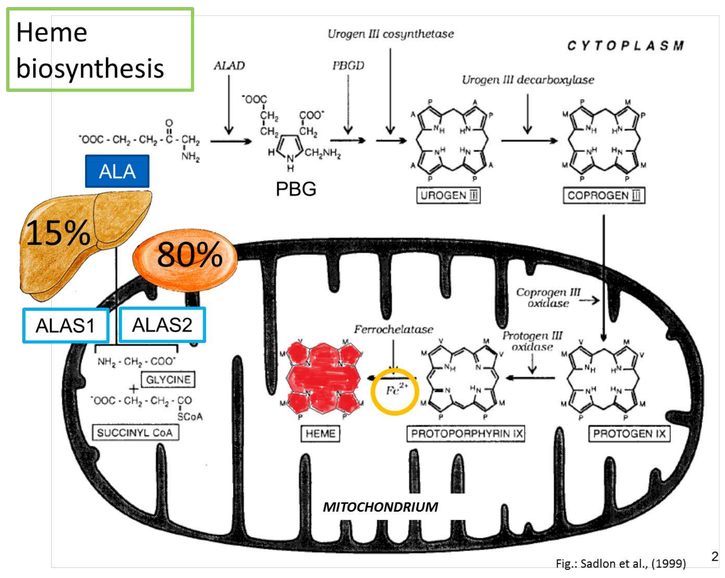
Wenn die falsche Medizin töten kann – Akute Porphyrien

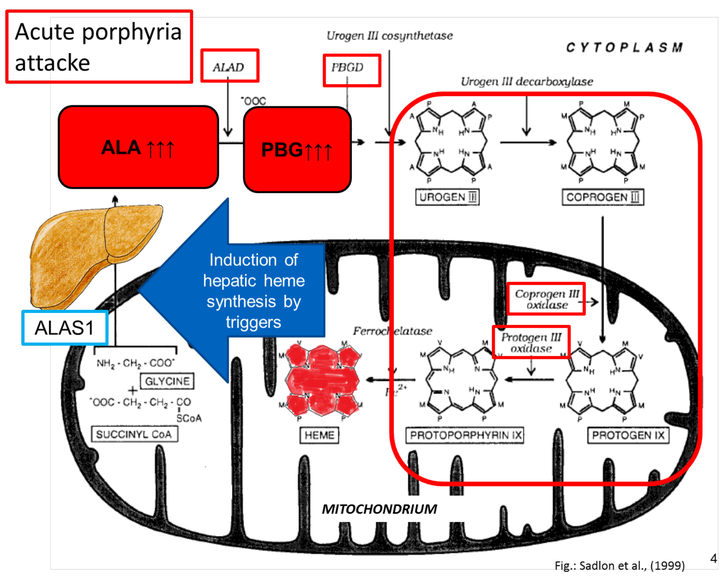
Eine Gruppe stark unterdiagnostizierter Stoffwechselerkrankungen

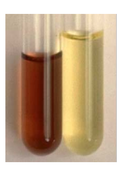
Jasmin Barman-Aksözen, PhD[1,2]; Eva Schupp [3]; Cornelia Dechant, MD [1,4]; Francesca Granata, PhD [1]; Saskia Karg, PhD [5]; Rocco Falchetto, PhD[1,2]

1 International Porphyria Patient Network (IPPN); www.ippn.info
2 Swiss Society for Porphyria (SGP); www.porphyria.ch
3 Berliner Leberring; http://www.porphyrie-leberring.de
4 EPP Austria: www.eppaustria.at
5 ProRaris - Allianz Seltener Krankheiten Schweiz; www.proraris.ch

Akute Porphyrien sind eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, bei welchen Faktoren wie falsche Medikation, Stress, Fasten, Infektionen und körpereigene oder von außen zugeführte Hormone eine potentiell lebensbedrohliche Attacke auslösen können.







Die Häm-Biosynthese:

- Der rote Blutfarbstoff „Häm“ wird enzymatisch in acht Schritten gebildet
- Aus einfachen chemischen Verbindungen werden ringförmige Moleküle geformt, die sogenannten „Porphyrine“
- Im letzten Syntheseschritt wird ein Eisen-Ion gebunden, sodass Häm entsteht
- Das meiste Häm wird in den roten Blutkörperchen zu Hämoglobin, doch etwa 15% werden in der Leber verarbeitet: Enzyme der Leber entgiften damit von außen zugeführte Substanzen und bauen Medikamente ab. So können Medikamente in ihre aktive Form umgewandelt werden, toxische Substanzen werden wasserlöslich gemacht und können dadurch ausgeschieden werden.

Die akuten Porphyrien:

- Die sogenannten „akuten Porphyrien“ umfassen vier genetische Defekte, die die Häm-Biosynthese in der Leber beeinflussen.
- Bei den biochemischen Prozessen der Leber wird Häm verbraucht. In einer gesunden Leber kann bei einem Mehrbedarf die Synthese problemlos hochreguliert werden (durch Stimulation des Enzyms ALAS1). Liegt eine Mutation im metabolischen Pfad der Häm-Biosynthese vor, häufen sich toxische Vorstufen des Häms an und lösen einen Porphyrieschub aus:
- Typisch bei einer akuten Porphyrieattacke sind sehr starke Bauchschmerzen. Dazu kann es zu Erbrechen, Obstipation, Verwirrtheit, Lähmungen, niedrigen Natrium-Blutwerten und schließlich zum Tod durch Atemlähmung kommen.
- In zwei Formen der akuten Porphyrien können unter Lichteinfluss zusätzlich Blasen auf der Haut auftreten. In allen akuten Porphyrien ist das Risiko für die Entwicklung von Leberkrebs deutlich erhöht, weshalb sich alle Patienten mit einer Mutation ab einem Alter von 50 Jahren einer jährlichen Ultraschalluntersuchung unterziehen sollten.

Diagnose

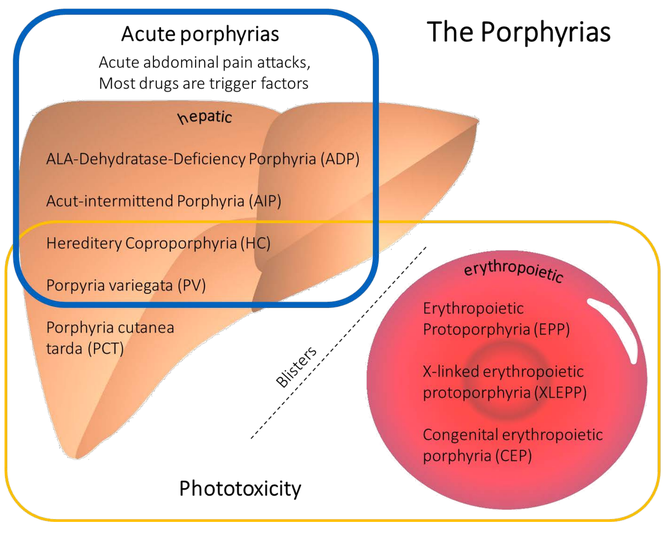
- Bei einer Attacke verfärbt sich der Urin der Patienten nach Kontakt mit Licht und Sauerstoff rötlich-braun. Der Urin ist auch der Schlüssel zur Diagnose: Während eines Schubs werden die Häm-Vorstufen „δ-Aminolävulinsäure“ (ALA) und „Porphobilinogen“ (PBG) in hohen Konzentrationen ausgeschieden (mehr als das 5-fache des oberen Grenzwertes). Ein positives Testergebnis eines spezialisierten Labors ist ein einfacher, kostengünstiger und spezifischer Nachweis für einen akuten Porphyrieschub.
- Die Schmerzen bei einer Attacke werden durch Nervenschädigung verursacht und lassen sich in den meisten Fällen nur durch Opiate lindern. Üblichen Untersuchungen in einer Notaufnahme wie Ultraschall, CT, MRT und Laboranalysen auf Entzündungen zeigen keine Auffälligkeiten. Daher wird der Schmerz oft als psychosomatisch fehldiagnostiziert und der Patient wird nach Hause entlassen – häufig mit gewöhnlichen Schmerzmitteln, die bestenfalls nicht helfen und schlimmstenfalls die Krise verstärken.

Auslöser und Therapie

- Bei akuten Porphyrien können Faktoren wie falsche Medikation, Stress, Fasten, Infektionen und körpereigene oder von außen zugeführte Hormone potentiell lebensbedrohliche Attacken auslösen. Nationale und europäische Porphyrie-Referenz-Zentren stellen Listen mit sicheren Medikamenten zur Verfügung.
- Eine Attacke kann effektiv mit intravenös verabreichtem Häm gestoppt werden. Aktuell wird eine klinische Studie zu einem neuen Medikament auf siRNA-Basis durchgeführt, das den Schüben vorbeugen könnte.

Die Porphyrien

- Die Gendefekte der akuten Porphyrien beeinflussen die Häm-Biosynthese der Leber. Andere Störungen desselben Synthesepfads verursachen die sogenannten erythropoietischen Porphyrien, die die Häm-Biosynthese bei der Bildung des roten Blutfarbstoffs betreffen und sich in stark schmerzhaften phototoxischen Reaktionen äußern.
- Die zwei Arten der Porphyrien unterscheiden sich in fast jeglicher Hinsicht in ihrer Diagnose und Therapie. Was jedoch am wichtigsten ist: Nur Patienten mit akuter Porphyrie müssen benannte Auslöser und unsichere Medikamente meiden.



Literatur::

- Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, Phillips, JD, Desnick RJ; Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research, Network. Acute hepatic porphyrias: Recommendations for evaluation and long-term management. Hepatology. 2017 Oct;66(4):1314-1322. doi: 10.1002/hep.29313. Epub 2017 Sep 4. Review. PubMed PMID: 28605040; PubMed Central PMCID: PMC5605422.
- Schneider-Yin X, van Tuyll van Serooskerken AM, Siegesmund M, Went P, Barman-Aksözen J, Bladergroen RS, Komminoth P, Cloots RH, Winnepenninckx VJ, zur Hausen A, Weber M, Driessen A, Poblete-Gutiérrez P, Bauer P, Schroeder C, van Geel M, Minder EI, Frank J. Biallelic inactivation of protoporphyrinogen oxidase and hydroxymethylbilane synthase is associated with liver cancer in acute porphyrias. J Hepatol. 2015 Mar;62(3):734-8. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.029. Epub 2014 Nov 28. PubMed PMID: 25445397.