

# Erythropoietische Protoporphyririe

## Neues zur Therapie mit Afamelanotid

Bis die seltene erythropoietische Protoporphyririe (1:100 000 Einwohner) korrekt diagnostiziert wird, können Jahre verstreichen, in denen Betroffene manchmal als Simulanten abgestempelt werden. Das Medikament Afamelanotid (Scenese®), ein Strukturanalog des  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierenden Hormons ( $\alpha$ -MSH), wurde kürzlich in der EU zugelassen und steht in der Schweiz bereits seit 2012 allen erwachsenen Patienten mit erythropoietischer Protoporphyririe (EPP) zur Verfügung. Durch Aktivierung des Melanocortin-1-Rezeptors verstärkt Afamelanotid bei verlängerter Bindungsdauer am Rezeptor in Melanozyten unabhängig von der Exposition gegenüber Sonnenlicht oder künstlichem UV-Licht die Synthese von Eumelanin. «Das Medikament gab mir ein neues Leben» – mit diesem Satz fassen viele Patienten die positiven Behandlungseffekte zusammen (1).

Die EPP, von der in der Schweiz etwa 70 bis 80 Personen betroffen sind, gehört zu den kutanen Porphyririen mit Hautsymptomen. Bei der EPP handelt es sich um eine akut schmerzhafte Photodermatose, in der Regel ohne Blasenbildung. Die angeborene Stoffwechselstörung wird bei den meisten Patienten durch mangelhafte Aktivität des letzten Enzyms der Hämbiosynthese hervorgerufen (2). Der Defekt des Enzyms Ferrochelatase (katalysiert normalerweise den Einbau von Eisen in den Protoporphyrinring) beruht auf einer autosomal vererbten Mutation des Gens *FECH* auf dem Chromosom 18 und bewirkt eine Akkumulation von Protoporphyrin IX in den Erythrozyten. Von dort gelangt Protoporphyrin IX ins Blutplasma, ins Hautgewebe und in die Leber, wo es in die Galle ausgeschieden wird. Wenn die Haut der Sonne ausgesetzt wird, kommt es zur Aktivierung des phototoxischen Protoporphyrins IX durch sichtbares Licht. Die aufgenommene Energie wird auf Sauerstoff übertragen, wobei reaktive Sauerstoffspezies entstehen, die Proteine, Lipide und DNA schädigen (photodynamische Reaktion) und sehr starke neuropathische Schmerzen auslösen, die Stunden bis Tage anhalten können. Die intensiven brennenden Schmerzen treten 1 bis 20 Minuten nach Sonnenexposition, meist an den Händen und im Gesicht, auf (3). Zudem kann es zu einem Erythem und Ödem, gelegentlich auch zu Petechien kommen. Bei anamnestischem Verdacht (schwere phototoxische Hautreaktionen seit der Kindheit) kann die EPP-Diagnose im Labor aufgrund einer stark erhöhten Protoporphyrinkonzentration in Erythrozyten gestellt werden. In die Galle ausgeschiedenes Protoporphyrin IX kann die Bildung von Gallensteinen bewirken. Es kann zur

cholestatischen Hepatitis kommen, die zu akutem Leberversagen führen kann (3).

---

### Langzeitbeobachtungsstudie aus der Schweiz und aus Italien

Auf die EPP-Symptome, die sich meist schon früh in der Kindheit bemerkbar machen, reagieren Betroffene mit rigorosem Sonnenvermeidungsverhalten. Zwar sind verschiedene symptomatische Behandlungen vorgeschlagen worden, doch ihr Nutzen hat sich in Studien als gering erwiesen (3). Vor 9 Jahren wurde dann in der Schweiz die erste Phase-II-Studie mit Afamelanotid (5 Patienten) durchgeführt. Kürzlich berichtete Prof. Dr. Elisabeth Minder, Porphyrie-Referenzlabor, Stadtspital Triemli, Zürich, zusammen mit Kollegen des Römer Porphyriezentrum über die Resultate einer Langzeitbeobachtungsstudie mit 115 erwachsenen EPP-Patienten (davon 43 in der Schweiz), die während bis zu 8 Jahren mit Afamelanotid behandelt worden waren (1). In der Schweiz beurteilte nur ein einziger Patient (2%) die Behandlung als wirkungslos und setzte sie deshalb nicht fort. In Italien brachen nur 2 Patienten (3%) die Therapie ab, weil der Behandlungseffekt ihre Erwartungen nicht erfüllte. Das Medikament (16 mg Afamelanotid in Form eines Stäbchens von 1,7 cm Länge und 1,5 mm Durchmesser) wird oberhalb des Beckenkamms subkutan mittels Katheter implantiert. Innerhalb von 5 Tagen werden mehr als 90 Prozent des Wirkstoffs freigesetzt. Der Schutzeffekt der Behandlung besteht während 2 Monaten. Weil die Behandlung die Lichtintoleranz offenbar erheblich abschwächte, wurde die beeinträchtigte

Lebensqualität der Patienten stark verbessert. Vor Behandlungsbeginn betrug die Lebensqualität, die mit einem für EPP spezifischen Fragebogen gemessen wurde, durchschnittlich lediglich 32 Prozent des möglichen Maximums (1). Bereits im ersten Halbjahr der Behandlung nahm die Lebensqualität stark zu (auf 74% des Maximums). Im weiteren Therapieverlauf blieb die Lebensqualität während einer Beobachtungsdauer von 6 Jahren stabil auf diesem Niveau. Die Hautmelanindichte, die nach Behandlungsbeginn zugenommen hatte, blieb während der weiteren Therapiedauer stabil auf dem initial erreichten Plateau, ohne dass die Langzeitbehandlung eine zunehmende Hyperpigmentierung bewirkte. Es wurden nur leichte Nebenwirkungen beobachtet, vor allem Nausea (1).

---

### **Plazebokontrollierte Doppelblindstudien aus der EU und den USA**

Kürzlich wurden im «New England Journal of Medicine» zwei randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudien veröffentlicht, die in der EU während 9 Monaten mit 74 Patienten und in den USA während 6 Monaten mit 94 Patienten durchgeführt worden waren (3). In der europäischen Studie wurde den erwachsenen EPP-Patienten im Abstand von jeweils 60 Tagen 5-mal und in der amerikanischen Studie 3-mal entweder ein Afamelanotidstäbchen (16 mg) oder ein Plazebostäbchen subkutan implantiert. In einem Tagebuch notierten die Patienten die Dauer der Exposition gegenüber Sonnenlicht und im Schatten sowie die Schmerzintensität und die Schmerzdauer. Als primärer Studienendpunkt wurde die Dauer der schmerzfreien, direkten Exposition gegenüber Sonnenlicht gewählt, wobei in der europäischen Studie nur die Sonnenlichtexposition zwischen 10 und 15 Uhr, in der amerikanischen Studie dagegen zwischen 10 und 18 Uhr berücksichtigt wurde. In beiden Studien war die Dauer der schmerzfreien, direkten Sonnenexposition in der Afamelanotid-

gruppe signifikant länger als in der Plazebogruppe. In der europäischen Studie betrug diese Dauer nach 270 Tagen median 6,0 Stunden (zwischen 0 und 193 h) beziehungsweise mit Plazebos median 0,8 Stunden (zwischen 0 und 35 h), in der amerikanischen Studie nach 180 Tagen median 69,4 Stunden (zwischen 0 und 651 h) beziehungsweise mit Plazebos median 40,8 Stunden (zwischen 0 und 224 h). Gemessen mit dem EPP-QoL-Fragebogen verbesserte sich die Lebensqualität in beiden Studien.

Die am häufigsten auftretenden, leichten unerwünschten Ereignisse waren Nausea, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Sie kamen auch in der Plazebogruppe in vergleichbarer Häufigkeit vor. Bei einem Drittel der aktiv behandelten Patienten kam es zu einer leichten Hyperpigmentation an der Implantationsstelle. Die Autoren weisen im «New England Journal of Medicine» darauf hin, dass die Vorstellung,  $\alpha$ -MSH oder ein Analog wie Afamelanotid könne die Melanomentwicklung stimulieren, unzutreffend sei (3). Hauptrisikofaktor von Melanomen ist die UV-B-Strahlung, die DNA-Schäden bewirken kann.  $\alpha$ -MSH stimuliert die Eumelaninproduktion und hemmt proinflammatorische Zytokine. Eumelanin reduziert die UV-B-Penetration in die Haut und fängt Sauerstoffradikale ab, die durch die UV-B-Bestrahlung entstanden sind. Dadurch wirkt Eumelanin schützend bezüglich der Melanombildung. Weil Stammzellen von Melanozyten (und wahrscheinlich auch Melanomstammzellen) den Melanocortin-1-Rezeptor nicht exprimieren, reagieren sie nicht auf  $\alpha$ -MSH oder dessen Analoge. **AL ▲**

#### Referenzen:

1. Biolcati G et al.: Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1601–1612.
2. Lecha M et al.: Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4: 19.
3. Langendonk JG et al.: Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 2015; 373: 48–59. Sponsor der Publikation: Clinuvel Pharmaceuticals.