

Nephrotoxische Komplikationen der akuten hepatischen Porphyrie (AHP)





Bei Patienten mit AHP besteht ein erhöhtes Risiko für eine chronische Nierenerkrankung.¹⁻⁵

- Chronische Nierenerkrankung ist definiert als Nierenschädigung oder Verlust der Nierenfunktion für mehr als 3 Monate.⁶
 - Meist **irreversibel und progredient**, unter Umständen bis hin zum Nierenversagen.⁷
 - Selbst in Frühstadien mit hohem Risiko **für kardiovaskuläre Erkrankungen** assoziiert.⁶
- Bei symptomatischen AHP-Patienten, auch wenn sie eine geringe Attackenrate aufweisen, sind chronische Nierenerkrankungen hochprävalent und mit einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate assoziiert.¹

59 % der symptomatischen Patienten mit akuter intermittierender Porphyrrie (AIP) hatten eine chronische Nierenerkrankung.^{1,a}

^a Von symptomatischen AIP-Patienten (n = 74) in einer 10-jährigen Nachbeobachtung zu einer französischen Populationsstudie von Trägern des AIP-Gens (N = 415) von 2003. Symptomatische Patienten hatten mindestens eine AIP-Attacke mit typischem Porphyrin- und Häm-Vorläufer-Exkretionsprofil sowohl in Urin- als auch Stuhlproben.¹

AHP: akute hepatische Porphyrrie; AIP: akute intermittierende Porphyrrie

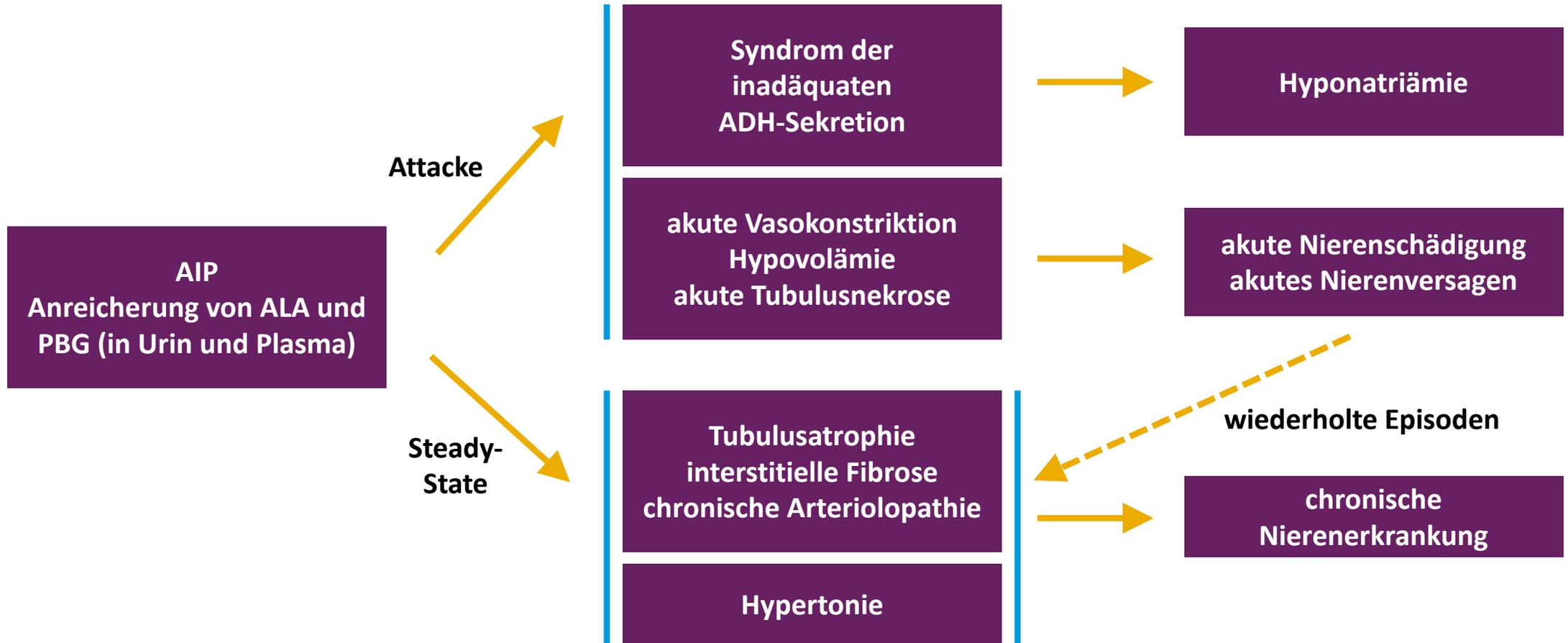
1. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):386-395; 2. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322; 3. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241; 4. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. *J Intern Med.* 2000;248(4):319-325; 5. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. *Hepatol Commun.* 2019;3(2):193-206; 6. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, et al. *Lancet.* 2013;382(9887):158-169; 7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FAQs. <https://nccd.cdc.gov/CKD/help.aspx?section=F>. Accessed 17 September 2020; 8. Buendía-Martínez J, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):106

- Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) sind toxische Vorläufer des Porphyrins, die bei AHP-Patienten aufgrund einer Hochregulation der Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) vermehrt vorliegen.¹



- Aufgrund der nephrotoxischen Wirkung der erhöhten Konzentrationen von Porphyrinen und deren Vorläufern kann es bei Patienten mit AHP zu einer chronischen Nierenerkrankung kommen.²
 - **Arteriolen und Tubuli** der Nieren sind der Datenlage nach separate Angriffspunkte der Porphyrin-Vorläufer.³
 - ALA ist aufgrund seiner vasokonstriktorisches Eigenschaften wahrscheinlich für Schäden an den Arteriolen verantwortlich.²
 - ALA und PBG fördern direkt den epithelialen Zelltod sowie phänotypische Veränderungen, die zu den **tubulointerstitiellen Läsionen** beitragen, wie sie bei der porphyrieassoziierten Nierenerkrankung (PAKD) vorkommen.³
 - Die Nierenpathologie bei der PAKD zeigt eine **chronische tubulointerstitielle Nephropathie** ohne spezifische glomeruläre Läsionen.^{3,4}

Die Anreicherung von ALA und PBG führt zu nephrotoxischen Effekten¹



- Bei etwa **60 % bis 70 % der Patienten mit symptomatischer AHP** und in geringerem Ausmaß bei asymptomatischen Trägern besteht eine Hypertonie. ^{1,2,3,4 a,b,c}
- **41 % der AIP-Patienten** berichteten von einer systemischen arteriellen Hypertonie im Vergleich zu 23 % der alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen. ^{5 d}
- Potenzielle Mechanismen für die Hypertonie bei AHP sind u. a. adrenerge Dysfunktion, vermehrte Katecholaminexkretion, beeinträchtigter Baroreflex sowie toxische Wirkungen der ALA auf die Nierenarteriolen. ^{2,4}
- Die in mehreren Generationen einer Familie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass bei AHP-Patienten das **Risiko eines vorzeitigen Todes** besteht, das mit Hypertonie und Nierenversagen assoziiert ist. ^{4 e}

^aBei symptomatischen Patienten mit AIP (n = 74) bzw. asymptomatischen Trägern (n = 62) in einer 10-jährigen Nachbeobachtung zu einer französischen Populationsstudie von Trägern des AIP-Gens (N = 415) von 2003. Symptomatische AIP-Patienten hatten mindestens eine Attacke mit typischem Porphyrin- und Häm-Vorläufer-Exkretionsprofil – sowohl in Urin- als auch in Stuhlproben.¹

^bBei Patienten mit rezidivierenden Attacken (> 4 Attacken/Jahr, n = 11), symptomatischen Fällen (≥ 1 und ≤ 4 Attacken/Jahr, n = 24) bzw. asymptomatischen Trägern (keine Attacken, n = 53) in einer retrospektiven niederländischen Fallkontrollstudie von Patienten mit AIP (N = 88).³

^cBei den Enkelkindern (3. Generation) einer Großfamilie mit akuter Porphyrie in Chester (n = 19). Ergebnisse stammen aus der Kombination der retrospektiven und prospektiven Studien.⁴

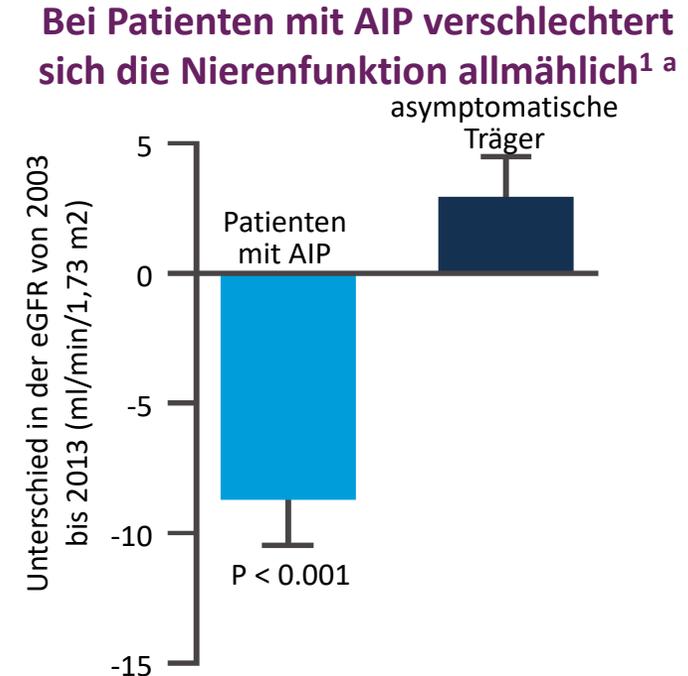
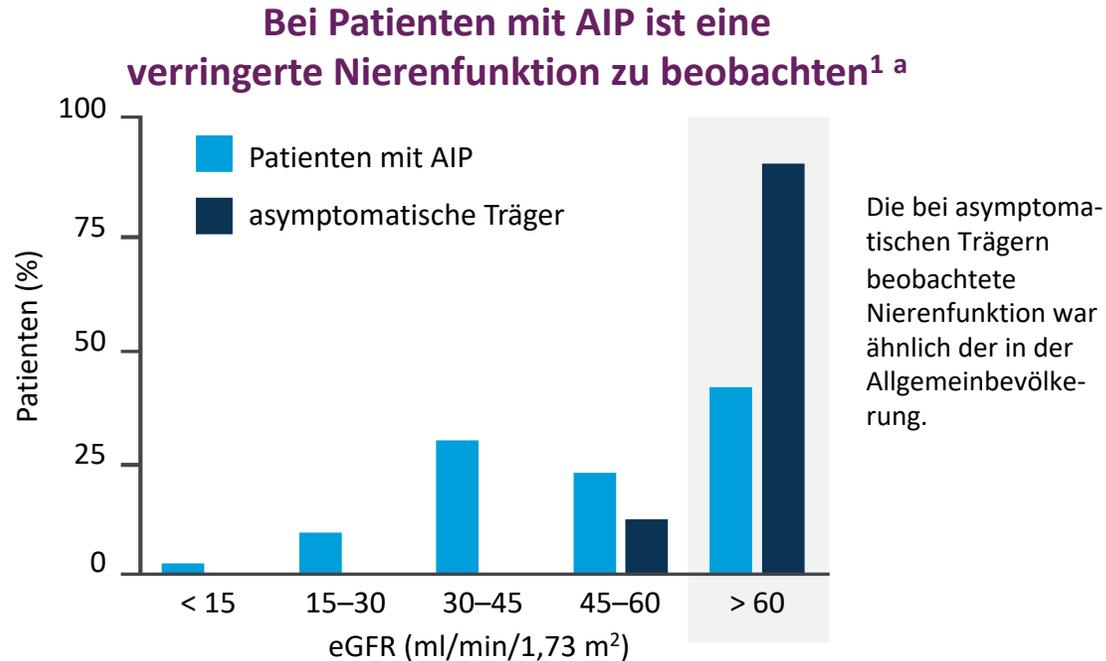
^dBei Patienten mit AIP in einer Beobachtungsstudie mit 108 US-Patienten mit symptomatischer AHP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung⁵

^eAusgehend von einer retrospektiven Analyse der 2. und 3. Generation der Verwandtschaft in Chester mit AHP (n = 25)⁴

AHP: akute hepatische Porphyrie; AIP: akute intermittierende Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure

1. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):386-395; 2. Pallet N, Karras A, Thervet E, et al. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):191-197; 3. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(5):809-817; 4. Church SE, McColl KEL, Moore MR, Youngs GR. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(10):986-990; 5. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, et al. *Am J Med.* 2014;127(12):1233-1241

- **Bis zu 64 % Patienten** mit symptomatischer oder rezidivierender AHP hatten, laut 3 unabhängigen Studien, eine chronische Nierenerkrankung.^{1,2,3 a,b,c}
 - Nierenerkrankungen waren häufiger bei Patienten mit symptomatischen oder rezidivierenden Fällen von AHP als bei asymptomatischen Trägern.^{1,2}
 - AHP ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Absinken der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Laufe der Zeit.¹



^aBei symptomatischen Patienten mit AIP (n = 74) bzw. asymptomatischen Trägern (n = 62) in einer 10-jährigen Nachbeobachtung zu einer französischen Populationsstudie von Trägern des AIP-Gens (N = 415) von 2003. Symptomatische AIP-Patienten hatten mindestens eine Attacke mit typischem Porphyrin- und Häm-Vorläufer-Exkretionsprofil – sowohl in Urin- als auch in Stuhlproben.¹

^bBei Patienten mit rezidivierenden Attacken (> 4 Attacken/Jahr, n = 11), symptomatischen Fällen (≥ 1 und ≤ 4 Attacken/Jahr, n = 24) bzw. asymptomatischen Trägern (keine Attacken, n = 53) in einer retrospektiven niederländischen Fallkontrollstudie von Patienten mit AIP (N = 88).²

^cBei den Enkelkindern (3. Generation) einer Großfamilie mit akuter Porphyrie in Chester (n = 19). Ergebnisse stammen aus der Kombination der retrospektiven und prospektiven Studien.³

AHP: akute hepatische Porphyrie; AIP: akute intermittierende Porphyrie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

1. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):386-395; 2. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):809-817; 3. Church SE, McColl KEL, Moore MR, Youngs GR.

Nephrol Dial Transplant. 1992;7(10):986-990

- In einer weiteren neueren Studie wurde der Zusammenhang chronischer Nierenerkrankungen mit sporadischer AIP (SA-AIP, definiert als ≥ 1 frühere neuroviszerale Attacke und < 4 Attacken/Jahr) und mit latenter AIP (L-AIP, definiert als AIP ohne frühere neuroviszerale Attacken) untersucht:
 - Im Mittel betrug die Zeit ohne Attacken bei Patienten mit SA-AIP mehr als 15 Jahre.
 - **14,5 %** (8/55) der Personen mit AIP hatten eine chronische Nierenerkrankung, wobei das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose 34,6 Jahre (19 – 55 Jahre) betrug.
 - Sie alle hatten eine SA-AIP (**29 %**, 8/27), was einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der chronischen Nierenerkrankung im Vergleich zur L-AIP aufzeigt ($p = 0,0018$).^a
 - Dementsprechend wiesen SA-AIP-Patienten eine signifikant geringere eGFR auf als Personen mit L-AIP ($p < 0,0001$).

Selbst bei AIP-Patienten, die nur eine oder zwei akute Attacken insgesamt hatten, kann das Risiko einer chronischen Nierenerkrankung erhöht sein.

^aHinweis: in der Publikation wird der p-Wert 0018 angegeben, basierend auf persönlicher Kommunikation mit Lead Author wurde er korrigiert auf p-Wert 0,0018

AHP: akute hepatische Porphyrie; AIP: akute intermittierende Porphyrie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*); L-AIP: latente AIP; SA-AIP: sporadische AIP
Buendía-Martínez J, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):106

- Nierenschädigungen im Rahmen einer chronischen Nierenerkrankung sind häufig irreversibel.¹
 - Die chronische Nierenerkrankung kann bis zum **terminalen Nierenversagen (ESRD)** fortschreiten
 - und Dialyse oder Nierentransplantation erforderlich machen.^{2,3 a}
- Wenn es zum ESRD kommt, sinkt die Ausscheidung von ALA und PBG im Urin und die Plasmakonzentrationen steigen weiter an, was die Symptome der AHP verstärken kann.^{1,2,4,5}
- Im Verlauf einer 10-Jahres-Studie kam es bei **6,7 % der Patienten mit AIP zum ESRD**.^{2 b}
- Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und insbesondere ESRD haben ein **erhöhtes Mortalitätsrisiko**.⁶

Ein Nierenversagen war 25- bis 100-mal so häufig bei Frauen mit AHP im Alter von 30 bis 54 Jahren wie in der Allgemeinbevölkerung.^{7 c}

^aDie Informationen aus Attarian et al. beruhen auf einer Einzelfallstudie.³

^bBei symptomatischen Patienten mit AIP in der 2003er Kohorte einer französischen bevölkerungsbezogenen Studie (n = 184)²

^cIm Vergleich zu alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten in der finnischen Bevölkerung⁷

AHP: akute hepatische Porphyrie; AIP: akute intermittierende Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; ESRD: end-stage renal disease (terminales Nierenversagen); PBG: Porphobilinogen

1. Pallet N, Karras A, Thervet E, et al. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):191-197; 2. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):386-395; 3. Attarian S, Yu C, Anderson KE, Friedman EW. *Blood Adv.* 2017;1(14):915-917;

4. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322; 5. Sardh E, Andersson DEH, Henrichson A, Harper P.

Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2009;55(1):66-71; 6. Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, et al. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1082-1094; 7. Kauppinen R, Mustajoki P. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(1):1-13

Schädigung von Nieren und Gefäßen bei AHP

- Wiederholte Zyklen von Attacken, Schädigung und Reparatur kann zu chronischen Läsionen in den Nieren führen.¹
- Die chronische toxische Wirkung der erhöhten ALA- und PBG-Spiegel können zu einem strukturellen Abbau der Nieren führen.¹
- Auch bei Patienten mit asymptomatischer AHP oder mit niedrigem ALA- und PBG-Spiegel kann ein Risiko für Hypertonie und tubulointerstitielle Nephropathie als langfristige Auswirkung der PAKD (porphyrieassoziierte Nierenerkrankung) bestehen.^{1,2,3}
- Wiederholte Episoden eines hohen Blutdrucks aufgrund von Attacken können zu Gefäßveränderungen und damit zu chronischer Hypertonie führen.⁴



Überwachung von Patienten mit AHP auf chronische Nierenerkrankung

- Unabhängig von der jeweiligen Attackenrate oder dem zeitlichen Abstand seit der letzten Attacke wird die regelmäßige Überwachung aller Patienten mit einer symptomatischen AIP empfohlen; dabei ist insbesondere auf die Nierenfunktion zu achten, um eine frühzeitige Schädigung mit Progression zur chronischen Nierenerkrankung zu erkennen.¹
- Bei Patienten mit symptomatischer AHP sollten Serumkreatinin und eGFR jährlich überprüft werden.²
 - Der Blutdruck sollte entsprechend eingestellt werden, um weitere Einschränkungen der Nierenfunktion zu vermeiden.
- Bei chronischer tubulointerstitieller Nephropathie bzw. fokaler kortikaler Atrophie mit schwerer proliferativer Arteriosklerose in der Nierenbiopsie ist eine AIP-assoziierte chronische Nierenerkrankung in Betracht zu ziehen.³
- Beim ersten Auftreten einer Nierenfunktionsstörung oder wenn der Blutdruck mit der Erstlinientherapie nicht eingestellt werden kann, ist eine Überweisung an die Nephrologie ratsam.⁴

ALA und PBG können wesentlich zur Pathogenese einer chronischen Nierenerkrankung bei AHP beitragen; daher sind die frühzeitige Diagnose und Behandlung der AHP wichtig, um langfristigen Nierenschäden entgegenzuwirken.^{5,6}

AHP: akute hepatische Porphyrie; AIP: akute intermittierende Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; PBG: Porphobilinogen

1. Buendía-Martínez J, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):106; 2. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. *Hepatol Commun.* 2019;3(2):193-206; 3. Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al. *Kidney Int.* 2015;88(2):386-395;

4. Balwani M, Wang B, Anderson KE, et al. Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322; 5. Pallet N, Karras A, Thervet E, et al. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):191-197;

6. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, et al. *Neth J Med.* 2020;78(4):149-160