

MEDIKAMENT IM FOKUS

siRNA-Wirkstoff Givosiran senkt die Attackenrate und steigert die Lebensqualität^{1,2}

Erste kausale Behandlungsoption für die akute hepatische Porphyrie

ZÜRICH – Bei den akuten hepatischen Porphyrien (AHP) handelt es sich um seltene genetische Störungen, verursacht durch Defekte bei Enzymen, die in die Häm-Biosynthese involviert sind.¹ Als weitaus häufigste Form dominiert die akute intermittierende Porphyrie (AIP). Neurotoxische Häm-Vorläufer können zu schweren bis lebensbedrohlichen Attacken führen.¹ Dr. Anna Minder, Leiterin des Schweizerischen Referenzzentrums für Porphyrien, Stadtspital Zürich Triemli, erklärt im Interview, mit welchen Symptomen sich die Patienten vorstellen und wie die Therapie aussieht.



Dr. Anna Minder
Leiterin des Schweizerischen Referenzzentrums für Porphyrien, Stadtspital Zürich Triemli
Foto: zvg

Bei Patienten mit AHP führt die Induktion der delta-Aminolävulinäure-Synthase 1 (d-ALAS1) zur Anreicherung von d-Aminolävulinäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG).¹ Diese neurotoxischen Häm-Vorläufer sind zentrale Elemente in der Pathogenese der AHP.¹

Bevor das si(small interfering) RNA-Therapeutikum Givosiran (Givlaari®) zur Verfügung stand, konnten lediglich die AHP-Attacken mit Hämarginat behandelt werden.¹ In der placebokontrollierten, doppelblinden ENVISION-Zulassungsstudie mit 94 AHP-Patienten verminderte die Therapie mit Givosiran die jährliche Attackenrate nach sechs Monaten signifikant um 73%. 50% der Patienten blieben frei von Schüben und berichteten über verbesserte Lebensqualität.^{1,2,3}

Interview mit Dr. Anna Minder, Zürich

Über welche Symptome berichten die Betroffenen?

Dr. Minder: Wie in der Einleitung erwähnt, führt eine übermässige Aktivität des ersten Enzyms der Häm-Biosynthese bei verminderter Aktivität eines nachfolgenden Enzyms in diesem Syntheseweg zu einer Anhäufung der neurotoxischen Zwischenprodukte ALA und PBG. Als Hauptsymptom entwickeln sich anfallsweise schwere, kolikartige Abdominalschmerzen, in der Regel im Ober- bis Mittelbauch, mit Nausea, Erbrechen und oft schwerer Obstipation. Weitere typische Symptome sind Hypertonie, Tachykardie und Hyponatriämie. Vor solchen Abdominalkoliken klagen manche Patienten über unspezifische Prodromalsymptome wie Schlafstörungen oder erhöhte Reizbarkeit. Die Abdominalsymptome können selbstlimitierend sein und nach einigen Tagen abflauen, wobei solche Attacken typischerweise repetitiv auftreten. Bei

schwereren Verläufen der Attacken kommt es jedoch zu neurologischen Ausfällen mit Muskelschwäche, wobei die körpernen Muskeln am stärksten betroffen sind. Anschliessend kann es zu progredienten Lähmungen bis zur Tetraparese kommen, aber auch zu epileptischen Krämpfen und zum Tod.

Wie lange dauert es von den ersten Symptomen bis zum manifesten Krankheitsbild?

Dr. Minder: Bei der AHP handelt es sich um eine seltene genetische Störung, verursacht durch Defekte in den Häm-Biosynthese-Genen; die Mutation, welche die AHP verursacht, kommt gemäss einer europäischen Untersuchung bei ca. 1:1600 Personen vor.⁴ Wegen der geringen Penetranz entwickeln sich jedoch nur bei 1% der Mutationsträger auch die beschriebenen Symptome. Damit die Erkrankung jedoch symptomatisch wird, braucht es Provokationsfaktoren. Der attackenweise Verlauf beginnt mit der erwähnten Prodromalphase (mehrere Stunden bis wenigen Tagen), gefolgt vom akuten Schub. Bei einer schweren Attacke treten innert Tagen bis Wochen neurologische Symptome auf. Während Kinder in aller Regel asymptomatisch sind, kommt es ab der Pubertät zu Symptomen, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Einen ersten Manifestationspeak beobachtet man häufig mit der Geschlechtsreife. Ein weiterer Peak folgt, wenn die Betroffenen später im Leben Begleiterkrankungen entwickeln und Medikamente einnehmen. Als wichtigste Auslöser von Attacken gelten neben den Geschlechtshormonen die Porphyrie-unverträglichen Medikamente, eine verminderte Kohlehydratzufuhr (Fasten, strenge Diät), Infektionen, Alkohol in grösseren Mengen und (psychischer) Stress. Als Faustregel gilt, dass Arzneimittel, die zu 0% resorbiert oder zu 0% hepatisch metabolisiert werden, als porphyrieverträglich angesehen werden können.

Bei symptomatischen Patienten beobachten wir häufig eine diagnostische Latenz: Es treten oft über Monate bis Jahre «kleinere», selbstlimitierende Attacken auf, die zu

ergebnislosen Abklärungen führen, weil nicht an eine AHP gedacht wird.

Warum ist es so schwierig eine Diagnose zu stellen und welches sind die häufigsten Fehldiagnosen?

Dr. Minder: Da die Symptome der AHP recht unspezifisch sind, muss man erst einmal an eine AHP denken. Allerdings ist die AHP so selten, dass viele Ärzte im praktischen Alltag nie damit konfrontiert werden. Häufige Verdachtsdiagnosen sind eine Appendizitis, aber auch Gallen- oder Nierenkoliken. Doch weder der Ultraschall noch die Routine-Blutuntersuchungen helfen weiter, da beispielsweise typische Entzündungsmarker oder veränderte Leberwerte fehlen. Nicht selten läuft es auf Verlegenheitsdiagnosen wie Reizdarm oder Reizmagen hinaus – gestützt durch die psychische Überlagerung.

Wie wird eine AHP diagnostiziert?

Dr. Minder: Wenn man in der Akutsituation den richtigen Verdacht hat, ist alles einfach. Man nimmt einen Spoturin ab, schickt ihn lichtgeschützt ans Labor, lässt PBG und ALA quantitativ bestimmen, und hat bei mehr als vier- bis fünffach erhöhten Werten die Diagnose AHP. Auffällig ist auch eine sich oft rasch entwickelnde Hyponatriämie. Der Urin kann sich wegen der Porphyrie rot verfärben, insbesondere wenn er Licht/Sauerstoff ausgesetzt ist.

In der Latenzphase ist die Diagnosestellung etwas schwieriger; dann empfiehlt es sich, Betroffene in die Spezialsprechstunde zu schicken. Wir können auch dann mit 95% Sicherheit eine AHP diagnostizieren. Doch in der Regel vergehen Monate bis Jahre, bis die Diagnose feststeht, gleichbedeutend mit einem langen Leidensweg vieler Patienten. Ich erinnere mich an eine 29-jährige Patientin, die mit einem schwersten Porphyrieschub inklusive Tetraparese auf der Intensivstation lag – und seit dem 16. Lebensjahr alle vier bis sechs Wochen von AHP-Attacken heimgesucht wurde.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Dr. Minder: Alle Mutationsträger, die bisher asymptomatisch waren, müssen unbedingt Porphyrie-unverträgliche Medikamente und die erwähnten Triggerfaktoren meiden. Leider sind die Beipackzettel und selbst das Kompendium diesbezüglich nicht immer zuverlässig, da die Porphyrien so selten sind. Wir haben

ein Merkblatt herausgegeben, das die verträglichen Arzneimittel auflistet.⁵

Zu den weiteren Allgemeinmassnahmen gehören eine ausreichende Kohlehydratzufuhr, Verzicht auf übermässigen Alkoholkonsum und – so weit möglich – Stressreduktion. Kommt es trotzdem zu einem schweren Schub, kann man Hämarginat als Infusion einsetzen, was die Häm-Biosynthese effizient hemmt. Bei zu häufigem Einsatz ist jedoch mit einem Rebound zu rechnen, so unsere Erfahrung. Es gilt, so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich. Gelegentlich versuchen wir auch, durch Glukose i.v., Schmerzmittel und Antiemetika den Schub zu durchbrechen. Sind jedoch bereits neurologische Symptome vorhanden oder besteht eine Hyponatriämie, ist Hämarginat unverzichtbar.

Für erwachsene und jugendliche AHP-Patienten ab 12 Jahren steht ausserdem in der Schweiz seit März 2021 Givosiran zur Verfügung.³ Von entscheidender Bedeutung ist, dass man bei Personen mit wiederholten Attacken frühzeitig die Therapie mit Givosiran in Erwägung zieht. Nach meinem Eindruck ist es für den Verlauf umso günstiger, je früher man dieses Präparat einsetzt.

Wie helfen diese Behandlungsmöglichkeiten bezüglich Lebensqualität?

Dr. Minder: Grundsätzlich ist es so, dass bei schubweisem Verlauf der AHP die Lebensqualität nicht stark eingeschränkt ist, sofern die Attacken weder sehr häufig (z.B. monatlich) auftreten noch sehr schwer sind. Allerdings kann bereits ein einzelner, sehr schwerer Schub mit Folgekomplikationen, z.B. einer Neuropathie, einhergehen, was sich durchaus auf die Lebensqualität auswirken kann. Bei wiederholten Schüben ist die Lebensqualität in aller Regel deutlich eingeschränkt. Dazu möchte ich auf eine eindrückliche Kasuistik verweisen (s. Kasten). In den Studien hat sich die Therapie mit Givosiran hinsichtlich Lebensqualität als hilfreich erwiesen. Das deckt sich mit meinen Erfahrungen bei Patienten, die das Präparat erhalten. Nach einer gewissen Latenzphase macht sich die verbesserte Lebensqualität bemerkbar. Zum Hämarginat gibt es keine Lebensqualitätsdaten, auch handelt es sich hierbei um eine reine Notfalltherapie, welche die Schubhäufigkeit nicht positiv beeinflusst.

Welche Aufgabe hat das Stadtspital Zürich Triemli als Nationales Porphyriezentrum?

Junge Patientin mit Porphyria variegata

Eine junge Frau mit Hautmanifestation aufgrund einer bekannten Porphyria variegata, einer Subform der AHP, aber bis zu diesem Zeitpunkt ohne Porphyrieschub, hatte 2017 im Zusammenhang mit einem Schwangerschaftsabbruch eine Dosis eines Porphyrie-unverträglichen Medikaments erhalten. Danach reiste sie in die Ferien in die USA, wo es zu einem schwersten Porphyrieschub mit Polyneuropathie, beeinträchtigter Feinmotorik der Hände und Beinlähmungen kam. Sie ist bis heute nicht 100% arbeitsfähig. «Wir händigen daher unseren Patienten einen Notfallausweis aus, der in der Akutsituation eine rasche Weichenstellung und Kontaktaufnahme mit uns erlaubt», erklärte Dr. Minder.

Dr. Minder: Meine Hauptaufgabe sehe ich in der optimalen Patientenversorgung – bei sämtlichen Formen der Porphyrie. Wir bieten schweizweit eine Wohnort-nahe Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten und mit Zentren für seltene Krankheiten. Hinzu kommen umfassende Diagnostik und Abklärungen, Konsultationen und auf Wunsch ein Follow-up. Ausserdem beantworten wir Anfragen von Ärzten und Patienten betreffend Porphyrie-Abklärungen und -Behandlungen, sowie zur Porphyrie-Verträglichkeit von Medikamenten. Wir sind international vernetzt und betreiben auch Forschung auf dem Gebiet der Porphyrie.

Wann und wie sollen Ärzte Verdachtsfälle an das Porphyriezentrum melden?

Bei Verdacht auf einen akuten Porphyrieschub sind wir jederzeit über unsere 24-h-Notfallnummer erreichbar. Denn durch eine rasche spezifische Therapie lassen sich Spätkomplikationen vermeiden – und sie kann lebensrettend sein.

Besten Dank für das Gespräch!

- Balwani M et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic Givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2289–2301.
- Ventura P et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int* 2022;2(1): 161–172.
- Fachinformation Givlaari® auf www.swiss-medinfo.ch (Stand Februar 2023)
- Nordmann Y et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *Journal of Internal Medicine* 1997; 242(3), 213–217.
- https://www.stadt-zuerich.ch/triemli/de/index/kliniken_institute/swissporphyriecentre/medikamenteninformation.html.