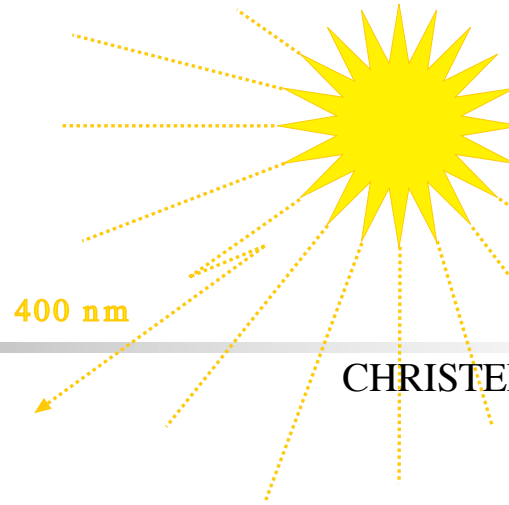


PORFYRI



CHRISTER ANDERSSON 2019

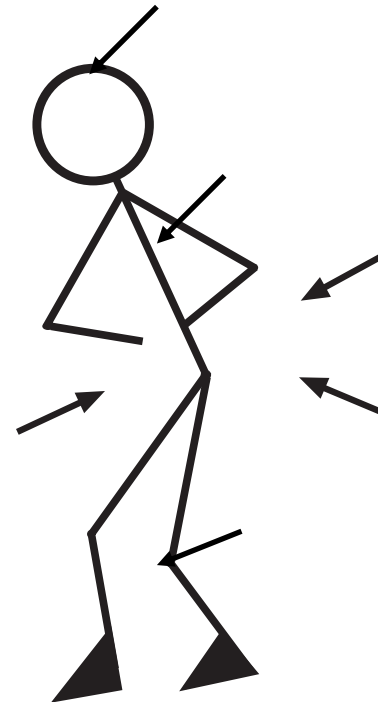
FORDOMTIDA



PORFYRINER

NUTIDA

FRAMTIDA



SMÄRTTILLSTÅND

Porphyrins are compounds that make grass green and blood red/ Hans Fischer 1930

Få mans land; Arv

Einar Wallquist 1939

FORDOMTIDA

NUTIDA

- Epidemiologiska studier
 - Symtom & Utlösande orsaker
 - Behandling
 - Följdtillstånd
- Preventionsstudier
 - Levercancer

FRAMTIDA

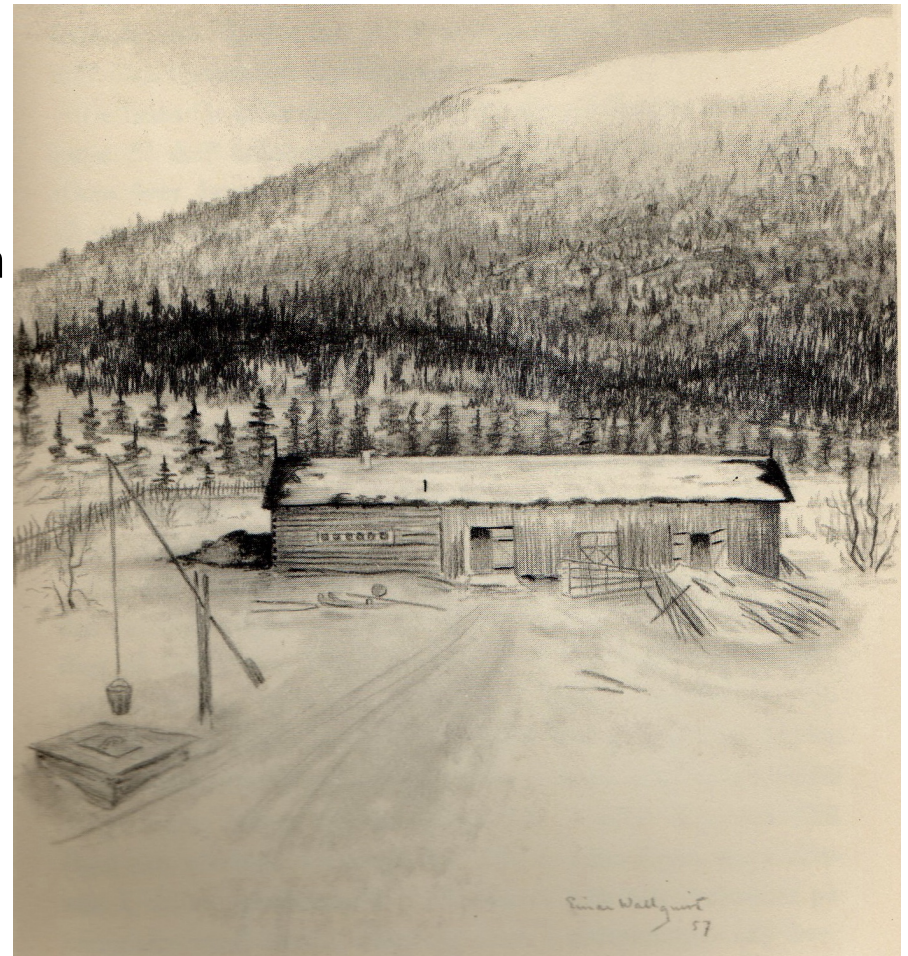
- Behandlingsstudier
 - Enzym, Levertransplantation, Genterapi



Rödsjukan, Släktsjukan, Porfyri

- Alltid samma obehagliga känsla, att vad de människorna led av, det visste jag inte
- Besynnerliga fall....Häftiga smärtor i magen eller tilltagande förlamningar... Efter några dagar var anfallet över... Nya attacker, misstankar mot snart sagt alla bukens inälvor...

Hennes krafter avtog, pulsen blev hastig... Trött på att leva och säkerligen välkomnande döden, då den en afton kom i form av andningsförlamning.





Fordomtida

- Einar **Wallquist** och Arthur **Engel**:
Porfyrisläkt i 8 generationer. 1935
- Jan **Waldenström**: Studien över Porphyrie.
Kemisk del med diagnosmetod och Klinisk del
med 103 fallbeskrivningar av AIP!! 1937
- Jan **Waldenström**.
Samband med barbiturater och attacker. 1939
- **Remington** beskrev Hemsyntesen 1959
3:e enzymet nedsatt vid AIP. 1974

Till frågan om hereditär porfyrinurisjukdom.

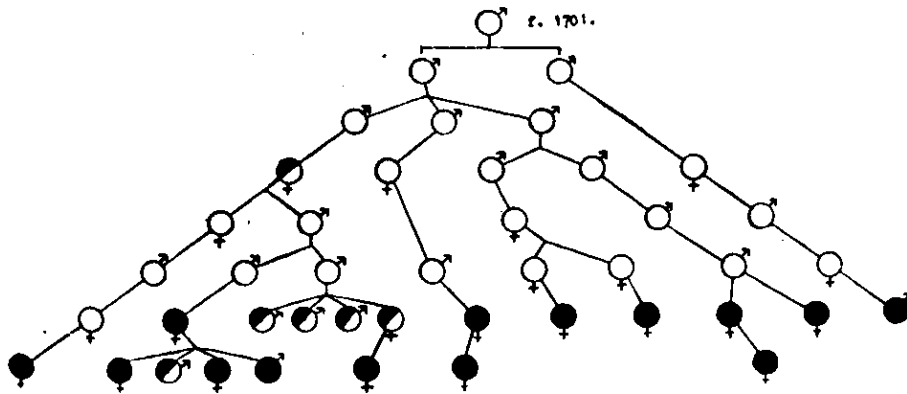
Av

A. Engel, Boden & E. Wallquist, Arjepluog.

I nr 35 av Nordisk Medicinsk Tidskrift detta år har dr *Beronius* publicerat några fall av familjärt uppträdande porfyrinurisjukdom.

Med anledning härav har det synts oss av intresse att omnämna en porfyrinurisläkt från Arjepluog, med vars närmare undersökning vi sedan omkring 1 år tillbaka äro sysselsatta.

Nämnda släkt, som räknar 8 led, ha vi kunnat följa tillbaka till en person född 1701 och inom densamma ha påvisats 14 säkra (12♀, 2♂) och 6 suspekta (2♀, 4♂) fall av porfyrism. Det av *Beronius* nämnda fallet Ö. tillhör denna släkt under det att fallen B. tydligen ej ha något samband med densamma (invandrade från Polen).



Helt fyllda cirklar säkra fall.
Till hälften fyllda cirklar misstänkta fall.

Arjepluogssläkten, som är synnerligen indidrik och därför ännu ej genomforskad, har utmärkt sig för en rad lokalt framstående medlemmar och räknar även inom sig bl.a. de båda bröderna *Laestadius* — grundarna av den bekanta norrländska fromhetsrörelsen, laestadianismen. Ortstraditionen bevarar minnet av det egendomliga, ödesbetonade dödsätt, för vilka många av tidigare generationers medlemmar skola ha fallit offer.

Vi framlägga här en översiktstabla över släkten. Ingifte, åtminstone inom närmare besläktade led, ha vi hittills ej påträffat.

Flera av de nutida släktmedlemmarna ha visats på helt skilda platser inom Norrbotten och aldrig kommit i någon som helst kontakt med varandra. Ett ärftligt moment i porfyrismens patogenes torde därför vara ställt utom allt tvivel.

I den kommande utförliga bearbetningen av släkten skola vi bliva i tillfälle närmare belysa denna fråga jämte åtskilliga mindre uppmärksammade förhållanden beträffande sjukdomens klinik såsom förekomsten av porfyrinuri under tydligen decennier utan andra kliniska symptom, den avgjort bättre prognosen vid de »gastrointestinala fallen» i jämförelse med paralyfallen, utfallet av leverfunktionsprov m.m.

Utom de nämnda fallen tillhörande Arjepluogssläkten ha å Garnisonssjukhuset i Boden iakttagits ytterligare 6 fall av porfyrinurisjukdom, varav 4 från grannsocknen Arvidsjaur utan att åtminstone hittills något släkt-samband spårats.

9

ACTA MEDICA SCANDINAVICA
SUPPLEMENTUM

STUDIEN
ÜBER PORPHYRIE

von

Jan Waldenström

Fäll respondenten Christian
Christer Anderson
Trän författarsaken
P. Waldenström
Umeå 9705/16

STUDIEN
ÜBER PORPHYRIE

von

Jan Waldenström

STOCKHOLM 1937
KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER
871330



Case

- 28 årig kvinna från Vindeln
IBS, ffa förstoppning s 10 år.
App ect 20 år, Gall op 26 år
- Akutmott 4:e gången/12 mån
pga svåra buksmärtor s 2 år,
illamående, svaghet
- P 120. BT 175/100, pO2 ua
- St. Buk: mjuk oöm,
svaga tarmljud
- Lab. Temp 37,3. CRP 10
Hb 130,
Na 124,
Mg (lätt sänkt)
Urin brunaktig
U-sticka ua
- Grav. Test neg
- Alert St läkare föreslog
ytterligare provtagning.....



Akut intermittent porfyri, AIP

Släktsjukan, Rödsjukan

- Ärftlig sjukdom – störning i hem-syntesen
- Arv och miljö samverkar - **vissa läkemedel**

- Manifest Porfyri (40 - 50%, numera 10-20%).
 - Akuta attacker:
 - Symtom: autonoma, perifera, centrala nervsystem
- **Röd urin (gr. porphyros, purpur)**
- Kvinnor i fertil ålder drabbas hårdast

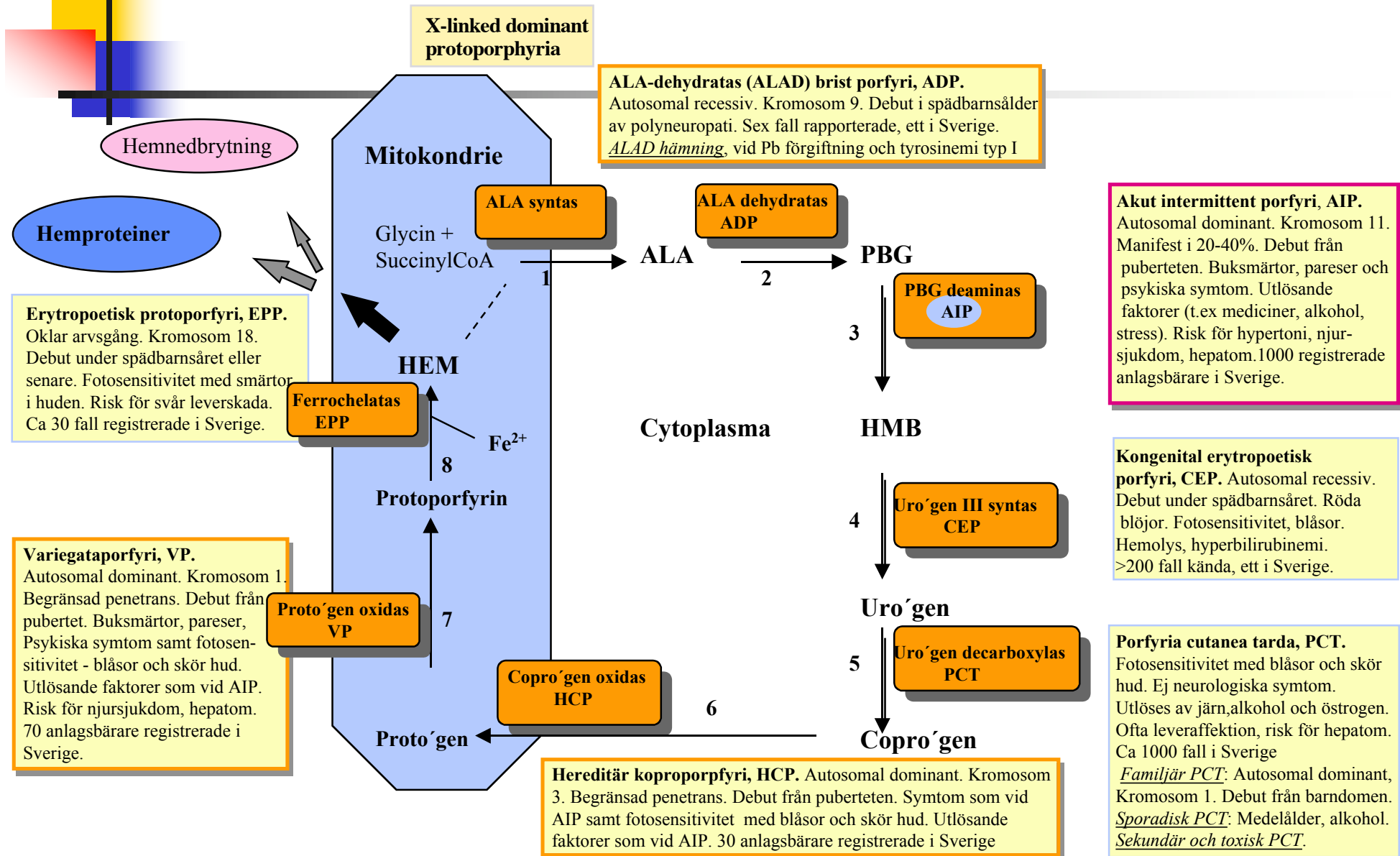
- Ärftlig – Kan spåras – Prevention viktig!



Symtom vid AIP attack

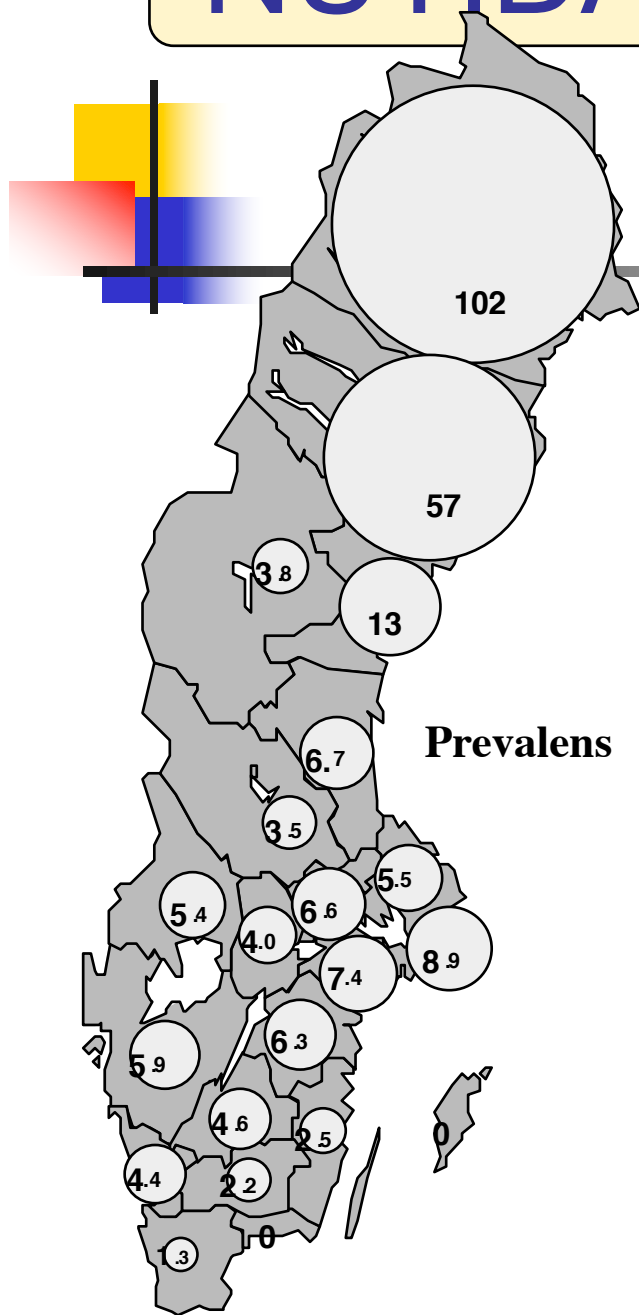
- Autonoma systemet
 - Buksmärtor
 - Tackykardi, Hypertoni
 - Blåspares
- CNS
 - Oro, Ångest
 - Depression
 - Förvirring, Hallucinos
 - Hypothalamus SIADH
 - Lågt Natrium
- Perifera systemet
 - Muskel och ryggvärk
 - Pareser
 - Känselnedsättning
Parestesier
- Röd urin
- Prognostiskt allvarligt:
 - Pareser, bulbär paralyss
 - Sänkt medvetande
 - Grav hyponatremi
 - Andningspares

HEMSYNTES OCH ASSOCIERADE ÄRFTLIGA PORFYRI SJUKDOMAR



NUTIDA

Befolkningsstudier Norrlandsstudien (1995-99)



468 patienter med AIP diagnos

82 Barn

386 \geq 18 år

30 ej deltagit

356 deltagare (92%)

MAIP 149 (42%)

Medel ålder 52

Män 53 (35%)

Kv 96 (65%)

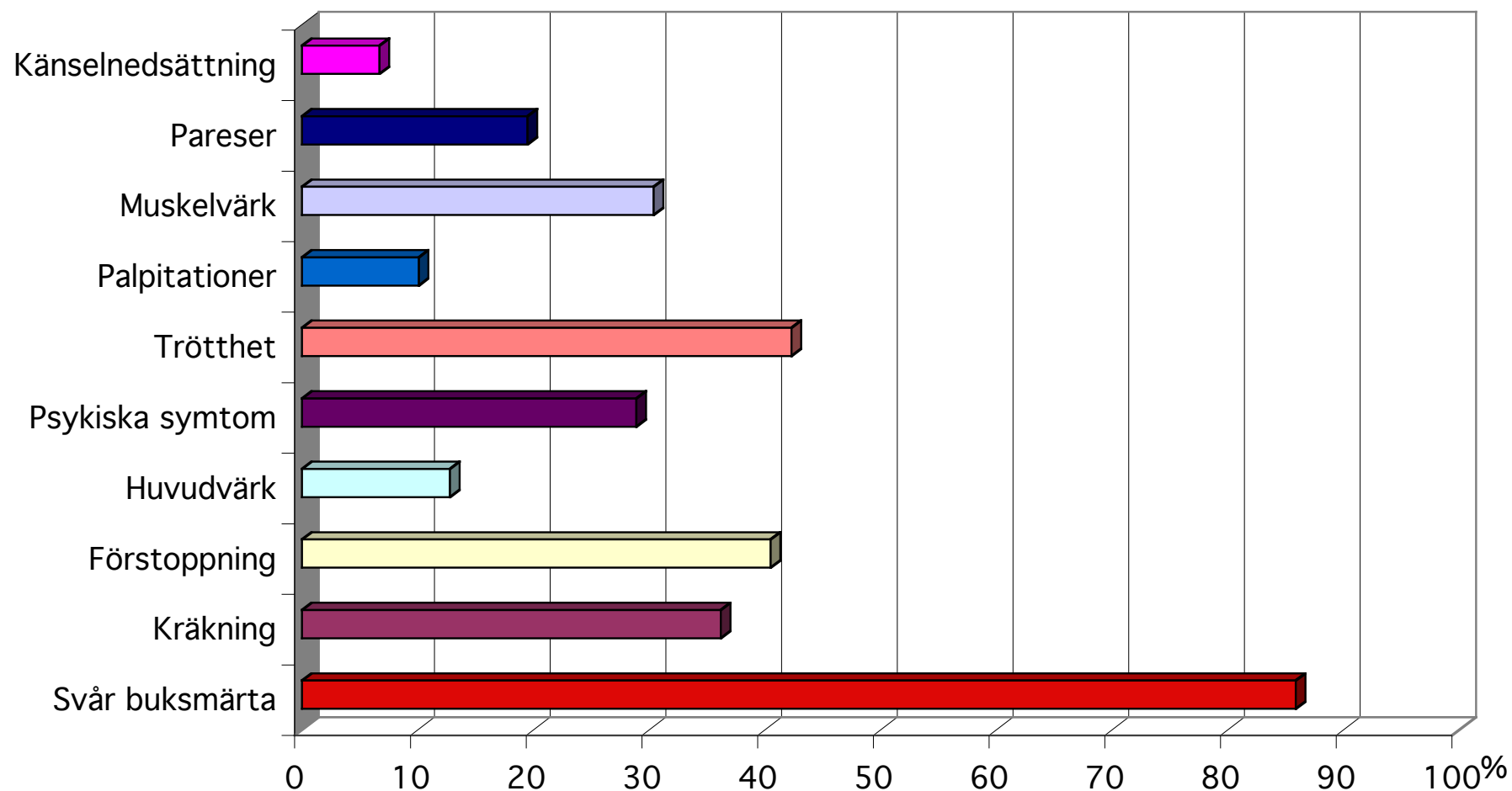
LAIP 207 (58%)

Medelålder 40

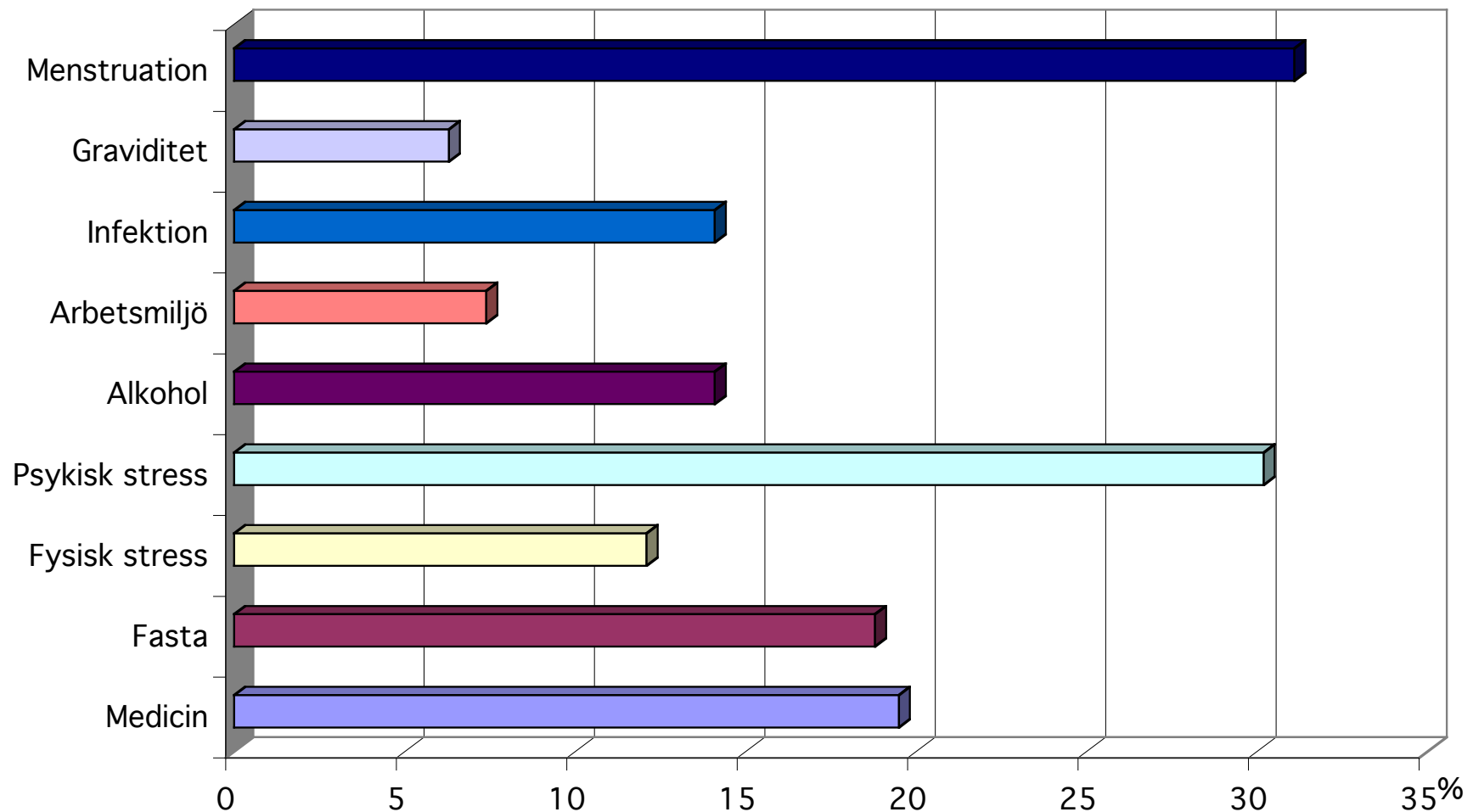
Män 123 (60%)

Kv 84 (40%)

Prevalens av symtom hos 149 patienter med Manifest AIP (96 kv, 53 m)



Utlösande orsaker (%) rapporterat av 149 patienter med Manifest Porfyri (96 kv, 53 m)





Diagnostik



- **Kliniska symtom – Misstanke!!!**
- **Urin:** Porfobilinogen, Waldenström. 30-talet
- **Enzymanalys:** PBGD. 1974
- **Mutationsanalys:**
PBGD genen identifierad 1986. Första mutationen 1989, i Sverige 1991



Diagnostik

- Akut attack U-ALA och U-PBG förhöjt
(Hoesch´ s test)
- Utredning av Anlagsbärare
 - Känd AIP släkt: DNA diagnostik
 - Ej känd AIP släkt: Urinprov för ALA och PBG
Blodprov för enzymanalys av Erc-PBGD

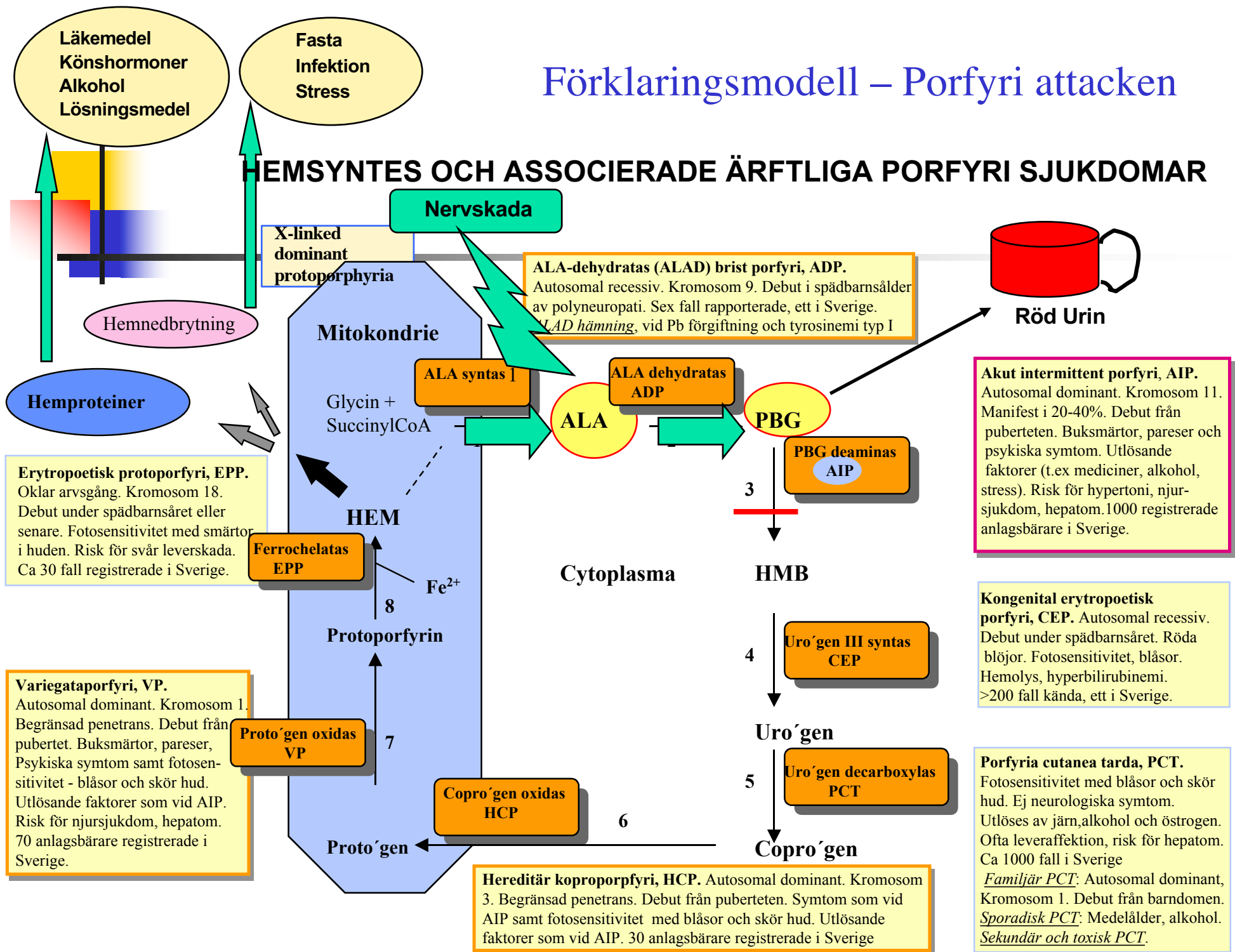


Behandling – Utveckling 90 år

- En knivsudd **bikarbonat** (Wallquist)?, 30-talet
- **Förebyggande** - undvika utlösande faktorer (Waldenström m.fl) 30-40-talet
- **Glukoseffekten**, 60-talet
- **Hem** tillförsel (Hematin, Hemarginat), 1971
- **Levertransplantation** 2003
- **Genterapi** (2002 -----) 2020??
- **Välinformerade patienter**, ID-kort, Medicinlista - Databas

Förklaringsmodell – Porfyri attacken

HEMSYNTES OCH ASSOCIERADE ÄRFTLIGA PORFYRI SJUKDOMAR





Behandling av akut porfyriattack

- Utlösande faktorer
Elimineras,
(mediciner, infektion). Vila
- *Specifik behandling*
10% glukosinfusion, 2-3 l/d
Svårare fall - Hemarginat
Normosang 3 mg/kg/d i 3-4d
- Nutrition
Adekvat kaloritillförsel
- Smärta
Opiater
- Illamående/kräkning
Haldol, Ondansetron
- Oro
Haldol



Behandling, forts.

- | | | |
|-----------------------------|---------|----------------------|
| ■ Förstoppning | | Laktulos, Neostigmin |
| ■ Hyponatremi | | Substitution. SIADH? |
| ■ Psykos, konfusion (↓ Na?) | | Haldol |
| ■ Epilepsi | (↓ Na?) | Stesolid |
| ■ Hypertoni | | Atenolol, Labetalol |



Följdtillstånd vid Porfyri

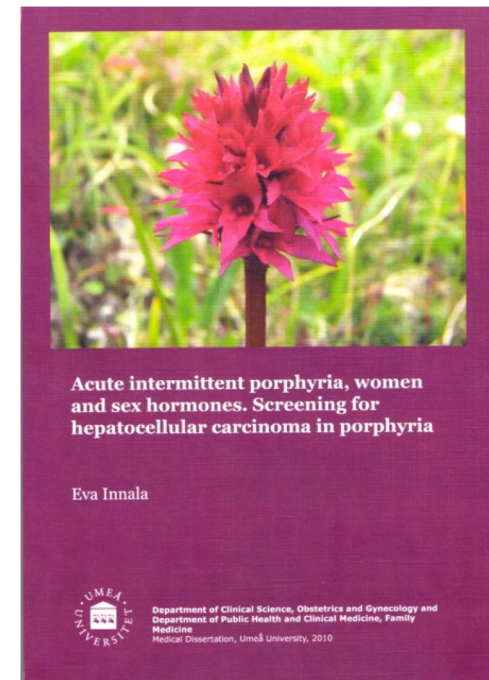
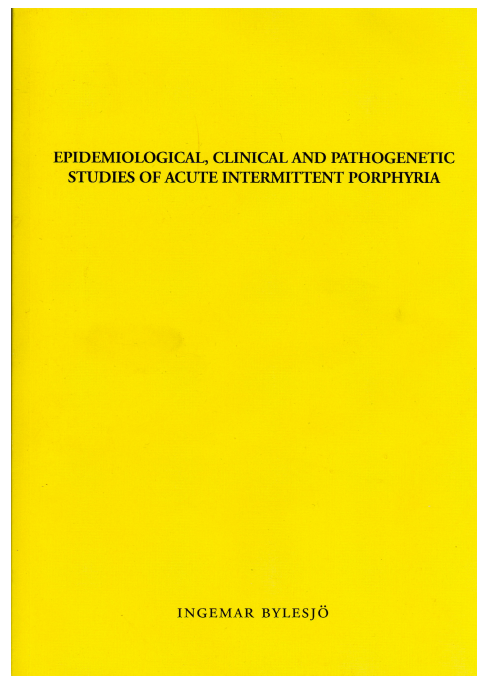
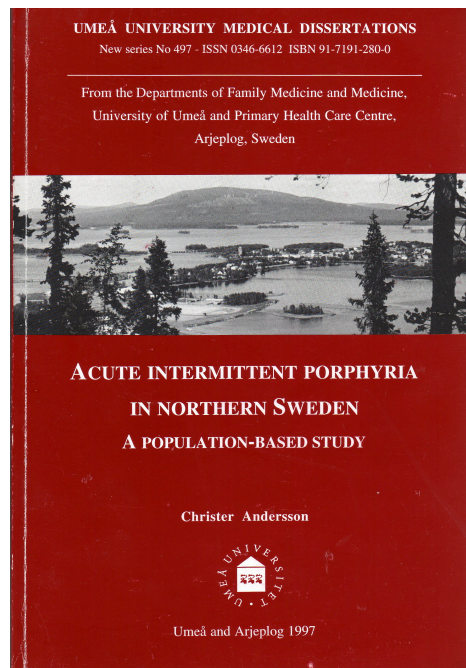
- Kroniska besvär (20%)
- Lättare neurologisk skada (15-20%)
 - Enstaka fall svåra förlamningar

- Högt blodtryck, 40%
- Njurfunktionsnedsättning, 30%

- Levercancer (HCC)
 - Porfyri patienter är en högriskgrupp för HCC.

Porfyri i norra Sverige

- Porfyri, kvinnor och könshormoner
- Kliniskt genomslag av olika mutationer
- Porfyri och levercancer

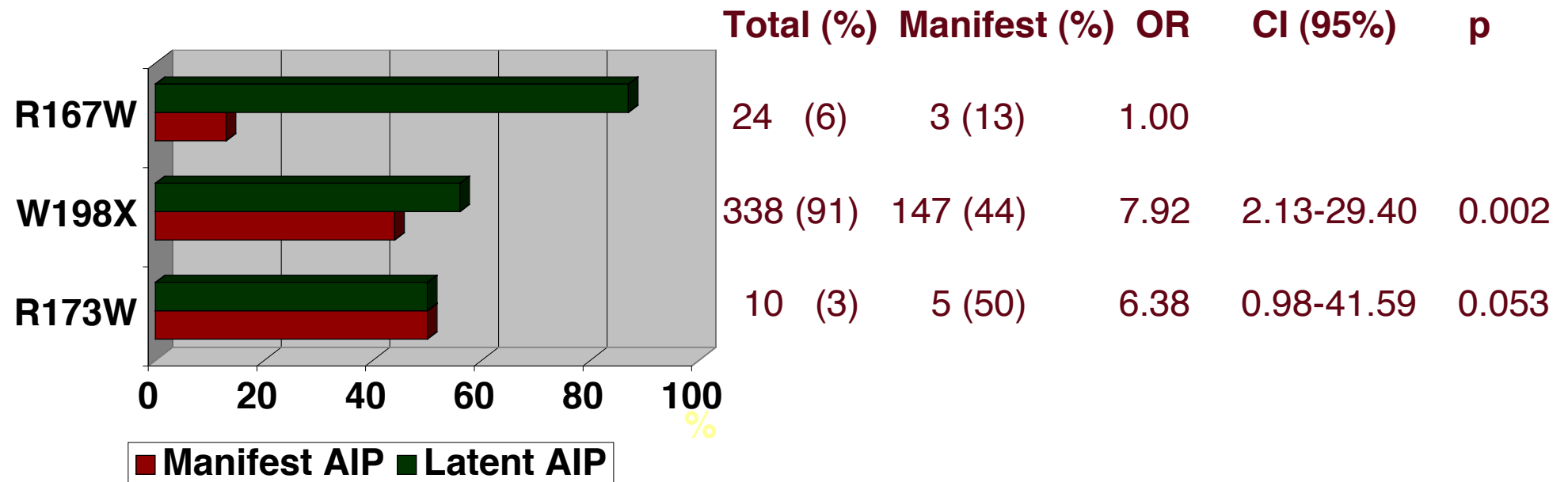
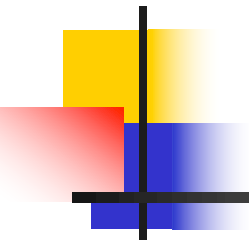




Porfyri – Kvinnor - Könshormon

- En av fyra kvinnor med manifest Porfyri hade attacker associerade till p-pillerbruk
 - Fortsatt försiktighet rekommenderas
- Hormontillskott i klimakteriet påverkar sällan Porfyrin
- Graviditeten försämrar sällan Porfyrin
- GnRH agonist behandling kan hjälpa patienter med mens-relaterade attacker

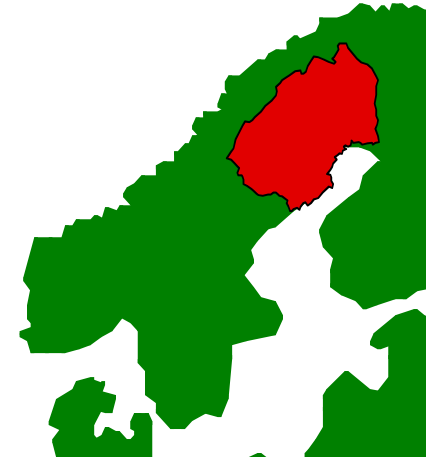
Kliniskt genomslag för olika Porfyri mutationer



*Olika kliniskt genomslag finns för olika mutationer
Norrlandsmutationen är allvarlig*

NUTIDA

Preventionsstudier



Screening av levercancer vid akut
intermittent porfyri i norra Sverige
– 15 års prospektiv studie

- Årligt insjuknande (>55 år)?
- Är screening till nytta?





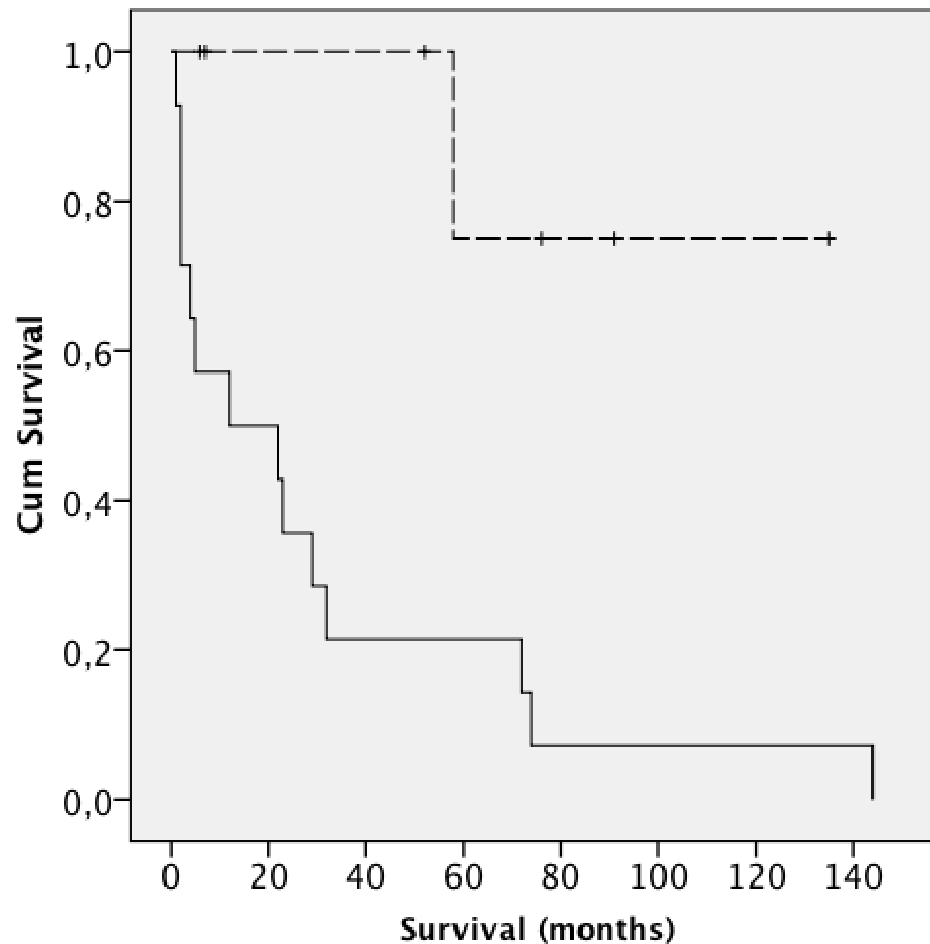
Resultat

- 22 Porfyri patienter från norra regionen hade Levercancer (män:kvinnor 12:10) 73% MAIP
- Årlig Incidens Levercancer vid Porfyri: 0.8%
- Över-risken (incidence rate ratio) för Levercancer vid Porfyri i Norrland
 - totalt: 64
 - män: 52
 - kvinnor: 93



Överlevnad

Regelbunden screening < 2 års intervall jämfört med ej screening eller vid längre intervall



Signifikant förbättring av 3-års & 5-års överlevnad (p= 0.005, resp 0.04)

Ökad tillgänglighet för kirurgi (7/8 vs 4/14 p= 0.02)

Kaplan-Meier p=0.004.



Sammanfattning

Anlagsbärare för Porfyri över 50 år

Högriskgrupp för utveckling av Levercancer

- Porfyrispecifika riskfaktorer finns

ALA, Oxidative stress. Attack – Försvar (Hem-pool i levern)

Oncogen / Tumor suppressor gener knutna till AIP mutationen?

- *Årlig ultraljudsundersökning av levern* för tidig diagnostik kan kombinerat med kirurgiska behandlingsmetoder *förbättra prognosen*
- Patienter med akuta porfyrier (latent och manifest) bör erbjudas screening från 50 års ålder av levern
*Nationellt vårdprogram för levercancer 2011 - 2019*₂₅



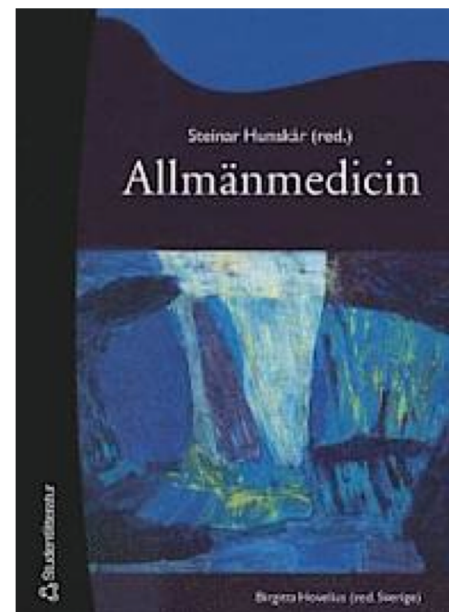
Uppföljning

- Blodtryck
- Njurar
- Lever (från ca 50 års ålder) - Hepatom
- Attacker, ALA och PBG nivåer
- Nya anlagsbärare i familjen

Kunskapsstöd

- Läkemedelsboken Porfyrikapitel
- Läkemedel vid Akut Porfyri 2015
- Viktig användarvänlig databas sedan 2005

www.drugs-porphyrria.org



FRAMTIDA

Behandling av Porfyri

- Enzymsubstitution
Rekombinant PBGD
- Levertransplantation
- Genterapi



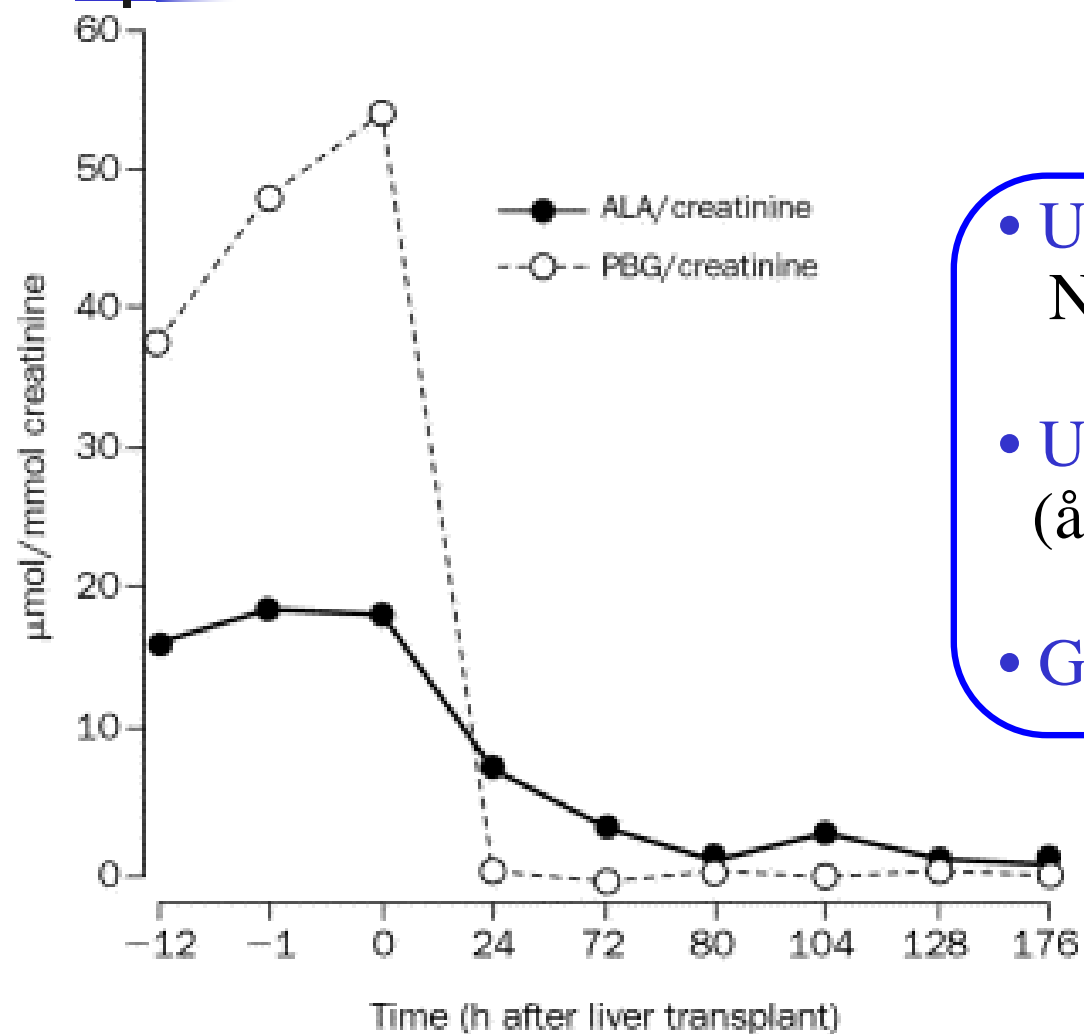
Behandling av svår Porfyri med levertransplantation

The Lancet Febr 28 2004

- Kvinna 19 år
- Frekventa attacker i 2,5 år.
37 inläggningar, 200 vård dagar
- Svåra buksmärtor, värk i benen, droppfot, lätt njursvikt.
- Moster dog 35 år gammal i Porfyri

Levertransplantation

Liver Transplant 2007;13



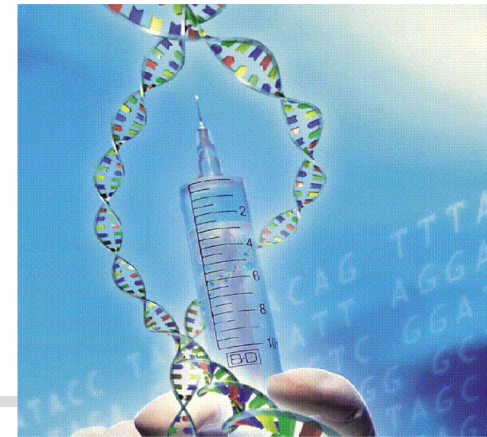
- Uppföljning 5,5 år: Attackfri.
Nervimpulshastighet normal
- U-ALA och U-PBG normala
(återställda enzymnivåer i levern)
- God livskvalitet, fött barn



Levertransplantation vid akuta porfyrier

- 2014 tot 30 LTX i Europa
 - 5 års överlevnad ca 70%
 - Huddinge 2008: 2 kvinnor 28 resp 55 år, njur+lever transpl. - gott resultat – ”friska”
Lever transpl: 2 pat
- Domino LTX ↗ Porfyri!!

Genterapi vid Porfyri



- **Virus** som söker sig **till levern** och oskadliggjorts
Innehåller **frisk porfyri gen (PBGD gen)**
- Injiceras -
transfekterar levern
20-30% av levercellerna
- Porfyri möss
 - PBGD nivåer i levern normaliseras
 - Symptomregress
 - Effekten kvarstår >2 år
- Kliniska studier
 - Ej effekt!!

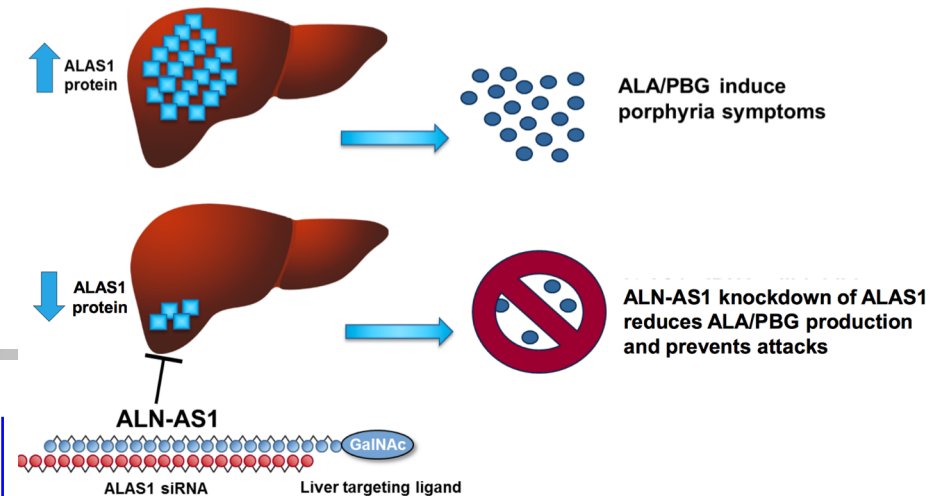
Mera lovande 2018:

Introducera **mRNA för PBGD genen** selektivt i hepatocyter
(Cambridge 2018)

Genterapi siRNA

(interferens – inhibitions RNA)

- Baserat på Nobelpris 2006
 - Gener on-off, silencing
- Ligand med siRNA söker sig **till levern**
- Knockdown av hepatiskt ALAS1 protein
 - ↓ ALA 1 syntas aktiviteten
 - ↓ ALA/PBG



- Internationell RCT (12 patienter Fas 2, Givosiran, Alnylam)
- Inj. s.c. var 1-3:e mån.
- ALA och PBG normaliseras
- Klinisk effekt
 - Attackreduktion: 83%
 - Heminreduktion: 88%
- Följs upp med open label studie OLE 2018-19

Mekanismen vid siRNA behandling av AIP

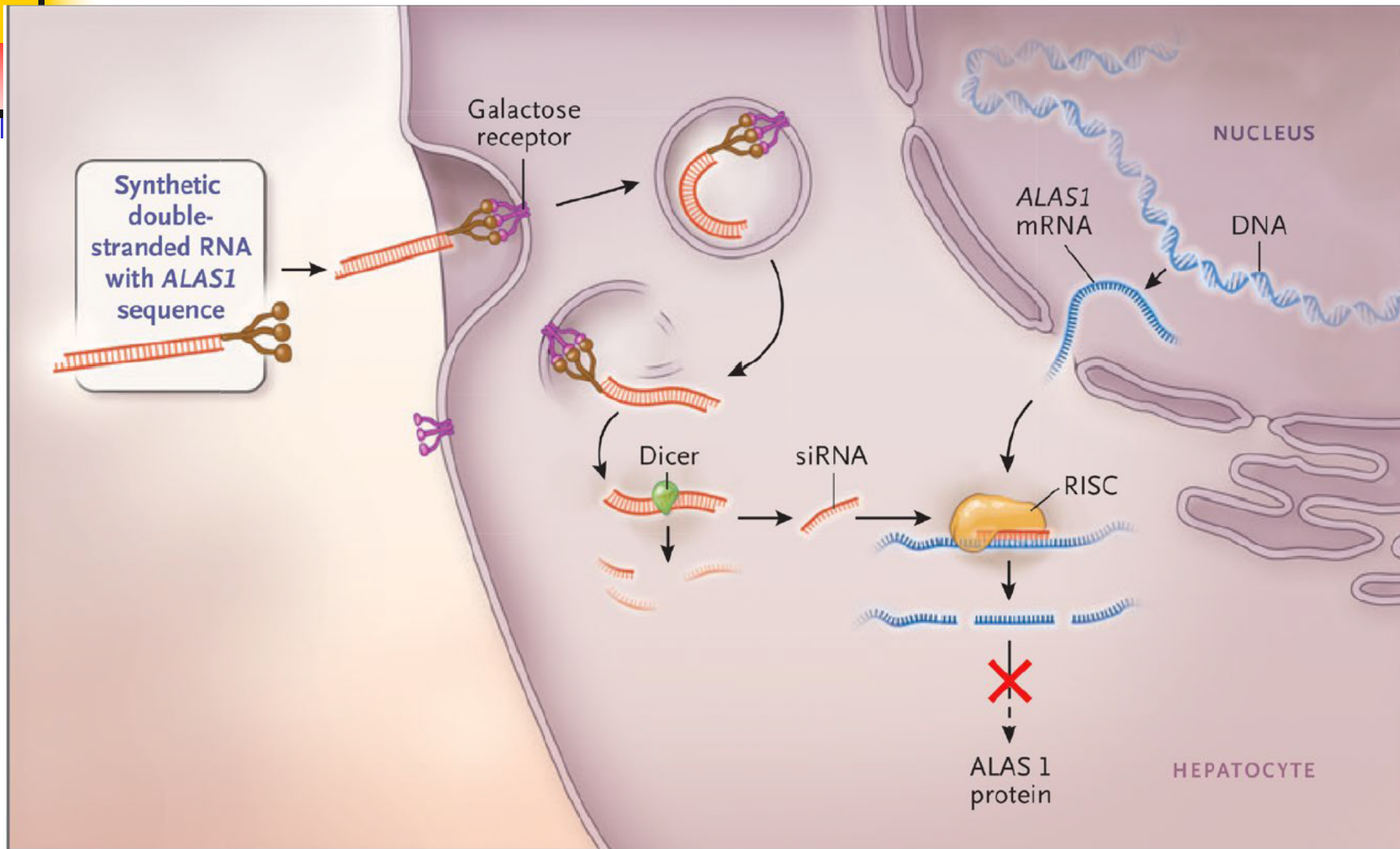
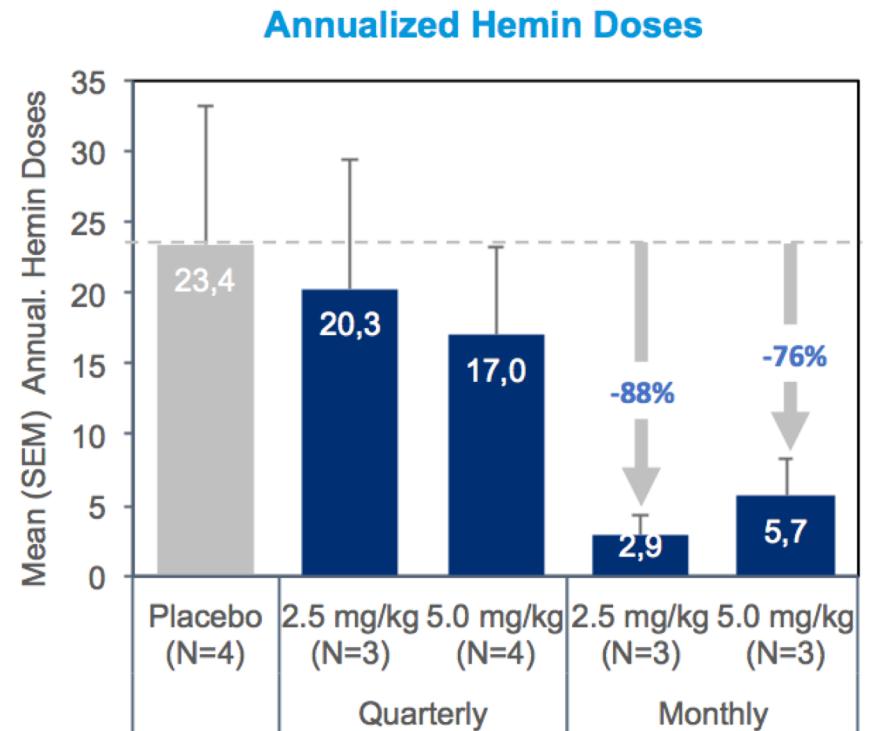
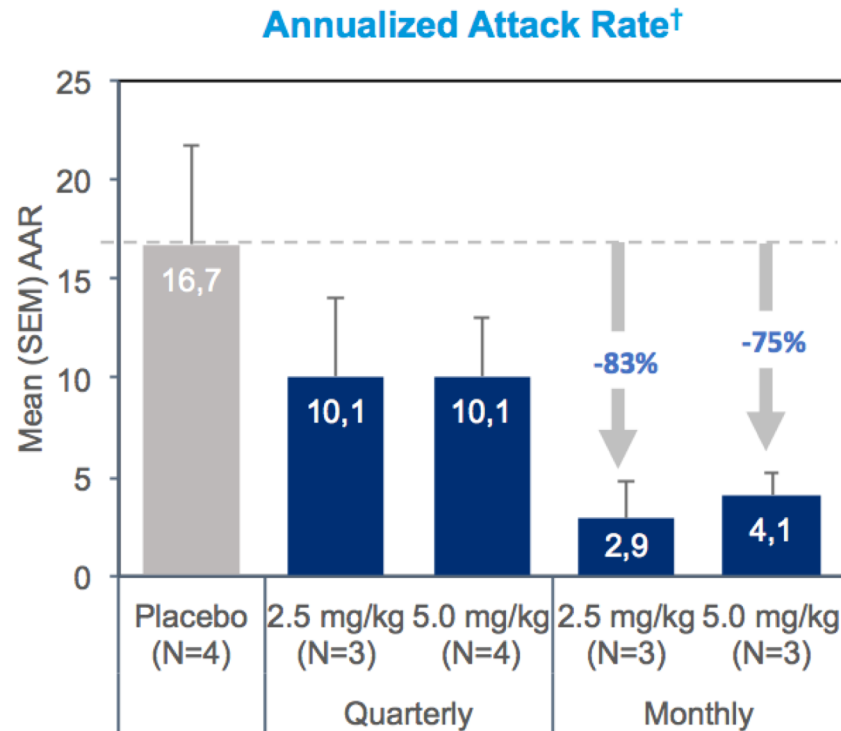


FIG. 3. The mechanism of siRNA therapy. Synthetic double-stranded RNA containing an ALAS-specific sequence is derivatized with N-acetylgalactosamine to target the asialoorosomucoid (galactose) receptor, which is expressed nearly exclusively on hepatocytes.

Givosiran Treatment Led to Decreased Annualized Attack Rates (AAR) and Decreased Hemin Use

Phase 1 Study Results in Recurrent Attack Patients

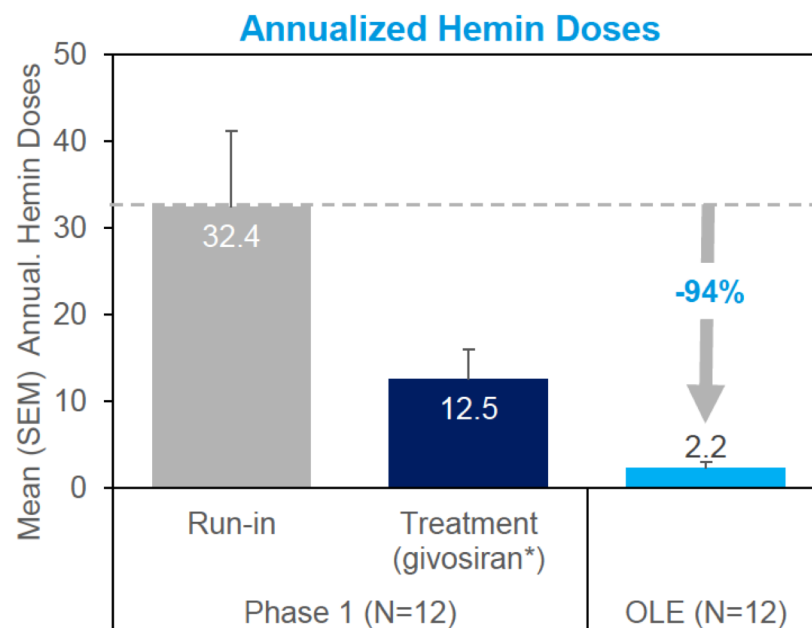
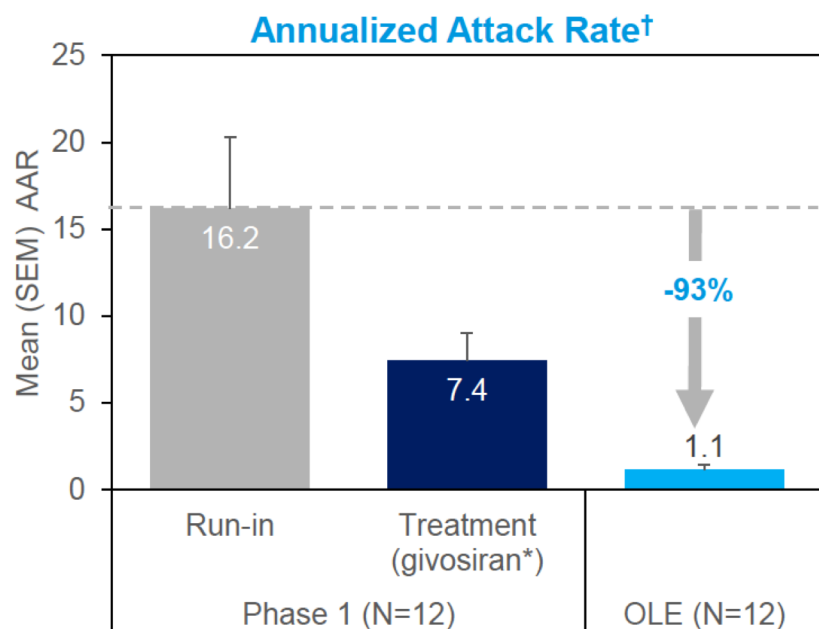
- Monthly dosing led to greater mean reductions in AAR (up to 83%) and annualized hemin use (up to 88%) relative to placebo



Clinical Activity Maintained or Enhanced in Givosiran Treated Patients with Extended Dosing in OLE Study

Phase 1 and Interim OLE Study Results in Recurrent Attack Patients

Mean reductions in AAR of 93% and annualized hemin use of 94% observed in OLE relative to Phase 1 Run-in 5/12 (42%) patients with AAR = 0, for a mean of 7.4 months



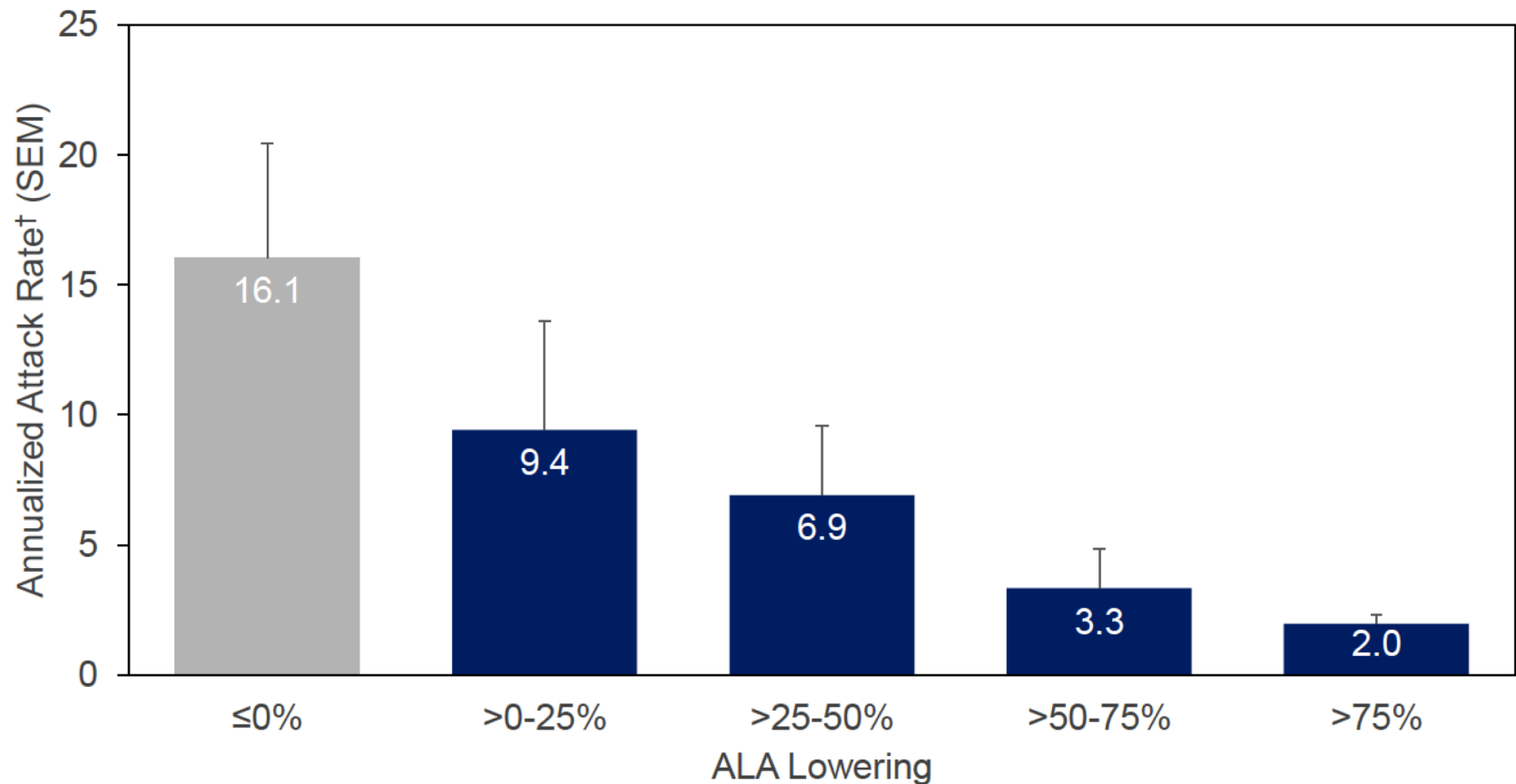
Data as of 7Jun2018. OLE: Open-label extension. AAR: Annualized attack rate

†Attacks requiring hospitalization, urgent health care visit, or IV hemin at home. *Aggregated across all dose groups. Mean time in Phase 1 Run-in and Treatment of 103 days and 165 days, respectively; mean time in OLE of 415 days.

ALA Lowering is Associated with Reductions in AAR

Phase 1 and Phase 1/2 OLE Study Results in Recurrent Attack Patients

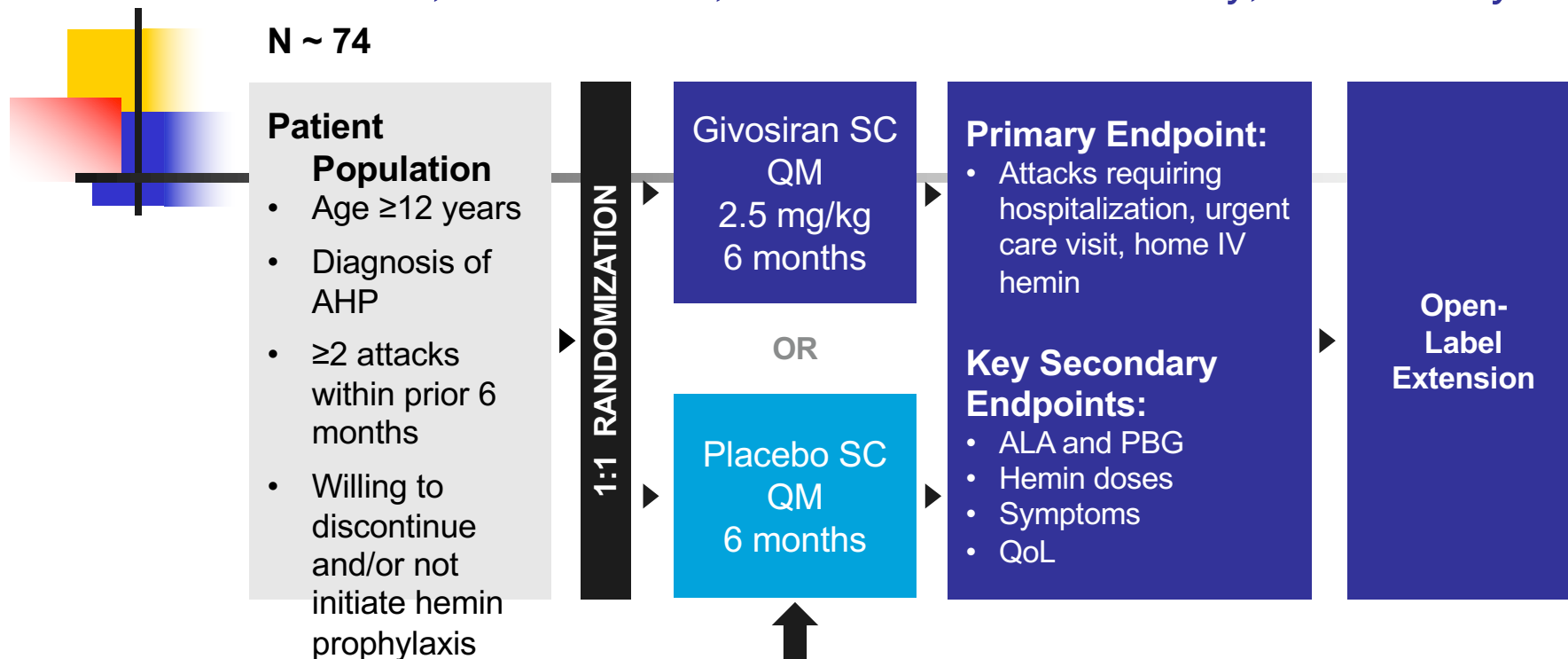
- Graded relationship between AAR and ALA lowering



Data as of 7Jun2018. OLE: Open-label extension. AAR: Annualized attack rate
ALA; δ-Aminolevulinic acid. SEM; Standard error of mean. AAR; Annualized attack rate.
†Attacks requiring hospitalization, urgent health care visit, or IV hemin at home

Phase 3 ENVISION Study Initiated in November 2017

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, Followed by OLE



Interim analysis when 30 patients complete 3 months treatment — mid-2018 interim readout

Statistical Considerations

- 70 patients will have at least 90% power to detect 45% reduction in annualized attack rate at 2-sided alpha of 0.05
- Unblinded interim analysis in 30 patients using endpoint of ALA level at 3 months
 - No plan to stop early for efficacy or futility

Global Footprint

Phase 3
in ~22 countries



Målet för Porfyri vården

- Förstå att patienten har Porfyri!!!
- Förstådd patient!
- God -
 - Prevention - inga onödiga attacker!!!
 - Läkemedel???
 - Kontroll och behandling av Porfyri /
Följsjukdomar (Blodtryck, Njurar, Levercancer)
 - Genterapi till de svårast sjuka
- Ökad livskvalitet för Porfyripatienterna!!