH) sonografisch überwacht werden.

Porphyria cutanea tarda

Die Porphyria cutanea tarda (PCT) ist eine hepatische Porphyrurie. Sie manifestiert sich als Photodermatose an der Haut und meist im späteren Lebensalter. Mit einer Prävalenz von zirka 21/1.000.000 Einwohner ist sie die häufigste Porphyrurie [5]. Oft wird die Diagnose in der Dermatologie gestellt. Da pathophysiologisch die Leber im Zentrum steht, sollte die Behandlung der PCT interdisziplinär erfolgen.

Bei PCT besteht eine sporadische oder seltener angeborene Aktivitätsminderung der Uroporphyrinogen-Decarboxylase (UROD). In den meisten Fällen führen Trigger zum Ausbruch der Erkrankung. Der wichtigste Auslöser ist Eisen, das Uroporphyrinogen zu Porphomethen, einem kompetitiven Inhibitor der UROD oxidiert [11]. Bei zwei Drittel der PCT-Patienten liegt eine (meist heterozygote) Mutation im HFE-Gen vor [12]. Des Weiteren kann die PCT durch Hexachlorbenzol, Dioxin, Alkohol und hormonale Kontrazeptiva oder postmenopausale Hormonersatztherapie ausgelöst werden. Eine Assoziation zur Hepatitis-C- und HIV-Infektion ist gut belegt [13].

Klinische Symptomatik

Klinisch präsentiert sich die PCT meist um die fünfte Lebensdekade an sonnenlichtexponierten Hautarealen (vor allem Gesicht, Handrücken) mit anfänglich vermehrter Hautverletzlichkeit, später Blasenbildung, Erosionen und narbig abheilenden Milien. Eine Hypertrichose im Wangen-, Schläfen- und Jochbeinbereich kann begleitend auftreten (►Abb. 3). Die Akkumulation von Porphyrinen in der Leber führt zur einer der NAFLD-ähnlichen Laborkonstellation mit leichter Erhöhung der Aktivität der Aminotransferasen (ALT > AST), der γ -GT und der Konzentration des Ferritins im Serum. Die Sonografie kann gelegentlich die für die PCT pathognomonischen echoreichen „Olympiaringe“ im Leberparenchym darstellen (►Abb. 4). Der oft reflektorische Verdacht auf Metastasen wird durch eine kontrastverstärkte Sonografie entkräftet (Isoenhancement in allen Phasen) und sollte eine spezifische Porphyriediagnostik folgen lassen.

Diagnostik

Die Gesamtporphyrine sind bei PCT im Urin und Plasma erhöht. Charakteristisch ist die Dominanz von Uro- und Heptacarboxyporphyrinen > Koproporphyrin. Im Gegensatz zu den AHP sind ALA und PBG im Normbereich. Der pathognomonische Nachweis von Isokoproporphyrin im Stuhl ist bei der Diagnostik der PCT nur selten nötig.

Therapie

Die Säulen der Therapie bestehen aus Vermeidung von Auslösern, Eisendepletion und „low dose“ Aminoquinolinen (Chloroquin und Hydroxchloroquin) [5]. Alkoholkarenz allein kann zur klinischen Besserung mit allmählicher metabolischer Remission führen. Hormonale Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sollte abgesetzt werden [14]. Hydroxchloroquin (HCQ) oder Chloroquin (CQ) vermitteln die renale Elimination von Uro- und Heptacarboxyporphyrinen als wasserlösliche Komplexe [15]. Aufgrund des etwas günstigeren Nebenwirkungsprofils wird HCQ präferiert. Eine ophthalmologische Kontrolle, vor und jährlich, während der Therapie ist aufgrund einer potenziellen Aminoquinolin-Retinopathie obligat. Die bei PCT verwendete Dosis (an nur zwei Wochentagen 100 mg HCQ) ist im Vergleich zum Einsatz bei Malaria oder Rheuma viel geringer. Deshalb werden auch Nebenwirkungen seltener beobachtet. Bei nachgewiesener homozygoter HFE C282Y-Mutation sollten analog zur Hämochromatose Aderlässe durchgeführt werden. Bei Wildtyp oder heterozygoten Mutationen des HFE-Gens ist die Behandlung mit HCQ fast immer ausreichend, da sich keine schwere Eisenüberladung entwickelt. In einer prospektiven Studie zeigte die Therapie mit CQ versus Aderlass eine vergleichbare Effektivität [15]. Die synergistische Kombination von Aderlass- und Aminoquinolinen (CQ, HCQ) ist möglich. Die Eradikation einer assoziierten Hepatitis C als dritte Therapiesäule führt zur klinischen und biochemischen Remission der PCT [16].

Erythropoetische Porphyrien

Die erythropoetischen Porphyrien präsentieren sich durch eine schwere Photodermatose (Lichtempfindlichkeit). Die Lebensqualität der Betroffenen ist deutlich eingeschränkt. In der Gastroenterologie sollten diese Porphyrien bekannt sein, da ein Teil der Patienten im Verlauf durch hepatische Protoporphyrinüberladung rot fluoreszierende Gallensteine oder eine Leberzirrhose mit allen Komplikationen entwickeln kann.

Zu den erythropoetischen Porphyrien zählen die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP), die X-chromosomal vererbte (X-linked) Protoporphyrinurie (XLP) und die kongenitale erythropoetische Porphyrie (CEP, Morbus Günther). Mit einer Prävalenz von 9/1.000.000 ist die EPP mit Abstand am häufigsten. Die CEP manifestiert sich bereits im Säuglingsalter, EPP und XLP erscheinen im frühen Kindesalter. Es kommt zu lichtinduzierten Hautreaktionen wie Schmerzen, Jucken, Brennen, Erythem und Ödemen (Sonnenurtikaria) [5]. Die Diagnose wird mitunter bis zum Erwachsenenalter verzögert. Das führt zu erheblichen Belastungen bis hin zu sozialer Isolation (keine Teilnahme am Spiel und Sport im Freien, eingeschränkte Wahl des Berufs und von Freizeitbeschäftigungen). Bei der EPP ist die Aktivität des letzten Enzyms der Hämsynthese, der Ferrochelatase, defizient. Es kommt zur Akkumulation von metallfreiem Protoporphyrin IX (PPIX). Bei der deutlich selteneren XLP liegt eine „Gain-of-Function“-Mutation der erythropoetischen ALA-Synthase 2



© I. Kubisch, U. Stölzel

3 Hypertrichose bei *Porphyria cutanea tarda*



© I. Kubisch, U. Stölzel

4 Sonografie der Leber mit echoreichen Ringstrukturen bei der *Porphyria cutanea tarda* „Olympiaringe“

vor [17]. Es kommt zu einer unreguliert verstärkten erythropoetischen Hämbiosynthese und stromabwärts zur Überproduktion von PPIX, dass bei fehlendem Eisen akkumuliert. Die Akkumulation von PPIX bei EPP und XLP präsentiert sich klinisch primär an der Haut (erythropoetische kutane Phase). Bei etwa 10 % der Patienten mit EPP führt die progrediente Ablagerung von toxischem PPIX in der Leber zur erythrohepatobiliären Phase, die im fortgeschrittenem Stadium zu Hepatomegalie, Cholestase, Ikterus und abdominalen Schmerzen führen [18]. Bei unklarer Leberzirrhose, Cholestase und insbesondere bei Lichtempfindlichkeit muss an eine Protoporphyrinurie gedacht werden. Die Lichtempfindlichkeit wird von Betroffenen mit EPP oder XLP mitunter erst bei gezieltem Nachfragen erwähnt.

T1 Klinische Merkmale, Diagnostik und Therapieoptionen von Porphyrinen

Porphyrien	Klinische Merkmale			Diagnostik	Therapie
	neuroviszerale Symptome	kutane Symptome	Leberschaden		
Akute hepatische Porphyrien					
AIP	++	-	-/+	Urin: ALA↑, PBG↑, Gesamtporphyrine ↑	Trigger ausschalten
VP	++	-/+	-/+	Urin: ALA↑, PBG↑, Gesamtporphyrine ↑ Stuhl: PPIX ↑; Koproporphyrin III ↑	Kalorien
HCP	++	-/+	-/+	Urin: ALA↑, PBG↑, Gesamtporphyrine ↑ Stuhl: Koproporphyrin III ↑	Hämarginat
Doss-Porphyrin	++	-	-	Urin: ALA >10x, PBG normal	si-RNA gegen ALAS-1 ¹
Nicht akute hepatische Porphyrie					
PCT	-	+	+	Urin: Gesamtporphyrine ↑ Uroporphyrin > Koproporphyrin ALA, PBG normal Stuhl: Isokoproporphyrin ↑	Aderlass, HCQ, Trigger-Faktoren ausschalten Hepatitis-C-Eradikation Vitamin D
Erythropoetische Porphyrien					
EPP	-	++	-/+	Blut: metallfreies Protoporphyrin (PPIX) ↑	Lichtschutz, α-MSH-Analogen Stammzell-Tx, Vitamin D
XLP	-	++	-/+	Blut: Zink-Protoporphyrin IX +PPIX ↑	Lichtschutz, α-MSH-Analogen Stammzell-Tx, Vitamin D, ggf. Fe-Substitution
CEP	-	++	-	Urin/Stuhl: Uro- und Koproporphyrin Isomer I ↑	Lichtschutz, Stammzell-Tx Vitamin D

¹si-RNA gegen ALAS1 bei Doss-Porphyrin bislang nicht geprüft; AIP = akute intermittierende Porphyrie; VP = Porphyria variegata; HCP = hereditäre Koproporphyrin; PCT = Porphyria cutanea tarda; EPP = erythropoetische Protoporphyrin; XLP = x-chromosomal vererbte (X-linked) Protoporphyrin; CEP = kongenitale erythropoetische Porphyrie; ALA = Aminolävulin-säure; PBG = Porphobilinogen; PPIX = Protoporphyrin IX; Tx = Transplantation; siRNA = small interfering RNA; ALAS1 = Aminolävulin-säuresynthase

Diagnostik

Die Protoporphyrinurie wird durch erhöhte Konzentration von metallfreiem Protoporphyrin (> 4.500 nmol/l, Referenzbereich < 89 nmol/l) im antikoagulierten Vollblut (Erythrozyten und Plasma) diagnostiziert. Bei der XLP ist zusätzlich der Anteil des zinkgebundenen Protoporphyrins (> 25 %) erhöht. Im Verlauf ansteigende erythrozytäre Protoporphyrinkonzentrationen (Gesamtoproporphyrin > 25.000 nmol/l; Referenzbereich < 500 nmol/l) und eine Dominanz des Koproporphyriniso-mer I > Koproporphyriniso-mer III im Urin verweisen früh auf eine Leberbeteiligung [19].

Therapie

Die Therapie der erythropoetischen Porphyrien umfasst Schutz vor sichtbarem (etwa 400 nm) Licht (Hut mit breiter Krempe, Handschuhe, Schirm, Jalousien), das Fenster und Autoscheiben passiert. Im Winter sind die tief stehende Sonne und Lichtreflektion durch Schnee belastend. Auch künstliches Licht und besonders intensive OP-Lampen können zu Verbrennungen führen. Spezielle Gelbfilter können schützen und werden zum Beispiel bei einer Lebertransplantation bei EPP verwendet. Auf Vitamin-D-Substitution muss zwingend geachtet werden. Neben Lichtschutz durch entsprechende Kleidung nutzen einige Patienten zinkhaltige total reflektierende Sonnenblocker. UV-Schutz ist nicht wirksam. Seit dem Jahr 2016 steht mit dem α-Melanozyten-stimulierenden Hormonanalogen Afamelanotid ein s. c. implantierbares Medikament zur Verfügung, das signifikant die Zeit einer schmerzfreien Sonnenlichtexposition verlängert [20]. Diese Therapie verbessert die Lebensqualität

deutlich. Bei Leberbeteiligung mit Progredienz und drohender Dekompensation ist derzeit die Stammzelltransplantation die einzige kurative Therapie [21]. Sie sollte frühzeitig im interdisziplinären Dialog (Hämatologie, Hepatologie, Transfusionsmedizin und Dermatologie) vorbereitet werden. Im Falle eines drohenden Leberversagens muss primär eine Lebertransplantation erfolgen [22]. Bei hepatischer Dekompensation oder vor Lebertransplantation muss toxisches Protoporphyrin mittels Plasma- und Erythrozytapherese entfernt werden [23]. Da die in der Erythropoese verankerte Stoffwechselstörung nach Lebertransplantation fortbesteht, wird eventuell nachfolgend eine Stammzelltransplantation erforderlich. Es sind große Erfahrung und akribische Verlaufsbeobachtungen erforderlich, um bei EPP mit Leberbeteiligung den richtigen Zeitpunkt für die Stammzelltransplantation, möglichst vor der Notwendigkeit einer Lebertransplantation, zu finden. Obwohl die COVID-19-Pandemie, mit zusätzlichen Risiken für die Stammzelltransplantation, diese Prozesse erschwert hat, sind die Auseinandersetzungen auf einem guten Weg. Die Patienten haben zunehmend eine Chance zu überleben.

Eisenmangel kann die EPP begleiten. Die Ursache des Eisenmangels ist bislang nicht verstanden. Eisensubstitution induziert das erste Enzym der Hämbiosynthese in der Erythropoese (ALAS2). Über diese Induktion akkumuliert zunehmend vermehrt PPIX stromaufwärts der Ferrochelatase und verschlechtert die Erkrankung/erhöht die Lichtempfindlichkeit. Patienten mit XLP können demgegenüber von einer Eisensubstitution profitieren [24]. Anders als bei EPP verwendet die intakte Ferrochelatase bei XLP Eisen, um PPIX zu metabolisieren.

Differenzialdiagnose

Erhöhte Porphyrine im Urin, Stuhl und Blut sind nicht nur charakteristische Zeichen einer Porphyrie. Im Rahmen vieler anderer Krankheiten, welche die Häm-Biosynthese oder biliäre Porphyrinexkretion (hauptsächlich Koproporphyrin) sekundär betreffen, kommt es zu Protoporphyrinämien und/oder Koproporphyrinurien. Das betrifft toxische Leberschäden, Fettleber, Hepatitis, mechanische Cholestasen, Pankreatitis, Eisen- und Bilirubinstoffwechselstörungen (Dubin-Johnson-, Rotor-, Gilbert-Meulengracht- und Crigler-Najjar-Syndrom), HIV-Infektion, Hämolyse, neoplastische oder hämatologische Grunderkrankungen sowie Medikamentennebenwirkungen. Falls verfügbar, ist ein Plasmafluoreszenzscan wegweisend. Ein negativer Plasmascan schließt eine klinisch manifeste AHP aus. Es bedarf der fachgerechten Interpretation der Resultate aus Urin, Stuhl und Blut, um sekundäre Porphyrien und/oder Protoporphyrinämien von Porphyrien zu unterscheiden.

Klinische Merkmale, Diagnostik und Therapieoptionen von Porphyrien fasst ▶Tab. 1 zusammen.

Fazit für die Praxis

Die mannigfaltigen Symptome der verschiedenen Porphyrien erklären sich durch pathologische Akkumulation von Metaboliten der Hämbiosynthese. Bei Verdacht auf eine Porphyrie ist eine primäre Einordnung anhand der führenden klinischen Symptome (neuroviszerale vs. kutane) zielführend. Anhand anschließender laborchemischer Untersuchungen aus Urin-, Stuhl- und Blutproben lässt sich eine spezifische Porphyrie zuverlässig diagnostizieren oder ausschließen. Therapeutisch steht für Patienten mit schwerer akuter hepatischer Porphyrie und neurologischer Beteiligung Hämarginat intravenös zur Verfügung. Präventiv oder bei chronischem Verlauf kommt mit Givosiran, eine si-RNA der korrespondierenden ALAS1, eine innovative neue Therapieoption zur Anwendung. Bei erythropoetischen Protoporphyrinämien sollte regelmäßig eine mögliche Leberbeteiligung Beachtung finden. Die häufigste Porphyrie, die Porphyria cutanea tarda, manifestiert sich meist in der fünften Lebensdekade und wird durch verschiedene Faktoren, hauptsächlich Eisen, getriggert. Aderlass, HCQ oder (falls vorliegend) HCV-Eradikation führen meist zur vollständigen Remission. Alle Porphyrien können mit wenig Aufwand (Analyse von Spontanurin, Blut, ggf. Stuhl) diagnostiziert werden. Immer gibt es eine Behandlungsoption. Mit Afamelatonid bei EPP, Givosiran bei AHP, der Eisensubstitution bei XLP und der Stammzelltransplantation bei EPP mit drohendem Leberversagen wurden kürzlich therapeutische Meilensteine gesetzt.

Literatur

1. Elder G, Harper P, Badminton M et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:849–57
2. Nordmann Y et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med.* 1997;242:213–7
3. Handschin C et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell.* 2005;22:505–515
4. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A et al. Acute porphyrias – A neurological perspective. *Brain Behav.* 2021;11:e2389
5. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology.* 2019;157:365–3–81.e4
6. Gouya L, Ventura P, Balwani M et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020;71:1546–58

7. Bissell DM et al. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377:2101
8. University of Texas Medical Branch, Galveston. Safety and Efficacy of Panhematin™ for Prevention of Acute Attacks of Porphyria. 2021. clinicaltrials.gov
9. Balwani M, Sardh E, Ventura P et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2020;382:2289–301
10. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet Lond Engl.* 2004;363:705–6
11. Phillips JD, Bergonia HA, Reilly CA et al. A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:5079–84
12. Stölzel U et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and response to chloroquine in porphyria cutanea tarda. *Arch Dermatol.* 2003;139:309–13
13. Stölzel U et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda in Germany. *Hepatology.* 1995;21:1500–3
14. Barton JC, Edwards CQ. Porphyria cutanea tarda associated with HFE C282Y homozygosity, iron overload, and use of a contraceptive vaginal ring. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6:30380
15. Singal AK et al. Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2012;10:1402–9
16. Combalia A, To-Figueras J, Laguno M et al. Direct-acting antivirals for hepatitis C virus induce a rapid clinical and biochemical remission of porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol.* 2017;177:e183–4
17. Whatley SD et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet.* 2008;83:408–14
18. Casanova-González MJ et al. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: A concise review. *World J Gastroenterol WJG.* 2010;16:4526–31
19. Frank M, Doss MO [Severe liver complications in protoporphyria]. *Internist.* 1991;32:277–82
20. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med.* 2015;373:48–59
21. Wahlin S et al. Curative bone marrow transplantation in erythropoietic protoporphyria after reversal of severe cholestasis. *J Hepatol.* 2007;46:174–9
22. Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut.* 2007;56:1009–18
23. Do KD et al. Benefits of chronic plasmapheresis and intravenous heme-albumin in erythropoietic protoporphyria after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2007;73:469–72
24. Landefeld C et al. X-linked protoporphyria: Iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia. *Br J Haematol.* 2016;173:482–4



Dr. med. Ilja Kubisch

Porphyrie Zentrum
Zentrum für Innere Medizin II
Klinikum Chemnitz
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
i.kubisch@skc.de



Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel

Porphyrie Zentrum
Zentrum für Innere Medizin II
Klinikum Chemnitz
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
u.stoelzel@skc.de, dr.stoelzel@porphyrie.de