



Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**

**Zorgpaden (3) voor Porfyrie
(ORPHAcode: 738)**

Zorgpad voor professionals

Versie	Voorblad
Datum	15-04-2026
Auteurs	Dr. J.G. Langendonk, internist, coördinator van het centrum Dr. N.C. Peltenburg, internist Dr M.A.E.M. Wagenmakers, internist-endocrinoloog Dr M. Wijnen, internist-endocrinoloog Drs N. Veldhoen, arts-onderzoeker
Datum revisie	15-04-2031

Inleiding Porfyrie

De groep erfelijke metabole ziekten die een stoornis geven in synthese van heem worden 'porfyrie' genoemd (Orphacode 738).

Deze groep bestaat uit zeer verschillend ziektebeelden, waarvoor elk een apart zorgpad is gemaakt, het is onmogelijk door de grote verschillen om dit te combineren.

1. De acute hepatische vormen van porfyrie (Orphacode 659694) zijn: Acute intermitterende porfyrie (AIP; Orphacode 79276), Porphyria Variegata (PV; Orphacode 79473), hereditaire coproporfyrie (HCP; Orphacode 79273)) en ALA-dehydratase deficiëntie (ALAD; Orphacode 100924). Patiënten met PV en HCP kunnen ook huidproblemen krijgen (met name blaren en extreme kwetsbaarheid) en presenteren met acute aanvallen.

De overige vormen van porfyrie zijn géén acute porfyrieën maar presenteren zich met huidproblemen.

2. Erytropoïetische protoporfyrie (Orphacode 659681)
3. Porphyria cutanea tarda (Orphacodes 101330; 443062 en 443057) in het Erasmus MC.

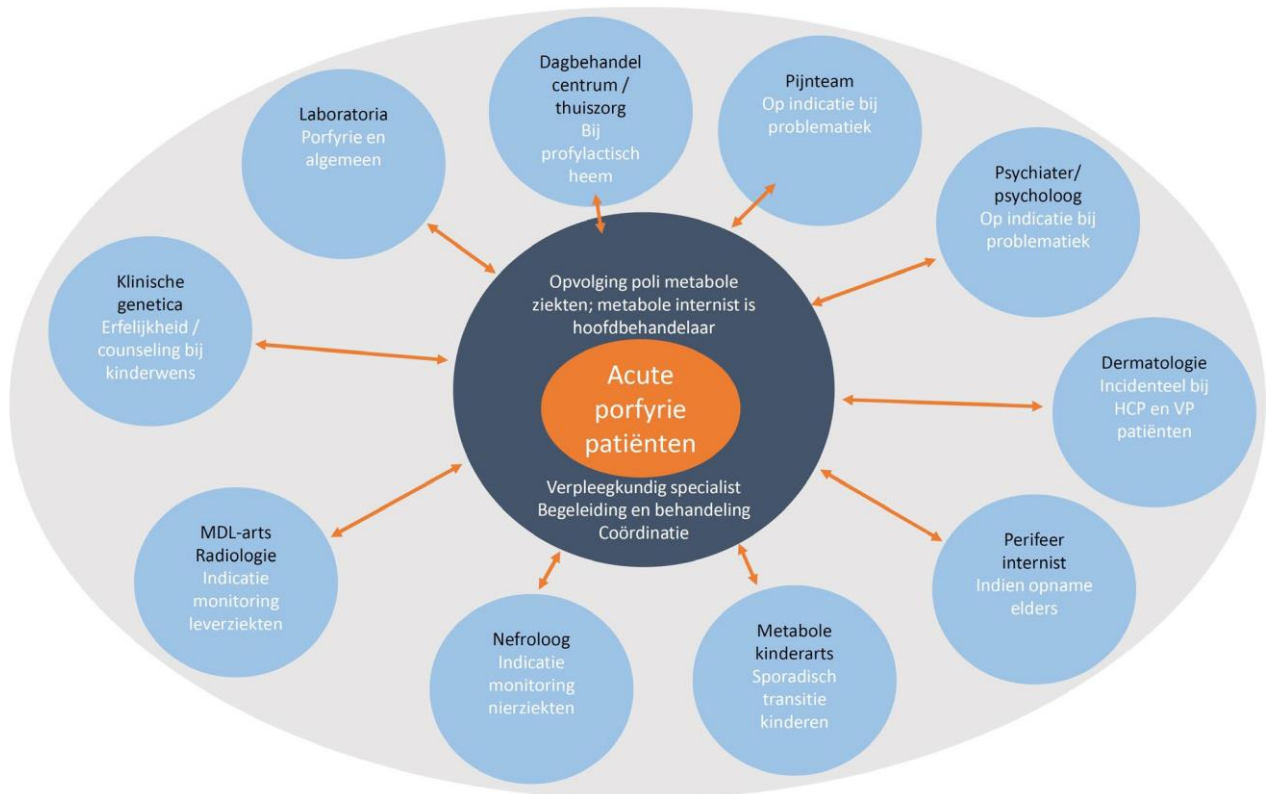
Al deze aandoeningen zijn zeldzaam erfelijk maar kunnen ook allemaal verworven ontstaan. Er zijn ook nog ultra-ultra zeldzame aandoeningen; daar hebben we geen apart zorgpad voor.

Samenwerking in multidisciplinair team en overleggen

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, dit is een specialist voor erfelijke metabole ziekten. Deze coördineert het zorgproces en is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. De hoofdbehandelaar borgt de samenhang in de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging, het aanmelden voor MDO's en de communicatie met de patiënt en zijn of haar naasten. De hoofdbehandelaar houdt middels schriftelijke communicatie de huisarts en eventuele andere artsen op de hoogte van het beloop van de behandeling. De patiënt kan deze brieven, alle uitslagen en notities in zijn dossier lezen via MijnErasmusMC en de digi-app.

Wekelijks is er een porfyrie MDO, MDO is een multidisciplinair overleg waarin we met het team patiënten bespreken als er complexe beslissingen genomen moeten worden. We bespreken de resultaten van de porfyrie-diagnostiek en het beleid. Het MDO wordt vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Bij het MDO zijn de volgende leden aanwezig: de specialisten voor erfelijke metabole ziekten, andere medisch specialisten, AIOS interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, staf van porfyrie laboratorium, arts-onderzoekers, stagiaires en medische studenten; en online medische specialisten uit andere ziekenhuizen (i.g.v. een gezamenlijke patiënt, in het kader van gezamenlijk expertise, een consult over een eigen patiënt). We hebben een goede samenwerking met het satellietcentrum voor porfyrie in het Isala ziekenhuis in Zwolle, Dr. G. S. Mijnhout is de coördinator. Als zij op vakantie is kunnen haar vervangers contact opnemen met het expertise centrum voor overleg. Terugkoppeling van besluiten uit het MDO naar de patiënt wordt gedaan door de hoofdbehandelaar.

In geval van HCC zal de patiënt verwezen worden naar een MDL-arts/hepatoloog. Voor familie counseling wordt de patiënt verwezen naar de klinisch geneticus. Tijdens een aanval van acute porfyrie wordt vaak het pijnteam in consult gevraagd. Zie figuur 1 voor overige samenwerking.



Figuur 1. Samenwerking porfyrie.

Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Het laboratorium voor Porfyrie diagnostiek is een ISO geaccrediteerd laboratorium onder nummer M098. Het participeert in de EMQN rondzending voor DNA (DNA testen voor porfyrie en hereditaire hemochromatose). Deze rondzending is geaccrediteerd onder UKAS (UK Accreditation Service) ISO 17042:2023. Het laboratorium verzorgt regionaal de porfyrie diagnostiek (van Leiden tot Goes en Tilburg), en is als landelijk expertisecentrum ook vraagbaak voor andere (academische) centra in Nederland. Alle porfyrie bepalingen kunnen worden uitgevoerd, waardoor ook vanuit klinieken uit heel Europa specialistische porfyrie bepalingen worden aangevraagd. We zijn erkend als PECC (Porphyria Expert Clinical Center) door IPNET (International Porphyria Network; www.ipnet.org). En via de Porphyria Clinicians Help Group met de mogelijkheid voor (gratis) porfyrie diagnostiek voor landen waar de expertise op porfyrie-gebied niet beschikbaar is. Tenslotte doet het laboratorium ook mee aan de kwaliteitsrondzending (EQAS) van IPNET.

Als enige Expertisecentrum voor Porfyrie in Nederland werken de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor artsen en patiënten uit het hele land. Dit geldt ook

voor artsen uit andere Universitaire ziekenhuizen met erkenning voor erfelijke metabole ziekten. Dit betreft zowel (telefonische consultatie bij) poliklinische als (acute) klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland worden naar dit ECZA verwezen. Gedeeltelijk kan de behandeling worden uitgevoerd in andere ziekenhuizen, na een eerste consult bij het ECZA. Er is een nauwe samenwerking met het satelliet Porfyrie-centrum in Zwolle, met aansluiting van de arts uit dat centrum bij het wekelijkse MDO.

Het ECZA is aangesloten bij IPNET, een internationale associatie voor diagnostiek, behandeling en research van alle vormen van porfyrie. Ook is het ECZA aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk.

Meerdere personen van het centrum zijn actief in het bestuur en/of werkgroepen van IPNET. Op wetenschappelijk gebied werken we samen met Dr. E. Sardh, IPNET president en centrum coördinator in het Karolinska instituut in Stockholm, Prof Dr. L. Gouya in Parijs, Dr. B. Homey in Düsseldorf, Dr D. Schulenberg in Cardiff, Dr. J. Barman en Dr. E. Minder in Zürich, en met leden van APEX (de Amerikaanse IPNET).

Transitiezorg

Voor patiënten met porfyrie waarvoor de zorg al op de kinderleeftijd start, is een gestructureerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding tijdens een periode waarin zowel de medische als psychosociale behoeften van jongeren veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 18 jaar vindt de transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht (medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatie, psychosociale aspecten en bijzonderheden); begeleiding van de jongere én diens ouders tijdens het gehele transitieproces; en het voorbereiden van de jongere op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg. Het komt maar heel zelden voor dat de diagnose wordt gesteld na een aanval op de kinderleeftijd.

Vorbereidende fase

Om de zelfstandigheid van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al vóór de transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Hiermee groeit de jongere in kennis over de eigen aandoening; neemt het zelfvertrouwen toe om regie te voeren over de eigen gezondheid; en ontstaat onafhankelijkheid in medische besluitvorming en praktische zaken, zoals medicatiebeheer en afspraken plannen. Deze fase wordt afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en de voorkeuren van de jongere.

Gezamenlijke transitiefase

Vlak vóór de daadwerkelijke overdracht vindt een gezamenlijk consult plaats met de kinderarts en de betrokken specialist voor volwassenen. Zij zien de patiënt samen. Hierbij worden de volledige medische voorgeschiedenis en huidige gezondheidstoestand besproken; de patiënt krijgt gelegenheid om vragen te stellen aan beide teams; en de afspraken over het vervolgtraject binnen de volwassenenzorg worden vastgelegd. Dit gezamenlijke moment waarborgt dat alle betrokkenen – kind, ouders, en beide specialismen – goed zijn voorbereid op deze overgang.

Afronding van de transitie

Wanneer de medische situatie van de jongere gedurende minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt wordt overgedragen aan de volwassenzorg; wordt vervolgd op het spreekuur van de arts voor volwassenen als primair behandelaar; en blijft indien nodig ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

Bereikbaarheid

De bereikbaarheid is 24/7 als volgt geregeld:

- Voor artsen: via de diensttelefoon van de internist erfelijke metabole ziekten, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC.
- Bij afwezigheid van de hoofdbehandelaar kunnen alle specialisten voor erfelijke metabole ziekten de zorg overnemen.
- Voor patiënten met klachten passend bij een aanval van acute porfyrie: via de diensttelefoon van de internist erfelijke metabole ziekten, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC maar in de meeste gevallen is dit telefoonnummer ook direct gedeeld met de patiënten. Voor zaken die geen spoed betreffen: tijdens kantoortijden kunnen ze de polikliniek voor metabole ziekten telefonisch bereiken.

Belangrijke websites voor achtergrondinformatie zijn:

- De website van internationale samenwerking op gebied van porfyrie: www.ipnet.org
- De website door IPNET opgezet voor het raadplegen van veiligheid van medicatie bij acute porfyrie: www.drugs-porphyrria.org
- De website van de Nederlandse Vereniging voor Acute Porfyrie: www.nvap.nl en voor patiënten met EPP is dat <https://epp.info/>

Inhoudsopgave

1. Zorgpad Acute hepatische porfyrie (AHP)	7
2. Zorgpad Erythropoïetische protoporfyrie (EPP)	48
3. Zorgpad Porphyria Cutanea Tarda (PCT)	88
4. Zorgpad Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	106



Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**

**Zorgpad voor patiënten met Acute hepatische
porfyrie (95157)**

*Voor de diagnoses Acute intermitterende Porfyrie (AIP), Porphyria
Variegata (VP), Hereditaire coproporfyrie (HCP)*

Onderdeel van 'Porfyrie' (ORPHAcode: 738)

Versie	2
Datum	24-04-2026
Auteurs	Dr. J.G. Langendonk, internist, coördinator Dr. N.C. Peltenburg, internist Dr M.A.E.M. Wagenmakers, internist- endocrinoloog Dr M. Wijnen, internist-endocrinoloog Drs N. Veldhoen, arts-onderzoeker
Datum revisie	03-04-2026

Inhoudsopgave

1.	Inleiding en achtergrond	3
2.	Visuele weergave van het zorgpad	4
3.	Eerste symptomen en verwijzing	4
4.	Diagnose en poliklinische controles	5
5.	Behandeling.....	7
6.	Follow up	8
7.	Samenwerking in multidisciplinair team en overleggen	9
8.	Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa	10
9.	Transitiezorg.....	11
10.	Bereikbaarheid	12
11.	Relevante richtlijnen en protocollen.....	12
12.	Literatuur.....	13
References.....		13
Bijlagen		14
Folder Acute Porfyrie		15
Noodplan en perioperatief beleid (Nederlandse versie)		21
Noodplan en perioperatief beleid (Engelse versie)		29
Start Givosiran.....		32
Familiebrief Acute Porfyrie (Nederlandse versie)		34
Familiebrief Acute Porfyrie (Engelse versie)		36
Zorgpad Acute Porfyrie – Versie voor Patiënten en derden		39

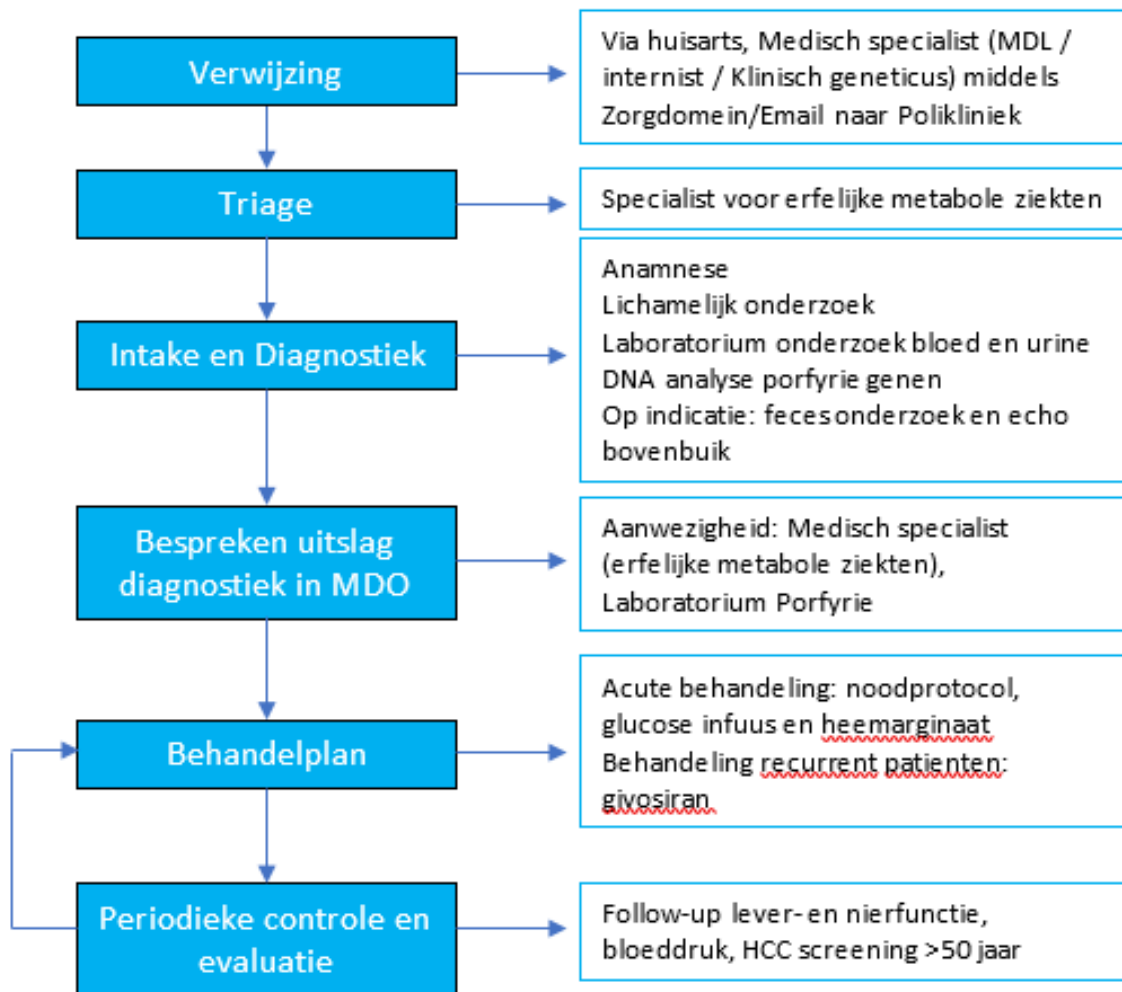
1. Inleiding en achtergrond

De groep erfelijke metabole ziekten die een stoornis geven in synthese van heem worden 'porfyrie' genoemd (Orphacode 738). De acute hepatische vormen van porfyrie (Orphacode 659694) zijn: Acute intermitterende porfyrie (AIP; Orphacode 79276), Porphyria Variegata (PV; Orphacode 79473), hereditaire coproporfyrie (HCP; Orphacode 79273) en ALA-dehydratase deficiëntie (ALAD; Orphacode 100924).

De overige vormen van porfyrie zijn géén acute porfyrieën maar geven huidproblemen en zijn beschreven in andere secties van het zorgpad Porfyrie (Orphacode 738). Er zijn aparte zorgpaden voor Erythropoietische protoporfyrie (Orphacode 659681) en Porphyria Cutanea Tarda (Orphacodes 101330; 443062 en 443057) in het Erasmus MC. Patiënten met PV en HCP kunnen ook huidproblemen krijgen (met name blaren en extreme kwetsbaarheid van de huid) en presenteren met acute aanvallen. AIP, PV en HCP zijn autosomaal dominant overervende ziekten, met zeer wisselende penetrantie van symptomen. ALAD erft autosomaal recessief over en patiënten hebben altijd klachten.

Van alle dragers van een pathogene gen mutatie voor acute porfyrie, uitgezonderd ALAD, krijgt slechts 10-15% aanvallen in zijn/haar leven (Chen, 2016). Van deze 10% krijgt een kleine minderheid recidiverende aanvallen. Een aanval van acute porfyrie uit zich in progressieve buikpijn, meestal laag in de buik, met mogelijk uitstraling naar de bovenbenen en/of onderrug. Er kunnen hierbij neurologische symptomen optreden (perifere uitval, tintelingen, verminderd bewust zijn en insulden). Een aanval die onbehandeld blijft is potentieel levensbedreigend.

2. Visuele weergave van het zorgpad



3. Eerste symptomen en verwijzing

De diagnose acute porfyrie wordt doorgaans op verschillende wijzen gesteld. De eerste patiëntengroep is de groep waarbij de diagnose is gesteld naar aanleiding van klachten (zie hieronder voor de symptomen van een aanval). Deze mensen presenteren zich met buikpijnaanvallen met of zonder neurologische verschijnselen bij een huisarts of op een spoedeisende hulp. De huisarts zal meestal doorverwijzen naar een medisch specialist, voornamelijk MDL-artsen en internisten, welke al dan niet in overleg met de specialisten voor erfelijke metabole ziekten in het Erasmus MC expertisecentrum de diagnose stelt. De patiënt kan worden overgenomen, maar de aanval kan ook behandeld worden in het verwijzende centrum in overleg met de specialist voor erfelijke metabole ziekten. Nadien wordt de patiënt doorverwezen naar de polikliniek voor erfelijke metabole ziekten. Bij de andere groep patiënten wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van genetische analyse, veelal naar aanleiding van familiescreening wanneer er iemand in de familie bekend is met een vorm van acute porfyrie. Na het vaststellen van de pathogene genmutatie zal de

patiënt doorverwezen worden naar de polikliniek voor erfelijke metabole ziekten van het expertisecentrum.

De symptomen van een aanval van acute porfyrie: (Puy, 2010); (Stein, 2023)

1. Autonome neuropathie: (heftige) buikpijn uitstralend naar rug en bovenbenen, en daarbij in wisselende ernst aanwezig: ervaren spierzwakte bovenbenen, obstipatie (of diarree), anorexie, misselijkheid, braken, hypertensie, tachycardie en urineretentie. Vooral de buikpijn staat bij een aanval van acute porfyrie bij wakkere patiënten op de voorgrond.
2. Perifere neuropathie: paresthesieën en pareses
3. Centraal zenuwstelsel: angst, verwardheid tot psychosen, hyponatriëmie (van mild tot ernstig, meestal door SIADH), visusstoornissen, tonisch-clonisch insulten en coma.

Alle symptomen en kenmerken van een acute porfyrie aanval met percentage van patiënten in historische cohorten:

Buikpijn 90%	Pijn in de ledematen, nek of borst 50%
‘klassiek’ gelokaliseerd in de onderbuik, uitstralend naar rug en/of bovenbenen	Hypertensie 45%
Overgeven 60%	Gevoelsstoornissen 20%
Obstipatie 60%	Koorts 20%
Spierzwakte 50%	Respiratoire paralyse 12%
Tachycardie 60%	Diarree 7%
Psychiatrische klachten 50%	Urineretentie of incontinentie 5%
Dit kan zijn: slapeloosheid, angst, rusteloosheid, prikkelbaarheid, hallucinaties, desoriëntatie, delier, apathie, depressie en veranderd bewustzijn.	Convulsies 15%
	Deze kunnen het gevolg zijn van hyponatriëmie (SIADH) of door cerebrale vasospasmen door PRES
	Tetraplegie/ coma ~3%
	Hoofdpijn met visusklachten <5%

Bij patiënten met AIP worden geen huidafwijkingen gezien maar in geval van PV en HCP kan er ook sprake zijn van huidklachten. Door blootstelling aan (zon)licht, ontstaat er een fototoxische reactie met de porfyrynes die zich in de huid bevinden. Hierdoor ontstaan eerst blaren beperkend tot aan licht blootgestelde delen van de huid (gelaat, oorschelpen, hoofdhuid, handruggen, onderarmen en sporadisch borst en voetruggen). Bij presentatie is er meestal blaarvorming, extreme kwetsbaarheid van de huid, littekens, pigmentvlekken en milia. De blaren kunnen in verschillende stadia voorkomen en gaan gemakkelijk kapot. De genezing is traag en er ontstaan littekens en hypo- of hyperpigmentatie. De huidklachten en acute buikpijnaanvallen treden los en tegelijk op.

4. Diagnose en poliklinische controles

Bij patiënten die zich presenteren met buikpijnaanvallen, wordt de diagnose gesteld op basis van een urine portie met een significant verhoogde concentratie ALA/kreatinine (ALA staat

voor δ -Aminolevulinezuur) en PBG (Porfobilinogeen)/kreatinine (Pischik, 2015). Andere patiënten worden doorverwezen vanuit familie counseling of als toevalsbevinding bij breed DNA onderzoek zoals Whole Genome Sequencing (WGS). De diagnose is dan alleen o.b.v. een pathogene genmutatie in een van de acute porfyrie genen (*HMBS*, *ALAD*, *PPOX*, *CPOX*). Voorafgaand aan de polikliniek wordt de folder 'Acute porfyrie', een standaard vragenlijst en een specifieke vragenlijst gericht op een acute porfyrie opgestuurd naar de patiënt. Tijdens het eerste consult worden de klachten tot in detail uitgevraagd. Er is aandacht voor de algemene internistische anamnese, inclusief intoxicaties en familieanamnese. Er wordt op indicatie een algemeen internistisch lichamelijk onderzoek verricht en standaard metingen van lengte, gewicht en bloeddruk. De medicatielijst wordt nagelopen op veiligheid bij acute porfyrie (www.drugs-porphyrria.org).

De volgende diagnostiek wordt ingezet bij het eerste consult:

- AKC: Nierfunctie, Natrium, Kalium, leverfunctie, bloedbeeld
- Urineportie: ALA/PBG
- Plasma: ALA/PBG, PBGd enzymactiviteit en een porfyriespectrum
- Indien nog niet bepaald en afwijkende waarden urine en/of plasma ALA/PBG: DNA diagnostiek (soms alleen de bekend pathogene mutatie in de familie (met *Sanger sequencing*) en anders breed ingezet (met WGS na consent van de individuele patiënt)
- Echo lever met fibroscan op indicatie
 - o Indien er sprake is van verhoogde leverwaarden
 - o personen ouder dan 50 jaar; bij deze groep is dat screening ivm verhoogd risico op HCC (hepatocellulair carcinoom); dit wordt pas ingezet na risico inschatting en consent van de individuele patiënt.

De frequentie van de toekomstige controles is afhankelijk van de klachten van de patiënt. Bij patiënten die asymptomatisch zijn, is laagfrequente controle voldoende; bij een nieuwe patiënt vaak direct een tweede keer voor uitslagen en herhalen gegeven voorlichting en voor vragen. Daarna komen ze doorgaans een keer in de 1-3 jaar langs. In principe geldt de follow-up levenslang, hoewel er in bepaalde gevallen van afgeweken kan worden en de persoon is nog niet te beschouwen als een patiënt, maar wel als iemand met een verhoogd risico op aanvallen en complicaties. De locatie van follow-up kan digitaal (webconsult met regionale bloedafname) in het expertisecentrum en in het satelliet expertise centrum in de Isala klinieken in Zwolle. Patiënten zonder klachten kunnen ook verwezen worden naar een specialist voor erfelijke metabole ziekten in een ander voor Erfelijke metabole ziekten erkende expertise centrum, er zijn zeer korte overleg lijnen tussen beide expertise centra (EC) voor porfyrie.

Patiënten die al eerder een aanval hebben doorgemaakt worden frequenter gezien op de polikliniek. Als een patiënt recurrent aanvallen heeft dan kan er worden besloten over te gaan op behandeling met givosiran (zie paragraaf 5, behandeling), dan is de controle frequentie maandelijks, tot er deels kan worden overgegaan op thuis behandeling en of zelfs weer afbouwen van behandeling.

De volgende diagnostiek wordt ingezet bij vervolgsconsulten:

- Bloeddruk en gewicht
- Urineportie: ALA/PBG
- Plasma: ALA/PBG
- Plasma porfyriene spectrum op indicatie; bij PV en HCP patiënten
- Algemeen bloedonderzoek: nierfunctie, Natrium, Kalium, leverenzymen, bloedbeeld.
- Bij personen ouder dan 50 jaar: bespreken indicatie tot screening hepatocellulair carcinoom; het risico op HCC is vergelijkbaar met patiënten met levercirrose:
 - o Indien de individuele patiënt in aanmerking komt voor screening en zelf instemt dan gebeurt deze HCC screening 2x/jaar middels echo lever (of MRI-lever eens per 9 maanden als de lever met de echo abdomen onvoldoende gevisualiseerd kan worden). In de praktijk wordt dit vaak 1x/jaar in het Erasmus MC gedaan en 1x/jaar bij hun huisarts of een medisch specialist elders.
 - o Indien er sprake is van afwijkingen wordt de patiënt verwezen naar de MDL-arts ter behandeling van het HCC, onze voorkeur gaat uit naar in het Erasmus MC maar i.v.m. de reistijd kan daar van worden afgeweken.

5. Behandeling

Het voorkomen van een aanval is de hoeksteen van de consulten. Mocht er zich een aanval voordoen dan is het zaak deze zo snel mogelijk te onderkennen en in een vroeg stadium te behandelen om complicaties en lijden van de patiënt te verminderen.

De patiënt krijgt de volgende counseling:

1. Leefstijl adviezen: Patiënt krijgt uitleg over uitlokkende factoren (alcohol, hormonen, geneesmiddelen, infecties, operaties, vasten, koolhydraat beperkte diëten, roken, stress)
2. Alcohol- en drugsgebruik wordt ontraden.
3. Gebruik van de website voor veilige medicatie adviezen: www.drugs-porphyrria.org
4. Erop gewezen dat gebruikelijke vaccinaties, inclusief corona vaccins veilig zijn.
5. Ze worden geadviseerd hun apotheek op de hoogte te stellen, ze kunnen hun noodplan daar afgeven; zie punt 8. Er is een hoofdstuk over porfyrie in het apothekers handboek, online: <https://www.commentarenmedicatiebewaking.nl/>.
6. Het bestaan van de patiëntenvereniging voor en door patiënten met acute porfyrie www.pvap.nl
7. Gewezen op lange termijn risico's en opsporing van behandelbare complicaties: hypertensie, nierfunctie vermindering, hepatocellulair carcinoom
8. Elke patiënt en diens huisarts ontvangen een Nood- en operatieprotocol (zie bijlage 'Noodplan en perioperatief beleid')

9. Een familiebrief over de erfelijkheid en beschrijft ook de stappen die familieleden kunnen zetten om zich te laten onderzoeken.

De behandeling van een aanval van acute porfyrie bestaat in een vroeg stadium uit conservatieve maatregelen: pijnstilling, voldoende inname van vocht en koolhydraten en het nemen van rust. Als dit onvoldoende effect heeft of bij een ernstige aanval met neurologische verschijnselen dan wordt de patiënt opgenomen voor een behandeling met hemine infuus (heem-arginaat/ Normosang®, zie bijlage: 'Noodplan ...' voor de details van deze behandeling). Behandeling met hemine kan ook worden toegediend door internisten of MDL-artsen in perifere ziekenhuizen. Doorgaans is 2-3 giften voldoende voor de behandeling van een aanval. Tijdens de behandeling dient de nierfunctie, het natrium en kalium strikt gemonitord te worden, details staan ook vermeld in dat noodplan.

Voor de meeste mensen met acute porfyrie is er na counseling en voorlichting geen verdere behandeling noodzakelijk. Het volstaat om risico-verhogende omstandigheden te vermijden of te veranderen. De personen komen dan laagfrequent naar de polikliniek en kunnen middels telefonische of web consulten geholpen worden i.g.v. nieuwe medicatie of andere potentieel aanval-uitlokkende situaties.

Een klein deel van de mensen krijgt echter wel weer een aanval van acute porfyrie. Deze kan opnieuw worden behandeld met hemine, volgens het noodprotocol.

Mensen met frequent recidiverende aanvallen van acute porfyrie kunnen in aanmerking komen voor een behandeling met Givosiran (Balwani, 2020). Dit is innovatieve behandeling, gebruik makend van *RNA interference*. Hierover is aparte voorlichting beschikbaar voor patiënten die in aanmerking komen (zie bijlage: 'Start Givosiran'). Op dit moment is deze behandeling alleen mogelijk voor personen met acute porfyrie en recurrent aanvallen of een zeer ernstige aanval met neurologisch lijden. De behandeling bestaat uit maandelijkse infusen (in een latere fase eventueel in lagere frequentie). De behandeling is voorbehouden aan het EC in het Erasmus MC. De indicatie wordt vastgesteld tijdens een indicatie commissie bespreking. In deze commissie is de voorzitter van de apotheek en er moet tenminste 1 externe expert aanwezig zijn.

Totdat givosiran beschikbaar kwam werden patiënten met recurrent aanvallen ook wel behandeld met hemine profylaxe, deze wekelijkse infuus behandeling is vrijwel gestopt. Alleen in uitzonderlijke gevallen wordt dit nog toegepast i.v.m. bijwerkingen of contra indicaties zoals zwangerschap en lactatie (Willandt, 2016).

6. Follow up

De frequentie van de follow-up varieert per patiënt afhankelijk van leeftijd, zie paragraaf 4: Diagnose en poliklinische controles.

De follow-up van patiënten met aanvallen wordt gedaan door de specialist erfelijke metabole ziekten van het ECZA in Rotterdam. Eventueel kan deze follow-up ook worden

gedaan door Dr. G.S. Mijnhout, internist-endocrinoloog in het satelliet-centrum Isala in Zwolle. Ook patiënten zonder aanvallen blijven meestal onder behandeling op een van deze 2 genoemde locaties. Er zijn ook patiënten die historisch al langer elders onder controle waren en graag bij hun behandelaar willen blijven.

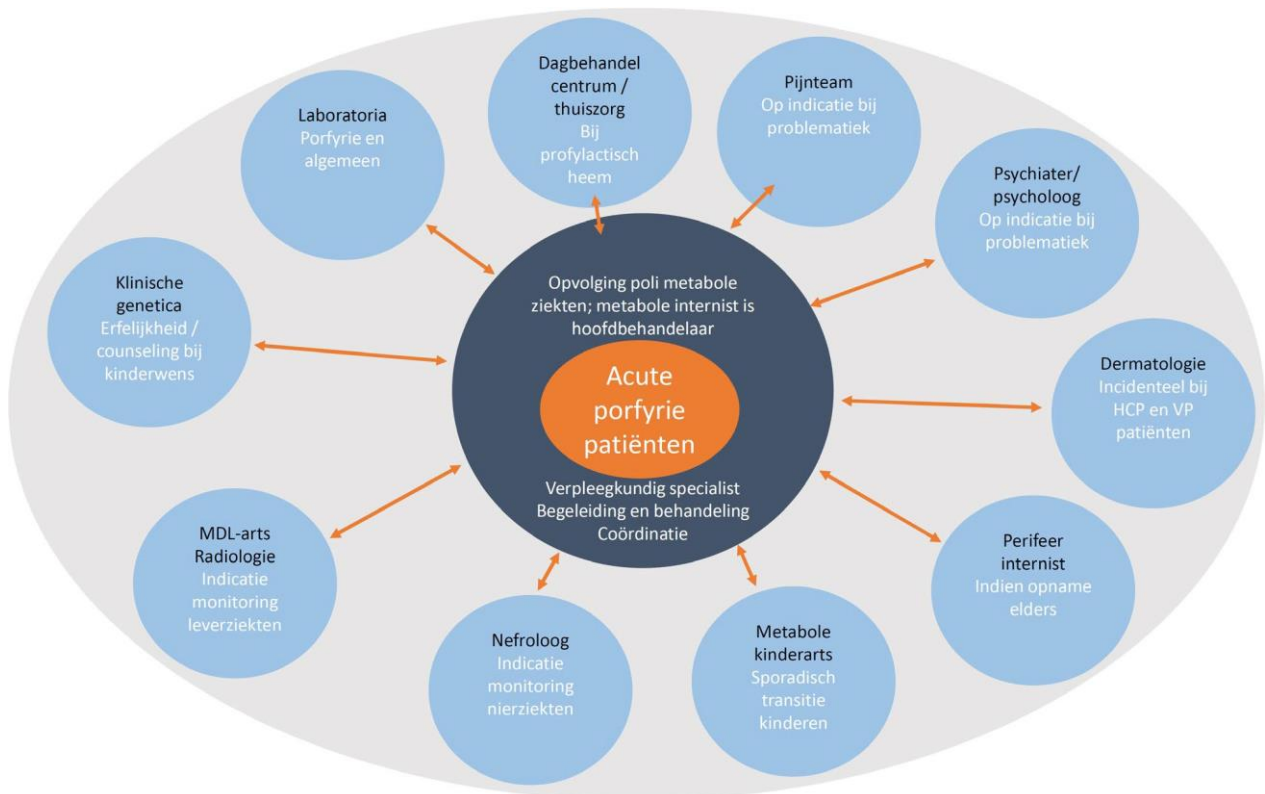
Alle eerste en tweedegraads familieleden kunnen indien ze dat willen, vanaf de leeftijd van begin puberteit (13 jaar voor meisjes [leeftijd menarche] tot 16 jaar voor jongens) worden verwezen voor counseling op dragerschap, zie bijlage: 'Familiebrief Acute Porfyrie'. Asymptomatische familieleden worden gezien door de klinische geneticus en pas doorverwezen als ze drager blijken te zijn, dus geen patiënt maar wel iemand met een verhoogd risico op aanvallen en complicaties. Familieleden met klachten, bijvoorbeeld van buikpijn, worden verwezen naar de internist metabole ziekten, dan worden zowel de klachten onderzocht als de counseling gedaan op dragerschap. We raden aan kinderen al op jongere leeftijd eens mee te nemen naar het consult, met als doel om te vernemen waarom we dragerschap onderzoek aanraden. We geven vooral uitleg over dat we streven naar gezond houden door het volgen van enkele leefstijl regels. 'Ze zijn gezond en dat willen we zo houden'. Bij meisjes adviseren we onderzoek naar dragerschap eerder te doen dan voor jongens, omdat aanvallen al kunnen starten vanaf de menarche en uitgelokt kunnen worden door menstruaties en sommige OAC merken. Ook de eerste blaasontsteking en behandeling met de eerste keus antibiotica in het huisartsen formularium vormt een risico op een aanval.

7. Samenwerking in multidisciplinair team en overleggen

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, dit is een specialist voor erfelijke metabole ziekten. Deze coördineert het zorgproces en is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. De hoofdbehandelaar borgt de samenhang in de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging, het aanmelden voor MDO's en de communicatie met de patiënt en zijn of haar naasten. De hoofdbehandelaar houdt middels schriftelijke communicatie de huisarts en eventuele andere artsen op de hoogte van het beloop van de behandeling. De patiënt kan deze brieven, alle uitslagen en notities in zijn dossier lezen via MijnErasmusMC en de digi-app.

Wekelijks is er een porfyrie MDO, MDO is een multidisciplinair overleg waarin we met het team patiënten bespreken als er complexe beslissingen genomen moeten worden. We bespreken de resultaten van de porfyrie-diagnostiek en het beleid. Het MDO wordt vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Bij het MDO zijn de volgende leden aanwezig: de specialisten voor erfelijke metabole ziekten, andere medisch specialisten, AIOS interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, staf van porfyrie laboratorium, arts-onderzoekers, stagiaires en medische studenten; en online medische specialisten uit andere ziekenhuizen (i.g.v. een gezamenlijke patiënt, in het kader van gezamenlijk expertise, een consult over een eigen patiënt). We hebben een goede samenwerking met het satelliet-centrum voor porfyrie in het Isala ziekenhuis in Zwolle, Dr. G.S. Mijnhout is de coördinator. Als zij op vakantie is kunnen haar vervangers contact opnemen met het expertise centrum voor overleg. Terugkoppeling van besluiten uit het MDO naar de patiënt wordt gedaan door de hoofdbehandelaar.

In geval van HCC zal de patiënt verwezen worden naar een MDL-arts/hepatoloog. Voor familie counseling wordt de patiënt verwezen naar de klinisch geneticus. Tijdens een aanval van acute porfyrie wordt vaak het pijn team in consult gevraagd voor een gespecialiseerde morfine (PCA-) pomp of andere vormen van pijnstilling. Zie figuur 1 voor overige samenwerking.



Figuur 1. Samenwerking acute porfyrie.

8. Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Het laboratorium voor Porfyrie diagnostiek is een ISO geaccrediteerd laboratorium onder nummer M098. Het participeert in de EMQN rondzending voor DNA (DNA testen voor porfyrie en hereditaire hemochromatose). Deze rondzending is geaccrediteerd onder UKAS (UK Accreditation Service) ISO 17042:2023. Het laboratorium verzorgt regionaal de porfyrie diagnostiek (van Leiden tot Goes en Tilburg), en is als landelijk expertise centrum ook vraagbaak voor andere (academische) centra in Nederland. Alle porfyrie bepalingen kunnen worden uitgevoerd, waardoor ook vanuit klinieken uit heel Europa specialistische porfyrie bepalingen worden aangevraagd. We zijn erkend als PECC (Porphyria Expert Clinical Center) door IPNET (International Porphyria Network; www.ipnet.org). En via de Porphyria Clinicians Help Group met de mogelijkheid voor (gratis) porfyrie diagnostiek voor landen waar de

expertise op porfyrie-gebied niet beschikbaar is. Tenslotte doet het laboratorium ook mee aan de kwaliteitsronzending (EQAS) van IPNET.

Als enige Expertisecentrum voor Porfyrie in Nederland werken de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor artsen en patiënten uit het hele land. Dit geldt ook voor artsen uit andere Universitaire ziekenhuizen met erkenning voor erfelijke metabole ziekten. Dit betreft zowel (telefonische consultatie bij) poliklinische als (acute) klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland worden naar dit expertise centrum verwezen. Gedeeltelijk kan de behandeling worden uitgevoerd in andere ziekenhuizen, na een eerste consult bij het expertise centrum.

Er is een nauwe samenwerking met de andere internisten metabole ziekten, INVEST, en met het satelliet Porfyrie centrum in Zwolle, met aansluiting van de arts uit dat centrum bij het wekelijkse MDO.

Het expertise centrum is aangesloten bij IPNET, een internationale associatie voor diagnostiek, behandeling en research van alle vormen van porfyrie. Ook is het expertise centrum aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk.

Meerdere personen van het centrum zijn actief in het bestuur en/of werkgroepen van IPNET. Op wetenschappelijk gebied werken we samen met Dr. E. Sardh, IPNET president en centrum coördinator in het Karolinska instituut in Stockholm, Prof Dr. L. Gouya in Parijs, Dr. B. Homey in Düsseldorf, Dr D. Schulenberg in Cardiff, Dr. J. Barman en Dr. E. Minder in Zürich, en met leden van APEX (de Amerikaanse IPNET).

9. Transitiezorg

De meeste patiënten met acute vormen van porfyrie, zullen echter pas op volwassen leeftijd gediagnosticeerd worden. Dit omdat aanvallen van acute porfyrie in slechts zeer uitzonderlijke gevallen optreden voor de puberteit en we adviseren om genetisch onderzoek naar asymptomatisch dragerschap pas te verrichten vanaf een leeftijd van 13-16 jaar (zie paragraaf 6, follow-up). Voor patiënten met porfyrie waarvoor de zorg al op de kinderleeftijd start, is een gestructureerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding tijdens een periode waarin zowel de medische als psychosociale behoeften van jongeren veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 18 jaar vindt de transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht (medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatie, psychosociale aspecten en bijzonderheden); begeleiding van de jongere én diens ouders tijdens het gehele transitieproces; en het voorbereiden van de jongere op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg. Het komt maar heel zelden voor dat de diagnose wordt gesteld na een aanval op de kinderleeftijd.

Vorbereidende fase

Om de zelfstandigheid van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al vóór de transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Hiermee groeit de jongere in kennis over de eigen aandoening; neemt het zelfvertrouwen toe om regie te voeren over de eigen gezondheid; en ontstaat onafhankelijkheid in medische besluitvorming en praktische zaken, zoals medicatiebeheer en afspraken plannen. Deze fase wordt afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en de voorkeuren van de jongere.

Gezamenlijke transitiefase

Vlak vóór de daadwerkelijke overdracht vindt een gezamenlijk consult plaats met de kinderarts en de betrokken specialist voor volwassenen. Zij zien de patiënt samen. Hierbij worden de volledige medische voorgeschiedenis en huidige gezondheidstoestand besproken; de patiënt krijgt gelegenheid om vragen te stellen aan beide teams; en de afspraken over het vervolgtraject binnen de volwassenenzorg worden vastgelegd. Dit gezamenlijke moment waarborgt dat alle betrokkenen – kind, ouders, en beide specialismen – goed zijn voorbereid op deze overgang.

Afronding van de transitie

Wanneer de medische situatie van de jongere gedurende minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt wordt overgedragen aan de volwassenenzorg; wordt vervolgd op het spreekuur van de arts voor volwassenen als primair behandelaar; en blijft indien nodig ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

10. Bereikbaarheid

De bereikbaarheid is 24/7 als volgt geregeld:

- Voor artsen: via de diensttelefoon van de internist erfelijke metabole ziekten, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC.
- Bij afwezigheid van de hoofdbehandelaar kunnen alle specialisten voor erfelijke metabole ziekten de zorg overnemen.
- Voor patiënten met klachten passend bij een aanval van acute porfyrie: via de diensttelefoon van de internist erfelijke metabole ziekten, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC maar in de meeste gevallen is dit telefoonnummer ook direct gedeeld met de patiënten. Voor zaken die geen spoed betreffen: tijdens kantoortijden kunnen ze de polikliniek voor metabole ziekten telefonisch bereiken.

11. Relevante richtlijnen en protocollen

Er volgt in 2026 de publicatie van de eerste richtlijn voor acute porfyrie, deze komt in Liver International. Na publicatie zullen we deze doornemen in het team en eventuele werkwijzen gaan aanpassen. Dr. J. Langendonk heeft meegeschreven aan deze richtlijn en voorziet weinig wijzigingen.

Er staat een belangrijke wijziging in, maar die gaat wat ons betreft niet gelden voor Nederland. Er staat dat het glucose infuus bij een aanval niet meer gegeven hoeft te worden als er gestart is met hemine. Dit is besloten omdat de richtlijn internationaal zal worden overgenomen, en de risico's van een glucose infuus zonder de juiste expertise een groot risico op complicaties kan veroorzaken. Echter in Nederland is dat een beperkt risico en staat benoemd in alle noodplannen.

Een praktische richtlijn voor het stellen van de diagnose en het instellen van de therapie is beschreven in: Neeleman, R.A. et al. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *Neth J Med.* 2020 Jul; 78(4): 149-160.

Belangrijke websites voor achtergrondinformatie zijn:

- De website van internationale samenwerking op gebied van porfyrie: www.ipnet.org
- De website door IPNET opgezet voor het raadplegen van veiligheid van medicatie bij acute porfyrie: www.drugs-porphyrria.org
- De website van de Nederlandse Vereniging voor Acute Porfyrie: www.nvap.nl

12. Literatuur

References

- Balwani, M. e. (2020). Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *NEJM*, 382(24), 2289-2301. doi:doi: 10.1056/NEJMoa1913147.
- Chen, B. e. (2016). Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. *Human Mutation*, 37, 1215-1222.
- Pischik, E. (2015). An Update of Clinical Management of Acute Intermittent Porphyria. *Appl Clin Genet*, 8, 201-214. doi:https://doi.org/10.2147/TACG.S48605
- Puy, H. e. (2010). Porphyrias. *The Lancet*, 375(9718), 924-937. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61925-5.
- Willandt, B. e. (2016). Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate. Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. *JIMD Rep.*, 25, 77-81.
- Stein PE, (2023) Members of the Acute Porphyria Expert Panel. Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network. *J Inherit Metab Dis.* 2023 Jul;46(4):662-674. doi: 10.1002/jimd.12612. Epub 2023 May 11. PMID: 37067064

[Bijlagen](#)

Folder Acute Porfyrie



Acute porfyrie is een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte die kan leiden tot acute aanvallen van buikpijn, soms met pijn in de rug en bovenbenen. Misselijkheid, braken en obstipatie komen vaak voor. U vindt hier meer informatie.

Wat is een acute aanval van porfyrie?

Acute porfyrieën zijn zeldzame erfelijke stofwisselingsziekten die kunnen leiden tot acute aanvallen van buikpijn, soms met pijn in de rug en bovenbenen. Misselijkheid, braken en obstipatie komen vaak voor. Sommige patiënten raken verward tijdens een acute aanval en hebben later moeite details over hun aanval te herinneren. Acute aanvallen kunnen leiden tot epileptische toevallen en spierzwakte, en in mindere mate ernstige verlamningsverschijnselen. De bloeddruk kan stijgen en de polsslag sneller worden, maar deze bereiken zelden gevaarlijke niveaus. Het zoutgehalte (natrium) in het bloed kan omlaag gaan. Een acute aanval duurt meestal niet langer dan een tot twee weken, als de aanval op tijd herkend en behandeld wordt. Een acute aanval kan levensbedreigend zijn, als ernstige complicaties zoals verlammingen optreden. Is er sprake van verlamming, dan vindt herstel hiervan langzaam plaats.

Bij acute porfyrieën is er sprake van een ophoping van stoffen die gebruikt worden in de aanmaak van porfyrienen en heem, voornamelijk in de lever.

Uitlokkende factoren

Acute aanvallen kunnen worden uitgelokt door:

- bepaalde geneesmiddelen
- alcohol
- verandering in hormonen, bijvoorbeeld voorafgaand aan de menstruatie
- infecties
- operaties
- langere tijd niet voldoende eten
- stress

Wie krijgen een aanval?

Acute aanvallen komen het vaakst voor bij mensen in de leeftijd tussen 16 en 50 jaar. Bij kinderen voor de puberteit zijn acute aanvallen zeer zeldzaam. De meeste patiënten krijgen slechts één aanval of een paar aanvallen. Een zeer kleine minderheid heeft last van herhaalde aanvallen, soms over een periode van enkele jaren.

Na een aanval

Hoewel acute aanvallen zeer ernstig kunnen zijn, vooral als ze uitgelokt worden door geneesmiddelen of alcohol, zijn ze tegenwoordig zelden dodelijk. De meeste patiënten herstellen volledig van een aanval. Zij kunnen daarna hun normale leven leiden, met enkele eenvoudige voorzorgsmaatregelen om de kans op een nieuwe aanval te verminderen. Sommige patiënten herstellen slechts gedeeltelijk na een aanval. Zij blijven chronische pijn- en vermoeidheidsklachten ervaren en worden daardoor sterk in hun dagelijks leven en werkzaamheden belemmerd. Ook zijn er enkele patiënten die herhaaldelijk aanvallen blijven ontwikkelen en daarvoor in het ziekenhuis behandeld moeten worden.



Genen en Chromosomen

Ons lichaam bestaat uit miljoenen cellen en in de meeste cellen zit een volledig stel chromosomen waarop genen liggen (DNA). Genen bepalen de werking van ons lichaam. Genen zijn verantwoordelijk voor kenmerken zoals: kleur van de ogen, bloedgroep en lichaamslengte. We hebben duizenden genen. Van de meeste genen erven we twee kopieën, één kopie van de moeder en één kopie van de vader. Daarom hebben we vaak dezelfde kenmerken als onze ouders. Soms zit er een verandering (mutatie) in één kopie van een gen, waardoor dit gen niet goed meer werkt. Deze verandering kan een erfelijke aandoening veroorzaken.

Autosomaal dominant

Acute porfyriën zijn erfelijk. Ze erven autosomaal dominant over. Autosomaal dominant betekent dat de persoon één normale kopie erft van een gen, en één veranderde, defecte kopie. Het veranderde gen is dominant (overheersend) over de andere, normale kopie. Daardoor krijgt die persoon de erfelijke aanleg voor acute porfyrie. Het betekent ook dat één van de ouders drager moet zijn van een defecte kopie van het gen. Andere eerstegraads familieleden van dragers, zoals broers, zussen en kinderen, hebben gemiddeld 50% kans om deze aanleg ook geërfd te hebben. Autosomaal wil zeggen dat de overerving voor zowel jongens als meisjes geldt.

Hoe groot is de kans op klachten?

Niet alle personen met een gemuteerd (veranderd) gen voor acute porfyrie krijgen een acute aanval. Ten minste driekwart van de personen die een gen voor acute porfyrie geërfd hebben, krijgen nooit een acute aanval van porfyrie. Zij zijn dragers van het gen.

Acute aanvallen worden uitgelokt door:

- het gebruik van specifieke geneesmiddelen (www.drugs-porphyr.org)
- slecht eten
- lijnen met gewichtsverlies
- alcoholgebruik.

Soms kunnen acute aanvallen toch optreden zonder een aanwijsbare uitlokkende factor. Ervaring over een groot aantal jaren heeft laten zien, dat als personen, met een afwijkend gen voor één van de acute porfyriën, ervoor zorgen dat zij bekende uitlokkende factoren vermijden, hun kans op een aanval sterk verminderd wordt. Daarom is het belangrijk om alle dragers in de familie op te sporen en de kans op aanvallen te minimaliseren.

Afspraak op de polikliniek

Hoe vaak u een afspraak krijgt op de polikliniek is afhankelijk van uw persoonlijke situatie en aandoening. Wij adviseren patiënten met een acute porfyrie om ten minste één keer per jaar een afspraak te maken bij een porfyrie expertisecentrum, aangesloten bij European Porphyria Network (EPNET). Voor nieuwe patiënten is een schriftelijke verwijzing nodig van een medisch specialist of uw huisarts.

Op de polikliniek krijgt u

- actuele voorlichting over de aandoening en behandeling
- informatie over de behandeling tijdens aanvallen en voorafgaand aan medische ingrepen
- onderzoek om aangedane personen in de familie op te sporen
- onderzoek om complicaties te voorkomen



Voor meer informatie verwijzen wij u naar de folder [Uw bezoek aan de polikliniek](#).

Onderzoeken

Als u op de polikliniek komt, krijgt u ook aanvullende onderzoeken. Welke onderzoeken nodig zijn, is afhankelijk van uw persoonlijke situatie en aandoening. Uit onderzoek is gebleken dat patiënten vaker een hoge bloeddruk en nierziekte lijken te hebben. Daarnaast zijn personen met porfyrie gevoeliger voor de ontwikkeling van leverkanker. Wij streven ernaar deze complicaties op tijd op te sporen.

Vragenlijst voor nieuwe patiënten

Voor uw eerste bezoek op de polikliniek ontvangt u een vragenlijst. Wij vragen u deze vragenlijst van tevoren zo volledig mogelijk in te vullen. Zo hebben wij alle belangrijke informatie over u. U kunt bijvoorbeeld een uitsnede van uw medicijngebruik en allergieën opvragen bij uw apotheek.

Medaillon

Als u drager bent van acute porfyrie is het verstandig om een medaillon te dragen met daarin informatie over uw aandoening, bijvoorbeeld het Witte Kruis medaillon.

Brief voor noodgevallen

Wij vinden het heel belangrijk dat elke bij ons bekende patiënt een brief voor noodgevallen heeft. Daarin staat wat er moet gebeuren bij een (dreigende) acute aanval, of rond een medische ingreep. Deze brief sturen wij ook naar uw huisarts en staat bij ons in het computersysteem, zodat elke dienstdoende arts in het Erasmus MC deze kan inzien. U kunt deze brief in spoedsituaties ook geven aan andere artsen of hulpverleners. Zorg dat u de brief voor noodgevallen altijd bij u heeft. Als u deze nog niet heeft, vraag er dan om bij uw behandelend arts.

Meer informatie

In 2018 is er een vereniging opgericht door en voor patiënten met een van de vier vormen van acute porfyrie: Patiënten Vereniging Acute Porfyrie (PVAP). Voor informatie en contact met lotgenoten kunt u mailen naar info@pvap.nl of naar de website gaan: www.pvap.nl
Patiëntenvereniging VKS vertegenwoordigt mensen met meer dan 185 verschillende stofwisselingsziekten: www.stofwisselingsziekten.nl
Informatie over het gebruik van medicijnen bij porfyrie: www.drugs-porphyrria.org
European Porphyrria Network (EPNET): www.porphyrria.eu



Contact

De polikliniek erfelijke metabole ziekten maakt deel uit van het Porfyrie Centrum Rotterdam en van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten in het Erasmus MC.

Telefoonnummer polikliniek: (010) 704 05 74

Telefoonnummer verpleegkundige: 06 2487 9546 (bereikbaar op werkdagen tussen 08.00 en 16.30 uur)

E-mail: stofwisselingsziekten@erasmusmc.nl

Afspraak verzetten of afzeggen

Als u een afspraak wilt verzetten of afzeggen, geef dit dan zo snel mogelijk door. Zo kan een andere patiënt op dat tijdstip een afspraak krijgen.

Vragen

Heeft u nog vragen? Stel die dan gerust aan de medewerkers van de polikliniek. Voor meer informatie kunt u ook bellen. Vragen zonder spoed kunt u per mail stellen.

Wat doet u bij een (dreigende) acute aanval?

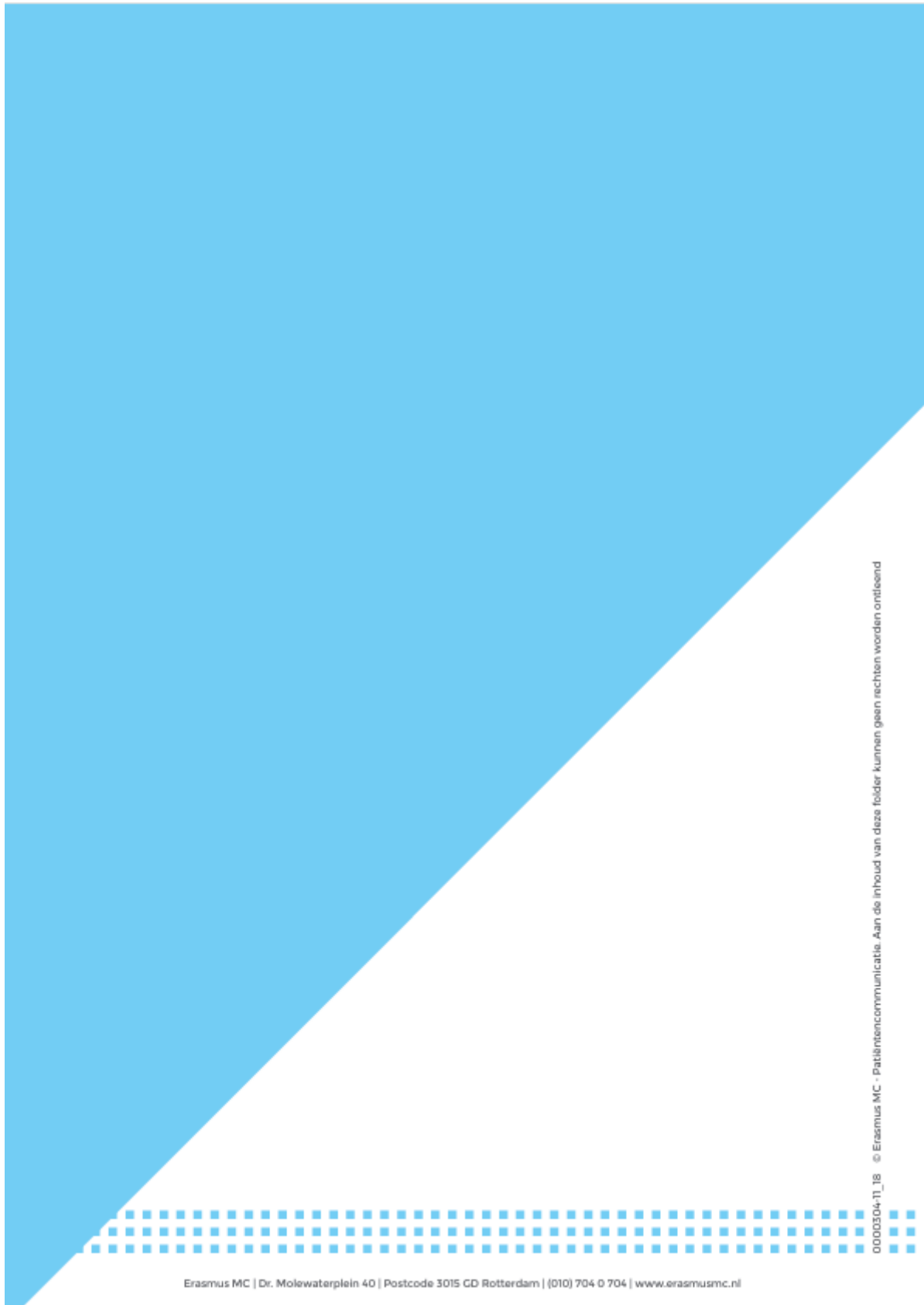
Bij een levensbedreigende situatie belt u 112.

Minder bedreigende situatie

Bij een minder bedreigende situatie kunt u tijdens kantooruren contact opnemen met de polikliniek of verpleegkundige. Zij raadplegen uw arts en verbinden u zo nodig u door.

Uw huisarts kan direct worden doorverbonden met de dienstdoende metabole internist via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC: (010) 704 0 704.





0000304-11_18 © Erasmus MC - Patiëntcommunicatie. Aan de inhoud van deze folder kunnen geen rechten worden ontleend

Erasmus MC | Dr. Molewaterplein 40 | Postcode 3015 CD Rotterdam | (010) 704 0 704 | www.erasmusmc.nl

Noodplan en perioperatief beleid (Nederlandse versie)

NOODPLAN en PERI-OPERATIEF BELEID ACUTE PORFYRIE

Belangrijk

Patiënten met een acute porfyrie kunnen niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld. Laagdrempelig overleg met de dienstdoende internist metabole ziekten wordt aanbevolen, zij zijn bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft raden we aan te overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis (zie [centra](#)).

Voor de patiënt en behandelaren betrokken bij deze patiënt:

- Bij een noodgeval bel 112.
- Voor contact met behandelaar: contactgegevens polikliniek ([werkdagen](#)) : 010-7040574; voor het maken van een telefonische of andere afspraak.
- Buiten werktijden zijn de metabole internisten bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC: telefoonnummer: 010-7040704 en voor medische spoed die niet kan wachten op 06-18197776

→ *Onderaan staat ook beleidsadvies voor zwangere bekend met AHP*

Diagnostiek bij een acute aanval

-Bevestig dat er sprake is van een acute aanval van porfyrie door bepaling van δ -aminolevulinezuur (ALA) en porfobilinogeen (PBG) in een portie urine en neem eventueel ook heparinebloed af voor bepaling van plasma ALA, PBG en porfyriene spectrum in plasma. De urine uitslagen dienen binnen 24-uur (CITO) bepaald te worden. Er zijn enkele perifere ziekenhuizen waar dit kan. Mocht dit in uw ziekenhuis niet mogelijk zijn dan kan de urine worden verstuurd naar het Erasmus MC of UZ Leuven in een urinecontainer, koel bewaard en beschermd tegen licht. Als dit allemaal niet kan, dan de urine portie met naam en datum inpakken in alufolie en invriezen tot transport. NA INSTUREN Graag telefonisch overleg met de metabool internist van het ontvangende centrum. De uitslag kan op werkdagen bij spoed na een dag bekend zijn.

Wij raden aan altijd een urine monster dubbel af te nemen en in te sturen naar het Erasmus MC of UZ Leuven ter controle aangezien het verschil tussen uitslagen in verschillende laboratoria groot kan zijn.

Behandeling van een acute aanval

In afwachting van de uitslagen:

(let op dat de persoon nog andere relevante voorgeschiedenis en allergieën of intoleranties kan hebben die aanpassing van onderstaande protocol noodzakelijk maakt; uiteraard streven we er maximaal naar om dit ook op te nemen in dit noodplan)

1. Overweeg te starten met een infuus glucose 5%, 3 liter per 24 uur. Als er hyperglycemie ontstaat kan insuline worden gegeven. Monitor natrium na start glucose infuus. Patiënten met een aanval kunnen een ernstige hyponatriëmie ontwikkelen, stop dan het glucose infuus en overweeg voor de aanval hemine te geven. Het heeft de voorkeur koolhydraatrijke voeding te laten eten. In de aankomende richtlijn staat geen glucose infuus behandeling meer, daarin staat meteen hemine geven: punt 9.
2. Stop of behandel identificeerbare oorzaken van de acute aanval. Bekende uitlokkende factoren zijn CYP450 inducerende medicijnen, alcohol, hormonale veranderingen, infecties, en vasten (maar ook roken, overmatige inspanning, extreme kou en stress). Overweeg en onderzoek altijd andere oorzaken van de klachten, en andere uitlokkende factoren. Patiënten zijn door hun aanleg niet beschermd tegen andere ziekten.
3. Onderdruk koorts door het geven van paracetamol
4. Geef pijnstilling tot een voor de patiënt acceptabele mate: geef morfine als eerste keus (het gaat om heftige neuropathische pijn).
 - Snelle behandeling van pijn is essentieel voor de patiënt; streef naar een pijnscore die acceptabel is voor de patiënt.
 - morfine intraveneus 0,1-0,15 mg/kg elke 20 minuten tot de pijn onder controle is, daarna continu infuus handhaven (10 – 40 µg/kg/uur).
 - Overweeg om een 'patient-controlled analgesia (PCA) pomp' toe te passen. Voorkom gebruik van pethidine in verband met korte werkingsduur, afhankelijkheid en accumulatie toxische metabolieten.
5. Behandel een eventueel bestaande tachycardie en hypertensie met een bètablokker. Propranolol heeft de voorkeur, gezien de korte halfwaardetijd: start met een dosering van 3 x daags 40 mg, oraal.
6. Patiënten zijn vaak heel angstig en gespannen, zowel morfine als propranolol kan daar een gunstig effect op hebben maar soms is meer nodig, bijvoorbeeld een benzodiazepine zoals diazepam: 2–5 mg 2–3x daags.
7. Behandel een **hyponatriëmie** (doe de gebruikelijke diagnostische tests); monitor strikt om ernstige complicaties hiervan te voorkomen (controle à 2 uur bij aanvang behandeling), stop het glucose infuus en ga over op behandeling met hemine-arginaat (hemine), zie hieronder.
8. Neem contact op met de lokale of nationale expert op het gebied van acute porfyrie. In het Erasmus MC kunt u contact opnemen met de dienstdoende metabole internist via het nummer van het Erasmus MC: 0107040704.

9. Bij een ernstige aanval (zoals bij hevige pijn, hypertensie, tachycardie, braken, hyponatriëmie (< 132 mmol/L) of neurologische afwijkingen), start direct (binnen 6 uur) met behandeling met hemine: (wacht niet op de diagnostiek van urine ALA en PBG)
- **Hemine (Normosang®)** iv: 250 mg opgelost in albumine, 1x per dag gedurende 3 opeenvolgende dagen.

10. Bevestig het biochemische effect door meting van ALA en PBG in urine na 4 dagen of bij ontslag als dat al eerder is.

Werk Protocol voor hemine behandeling bereiden en toedienen:

- Toediening: spoel de veneuze toegang met een ruime hoeveelheid (> 20 ml) 0,9% NaCl.
- Los de hemine oplossing op in albumine (voorkeur 100 ml; 20%, albumine); alleen bij gebrek aan albumine oplossen in 100 ml NaCl 0,9%.
- Bescherm de hemine tegen licht door het flesje en de infuuslijn in aluminiumfolie te verpakken.
- Dien de gemaakte oplossing direct intraveneus toe, in 30 min, bij voorkeur via een infuuslijn in een grote perifere vene.
- Spoel het infuus na toediening na met 100 ml 0,9% NaCl.
- Ga door op de tweede en derde dag met een aangepaste dosering: 3 mg/kg per dag, maximaal 250 mg per dag.

Contra-indicaties (medicatie)

- Controleer geneesmiddelen op <https://www.drugs-porphyrin.org/>
- Voor achtergrond informatie kunt u terecht op <https://ipnet.org/>

[INVOEGEN andere allergieën]

Achtergrond:

Heem bindt aan albumine en wordt opgenomen door de lever. Daar remt heem de eigen biosynthese en verlaagt zo de productie van de neurotoxische precursoren (ALA)

PERIOPERATIEF PROTOCOL: ACUTE PORFYRIE

Peroperatief beleid ter preventie van een aanval van acute porfyrie

Preoperatief

- Indien een patiënt bekend is met een acute porfyrie is te overwegen om een electieve operatie uit te stellen tot het rond is.
- Zorg dat patiënt als eerste op het OK-programma staat
- Controleer medicatie op veiligheid bij acute porfyrie op www.drugs-porphyrin.net
- Zorg voor goede premedicatie (benzodiazepines) om stress te reduceren

- start vanaf nuchter houden een glucose infuus 10%, 3 L/24 uur
- Controleer pre- en peroperatief natrium a 4 uur.
- post-operatief: staak het glucose infuus pas als er goede intake van koolhydraten is of bij ernstige hyponatriëmie.

Perioperatief

- Locoregionale anesthesie

Lidocaine en bupivacaine kunnen veilig worden gebruikt. Locoregionale anesthesie is niet gecontra-indiceert, maar indien locoregionale anesthesie wordt overwogen bij acute porfyrie moeten eventuele psychische toestand (verwardheid, psychose) en reeds opgetreden neurogene schade (neuropathie) worden beoordeeld. (Findley)

- Sedativa

Voor de inductie is propofol het meest geschikt en veilig. Voor onderhoud sedatie is propofol (TCI) ook veilig. Desfluraan en sevofluraan worden als veilig beschouwd. (Rigal)
Ketamine kan voor inductie worden gebruikt bij zeer slechte hemodynamiek (dit is mogelijk een risico op een porfyrie aanval, maar zo nodig een tweede keus).
Geef **geen** Barbituraten (thiopental) en etomidaat, deze middelen zijn gecontra-indiceerd.

- Relaxantia

Succinylcholine, rocuronium, neostigmine, Atracurium en glycopyrronium zijn veilig te gebruiken.

- Analgesie

Opiaten (morphine, sufentanil en buprenorfine) zijn veilig toe te dienen. Fentanyl en alfentanil zijn frequent gebruikt bij porfyrie patiënten zonder complicaties. Paracetamol, ibuprofen en indomethacine kunnen ook veilig worden toegediend. Metamizole is **niet** veilig en gecontra-indiceerd. Diclofenac is veilig bij porfyrie, maar niet voor nierfunctie daarom is het advies om het alleen kortdurend te gebruiken. Esketamine is mogelijk niet veilig maar kan worden overwogen bij ernstige pijn.

- Anti-emetica

Primperan, ondansetron en droperidol zijn veilig toe te dienen. (James)

Samenvattend/ herhaling veilige en onveilige anesthetica bij acute porfyrie:

- **Sedativa**
 - o Veilig: Propofol (inductie); Desfluraan; Sevofluraan
 - o Zeer waarschijnlijk veilig: Ketamine
 - o NIET VEILIG: Etomidaat; Thiopental
- **Relaxantia** (en antagonisten)

- Veilig : Succinylcholine; Rocuronium; Atracurium; Glycopyrronium; Neostigmine
- **Analgetica**
 - Veilig: Aspirine; Ibuprofen; Indometacine; Fentanyl; Alfentanil; Remifentanil; Morphine; Buprenorfine; Diclofenac
 - Niet veilig Metamizole
- **Locale anesthesie**
 - Veilig: (Levo)Bupivacaine; Lidocaine
- **Anti-emetica**
 - VEILIG: Metoclopramide, Ondansetron; Droperidol
- **Cardiovascular**
 - Veilig: Adrenaline; Noradrenaline; Phenylephrine; Clonidine; Atropine
 - NIET VEILIG: Aldomet
 - Onbekend: Vasopressine; Ephedrine
- **Overig**
 - Veilig: Tranexaminezuur; Ranitidine, pantoprazole, omeprazol, esomeprazol, Hydrocortison; prednisolon; triamcinolon; Dexamethason (er is wel theoretische twijfel over de veiligheid, als mogelijk dan alternatief kiezen)
 - Niet veilig: Clemastine

Indien er vragen zijn of blijven na gebruik van de website, neem contact op met de lokale of nationale expert op het gebied van acute porfyrie. In het Erasmus MC kunt u contact opnemen met de dienstdoende metabole internist via het nummer van het Erasmus MC: 0107040704

Achtergrond Acute Porfyrie:

Inleiding:

Acute porfyrie is een erfelijk aandoening in de synthese van heem (incidentie 1 per 20.000). Heem wordt door verschillende enzymen gesynthetiseerd in een reeks van reacties en is essentieel voor de werking van diverse eiwitten (cytochroom P450, hemoglobine, myoglobine). Als door een genetische afwijking een van deze enzymen niet goed functioneert, kunnen de toxische tussenproducten zich opstapelen. Er zijn verschillende vormen van porfyrie afhankelijk van het disfunctioneerde enzym (en dus het tussenproduct dat zich ophoopt). Het is echter de stapeling van d-ALA dat de klachten veroorzaakt van een

acute porfyrie aanval. Voor de anesthesie is acute porfyrie het meest relevant gezien de neurologische en hemodynamische consequenties. Dit protocol heeft daarom ook alleen betrekking op deze vorm van porfyrie.

Pathogenese

De acute porfyrieën* worden veroorzaakt door een enzymdefect in de heemsynthese en gekenmerkt door acute aanvallen. Acute porfyrieën zijn acute intermitterende porfyrie, porphyria variegata, hereditaire coproporfyrie.

Een aanval gaat gepaard met hevige buikpijn, angst, onrust, insomnia, hypertensie, tachycardie, obstipatie en perifere polyneuropathie. Dit kan verergeren tot kramp, uitvalsverschijnselen, insulden en coma. Een aanval ontstaat indien de productie van heem snel wordt verhoogd, en daarna stimulering van de heemsynthese. Dat kan door een tekort aan heem bij vasten, onvoldoende koolhydraten, stress, infecties, hormonen en geneesmiddelen (als ze CYP450 induceren). Andere oorzaken kunnen zijn hormonale veranderingen, roken, overmatig alcoholgebruik of extreme kou.

Symptomen van een acute porfyrie aanval

1. Autonome neuropathie: heftige **buikpijn** uitstralend naar rug en bovenbenen, obstipatie (sporadisch diarree) en braken, hypertensie, tachycardie en urineretentie. Vaak zijn patiënten angstig, onrustig en kunnen niet slapen.
2. Perifere neuropathie: paresthesieën en parese
3. CNS: angstig, verwardheid tot psychosen, hyponatriëmie, visusstoornissen, tonisch-clonisch insulden en coma.

Bij patiënten in coma of na een insult kan later blijken dat er al langer **buikpijn** klachten zijn.

Behandeling

Het voorkomen van een aanval is de hoeksteen van de behandeling. Patiënt krijgt hiervoor adviezen ten aanzien van medicatie, wat te doen indien er geopereerd moet worden en er zorg voor te dragen niet te lang te vasten. Mocht er zich een aanval voordoen dan is het zaak deze zo snel mogelijk te onderkennen en in een vroeg stadium te behandelen om complicaties te voorkomen.

Er zijn patiënten die al eerder een aanval hebben gehad, en personen die bekend zijn met een pathogene gen mutatie in een van de acute porfyrie genen. Beide hebben een risico op een acute porfyrie aanval. De meeste patiënten met een pathogene gen mutatie krijgen nooit een aanval, mede door gebruik te maken voor de adviezen.

Contra-indicaties (medicatie)

- Controleer geneesmiddelen op <https://www.drugs-porphyrin.org/>
- Voor achtergrond informatie staat op <https://ipnet.org/>

Alle symptomen en kenmerken van een acute porfyrie aanval.

Vermeld staat het percentage patiënten dat deze klachten had in historisch cohorten:
Buikpijn (klassiek gelokaliseerd in de onderbuik, uitstralend naar rug en/of bovenbenen) 90%
Overgeven 60%
Obstipatie 60%
Spierzwakte 50%
Tachycardie 60%
Psychiatrische klachten* 50%
Pijn in de ledematen, nek of borst 50%
Hypertensie 45%
Convulsies** 15%
Gevoelsstoornissen 20%
Koorts 20%
Respiratoire paralyse 12%
Diarree 7%
Urineretentie of incontinentie 5%
Hoofdpijn met visus klachten <5%
*Psychiatrische klachten kunnen zijn: slapeloosheid, angst, rusteloosheid, prikkelbaarheid, hallucinaties, desoriëntatie, delier, apathie, depressie en veranderd bewustzijn.
**Convulsies kunnen het gevolg zijn van hyponatriëmie als onderdeel van het syndroom of SIADH en door cerebrale vasospasme als onderdeel van reversibel encefalopathie syndroom (PRES beeld op MRI) met coma.

ACUTE PORFYRIE EN ZWANGERSCHAP

U verzocht ons informatie te leveren over bovengenoemde patiënte in verband met acute porfyrie en haar huidige zwangerschap.

Bovengenoemde patiënte is bekend met een acute porfyrie (AHP, patiënt, dragerschap). AHP zijn autosomaal dominante aandoeningen, veroorzaakt door een enzymdefect in de heem biosynthese. Mensen die drager zijn, die nog nooit een aanval hebben gehad, kunnen een acute porfyrie aanval krijgen. Een aanval kan volgen op uitlokkende factoren zoals medicatie (voor veilige opties kunt u overleggen of controleren op www.drugs-porphyrria.org), vasten, alcohol, roken en hormonale veranderingen, en soms in de zwangerschap.

Aanvallen van acute porfyrie zijn heel variabel: er is altijd buikpijn of lage rugpijn, en daarbij kunnen andere symptomen optreden: angst, onrust, vreemd gedrag, obstipatie (of diarree), tachycardie, hypertensie, paresthesieën, paralyse, convulsies en uiteindelijk coma. Bij bloedonderzoek is er soms een hyponatriëmie, milde leverenzym verhoging en milde tot ernstige nierinsufficiëntie. Klassiek is een discrepantie tussen de bevindingen en de heftige pijn die de patiënt aangeeft.

- Belangrijk is om aanvallen te voorkomen, een aanval op tijd te herkennen en dan behandeling te starten. De behandeling bestaat uit hemine (Normosang), dit moet intraveneus gegeven worden in een groot perifere vat of centrale lijn. Deze behandeling

is veilig tijdens zwangerschap en borstvoeding. Daarnaast is *supportive care* nodig: vocht, koolhydraten en pijnmedicatie (zie haar noodprotocol). Wij adviseren om bloed en urine op te sturen naar het Erasmus MC (zie instructies in haar noodprotocol) om de aanval te bevestigen.

Gezien de ernst en potentiële complicaties van een aanval van acute intermitterende porfyrie dient patiënte bij **een aanval met spoed behandeld te worden volgens haar noodprotocol**, bijlage van deze brief. Gelukkig krijgen de meeste patiënten geen aanval tijdens een zwangerschap of daarna.

Bij klachten van en twijfel is het mogelijk contact op te nemen met de dienstdoende internist voor metabole ziekten van het Erasmus MC

- tijdens kantooruren via polikliniek tel 010-7040574
- buiten kantooruren inclusief weekend via centrale 010-7040704

Risicomomenten voor een aanval van acute porfyrie tijdens een zwangerschap zijn:

- Misselijkheid (hyperemesis gravidarum) waardoor de koolhydraat inname onvoldoende is. We raden daarom aan om misselijkheid maximaal te behandelen; veilige opties zijn ondansetron, primperan, pantoprazol, omeprazol etc.
- De bevalling en het kraambed is de periode waarin het vaakst een aanval is voorgekomen. Daarom adviseren we in deze periode voldoende inname van koolhydraten. Het liefst natuurlijk door extra inname oraal (boterham, pasta, rijst of limonade met suiker), mocht orale inname echter niet mogelijk zijn, dan raden we aan een glucose infuus te starten: 2 liter 10% glucose/ 24 uur. Volg hierbij natrium en glucosewaarden frequent op.
- Mocht patiënte in uw ziekenhuis gaan bevallen dan is het verstandig de apotheek te vragen om voorbereid te zijn op het verkrijgen van Hemine.
- Nuchter houden zoals rondom operaties; dit staat beschreven in haar noodplan; zie bijlage
- Veilige opties bij **ruggenprik of pijnbehandeling** zijn: Sufentanil, bupivacaïne en ropivacaïne
- Veilige medicatie voor **algehele anesthesie** staat genoemd in de bijlage: noodprotocol
- Nieuwe medicatie, deze dient altijd gecontroleerd te worden op veiligheid bij acute porfyrie op www.drugs-porphyrria.org.

Vaccinaties zijn geen uitlokkende factor voor porfyrie aanvallen (tenzij gepaard gaand met koorts en verminderde intake door malaise). De kinkhoest vaccinatie kan veilig gegeven worden. Rem eventuele koorts en malaise met paracetamol.

Hopende u zo voldoende geïnformeerd te hebben.

Noodplan en perioperatief beleid (Engelse versie)

Emergency plan Treatment of an acute porphyric attack

In patients treated with givosiran this has minor alterations compared to without givosiran

Symptoms due to high levels of ALA

Abdominal pain ([backpain](#)) 95 %/ Vomiting- Constipation ([diarrhea](#)) 72%/ Muscle weakness 68% / Tachycardia 62%/ Mental symptoms 48%/ Hypertension 45% / Convulsions 15% Paralysis 10%

What to do in severe attacks:

1. Give IV Haem (Heme Arginate or Normosang®) 250 mg per day for 3 successive days or shorter when the pain has returned to normal level. Give more days when the pain or neurological symptoms are non-responsive. Preparation: flush the venous entry with 0,9% NaCl. Preferably through a large peripheral vein, using an infusion line with a filter. Inject Heme Arginate into 100 ml 20% albumin. Protect the infusion, bag and lines, from light by wrapping the bottle and lines in aluminum foil. Administer i.v. in 30 min, after the Heme infusion, flush with 100 ml 0,9% NaCl.
2. Give analgesics until comfortable, let the patient decide. Increase usual dose and/or ask pain consultation team when insufficient. Treat the pain with morphine or analogue (it is severe neuropathic pain that is usually non-responsive to other pain medication; Morphine can be given safely for days, for longer use please contact Dr Langendonk); avoid pethidine and meperidine and oxycodon.
3. Start directly with carbohydrates; Carbohydrates can be administered orally, or parenteral infusion depending on the clinical status of the patient. In severe attack, start with 2 litres per 24 hours 10 % glucose (monitor sodium (natrium) every two hours during the first 6 hours or until normalization) infusion, and 2 litres 0.9 % NaCl per 24 hours, thus a total of 4 liters per day. In milder attacks: give 2x 200 ml Nutrical orally or by nasogastric tube. If hyperglycaemia develops administer insulin. Be aware of life threatening hyponatremia and monitor sodium very often, when haem is given, reduce glucose load to 1 liter 5% glucose.
4. Confirm the diagnosis of acute porphyric attack by a rapid quantitative measurement of aminolevulinic acid ([ALA](#)) and porphobilinogen ([PBG](#)) in the urine and plasma. Repeat after 3-5 days.
5. Discontinue or treat any identifiable cause of the attack: generally known provoking factors include CYP450 inducing drugs, infections, fasting, alcohol, excessive exercise, extreme cold and stress.
6. Suppress fever with Paracetamol.
7. Treat tachycardia and hypertension if present: Beta-blocker/ preferably propranolol (is useful due to its short half-life) dose: start with 3 x 40 mg per day orally, adjust dose depending on the effect on pulse rate and blood pressure. This can be given safely for several days (for longer use please consult Dr. J. Langendonk)
8. Treat hyponatremia, often SIADH but perform normal diagnostic tests, monitor hourly after presentation.

9. For nausea and vomiting Metoclopramide/ ondansetron can be given safely for several days (for longer use please consult Dr. J. Langendonk)
10. Consider admission to intensive care in case of neurological impairment such as paralysis, vomiting, visual disturbances, severe hypertension, pregnancy and mental confusion.
11. Monitor the patient
12. Contact metabolic consultant, internist on call via Erasmus MC.
13. Safe medication can be found at: www.drugs-porphyria.org

Dossier tekst voor patiënten die behandeld worden met givosiran

Pas op met nieuwe medicatie, controleer en/of overleg met de hoofdbehandelaar op veiligheid, met name drug-drug interactie is relevant, givosiran verlaagd de CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 en CYP2C19 activiteit. Check ook nog steeds een nieuw medicijn op 'porphyrinogeniciteit' op www.drugs-porphyrinogenicity.org.

In details: behandeling met givosiran kan resulteren in een ongeveer 3-voudige toename van de blootstelling aan cafeïne (een gevoelig substraat voor CYP1A2) en een ongeveer 2-voudige toename van de blootstelling aan dextromethorfan (een gevoelig substraat voor CYP2D6). De blootstelling aan midazolam (een gevoelig substraat voor CYP3A4) en omeprazol (een gevoelig substraat voor CYP2C19) nam minder dan 2-voudig toe. Er was geen effect van givosiran behandeling op losartan (een gevoelig substraat voor CYP2C9). Maar oxycodon blijft in de inactieve vorm tijdens behandeling met givosiran en dient daarom te worden vermeden, alternatieve opties zijn morfine en hydromorfon. Ook coumarines zoals acenocoumarol worden trager afgebroken met doorgesloten antistolling.

Meer informatie is te vinden op : <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

Bijwerkingen worden tijdens elk bezoek gecontroleerd: nierfunctiestoornissen, verhoogde leverenzymen en hyperhomocysteinemie leidend tot ernstig verhoogd risico op trombose. Hyperhomocysteinemie kan succesvol worden behandeld met pyridoxine (vitamine B6).

Start Givosiran
Brief voor de huisarts

Geachte collega,

Uw bovengenoemde patiënt is gestart met givosiran behandeling, dit is een nieuw geneesmiddel voor acute porfyrie. Met de behandeling met givosiran kunnen we de kans op nieuwe aanvallen sterk verlagen, vrijwel naar nul, givosiran komt voornamelijk terecht in levercellen alwaar de heem synthese sterk wordt geremd.

Het gaat om een behandeloptie die we kunnen voorschrijven sinds 2020, de behandeling wordt gegeven in de vorm van maandelijkse injecties. De belangrijkste bijwerkingen zijn stijging van homocysteïne, vermoeidheid, soms leverenzym stijging en nierfunctie achteruitgang.

Tijdens de maandelijkse controles in het Erasmus MC worden de bijwerkingen met bloedonderzoek in de gaten gehouden.

Een stijging van homocysteïne veroorzaakt een verhoogd risico op trombose; door behandeling met vitamine B6 (pyridoxine 1dd 20-40 mg) verlaagd homocysteïne weer en het risico op trombose kan normaliseren. Na gemiddeld een jaar behandeling kan er in overleg tussen patiënt en zijn hoofdbehandelaar worden besloten om sommige behandelingen thuis te geven, de uitvoer is dan door een thuiszorgorganisatie, actueel Eurocept, de verantwoordelijkheid blijft bij de hoofdbehandelaar in het Erasmus MC.

Deze behandeling valt onder verzekerde zorg vanuit het basispakket. De behandeling is voorbehouden aan een porfyrie expertise centrum, en op dit moment is dat in het Erasmus MC.

Contact en noodgeval

Bij een noodgeval bel 112.

Voor vragen kunt u contact opnemen met de hoofdbehandelaar, op werkdagen via de polikliniek 010-7040574.

Buiten werktijden is de dienstdoende metabole internist 24/7 bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC: telefoonnummer: 010-7040704.

Achtergrond

De acute Porfyrieën worden veroorzaakt door een enzymdefect in de heemsynthese en gekenmerkt door acute aanvallen. Een dergelijke aanval gaat klassiek gepaard met hevige buikpijn, soms met pijn in de rug en bovenbenen en een verhoogde sympathische activiteit welke zich kan uiten met: onrust, angst, slapeloosheid, hypertensie, tachycardie, hyponatriëmie, misselijkheid, braken, obstipatie en, indien langer bestaand, een perifere polyneuropathie. De kans op een aanval is al sterk verlaagd na de eerst toediening van givosiran.

Een aanval kan nog steeds worden uitgelokt door inductie van de heemsynthese; zoals door onveilige medicatie, langdurig vasten, alcohol, infecties. Het voorkomen van een aanval is de hoeksteen van onze zorg, ook tijdens givosiran behandeling. Uw patiënt heeft daarvoor adviezen gekregen, zie ook het noodplan. Mocht er zich een aanval voordoen, dan is het

zaak deze zo snel mogelijk te onderkennen en in een vroeg stadium te behandelen om complicaties te voorkomen.

Givosiran tijdens zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet worden behandeld met givosiran. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens de behandeling met givosiran. Deze behandeling zou gevolgen kunnen hebben voor een ongeboren kind. Het is niet bekend welke gevolgen, het is namelijk nog nooit toegediend bij zwangere vrouwen. Om zwangerschap te voorkomen, moet geschikte anticonceptiemiddelen worden gebruikt.

Mocht u naar aanleiding van deze brief nog vragen hebben of willen overleggen, neem dan contact op met ondergetekende.

Het noodplan voor aanvallen is op enkele onderwerpen aangepast. Het noodplan is in het Nederlands maar kan ook in Engels worden gedeeld zodat het ook in het buitenland kan worden gebruikt.

Bijsluiten een nieuw noodplan

Ondertekening

Familiebrief Acute Porfyrie (Nederlandse versie)

Nederlandse versie

==> let op, maak de brief anoniem met vermelding Code: pseudogeanonimiseerd nummer familie mutatie)

Geachte heer/ mevrouw,

Mogelijk heeft u van familieleden al gehoord van het erfelijkheidsonderzoek dat binnen uw familie heeft plaatsgevonden. Als u daarvan nog niet op de hoogte was, kan deze brief u wellicht overvallen. De informatie in deze brief kan echter van belang zijn voor u en/of uw kinderen.

De reden dat u deze brief (via een familielid) ontvangt, is dat in uw familie de erfelijke ziekte *acute porfyrie* is vastgesteld.

Wij adviseren u om op deze aandoening te laten onderzoeken. Het doel is mensen gezond te houden middels voorkomen van problemen.

De meeste personen met een erfelijk aanleg voor acute porfyrie hebben hiervan geen klachten, maar onder bijzondere omstandigheden - zoals een operatie of een infectie of een periode van vasten - kan het belangrijk zijn maatregelen te nemen om acute porfyrie klachten te voorkomen.

Er zijn een aantal redenen te noemen waarom wij familieleden van een persoon met acute porfyrie aanraden om zich hierop te laten onderzoeken:

- het is een erfelijke aandoening, waarbij ouders, broers, zussen en kinderen van een patiënt de aanleg ook kunnen hebben; gemiddeld is dat bij de helft (50%)
- problemen (porfyrie aanvallen) zijn bijna altijd te voorkomen, maar dan moet je wel weten of je de aanleg hebt
- acute porfyrie is goed behandelbaar, maar dan moet je wel weten dat je het hebt
- het is een heel zeldzame aandoening, waarbij artsen in geval van klachten er niet altijd aan denken
- indien de verandering in het DNA bekend is in de familie dan kan het bij familieleden worden onderzocht met een buisje bloed

Om deze redenen adviseren wij alle eerstegraads familieleden om zich te laten onderzoeken op de verandering of fout in het DNA. DNA is het erfelijk materiaal dat in alle lichaamscellen zit. Eerstegraads familieleden zijn kinderen, ouders, broers en zussen van een persoon.

Als een eerstegraads familieleden drager blijkt te zijn, kunnen vervolgens diens eerstegraads verwanten ook weer onderzocht worden.

Heeft u de DNA-fout niet dan is verder onderzoek niet meer nodig en heeft u de erfelijke aanleg voor acute porfyrie niet en kunt u deze dus ook niet doorgegeven hebben of door gaan geven aan uw kinderen.

We raden u aan om de informatie over acute porfyrie te lezen op onze website: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/aandoeningen/acute-porfyrie> (in de Nederlandse taal) of op www.ipnet.org (in de Engelse taal).

Wat te doen als u zich wilt laten onderzoeken?

U dient een kopie van deze brief af te geven aan uw huisarts of specialist, zij kunnen u verwijzen naar de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC in Rotterdam.

https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/patient/polikliniek/aanmelden/

Het betreft hier geen wetenschappelijk onderzoek en dit uitzoeken valt onder patiëntenzorg. Uw (Nederlandse) ziektekostenverzekeraar vergoedt dit onderzoek. Controleer eventueel uw polisvoorwaarden; er zijn zogenaamde budgetpolissen en daarin gelden andere voorwaarden. Houdt wel rekening met de kosten van uw jaarlijks eigen risico.

Meer informatie is te vinden:

- op onze website: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/aandoeningen/acute-porfyrie>
- op de website van het Internationale porfyrie netwerk: www.ipnet.org
- Veilige medicatie is te vinden op: www.drugs-porphyrria.org
- De patiëntenvereniging is te vinden op: www.PVAP.nl

Ondertekening

Familiebrief Acute Porfyrie (Engelse versie)

Engelse versie

==> let op, maak de brief anoniem met vermelding Code: geanonimiseerd nummer familie mutatie)

Dear madam/sir,

Enclosed a letter for your relatives.

Both the patient and the GP receive a copy of the letter.

Contact details Outpatient clinic for metabolic diseases:

Email: poli.metaboleziekten@erasmusmc.nl.

For general practitioners: directly via the central Erasmus MC: metabolic internist on duty:
0107040704

Ondertekening.....

Nieuwe pagina:

Subject: family letter acute porphyria

Dear Sir/Madam,

You may have already heard from relatives about the genetic research that has taken place within your family. If you were not already aware of this, this letter may take you by surprise. However, the information in this letter may be important to you and/or your children.

The reason you are receiving this letter (via a family member) is that the hereditary disease acute porphyria has been diagnosed in your family.

We advise you to have this condition examined. The goal is to keep people healthy by preventing problems.

Most people with a hereditary predisposition to acute porphyria have no complaints, but under special circumstances - such as surgery or infection or a period of fasting - it may be important to take measures to prevent acute porphyria symptoms.

There are a number of reasons why we recommend that family members of a person with acute porphyria be examined:

- it is a hereditary condition, in which a patient's parents, brothers, sisters and children may also have the predisposition; on average this is half (50%)
- Problems (porphyric attacks) can almost always be prevented, but you need to know whether you have the predisposition
- acute porphyria is easily treatable, but you must know that you have it
- it is a very rare condition, which doctors do not always think about when complaints arise
- If the change in DNA is known in the family, it can be examined in family members with a blood sample

For these reasons, we advise all first-degree relatives to have themselves tested for the change or error in the DNA. DNA is the hereditary material found in all body cells. First-degree relatives are children, parents, brothers and sisters of a person.

If a first-degree relative turns out to be a carrier, their first-degree relatives can also be examined. If you do not have the DNA error, further testing is no longer necessary and you do not have the hereditary predisposition to acute porphyria and you therefore cannot have passed it on or will pass it on to your children.

We recommend that you read the information about acute porphyria on the IPNET website: www.ipnet.org

What to do if you want to be examined?

You should give a copy of this letter to your GP or specialist, who can refer you to an expert in acute porphyria; centers can be found on www.ipnet.org.

In our center we recommend Dr. S. Demirdas, clinical geneticist at the Clinical Genetics department of Erasmus MC in Rotterdam.

In Londen Engeland, we recommend Dr. P. Stein, and Dr Rees in Kings Colleges.

This is not scientific research and this investigation falls under patient care.

Health insurer will reimburse this examination. If necessary, check your policy conditions; There are so-called budget policies and different conditions apply. Please take the costs of your annual deductible into account.

Ondertekening

Zorgpad Acute Porfyrie – Versie voor Patiënten en derden

Wat is acute porfyrie?

Acute porfyrie is een **erfelijke ziekte** waarbij je lichaam moeite heeft met het maken van *heem*. Heem is een belangrijke stof voor je bloed en lever.

Door een fout in het DNA kunnen bepaalde stoffen zich ophopen. Dat kan leiden tot **aanvallen** met ernstige buikpijn en andere klachten.

Niet iedereen met de erfelijke aanleg krijgt klachten. Slechts een klein deel krijgt ooit een aanval.

Welke vormen zijn er?

Er zijn vier vormen van acute porfyrie:

- **AIP** – Acute Intermittierende Porfyrie
- **PV** – Porphyria Variegata
- **HCP** – Erfelijke Coproporfyrie
- **ALAD-deficiëntie** – zeer zeldzaam

Bij PV en HCP kunnen ook **huidklachten** ontstaan door zonlicht. Het gaat om blaren en een kwetsbare huid met vaak ook pigmentvlekken.

Hoe herken je een aanval?

Een aanval begint vaak met **hevige buikpijn**, meestal laag in de buik. De pijn kan uitstralen naar je rug of benen. Andere klachten kunnen zijn:

- misselijkheid of braken
- obstipatie (soms diarree)
- hartkloppingen of hoge bloeddruk
- spierzwakte
- angst, onrust en/of verwardheid
- tintelingen of krachtsverlies
- donkere/ rode urine
- in ernstige gevallen: toevallen/ epilepsie (insult) of bewustzijnsverlies

Bij PV en HCP kunnen ook **blaren en kwetsbare huid** ontstaan op plekken die veel zon zien.

Hoe wordt de diagnose gesteld?

De arts kan een aanval van acute porfyrie vaststellen door:

- **urineonderzoek** (meting van ALA en PBG)
- **bloedonderzoek**
- **DNA-onderzoek** als er porfyrie in de familie voorkomt

Tijdens het eerste bezoek bespreekt de arts je klachten, medicatie en familiegeschiedenis. Je krijgt ook een lichamelijk onderzoek.

Controles (follow-up)

Hoe vaak je op controle komt, hangt af van je klachten:

- **Zonder klachten:** 1 keer per 1–3 jaar
- **Met klachten:** vaker; tenminste jaarlijks
- **Bij sommige mensen vanaf 50 jaar:** extra controle van de lever (2x per jaar een echo), omdat er een verhoogde kans is op leverkanker

Controles kunnen plaatsvinden in het Erasmus MC, of Isala Zwolle of een ander ziekenhuis waarmee een samenwerking tot stand komt.

Behandeling

1. Voorkomen van aanvallen

Dit is het belangrijkste onderdeel van de behandeling. Je krijgt uitleg over:

- veilige en onveilige medicijnen (zie www.drugs-porphyrria.org)
- het vermijden van uitlokkende factoren zoals alcohol, vasten, stress, roken en sommige hormonen
- het belang van elke dag voldoende koolhydraten eten
- risico's op lange termijn, zoals hoge bloeddruk of nierproblemen of leverkanker

Je krijgt ook een **noodplan** voor jezelf en je huisarts. Let op, laat ook andere allergieën hierin opnemen.

2. Behandeling van een aanval; details staan beschreven in het noodplan

Bij een aanval is snelle behandeling belangrijk:

- rust, pijnstilling en voldoende koolhydraten
- soms opname in het ziekenhuis
- bij ernstige klachten: **hemine** (Normosang® via de bloedbaan, toediening in de bloedbaan door een infuus)
- tijdens de aanval worden je bloed en urine vrijwel dagelijks gecontroleerd

3. Behandeling bij terugkerende aanvallen

Als je regelmatig aanvallen hebt, kun je in aanmerking komen voor:

- **Givosiran** – een behandeling die aanvallen kan voorkomen
 - dit wordt maandelijks gegeven met een injectie in het onderhuidse vetweefsel van de buik.
 - alleen in het Erasmus MC
 - niet toegestaan tijdens zwangerschap of borstvoeding
-

Familieonderzoek

Omdat acute porfyrie erfelijk is, wordt familieleden geadviseerd zich te laten testen: kinderen kunnen vanaf elke leeftijd meekomen naar de afspraak om al vast wat voorlichting te krijgen.

- meisjes vanaf ongeveer 13 jaar
- jongens vanaf ongeveer 16 jaar

Familieleden met klachten worden sneller gezien, omdat een aanval soms snel kan verergeren.

Samenwerking van zorgverleners

Je hoofdbehandelaar is een internist **gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten**.

Er is wekelijks overleg (MDO) tussen je hoofdbehandelaar en verschillende specialisten om jouw zorg goed af te stemmen.

Bij huidklachten, leverproblemen, pijn of zwangerschap kunnen andere specialisten worden betrokken.

Samenwerking in Nederland en Europa

Het Erasmus MC is op dit moment het enige **landelijke expertisecentrum** voor acute porfyrie.

Het werkt samen met:

- Dr Mijnhout, internist in de Isala Klinieken in Zwolle
 - Andere ziekenhuizen in Nederland
 - Het porfyrienetwerk in Europa en daarbuiten (IPNET)
 - Internationale laboratoria voor specialistische testen
-

Overgang van kinder- naar volwassenenzorg

De meeste mensen krijgen pas klachten op volwassen leeftijd.

Als je al jong bekend bent met porfyrie, is er een **transitieprogramma**:

- je leert zelf je zorg te regelen
 - er is een gezamenlijk gesprek met kinderarts en volwassenenspecialist
-

Bereikbaarheid

- **Spoed:** via de dienstdoende internist metabole ziekten; 24/7 via centrale Erasmus MC; 0107040704
 - **Niet-spoed:** polikliniek metabole ziekten tijdens kantooruren; 0107040574
-

Meer informatie

- www.drugs-porphyrina.org – veilige medicatie
 - www.pvap.nl – patiëntenvereniging
 - www.ipnet.org – internationale organisatie met informatie in meerdere talen
-



Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam
Zorgpad
Erythropoïetische protoporfyrie (EPP)

Onderdeel van Orphacode: Porfyrie, **738**

Versie	2
Datum	18-06-2021
Auteurs	Drs. Y. F. Roodenburg, klinisch technoloog ¹ Mw. M. M. Bekker, verpleegkundige ¹ Mw A van den Berg, Verpleegkundig specialist Drs. I. Suijker, arts-onderzoeker ¹ Drs I de Rover, arts-onderzoeker Drs N Veldhoen, arts-onderzoeker Dr. J.G. Langendonk, internist, coördinator EC ¹ Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, internist-endocrinoloog ¹ Dr. N.C. Peltenburg, internist-infectioloog ¹ Dr M. Wijnen, internist-endocrinoloog ¹ Dr. H.H. Huidekoper, kinderarts metabole ziekten ²
Datum revisie	29-04-2026

1. Afdeling Interne Geneeskunde, sector farmacologie vasculaire en metabole ziekten, Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
2. Afdeling Kindergeneeskunde, Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Inhoudsopgave

1. Inleiding en achtergrond	3
2. Visuele weergave van het zorgpad	5
3. Eerste symptomen en verwijzing	6
4. Diagnose en poliklinische controles	6
5. Behandeling.....	7
6. Follow-up.....	10
7. Behandelteam en samenwerking in multidisciplinair team	11
8. Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa	14
9. Transitiezorg.....	15
10. Bereikbaarheid	15
11. Relevante richtlijnen en protocollen.....	15
12. Literatuur.....	15
Zorgpad versie voor patiënten en derden	18
Eerste klachten en verwijzing.....	18
Hoe wordt EPP vastgesteld?	19
Behandeling.....	19
Bijlagen	22
1. Richtlijn operaties bij patiënten met EPP (erythropoïetische protoporfyrie).....	22
2. Familiebrief voor patiënten met erythropoïetische protoporfyrie.....	25
3. Uitleg EPP – voor derden en zorgprofessionals v.2025	28
4. Verklaring voor apotheek; vergoeding hepatitis A/B vaccinatie	31
5. Acute cholestatische hepatitis bij EPP KMS - versie 14-11-25	33
6 Standaardtekst t.b.v. poliklinische brief en EPD	40

1. Inleiding en achtergrond

EPP is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een pijnlijke fototoxische reactie van de huid optreedt bij blootstelling aan licht. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. Deze reactie op licht treedt vaak voor het eerst op in de vroege jeugd. Het is de meest voorkomende vorm van porfyrie bij kinderen. De aan licht blootgestelde huid, meestal van het gezicht en de rug van de handen, reageert met tintelingen, branderigheid en/of jeuk die snel kan toenemen tot ernstige pijn, erytheem en zwelling. De symptomen zijn afhankelijk van de intensiteit van het licht en de duur van blootstelling. De ernst van de aandoening is variabel maar de meeste patiënten tolereren minder dan 30 minuten direct zonlicht voor de eerste klachten ontstaan (Wensink et al., 2022). Fototoxische reacties ontstaan vooral in de buitenlucht, maar blauw licht komt ook door glas heen. Dit betekent dat men in gebouwen en in vervoersmiddelen evenveel pijnklachten kan krijgen als buiten. Op zonnige dagen is het blauwe licht veel intenser dan op bewolkte dagen, waardoor klachten op die momenten sneller ontstaan en tot heviger symptomen leiden. De pijn kan ondraaglijk zijn en reageert niet op pijnstillers, waaronder opioïden, en kan dagen aanhouden. Om klachten te voorkomen is het nodig om blootstelling aan zonlicht zoveel mogelijk te beperken wat het dagelijks leven flink verstoort. Vanwege de ernstige fototoxische reacties ontwikkelen patiënten een geconditioneerd gedrag om zonlicht te vermijden.

Etiologie

EPP is een aangeboren afwijking in de heemsynthese die wordt veroorzaakt doordat het enzym ferrochelatase (FECH) niet goed functioneert. FECH zorgt voor de binding van ijzermoleculen aan protoporfyriene IX. Deze binding is de laatste stap in de heemsynthese voordat er daadwerkelijk heem wordt gemaakt. Heem is onder andere nodig voor de aanmaak van de rode stof in hemoglobine, en hemoglobine is verantwoordelijk voor zuurstoftransport. Doordat ijzer niet of minder goed kan binden aan protoporfyriene IX blijven losse moleculen met protoporfyriene IX bestaan die vervolgens stapelen. Dit stapelen gebeurt in organen (de huid en de lever) en in het bloed (erythrocyten en plasma). Protoporfyriene IX kan, net als chlorofyl in bladeren, reageren op zichtbaar (blauw) licht door het afgeven van energie. Dit geeft onmiddellijk een fototoxische reactie die een zeer pijnlijke, brandende sensatie veroorzaakt die dagen kan aanhouden.

Overerving

EPP kan op verschillende manieren worden overgeërfd (Minder et al., 2025). In veruit de meeste gevallen is het een autosomaal recessieve overerving van een mutatie van het *FECH*-gen (18q21.2-q21.3) in combinatie met een hypomorf polymorfisme *FECH* c.315-48T>C, patiënten zijn compound heterozygoot. Het polymorfisme zorgt voor een '*partial loss of function*' van 20-45% van het *FECH*-enzym. Het polymorfisme komt in 10% van de Kaukasische bevolking voor. Het percentage verschilt per land; in Japan is 47% van de bevolking drager en in West-Afrika maar 1%. Personen die van beide ouders het polymorfisme erven, krijgen geen EPP.

In 3-4% van de gevallen erven EPP-patiënten twee maal een pathogene variant in het *FECH*-gen, dit leidt tot compound heterozygote of homozygote EPP, deze patiënten hebben een veel ernstiger fenotype.

Tenslotte is er nog andere zeldzame vormen van EPP die wordt veroorzaakt door een mutatie in het erythroïde-specifieke aminolevulinezuursynthase 2 (*ALAS2*-)gen. Dit is een '*gain of function*' mutatie die leidt tot een upregulatie van *ALAS2*. *ALAS2* is het eerste enzym van de heemsynthese. *Upregulatie* hiervan stimuleert de heemsynthese, wat leidt tot overproductie van PPIX. Dit is een X-gebonden dominante overerving met bijna 100% penetrantie. En er zijn ook mutatie mogelijk in het *CLPX* gen, dit resulteert in hetzelfde fenotype als *ALAS2* maar de overerving is weer autosomaal recessief.

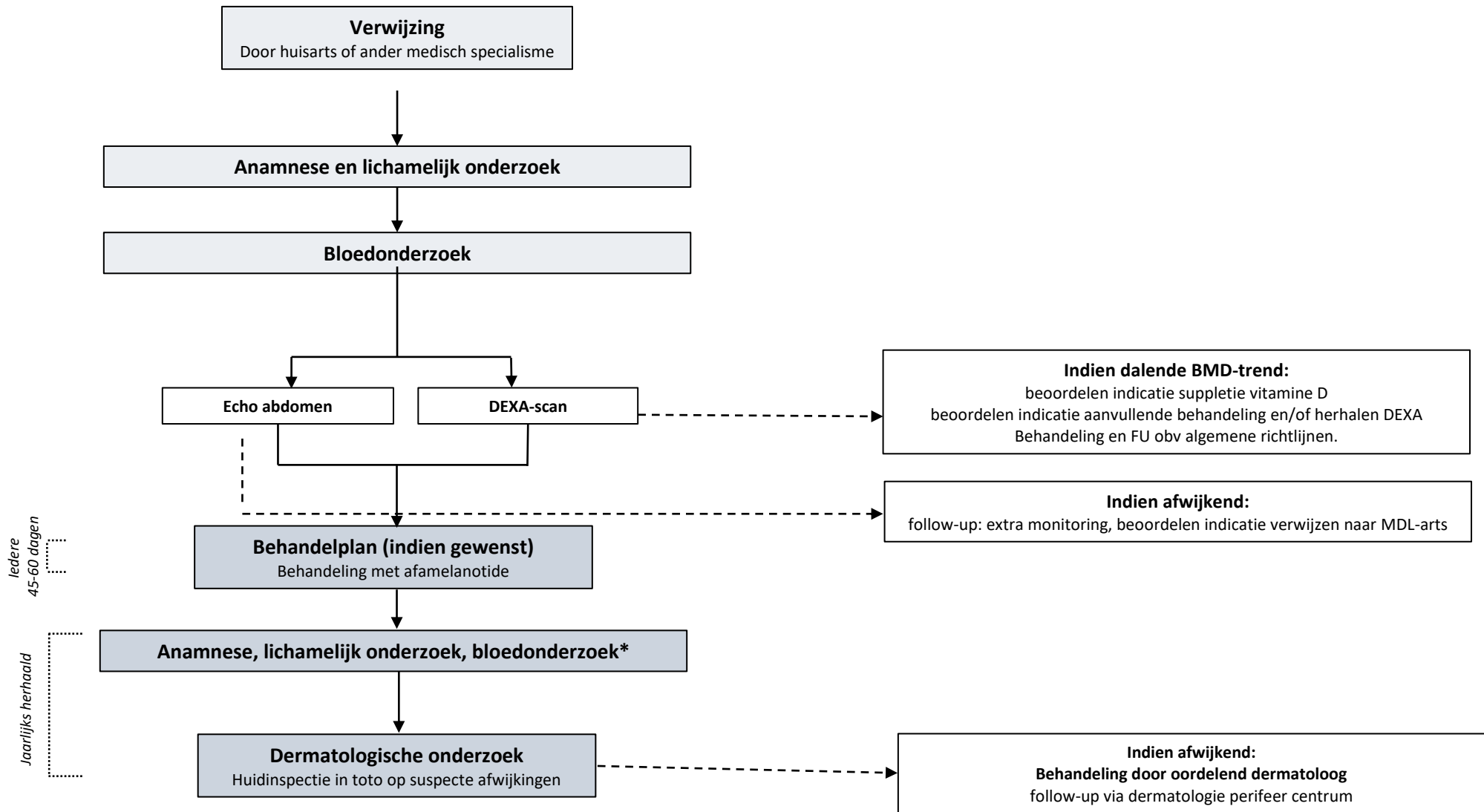
Epidemiologie

EPP komt vaker voor in Noord-Europa en Japan, en de nog zeldzamere en X-gebonden dominante vorm van EPP (*ALAS2*) komt even vaak voor bij mannen als bij vrouwen (het leidt niet tot een deficiëntie maar tot *een gain of function*). In Nederland komt EPP voor bij ongeveer 1 op de 75.000 mensen en even vaak bij mannen als bij vrouwen.

Prognose

EPP kent veel verschijningsvormen, van een milde tot extreme overgevoeligheid voor licht. Daarnaast is er een verhoogde kans op het ontwikkelen van een leverziekte waarbij de lever matig tot ernstig beschadigd kan raken. Bij toename van de gevoeligheid voor licht of verandering in bloed of urine kan aanvullend onderzoek gerechtvaardigd zijn. EPP-patiënten hebben waarschijnlijk een normale levensverwachting indien er geen leverziekte ontstaat (*lifetime risk* < 2%), de absolute levensverwachting is nooit onderzocht. Indien patiënten met EPP een levertransplantatie ondergaan is de levensverwachting gelijk aan de levensverwachting van patiënten die een levertransplantatie ondergaan voor een andere indicatie (Dowman et al., 2011, Park et al., 2012).

2. Visuele weergave van het zorgpad



3. Eerste symptomen en verwijzing

De pijnklachten behorend bij EPP presenteren zich na blootstelling aan (zon)licht. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. Indien door de behandelaar gedacht wordt aan EPP, kan eerst diagnostiek worden gedaan, wij kunnen dit begeleiden en dan verwijzen als de diagnose bevestigd is, of de persoon kan direct worden doorverwezen naar het Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam.

Afhankelijk van de mate van lichtblootstelling en de sterkte van het licht is de presentatie als volgt:

- fotosensitiviteit met (mogelijk extreme) pijnklachten tot gevolg;
- verder meestal geen abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek;
- ten tijde van een fototoxische reactie: roodheid, zwelling, huidnecrose, korsten, sporadisch blaren;
- bij volwassen patiënten: zichtbare lichenificatie en verdikking van huid indien het licht niet is vermeden;
- in sommige gevallen: leverproblematiek (Wensink et al., 2022).

Deze klachten worden vaak verkeerd geïnterpreteerd als allergie, voor zon of gras; ook de klachten worden vaak onderschat, omdat patiënten in een periode van ernstige klachten binnen willen blijven in een koele donkere ruimte. Dankzij internet vinden de meeste patiënten en ouders sneller de verdenking op EPP dan huisartsen of dermatologen. Als personen tegen een muur aanlopen van onbegrip en geen medewerking dan kunnen we ze ook zien zonder verwijzing. Die regelen we dan na het stellen van de diagnose.

4. Diagnose en poliklinische controles

Vaststellen diagnose van EPP

Bloedonderzoek

- Protoporfyrine IX in bloed (De diagnose is gesteld met bovenstaande klachten en verhoogde PPIX)
- Zink gebonden protoporfyryne IX en vrij protoporfyryne IX
- DNA-diagnostiek in bloed, in *FECH*-; *ALAS2* en *CLPX*-genen; *sequencing* en WGS (ofwel Whole Genome Sequencing)
- Indien er geen DNA gen variant wordt aangetoond, kan het meten van de enzymactiviteit worden overwogen

Aanvullend onderzoek

- Bloedonderzoek: routine leverenzymen, nierfunctie, biochemie, algemeen bloedbeeld, ijzerstatus en vitamine D
- Echo abdomen: eenmalig na eerste consult inclusief fibroscan, en daarna elke 3-5 jaar en vaker op indicatie
- DEXA-scan: BMD meting; eenmalig na eerste consult en daarna op indicatie
- Consult oogarts: myopie ernst en netvlies onderzoek; eenmalig en daarna op indicatie
- Dermatologisch onderzoek: eenmalig en daarna op indicatie, jaarlijks bij afamelanotide behandeling

Vaststellen uitgangssituatie bij diagnose

- Voor het eerste consult krijgt de persoon (op papier en deels digitaal) een vragenlijst; deze bevat algemene routine vragen naar voorgeschiedenis, medicijnen en familie, maar daarna ook specifiek naar EPP gerelateerde aspecten;
- Nagaan huidige kwaliteit van leven en eventueel sociaal isolement

Familie counseling:

- De internist metabole ziekte geeft uitleg en op indicatie verwijzing naar de betrokken klinische geneticus.

Details

- De eerste familieleden zijn broers en zussen (sibs) en patiënten of familieleden met kinderwens
- Middels familiebrief de familieleden informeren; specifiek omdat het polymorfisme bij 10% van de Nederlandse bevolking aanwezig is, is de herhaalkans in een familie veel groter dan bij andere autosomaal recessieve aandoeningen.

Prenatale diagnostiek

Deze zorgvraag vereist expertise van een klinisch geneticus met kennis van EPP.

- Er is prenatale diagnostiek mogelijk; maar alleen op uitdrukkelijk wens van de ouders na counseling met een klinisch geneticus. Deze kan uitleg geven over de procedure en de potentiële risico's ervan. Het is belangrijk dat dit mogelijk is maar we zijn als centrum terughoudend. Het is een zeer gevoelig onderwerp voor ouders en patiënten, waarbij wij als centrum per patiënt en ouderpaar meebewegen en ons ook realiseren dat het een aandoening is met een normale geschatte levensverwachting; ook zijn we ons sterk bewust van de grote psychosociale consequenties van het hebben van EPP voor het individu (bijlage 4 is geschreven om voorlichting te geven aan derden);
- Indien er een wens is van de ouders na counseling dan is vruchtwater- en villuspunctie mogelijk.

5. Behandeling

Bescherming tegen lichtblootstelling

Het is van belang voor patiënten met EPP om de huid zoveel als mogelijk te beschermen tegen (zon)lichtblootstelling. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. De bescherming kan aan de hand van de volgende maatregelen:

- Vermijden van zonlicht;
- Bedekken van de huid met beschermende kleding (zoals handschoenen en hoeden).
- Zonnebrandcrème kan gebruikt worden, maar beschermt voornamelijk tegen UV-straling en niet tegen het blauwe gedeelte van het lichtspectrum, waar de klachten door veroorzaakt worden.

Medicatie

Anno 2026 is er medicamenteuze behandeling mogelijk, deze behandeling is sinds 2016 in Nederland opgenomen in het basispakket. Er zijn nog steeds veel (EU) landen waar patiënten met EPP niet hiermee kunnen worden behandeld, ondanks verwoede pogingen van experts en nationale en internationale patiënten verenigingen. Er komen over een aantal jaar nieuwe behandelingen bij, deze zijn nu in fase II en III; dersimelagon (Balwani et al., 2025), bitopertine (Yeung et al., 2026) en Port-77 (Shah et al., 2025). Ons expertise centrum doet mee aan industrie gesponsorde trials, indien de patiëntenvereniging of individuele patiënten de mogelijkheid willen hebben om mee te doen.

Suppletie

EPP-patiënten hebben minder blootstelling aan (zon)licht, dat kan resulteren in een vitamine D-te kort. Bij alle EPP-patiënten wordt daarom vitamine D-suppletie geadviseerd. Door deze suppletie wordt gestreefd naar het voorkomen en behandelen van vitamine D-deficiëntie-geassocieerde verminderde botsterkte, zich uitend in osteopenie of osteoporose bij een DXA scan (Kluijver et al., 2024). De standaarddosering vitamine D is 800IE per dag, of 50000IE per maandelijkse capsule (Kluijver et al., 2024).

Afamelanotide

Patiënten vanaf 18 jaar oud hebben de mogelijkheid tot een behandeling met afamelanotide (Wensink et al, 2020). De behandeling geneest de aandoening niet maar beschermt de patiënt bij blootstelling aan zonlicht. Tijdens de behandeling verminderen pijnklachten na blootstelling en kunnen ze langer licht verdragen voordat de klachten ontstaan. De behandelingen vinden plaats op het dagbehandelcentrum van het Erasmus MC en worden ingepland in overleg met de patiënt tot een maximum van 6 implantaten per jaar (opgenomen in het basispakket van zorgverzekeringen) met een minimale tussenliggende periode van 60 dagen tussen behandelingen (volgens de officiële productinformatie CBG/EMA).

Uitzonderingen

- Behandeling kan met een interval van 45-59 dagen worden aangeboden aan patiënten met onvoldoende effect bij 60 dagen. Bij een 45-dagen interval is extra monitoring vereist: labonderzoek bij elke behandeling en voortdurende controle op bijwerkingen.
- Kinderen vanaf 16 jaar kunnen worden behandeld, we doen deze alleen na verwijzing van de behandelend metabole kinderarts in ons team, en kan pas als de zorgverzekering instemt met het betalen van de kosten. Dit werd aanvankelijk afgewezen maar de laatste jaren zijn de verzekeraars coulanter
- Voor kinderen jonger dan 16 jaar is er nog geen besluit genomen
- Er zijn nu meerdere trials met nieuwe middelen waarbij de inclusie vanaf 12 jaar mogelijk is; deze middelen kunnen we na opname in het basispakket hen gaan aanbieden.
- Patiënten ouder dan 70 jaar of met lever of nierziekten worden frequenter gecontroleerd, de hoofdbehandelaar beslist samen met de persoon over de details.
- Patiënten met een korte levensverwachting kunnen, in overleg met hun hoofdbehandelaar, in aanmerking komen voor minder frequente tot geen controles

maar wel continueren van de behandeling. De behandeling levert zoveel meer kwaliteit van leven dat we die dan zeker niet stoppen

Tijdens de behandeling met afamelanotide wordt jaarlijks bloedonderzoek gedaan, een jaarconsult met een internist, en op indicatie vaker bloedonderzoek, een jaarlijks lichamelijk onderzoek, echo abdomen met fibroscan en DXA. Voorheen was dit veel intensiever en strikter conform een PASS protocol als voorwaarde van de EMA, echter inmiddels geven we deze behandeling 10 jaar en is er na evaluatie ruimte om deze last voor patiënten en zorg te verlagen, we werken aan een wetenschappelijk artikel om dit te onderbouwen. In het bloedonderzoek worden ook de protoporfyrie (PPIX)-waarden bepaald. Bij een opvallende stijging van de protoporfyrie-waarden wordt de patiënt besproken op het multidisciplinair porfyrie-overleg, om te besluiten over de vervolgstappen. Meestal wordt het aangezien en vervolgd, tijdens het jaarconsult wordt het verder besproken met de patiënt.

Thuisbehandeling met afamelanotide

Na een jaar ongecompliceerde afamelanotide-behandeling kunnen patiënten de helft van de behandelingen thuis krijgen. Dit biedt meer comfort en minder reistijd voor patiënten, en het verlaagt de zorgdruk in het Erasmus MC. De behandelingen starten elk jaar op de dagbehandeling van het Erasmus MC en afwisselend ook thuis, de monitoring en verantwoordelijkheid blijft bij het behandelteam van het expertisecentrum (EC). Patiënten met zorgelijke afwijkende bevindingen zijn uitgesloten van thuisbehandelingen uit veiligheidsoverwegingen, de behandelend internist metabole ziekte neemt hierin de beslissing (mede in overleg met de patiënt).

Vaccinaties

Hepatitis A/B-vaccinaties worden aanbevolen (zij bijlage vergoedingsverzoek aan de apotheek).

Alle vaccinaties volgens het Rijksvaccinatieprogramma kunnen gegeven worden.

Te vermijden genees- en voedingsmiddelen

- Voorzichtigheid met ijzerbehandeling is geboden, suppletie van ijzer kan de fotosensitiviteit verergeren en zeer sporadisch ook leverziekte veroorzaken bij EPP o.b.v. *FECH* varianten (bij *ALAS2* XLP kan ijzer juist een gunstig effect hebben) .
- Het gebruik van alcohol wordt ten zeerste afgeraden omdat dit een beruchte risicofactor voor EPP-gerelateerde leverziekte is, waarbij er in het ergste geval een aan EPP gerelateerde acute cholestatische hepatitis uitgelokt kan worden. Dit is zonder behandeling potentieel levensbedreigend (Dowman et al., 2011, Park et al., 2012).
- Geneesmiddelen die evident hepatotoxisch zijn, moeten zo veel mogelijk worden vermeden. Geneesmiddelen zoals paracetamol in normale doseringen zijn geen probleem. De website voor geneesmiddelenveiligheid bij levercirrose kan als eerste leidraad worden gebruikt; als het daar als veilig wordt beschouwd dan is het ook veilig bij EPP.
 - <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/zorgverleners/geneesmiddelen/>
 - Bij twijfel is het laagdrempelig mogelijk te overleggen met het expertisecentrum.

Complicaties

- Ernstige acute geelzucht met hepatitis en leverfalen. Sporadisch presenteren patiënten zich met (EPP-gerelateerde) acute cholestatische hepatitis. Dit kan worden uitgelokt door hepatotoxische factoren, bijvoorbeeld alcohol, hepatotoxische medicatie, sporadisch door intraveneus ijzer (bij FECH-EPP) of door een virale hepatitis. Het is zeldzaam maar levensbedreigend. Het is een spoedindicatie voor beoordeling en behandeling in het expertisecentrum. In het zorgpad wordt tenminste jaarlijks bloedonderzoek gedaan en op indicatie herhalen van een echo met fibroscan of MRI van de lever.
- Cholelithiasis. Protoporfyrine IX stapelt in de lever en galwegen, dit veroorzaakt bij 30-40% van de patiënten (al op jonge leeftijd) het ontstaan van galstenen (cholelithiasis).
- Verminderde botsterkte. Door het vermijden van licht kan er een tekort aan vitamine D ontstaan. Wanneer dit tekort gedurende langere tijd bestaat, is er een verhoogd risico op een verminderde botdichtheid (osteopenie) en botontkalking (osteoporose).

Counseling en voorlichten van patiënten

Na mondelinge informatie tijdens het consult met de internist en/of de verpleegkundig specialist ontvangt de patiënt ook schriftelijke informatie. We herhalen deze informatie jaarlijks. Omdat het een zeldzame ziekte is dienen patiënten zelf ook bewust te worden gemaakt van risico's, er zijn weinig artsen bewust van de risico's van ijzer bijvoorbeeld. Als EC krijgen we ook ruimte van de EPP-patiëntenvereniging om informatie te delen in de nieuwsbrief en tijdens de jaarlijkse patiënten dag.

We zijn gebruikelijk om alle brieven aan de huisarts en andere medische specialisten en andere instanties, altijd een kopie te sturen naar de patiënt zelf. Ze hebben inzage in hun EPD maar hiermee streven naar verder versterken van eigen regie.

Registries en wetenschappelijk onderzoek

Elke patiënt wordt om toestemming gevraagd voor opname van zijn of haar gegevens in het lokale register. Invoer gebeurt pas na mondelinge toelichting en ontvangst van een getekend *informed consent*-formulier, dit heet de metabole biobank, De metabole parel. De uitkomsten van de onderzoeken die we doen worden gepresenteerd op de jaarlijkse patiëntendag en in een nieuwsbrief.

6. Follow-up

Follow-up van patiënten met EPP gebeurt middels een jaarconsult bij de hoofdbehandelaar. De hoofdbehandelaar staat vermeld in het EPD. Tijdens het consult wordt gesproken over bovenstaande informatie en specifiek:

- De huidige status van de klachten
- Effectiviteit en bijwerkingen van de behandeling en anticonceptiemethode (indien van toepassing)
- Uitslagen van onderzoeken in bloed, urine en echo, DXA -scan (indien van toepassing)
- Actuele medicatielijst

Naast dit terugkerende jaarconsult wordt de patiënt, mits onder behandeling met afamelanotide, op verschillende momenten in het jaar teruggezien voor nieuwe

behandelingen. Ook dan wordt een anamnese verricht en kunnen bovenstaande punten besproken worden.

7. Behandelteam en samenwerking in multidisciplinair team

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, dit is een specialist voor erfelijke metabole ziekten. In het ziekenhuis gebruiken wij HIX als EPD, links bovenin staat vermeld wie de hoofdbehandelaar is. Deze coördineert het zorgproces en is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. Voor spoed hebben we een dienstlijn waarop de polimedewerker de dienstdoende kan bereiken, maar voor vragen die kunnen wachten krijgen patiënten een afspraak ingepland op het spreekuur van de hoofdbehandelaar. De hoofdbehandelaar borgt de samenhang in de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging, het aanmelden bij MDO's en de communicatie met de patiënt en zijn of haar naasten. De hoofdbehandelaar houdt middels schriftelijke communicatie de huisarts en eventuele andere artsen op de hoogte van het beloop van de behandeling. De patiënt kan deze brieven en alle uitslagen en notities in zijn dossier lezen via Mijn Erasmus MC en de Digizorg-app.

Wekelijks is er een porfyrie MDO, MDO is een multidisciplinair overleg waarin we patiënten onderling bespreken om complexe beslissingen gezamenlijk te nemen. We bespreken de resultaten van de porfyrie-diagnostiek en het beleid. Het MDO wordt vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Bij het MDO zijn de volgende leden aanwezig: de specialisten voor erfelijke metabole ziekten, andere medisch specialisten, AIOS interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, staf van porfyrie laboratorium, arts-onderzoekers, stagiaires en medische studenten; en online medische specialisten uit andere ziekenhuizen, i.g.v. een gezamenlijke patiënt, of een consult over een patiënt die zij behandelen. We hebben ook een samenwerking met het satelliet-centrum voor porfyrie in het Isala ziekenhuis in Zwolle, Dr. G.S. Mijnhout is de coördinator. Terugkoppeling van besluiten uit het MDO naar de patiënt doet de hoofdbehandelaar.

Medebehandelaars

Dermatoloog

- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, familieanamnese, huidige omstandigheden en behandelingen van de patiënt
- Methode en beleid: Bij patiënten onder behandeling met afamelanotide wordt er elk jaar een totale lichaamsscreening van de huid uitgevoerd en op indicatie vaker. Deze screening mag in een centrum anders dan het Erasmus MC (op basis van voorkeur van de patiënt) uitgevoerd worden.

MDL-arts

- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, familieanamnese, huidige omstandigheden en behandelingen van de patiënt
- Beleid: consult alleen op indicatie

Oogarts

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, familieanamnese, huidige omstandigheden en behandelingen van de patiënt
- Methode: eenmalige screening met metingen van visus en netvlies. Dit wordt gedaan omdat het vermijden van lichtblootstelling (coping en voorkomen van pijn) een bekende risicofactor is voor myopie en secundaire complicaties.

(Kinder)psycholoog

- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode: afhankelijk van problematiek
- Beleid: idem
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts/internist.

Klinisch geneticus

- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Beleid: afhankelijk van problematiek
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts/internist.

Maatschappelijk werker

- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over EPP en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Methode: afhankelijk van problematiek
- Beleid: afhankelijk van problematiek
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts/internist.

Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van EPP vindt primair plaats in het Erasmus MC.
- Nadat de diagnose is gesteld, wordt de huisarts hierover geïnformeerd door de kinderarts/internist.
- De huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden aan patiënten (en hun ouders):
 - bij alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek (zoals compliantieproblemen);
 - bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties;
 - is op de hoogte van contra-indicaties en risico's van ijzer en hepatotoxische medicatie.
- De huisarts wordt jaarlijks door de kinderarts/internist op de hoogte gebracht over de gezondheidstoestand van de patiënt en de ontwikkelingen met betrekking tot EPP.
- De huisarts kan informatie inwinnen bij de kinderarts/internist metabole ziekten (of het expertisecentrum) als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met EPP.
- De huisarts informeert de kinderarts/internist bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op EPP.

Kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis

- De behandeling van EPP vindt primair plaats in het Erasmus MC.
- In overleg kan ervoor worden gekozen dat een kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis, in samenwerking met de hoofdbehandelaar, een deel van de zorg overneemt. Dit gebeurt al incidenteel in een perifeer ziekenhuis, de Isala Klinieken in Zwolle.
- De kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis heeft een directe rol bij:
 - de begeleiding en behandeling van klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan EPP.
 - de begeleiding en behandeling van generieke complicaties zoals anemie, vitamine D-deficiëntie en verminderde botdichtheid.
 - de behandeling van niet-acute situaties met betrekking tot EPP. Behandeling van acute situaties vindt bij voorkeur plaats in het Erasmus MC. Dit heeft te maken met de zeldzaamheid van deze acute complicaties.
- Indien er is gekozen voor contact met een algemeen kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis dan is de informatieoverdracht als volgt:
 - de hoofdbehandelaar informeert de algemeen kinderarts/internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand;
 - de hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en EPP;
 - de hoofdbehandelaar zorgt ervoor dat er een protocol is voor operaties en ingrepen en dat de patiënt, ouders en begeleiders daarover beschikken.
 - de hoofdbehandelaar coördineert uitnodigingen en toegang tot het wekelijkse MDO via Teams;
 - de algemeen kinderarts/internist stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert hem na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname;De behandelaren kennen elkaar dusdanig goed dat dit zeer laagdrempelig gebeurt.

Thuiszorgverpleegkundige

- De behandeling van EPP vindt primair plaats in het Erasmus MC.
- Indien de hoofdbehandelaar akkoord is, kan de behandeling met afamelanotide voor 50% overgenomen worden door de thuiszorgverpleegkundige.
- De thuiszorgverpleegkundige heeft een directe rol bij:
 - Verpleegkundige handelingen bij volwassenen met EPP (inbrengen van het afamelanotide-implantaat);
 - Monitoren van volwassenen met EPP voor, tijdens en na behandeling met afamelanotide;
 - Registreren van gegevens van volwassenen met EPP rondom behandeling met afamelanotide.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een andere specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De kinderarts/internist metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op EPP.

- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de kinderarts/internist metabole ziekten.

Verpleegkundigen

Verpleegkundigen zijn betrokken bij:

- verpleegtechnische handelingen, zoals het inbrengen van een implantaat of het afnemen van bloed;
- het verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie;
- het begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met zijn ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven medicatie en specifiek afamelanotide en houdt hiervoor registratie bij voor verantwoording.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

8. Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Het laboratorium voor Porfyrie diagnostiek is een ISO geaccrediteerd laboratorium onder nummer M098. Het participeert in de EMQN rondzending voor DNA (DNA testen voor porfyrie en hereditaire hemochromatose). Deze rondzending is geaccrediteerd onder UKAS (UK Accreditation Service) ISO 17042:2023. Het laboratorium verzorgt regionaal de porfyrie diagnostiek (van Leiden tot Goes en Tilburg), en is als landelijk expertise centrum ook vraagbaak voor andere (academische) centra in Nederland. Alle porfyrie bepalingen kunnen worden uitgevoerd, waardoor ook vanuit klinieken uit heel Europa specialistische porfyrie bepalingen worden aangevraagd. We zijn erkent als PECC door IPNET (International Porphyria Network; www.ipnet.org). En via de Porphyria Clinicians Help Group met de mogelijkheid voor (gratis) porfyrie diagnostiek voor landen waar de expertise op porfyrie-gebied niet beschikbaar is. Ten slotte doet het laboratorium ook mee aan de kwaliteitsrondzending (EQAS) van IPNET.

Als enige Expertisecentrum voor Porfyrie in Nederland werken de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor artsen en patiënten uit het hele land. Dit geldt ook voor artsen uit andere Universitaire ziekenhuizen met erkenning voor erfelijke metabole ziekten. Dit betreft zowel (telefonische consultatie bij) poliklinische als (acute) klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland worden naar dit expertise centrum zeldzame aandoeningen (ECZA) verwezen. Gedeeltelijk kan de behandeling worden uitgevoerd in andere ziekenhuizen, na een eerste consult bij het ECZA.

Er is een nauwe samenwerking met het satelliet Porfyrie-centrum in Zwolle, met aansluiting van de arts uit dat centrum bij het wekelijkse MDO.

Het ECZA is aangesloten bij IPNET, een internationale associatie voor diagnostiek, behandeling en research van alle vormen van porfyrie. Ook is het ECZA aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk.

Meerdere personen van het centrum zijn actief in het bestuur en/of werkgroepen van IPNET.

- Dr. E.C.H. Friesema is bestuurslid van IPNET (member at large) en lid van de IPNET Working Group Gene Variant Classification

- Dr. J.G. Langendonk is voorzitter van de IPNET Working Group Safety Of Drugs For Acute Porphyria en lid van de IPNET Working Group Cutaneous Porphyrias.

Op wetenschappelijk gebied werken we samen met Dr. E. Sardh, IPNET president en centrum coördinator in het Karolinska instituut in Stockholm, Prof. Dr. L. Gouya in Parijs, Dr. B. Homey in Düsseldorf, Dr. D. Schulenberg in Cardiff, Dr. J. Barman en Dr. E. Minder in Zürich, en met leden van APEX, het netwerk van Amerikaanse artsen en onderzoekers.

9. Transitiezorg

Rond de leeftijd van 16 jaar vindt transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor de begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang. Hij zorgt ook voor een volledige en overzichtelijke overdracht waar de medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden in staan beschreven.

10. Bereikbaarheid

Patiënten met EPP kunnen te allen tijde het behandelteam mailen, gebruikmakend van het e-mailadres EPP@erasmusmc.nl. Om opnames m.b.t. de behandeling met afamelanotide te verplaatsen kan de patiënt contact opnemen met de planners van het dagbehandelcentrum op 010-7032755.

Voor recepten en andere vragen voor de internist kan de patiënt ook contact met de poli metabole ziekten, deze is bereikbaar op 010-7040574. Daarnaast is in noodsituaties de dienstdoende metabool internist te bereiken via de centrale van het Erasmus MC, een van hen is altijd bereikbaar op het consult nummer (06-18197776).

11. Relevante richtlijnen en protocollen

Zie Bijlagen.

12. Literatuur

1. Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013;3(1):365-401.
2. Balwani M, Bloomer J, Desnick R. Erythropoietic protoporphyria, autosomal recessive. In: *GeneReviews*[®]. University of Washington, Seattle; 2017.
3. Balwani M, Naik H, Anderson KE, et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of North American patients with erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. *JAMA dermatology*. 2017;153(8):789-796.
4. Dickey AK, Quick C, Ducamp S, et al. Evidence in the UK Biobank for the underdiagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Genetics in Medicine*. 2020:1-9.
5. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the UK: clinical features and effect on quality of life. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(3):574-581.

6. Balwani M, Desnick R, of the Nih-Sponsored PC, Network RDCR. X-linked protoporphyria. In: GeneReviews®[Internet]. University of Washington, Seattle; 2019.
7. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyria in Clinical Practice. *JAMA dermatology*. 2020;156(5):570-575.
8. Lecha M. Erythropoietic protoporphyria. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2003;19(3):142-146.
9. Wahlin S, Floderus Y, Stål P, Harper P. Erythropoietic protoporphyria in Sweden: demographic, clinical, biochemical and genetic characteristics. *Journal of internal medicine*. 2011;269(3):278-288.
10. EMA. European Public assessment Report (EPAR) on Scenesse. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-08-541>. Accessed 29-04-2026.
11. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med*. 2015;373(1):48-59.
12. Minder AE, Kluijver LG, Barman-Aksözen J, Minder EI, Langendonk JG. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. *Liver Int*. 2025 Jan;45(1):e16027.
13. Falchetto R. The patient perspective: A matter of minutes. *The Patient-Patient-Centered Outcomes Research*. 2020;13(1):1-6.
14. Barman-Aksözen J, Nydegger M, Schneider-Yin X, Minder A-E. Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide—a three years observational study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):1-8
15. Wensink D, Langendonk JG, Overbey JR, Balwani M, Van Broekhoven EJE, Wagenmakers MAEM, Wilson JHP, Wheeden K, Naik H, Desnick RJ. Erythropoietic protoporphyria: time to prodrome, the warning signal to exit sun exposure without pain—a patient-reported outcome efficacy measure. *Genet Med*. 2021 May 3.
16. Balwani M, Bonkovsky HL, Levy C, Anderson KE, Bissell DM, Parker C, Takahashi F, Desnick RJ, Belongie K; Endeavor Investigators. Dersimelagon in Erythropoietic Protoporphyrias. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1376-1385.
17. Balwani M, Bonkovsky HL, Belongie KJ, et al. Erythropoietic Protoporphyria: Phase 2 Clinical Trial Results Evaluating the Safety and Effectiveness of Dersimelagon (MT-7117), an Oral MC1R Agonist. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):51-51.
18. Yeung AK, Bonkovsky HL, Balwani M, Anderson KE, Levy C, Thapar M, Wang B, Chin M, Savage W, Desnick R, Keel S. Bitopertin shows efficacy in patients with erythropoietic protoporphyria: Results from the randomized, double-blind, placebo-controlled AURORA trial. *J Am Acad Dermatol*. 2026 Apr;94(4):1167-1176.
19. Shah B, Huang E, Pak Y, Schmidt P, Sinha U, Dickey A, Leaf R, Anderson K. PORT-77 is a potent inhibitor of ABCG2 that reduces efflux of protoporphyrin IX from erythrocytes of patients with protoporphyria and reduces plasma protoporphyrin IX levels in healthy human subjects. *Blood*. 2025;146(Suppl 1):4663.
20. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Badminton MN, Newsome PN; UK Liver Selection and Allocation Working Party. UK experience of liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr;34(2):539-45.

21. Hinnen P, De Rooij FW, Voortman G, Tilanus HW, Wilson JH, Siersema PD. Acrylate yellow filters in operating lights protect against photosensitization tissue damage. *Br J Surg*. 2000 Feb;87(2):231-5.
22. Park PJ, Hwang S, Choi YI, Yu YD, Park GC, Jung SW, Yoon SY, Song GW, Ha TY, Lee SG. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure from erythropoietic protoporphyria. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Dec;18(4):411-5.
23. Wahlin S, Srikanthan N, Hamre B, Harper P, Brun A. Protection from phototoxic injury during surgery and endoscopy in erythropoietic protoporphyria. *Liver Transpl*. 2008 Sep;14(9):1340-6.
24. Kluijver LG, Nekouei Shahraki M, Wagenmakers MAEM, Hanssen BE, Kuerten V, Schelonke K, Homey B, Langendonk JG. The effects of cholecalciferol and afamelanotide on vitamin D levels in erythropoietic protoporphyria: a multicentre cohort study. *Br J Dermatol*. 2024 Aug 14;191(3):357-364.
25. Minder AE, Kluijver LG, Barman-Aksözen J, Minder EI, Langendonk JG. Erythropoietic protoporphyrias: Pathogenesis, diagnosis and management. *Liver Int*. 2025 Jan;45(1):e16027. doi: 10.1111/liv.16027. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39011756

Zorgpad versie voor patiënten en derden

Inleiding

Dit zorgpad beschrijft hoe de zorg voor mensen met erythropoïetische protoporfyrie (EPP) is georganiseerd. Het is bedoeld voor patiënten en hun naasten, zodat u weet wat u kunt verwachten aan onderzoeken, behandelingen, controles en begeleiding.

EPP is een zeldzame erfelijke aandoening. Daarom is de zorg geconcentreerd in gespecialiseerde centra. In Nederland speelt het Erasmus MC in Rotterdam een belangrijke rol als expertisecentrum voor EPP. Dit zorgpad is een algemene beschrijving. De zorg kan per persoon verschillen, afhankelijk van uw klachten, leeftijd, medische voorgeschiedenis en persoonlijke situatie.

Wat is EPP?

Erythropoïetische protoporfyrie (EPP) is een aandoening waarbij de huid heftig en pijnlijk reageert op (zon)licht. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. De klachten ontstaan vaak al op jonge leeftijd. Typische klachten zijn tintelingen, branderigheid of jeuk van de huid, roodheid en zwelling, en ernstige, brandende pijn die lang kan aanhouden. De meeste patiënten kunnen minder dan 30 minuten direct zonlicht verdragen voordat klachten beginnen. Blauw licht kan door glas heen gaan, waardoor klachten ook binnen kunnen ontstaan.

EPP komt in Nederland voor bij ongeveer 1 op de 75.000 mensen, bij ons zijn in totaal (historisch en actueel) 220 mensen bekend.

Oorzaken en erfelijkheid

EPP is een erfelijke aandoening waarbij een enzym (FECH) niet goed werkt. Hierdoor stapelt protoporfyriene IX zich op in het lichaam, wat de pijnlijke lichtreacties veroorzaakt. Er bestaan ook andere oorzaken van EPP, met verschillende vormen van overerving, waaronder autosomaal recessieve (*FECH*) en geslachtsgebonden overerving (*ALAS2*). Een klinisch geneticus kan uitleg geven over erfelijkheid en risico's voor familieleden; zij kunnen ook adviseren rondom risico's en mogelijkheden bij kinderwens. We streven ernaar dat iedereen een familiebrief van ons krijgt met daarin informatie voor familieleden en advies over verwijzing indien gewenst.

Waar wordt u behandeld?

Het Erasmus MC is het expertisecentrum voor EPP in Nederland, in de Isala Klinieken in Zwolle is een satellietcentrum voor porfyrie expertise.

Eerste klachten en verwijzing

De eerste klachten bestaan meestal uit pijn na blootstelling aan licht. Soms wordt eerst gedacht aan zonneallergie. Kenmerken die kunnen wijzen op EPP zijn pijnlijke huidreacties, weinig zichtbare afwijkingen, roodheid of zwelling, en soms leverproblemen. Bij verdenking op EPP kan uw huisarts of dermatoloog (of andere specialist), u verwijzen naar het Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam.

Hoe wordt EPP vastgesteld?

Onderzoek voor de diagnose

De diagnose wordt gesteld met bloedonderzoek, met een meting van protoporfyriene IX (PPIX). Daarna wordt er ook DNA-onderzoek gedaan in bloed.

Aanvullend onderzoek

Aanvullend onderzoek kan bestaan uit aanvullend bloedonderzoek (lever, nieren, bloedcellen en vitamine D), een echo van de lever/buik, DEXA-scan (meet de botdichtheid), dermatologisch onderzoek, oogartscontrole.

Als uw diagnose is gesteld dan vragen we ook naar familieleden met klachten of kinderwens en leggen uit wat de risico's en mogelijkheden zijn. Dit staat beschreven in een brief opgesteld door ons voor familieleden, deze sturen we naar u om te geven.

Prenatale diagnostiek

Het is mogelijk om bij kinderwens het gesprek aan te gaan over prenatale diagnostiek, daarvoor wordt u verwezen naar een klinisch geneticus betrokken bij ons team.

Behandeling

Beschermende maatregelen

Het is belangrijk om beschermende maatregelen te treffen tegen factoren die EPP kunnen verergeren of een aanval van EPP uitlokken. Denk hierbij aan:

- Vermijden van blootstelling aan zonlicht;
- Het bedekken van de huid met kledingstukken zoals handschoenen en hoeden;
- Aanbrengen van beschermende lichtfilters op ramen in huis en in de auto;
- Het gebruiken van zonnebrandcrèmes;
- Het vermijden van alcohol;
- Vermijden van ijzersupplementen, ook multivitaminen waar ijzer in zit;
- Bij langere operaties kunnen filters voor OK-lampen gebruikt worden

Afamelanotide

Afamelanotide is een implantaat dat de huid beter beschermt tegen licht. Het geneest EPP niet, maar vermindert klachten. Patiënten kunnen maximaal 6 implantaten per jaar krijgen, met minimaal 60 dagen tussen behandelingen.

- Het is sneller mogelijk, sinds een jaar, maar dat kan pas na een consult met uw hoofdbehandelaar, de kortste tijd tussen behandelingen is 45 dagen. Als u behandeld gaat worden met kortere intervallen dan is de behandeling altijd in het Erasmus MC.
- Er wordt in principe jaarlijks bloedonderzoek gedaan; bij mensen ouder dan 70 jaar twee keer per jaar en bij mensen die een korter behandelinterval volgen gebeurt het bij iedere behandeling.

Thuisbehandeling

Het is na een jaar mogelijk, dat is met normale 60 dagen intervallen, om de behandeling thuis te krijgen, de uitvoer is dan door een thuiszorgorganisatie, nu is dat Eurocept. De verantwoordelijkheid blijft bij de hoofdbehandelaar.

Vitamine D

Vitamine D-suppletie wordt standaard geadviseerd vanwege beperkte blootstelling aan zonlicht. Patiënten met EPP hebben vaak een vitamine D-tekort, botten worden daardoor minder sterk door botontkalking (osteomalacie is de medische term).

Vaccinaties

Hepatitis A/B is aanbevolen. Vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma zijn veilig.

Te vermijden middelen

Alcohol, ijzer suppletie en lever beschadigende medicatie moet worden vermeden. Uw hoofdbehandelaar kan daar adviezen over geven en betrokken worden als er vragen over zijn.

Complicaties

Leverproblemen

Een klein deel van de patiënten ontwikkelt leverproblemen. Daarom is jaarlijkse controle van de lever opgenomen in het zorgpad. Soms is aanvullend onderzoek nodig zoals een echo met of zonder fibroscan. De fibroscan wordt uitgevoerd als er op een eerdere echo leververvetting of verlittekening van de lever is gezien. In zeldzame gevallen een MRI van de lever, er kan namelijk leverontsteking ontstaan door het hebben van EPP, wat gepaard kan gaan met pijn en soms geelzucht.

Galstenen

Door de stapeling van protoporfyrine IX in de lever bij patiënten met EPP is er een verhoogde kans op het ontstaan van galstenen. Deze galstenen kunnen pijn in de bovenbuik geven en soms problemen met de galblaas of lever veroorzaken.

Botontkalking

Door een tekort aan vitamine D, veroorzaakt door onvoldoende blootstelling van de huid aan zonlicht, kunnen de botten verzwakken (botontkalking, ofwel osteoporose of osteopenie).

Controles

Patiënten hebben jaarlijks een controle bij de hoofdbehandelaar, alle hoofdbehandelaars zijn internisten gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten, EPP is een van 1900 erfelijke metabole aandoeningen. Tijdens het consult worden klachten, behandeling (nut en bijwerkingen), uitslagen van bloed- en ander onderzoek besproken. Patiënten die afamelanotide krijgen, komen vaker omdat ze de behandeling (gedeeltelijk) in het ziekenhuis krijgen.

Het behandelteam

Het behandelteam bestaat onder andere uit een kinderarts of internist metabole ziekten, casemanager, dermatoloog, MDL-arts, oogarts, psycholoog, maatschappelijk werker, klinisch geneticus en huisarts. Het expertisecentrum is 24/7 bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC.

Overgang van kindergeneeskunde naar volwassenengeneeskunde

Rond 16 jaar wordt de zorg overgedragen van de kinderarts naar de internist. Dit gebeurt pas na een voorbespreking en een gezamenlijk consult bij de kinderarts, de internist is dan erbij. Soms gaat dit versneld, bijvoorbeeld als een behandeling al eerder dan de 18 verjaardag gegeven kan worden.

Informatie, patiëntenverenigingen en onderzoek

Patiënten ontvangen mondelinge en schriftelijke informatie.

We sturen regelmatig een brief naar de huisarts maar we hebben ook meerdere standaard brieven: een brief over beleid rondom een operatie bij iemand met EPP, inclusief rondom zwangerschap, een brief voor familieleden, een brief over de vergoeding van hepatitis A/B vaccinatie, op indicatie een brief met informatie voor derden (deze is opgesteld samen met de psycholoog betrokken bij ons team, zij heeft de meeste ervaring met patiënten met EPP en psychosociale belasting). Er zijn patiëntenverenigingen zoals de EPP-vereniging en VKS (voor iedereen die met een stofwisselingsziekte te maken heeft). Patiënten kunnen deelnemen aan een register voor onderzoek, daaraan is ook een biobank gekoppeld maar het kan ook zonder biobank.

Bijlagen

1. Richtlijn operaties bij patiënten met EPP (erytropoïetische protoporfyrie) Tevens informatie over tandarts, ttv zwangerschap en bescherming tegen licht

Gedurende hun hele leven hebben patiënten met EPP last van fototoxische reacties na blootstelling aan licht. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen (dit is licht met een golflengte van circa 410 nm). Dit licht activeert protoporfyryne IX, met als gevolg vorming van zuurstofradicalen, schade aan endotheelcellen en weefselschade die zich uit als pijn, zwelling, en, na langere blootstelling, necrose. (Wahlin et al., 2008)

Tijdens en na levertransplantatie bij patiënten met EPP zijn fototoxische beschadigingen van inwendige organen en huid beschreven, uitgelokt door het intens witte licht van operatielampen. (Dowman et al., 2011; Park et al., 2012)

Bij EPP-patiënten moet bij iedere operatieve ingreep altijd rekening worden gehouden met het risico op lichtreacties. Peroperatieve fototoxische reacties zijn zeldzaam, m.u.v. levertransplantaties en als patiënten 'lekker' in het zonnetje worden gelegd als ze slapen/uit narcose komen.

De kans op een peroperatieve reactie in het operatiegebied lijkt afhankelijk te zijn van de volgende factoren:

1. Aan- of afwezigheid van leverziekte (gedefinieerd als levercirrose, cholestase of leverenzymen en bilirubinewaarden >5x de bovengrens van normaal – of een combinatie van deze).
2. Operatieduur van langer dan 3 uur.
3. Intensiteit van het licht, met name van blauw licht.
4. Zeer hoge protoporfyryne IX-concentratie in erythrocyten en plasma.

Ad 3. Bij een operatie wordt gebruik gemaakt van lampen die intens wit licht uitstralen. Het is niet makkelijk de intensiteit van blauwe golflengtes ter plaatse te meten. Eventueel kan informatie over het spectrum van een operatielamp bij de producent van de lamp worden opgevraagd. Het is goed mogelijk licht uit het blauwe spectrum tegen te houden door plaatsing van een geel acrylaatfilter (Hinnen et al., 2000). OK-lampen met een filter moeten worden gebruikt bij levertransplantaties bij patiënten met EPP. Het plaatsen van een dergelijk filter is waarschijnlijk niet nodig bij operaties van <3 uur of operaties bij patiënten zonder leverziekte en zonder een zeer hoge protoporfyryne concentratie.

Aanpak:

1. Vragen naar de verwachte operatieduur (korter of langer dan 3 uur?)
2. Laboratoriumonderzoek
 - Serum bilirubine en leverenzymen bepalen – indien >5x de bovengrens van normaal graag overleg met het porfyriecentrum.
 - Erythrocyten protoporfyryne concentratie meten – indien hoger dan 60 µmol/l graag overleg met het porfyriecentrum.

3. Informatieoverdracht

- Behandelend chirurg en anesthesist informeren: De chirurg (en OK-personeel) verzoeken om te opereren met zo weinig mogelijk licht en alle organen en huid buiten het operatiegebied goed af te dekken.
- Bij de anesthesist benadrukken dat men bij EPP geen rekening hoeft te houden met 'porfyrie' als contra-indicatie voor het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Wel belangrijk: geen ijzer toedienen voorafgaand aan of na de operatie (zelfs niet bij een microcytaire anemie); geen ijzerinfuus of ijzertabletten geven, deze kunnen een (tijdelijk) verergering van de lichtgevoeligheid veroorzaken. Bij vragen over medicatie graag overleg met het porfyriecentrum.
 - Soms staat in bijsluiters van medicatie en in het farmacotherapeutisch kompas de opmerking: 'contra-indicatie porfyrie'. Dit is NIET van toepassing op patiënten met EPP.

Maar de lever van patiënten met EPP kan schade ondervinden door verhoogde porfyrinewaarden bij EPP, wat kan leiden tot leverfalen (2-5% van de EPP-patiënten). Daarom is het niet verstandig medicijnen (en kruiden) in te nemen die leverschade kunnen veroorzaken. Paracetamol in een standaard dosering kan gewoon worden ingenomen. Voor vragen hierover kan uw voorschrijvende arts terecht bij een van de metabole internisten. Zij zijn bereikbaar voor andere artsen via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC; 0107040704.

4. Bepaal de risicocategorie van de patiënt.

- Bij manifeste leverziekte en bij bilirubine- en leverenzymwaarden >5x de bovengrens van normaal, en/of protoporfyriene >60 $\mu\text{mol/l}$ in erythrocyten moet de patiënt worden beschouwd als hebbende een verhoogd risico op fototoxiciteit van OK-lampen, met name bij een operatieduur van meer dan 3 uur.

5. Adviezen ten aanzien van lampengebruik op OK-kamer

- a. Advies bij EPP-patiënten zonder een verhoogd risico die een operatie < 3 uur ondergaan: geen bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig, behalve goed afdekken van huid en organen en opereren onder dimlicht.
- b. Advies bij EPP-patiënten met een verhoogd risico en/of OK langer dan 3 uur:
 - Probeer vóór de operatie de protoporfyriene concentratie (in erythrocyten gemeten) te verlagen met wisseltransfusies (geef albumine of vers plasma terug als plasmavervanger in verband met het binden van circulerend protoporfyriene).
 - Gele filters aan OK-lampen aanbrengen. (Hinnen et al., 2000)
 - OK-lampen dimmen, indien mogelijk zo laag mogelijk.
 - Huid goed afdekken met niet lichtdoorlatend materiaal. (Park et al., 2012)
 - Met name opletten dat blootliggende darmlissen goed afgedekt zijn.

6. Pre- en postoperatieve zorg.

Sommige patiënten hebben last van licht van TI-buizen maar vooral van zonlicht door een raam. (Glas houdt wel UV tegen maar niet het blauwe licht waar EPP-patiënten juist last van hebben).

Dus: gordijnen dicht en dimmen.

Ten slotte:

Deze aanbevelingen gelden voor operaties als laparotomieën en thoracotomieën. Voor zover bekend geven endoscopieën en laparoscopieën geen fototoxische reacties bij EPP-patiënten. (Wahlin et al., 2008)

Tandarts

Sommige tandartsen maken gebruik van blauw licht bij de behandeling van cariës en tandvleesproblemen. Dit kan aldaar een fototoxische reactie veroorzaken. Bespreek dit met uw tandarts voor de behandeling start.

Zwangerschap en neonaten

Er zijn geen aanwijzingen dat er bijzonderheden zijn tijdens een zwangerschap bij een patiënte met EPP. Patiënten met EPP hebben juist tijdens de zwangerschap minder klachten van EPP.

- Wel belangrijk: geen ijzer toedienen aan een patiënt met EPP, ook niet rondom zwangerschap. Zelfs niet bij een microcytaire anemie, alle vormen van ijzer kunnen een (tijdelijk) verergering van de lichtgevoeligheid veroorzaken. NB teveel ijzer kan ook schade aan de lever veroorzaken bij patiënten met EPP. Bij vragen over medicatie graag overleg met het porfyriecentrum. Er zijn alternatieven zoals bloedtransfusies die deze nadelen niet hebben.
- Zoals eerder vermeld: de lever van patiënten met EPP kan schade ondervinden door verhoogde porfyrinewaarden bij EPP, uitgelokt door extra ijzer, dit kan leiden tot leverfalen (2-5% van de EPP-patiënten). Daarom is het niet verstandig medicijnen (en kruiden) in te nemen die leverschade kunnen veroorzaken. Paracetamol in een standaard dosering kan gewoon worden ingenomen. Voor vragen hierover kan de voorschrijvende arts terecht bij een van de metabole internisten. Zij zijn 24/7 bereikbaar via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC; 0107040704. Bij leverziekte adviseren altijd te overleggen.
- Evenzo belangrijk, het kind kan ook EPP hebben, als dit niet is onderzocht dan raden we aan om geen lampen of lichttherapie toe te passen bij de neonat. Spoedbepaling voor de diagnose, na overleg met het centrum, is mogelijk als er geen andere behandelopties zijn.

2. Familiebrief voor patiënten met erytropoïetische protoporfyrie

Beste meneer/ mevrouw,

Hoewel we er naar streven de erfelijkheid van EPP bij elke EPP-patiënt te bespreken hebben we besloten aanvullend een brief op te stellen, om het nog duidelijker uit te leggen. Deze brief is door het team en de EPP patiëntenvereniging besproken en goedgekeurd. De brief hieronder is met opzet anoniem, uw naam staat er niet bij, u kunt zelf beslissen of u de brief wilt verspreiden onder uw familieleden, waarbij deze met name relevant is voor familieleden met nu of later een kindwens.

Mocht u vragen hebben en die aan een van ons willen stellen (dit kan ook middels een video consult): Voor het maken van een afspraak met een arts: De contact gegevens van onze polikliniek zijn:

Polikliniek metabole ziekten: tel: 0107040574

Email: poli.metaboleziekten@erasmusmc.nl

Voor inplannen van een afspraak op de Dagbehandeling of thuisbehandeling kunt u EPP@erasmusmc.nl blijven gebruiken.

Ondertekening,

[Nieuwe pagina; zonder persoonlijke informatie]

Betreft: familiebrief EPP

Geachte heer/ mevrouw,

In uw familie komt de erfelijke ziekte erytropoïetische protoporfyrie (EPP) voor. Dit is recent of al jaren geleden vastgesteld.

Mogelijk heeft u dat al gehoord, maar als u daarvan nog niet op de hoogte was, kan deze brief u wellicht overvallen. De informatie in deze brief, waarin we uitleg geven over de ziekte EPP en de erfelijkheid, kan echter van belang zijn voor u en/of uw kinderen.

EPP is een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte, het is een 'porfyrie'. Er zijn echter 10 verschillende soorten porfyrie, EPP is er maar één van. Patiënten met EPP krijgen, levenslang, hevige pijnklachten in de huid na blootstelling aan licht. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. De pijn die ontstaat kan dagenlang aanhouden en pijnstilling is erg moeilijk.

Als uzelf of uw kinderen geen klachten hebben na lichtblootstelling, dan is de kans dat zij of u EPP hebben verwaarloosbaar. Het is wel mogelijk dat u drager bent van de ziekte en EPP kunt doorgeven (of doorgegeven hebben) aan kinderen of kleinkinderen. Als u meer wilt

weten over EPP of u wilt laten onderzoeken op EPP dragerschap, dan kunt u uw huisarts vragen om u te verwijzen naar een arts gespecialiseerd in erfelijkheid bij EPP. Dit kunt u doen door hem/haar deze brief te geven. Het Erasmus MC is gespecialiseerd in EPP.

Personen met een erfelijk aanleg voor EPP hebben hiervan zelf geen klachten. Met erfelijk aanleg wordt bedoeld, dat er in het DNA van die persoon 1 verandering (variant) aanwezig is en niet twee zoals bij patiënten met EPP. Niet ieder familielid van iemand met EPP komt in aanmerking voor erfelijkheidsonderzoek. Echter, er zijn een aantal redenen te noemen waarom wij familieleden van een persoon met EPP wel aanraden om zich te laten onderzoeken:

- Het is een erfelijke aandoening, die heftige klachten kan geven vanaf jonge leeftijd.
- In het geval van EPP hebben ouders, broers, zussen en kinderen van een EPP patiënt 50% kans dat zij drager zijn voor de ernstige EPP variant die in de familie voorkomt. Op de website van de Internationale Porfyrie Associatie (IPNET) staat de erfelijkheid verder uitgelegd:
<https://ipnet.org/erythropoietic-protoporphyrinemia-epp-and-x-linked-erythropoietic-protoporphyrinemia-xlp/>
- Draggers hebben zelf geen klachten, maar kunnen de aanleg wel doorgeven aan het nageslacht. Eén op de 10 Nederlanders is drager van een milde variant (10%). Er is daarom 10% kans dat een partner drager is van deze milde variant. Indien u drager bent van een ernstige variant voor EPP en uw partner drager is van de milde variant, heeft een kindje van u samen 25% kans op EPP. Personen die van beide ouders de milde variant erven krijgen geen klachten van EPP.
- EPP is een heel zeldzame aandoening, waarbij artsen in geval van klachten niet altijd aan denken en ook niet weten hoe EPP te behandelen is.
- Indien de variant (verandering) in het DNA bekend is in uw familie, dan kan de aanwezigheid van deze specifieke variant bij familieleden worden onderzocht na afname van een buisje bloed.

Het wel of niet laten onderzoeken op dragerschap is een persoonlijke keuze die iedereen zelf kan en mag maken. Deze beslissing kunt u zelf maken na deze brief, maar u kunt het ook nog beslissen na een gesprek met een klinische geneticus. U kunt ook vragen of u een keer mee mag naar het consult van uw familielid met EPP om enkele vragen te stellen.

Als een direct familielid drager blijkt te zijn (ouders, broers, zussen en kinderen) van een ernstige variant in zijn of haar DNA, dan kunnen vervolgens diens directe familieleden ook weer onderzocht worden.

Heeft u de DNA-fout niet, of de milde variant, dan is verder onderzoek niet meer nodig.

Wat te doen als u zich wilt laten onderzoeken?

U kunt deze brief afgeven aan uw huisarts of specialist. Zij kunnen u verwijzen naar Dr. S. Demirdas, klinisch geneticus bij de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC in Rotterdam.

https://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/patient/polikliniek/aanmelden/

<https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/poliklinieken/klinische-genetica>

Het consult en bloedonderzoek vallen onder patiëntenzorg, het is geen wetenschappelijk onderzoek. Uw (Nederlandse) ziektekostenverzekeraar vergoedt deze diagnostische onderzoeken. Controleer eventueel uw polisvoorwaarden; er zijn zogenaamde budget polissen en daarin gelden andere voorwaarden. Er blijven voor u wel de kosten van uw jaarlijks eigen risico.

- meer informatie is te vinden op onze website:
www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/aandoeningen/epp-volw
- op de website van de Internationale Porfyrie Associatie (IPNET):
www.ipnet.org
- op de website van de EPP patiëntenvereniging: www.EPP.info

Met vriendelijke groeten,

Ondertekening

3. Uitleg EPP – voor derden en zorgprofessionals v.2025

Erythropoïetische Protoporfyrie (EPP) is een zeldzame en ernstige aandoening. Patiënten ervaren ernstige pijn in de aan licht blootgestelde huid. Dit document bevat informatie over EPP.

Wat is Erythropoïetische Protoporfyrie (EPP)?

Erythropoïetische Protoporfyrie (EPP) is een zeldzame en ernstige aandoening waaraan naar schatting 200 mensen in Nederland lijden. Na blootstelling aan licht ervaren EPP-patiënten ernstige pijn in de aan licht blootgestelde huid. Dit betreft blauw licht en niet ultraviolet licht. Blauw licht is vooral aanwezig in zonlicht, maar ook in lamplicht. Dit blauwe licht gaat door glas heen, waardoor patiënten ook binnen in een ruimte met ramen pijn kunnen ervaren. De pijn is niet meteen over als ze weer naar het donker gaan maar kan dagen tot weken aanhouden.

EPP is geen allergie. Patiënten hebben hoge concentraties van een stof in hun huid die door licht wordt geactiveerd en schade aan de huid veroorzaakt. Bij langere blootstelling aan licht ervaren patiënten met EPP ergere pijn en gaat de huid ook zwellen; en na nog langdurige blootstelling gaat de huid kapot. Deze schade kan alleen in het donker herstellen.

Mensen met EPP kunnen hierdoor niet spontaan naar buiten. Even boodschappen doen, buiten sporten, naar het strand, de kinderen ophalen of de hond uitlaten zijn voor hen activiteiten die alleen kunnen als de zon er niet is of voor sommigen, helemaal ingepakt zonder een stukje huid zichtbaar. Voor een aantal van hen is ook dit niet haalbaar; zij kunnen slechts voor zonsopgang of na zonsondergang naar buiten. Dit leidt tot forse beperkingen in beroepskeuze, werk, buitensport, vervoer, relaties en sociale activiteiten. Deze gevolgen en de pijn die niet altijd te voorkomen is, veroorzaken een sterk verminderde kwaliteit van leven. Hierbij kunnen stemmingsproblemen, angstklachten, eenzaamheid en bv het gevoel tekort te schieten tegenover gezin, familie of vrienden optreden. Voor kinderen kan het gevolgen hebben voor de ontwikkeling van hun zelfbeeld, sociale omgangsvormen maar ook hun motorische ontwikkeling aangezien ze niet zomaar buiten kunnen spelen. Het niet zichtbaar zijn van deze ziekte en de zeldzaamheid maakt het soms lastig om uit te leggen aan anderen.

Erfelijkheid

EPP is een erfelijke ziekte. Mogelijk heeft u (of de patiënt of de patiënt zijn familie) behoefte aan informatie over dit aspect van de ziekte en de mogelijkheid van erfelijkheidsonderzoek. U kunt een verwijzing krijgen naar een erfelijkheidsarts (klinisch geneticus) die deel uitmaakt van ons behandelteam. Bij ons bekende patiënten krijgen een brief hierover met meer details.

Over de behandeling

Sinds 2016 is er een behandeling die patiënten met EPP de mogelijkheid biedt om meer naar buiten te gaan. Het geneest de EPP niet. Het gaat om afamelanotide-implantaten. Deze behandeling wordt in Nederland alleen voorgeschreven door de metabole internisten van het Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam, in het Erasmus MC.

Hoe werkt het?

Het gaat om een klein staafje in de huid van de buik, het staafje heet een implantaat. Dit staafje geeft langzaam een stof af: afamelanotide. Afamelanotide zorgt ervoor dat het lichaam een natuurlijke beschermstof in de bovenste laag van de huid vormt, waardoor patiënten langer in het licht kunt blijven zonder pijn. Blijven ze echter te lang blootgesteld, ontstaat alsnog de pijn. Het verandert dus niets aan de EPP, maar licht kan langer worden verdragen.

De behandeling kan 6 keer per jaar worden toegediend, met minimaal 60 dagen tussen de behandelingen (off label kan het ook sneller, maar pas na consultatie met hun specialist). Aangezien het een relatief nieuw geneesmiddel is, is het belangrijk regelmatig extra controles te doen.

Bijwerkingen

Het effect is dat personen bruiner worden, bij sommige is de bruining niet egaal over het gezicht/ lichaam. Meerdere patiënten hebben last hebben van misselijkheid, hoofdpijn, opvliegers of griepachtige symptomen. Deze klachten duren meestal 1 uur tot 2 dagen. Ernstige bijwerkingen zijn niet gemeld.

Zwangerschap en afamelanotide

Iemand mag pas zwanger worden als ze minstens drie maanden gestopt is met de behandeling. En pas weer starten met de behandeling als ze ook geen borstvoeding meer geeft. Een man mag pas een kind verwekken als hij drie maanden gestopt is met de behandeling.

EPP en andere behandelingen

Lichtbehandeling

De behandeling van pasgeborenen met geelzucht mag niet worden gegeven bij kinderen met EPP. Daarom raden we het aan dit op tijd te laten onderzoeken. De lampen die gebruikt worden voor geelzucht veroorzaken huidschade. Geelzucht komt gelukkig heel weinig voor, maar de behandeling met licht kan blijvende littekens veroorzaken.

Tandartsbezoek

Bij sommige tandartsbezoeken gebruikt een tandarts een speciaal lampje in uw mond. De lamp bevat UV licht EN blauw licht. Dit kan problemen veroorzaken bij patiënten met EPP. Blauw licht veroorzaakt ook pijn in de mond. Daarom moet ook een tandarts er rekening mee houden als iemand EPP heeft.

Adviezen rond een operatie

Patiënten met EPP kunnen in acute setting altijd meteen geopereerd worden. Maar als het een hele lange operatie is, meer dan 4 uur, dan adviseren we meestal filters voor de operatie lampen. Een andere belangrijk punt is dat de patiënt als hij slaapt niet in het zonnetje achter het raam moet worden gelegd. Pijn en schade ontstaat ook achter glas. Bij ons bekende patiënten krijgen een brief hierover met meer details.

Medicijnen

Soms staat in bijsluiters van medicatie en in het farmacotherapeutisch kompas de opmerking: 'contra-indicatie porfyrie'. Dit is NIET van toepassing op patiënten met EPP. Maar de lever van patiënten met EPP kan schade ondervinden door verhoogde porfyrinewaarden bij EPP, wat kan leiden tot leverfalen (2-5% van de EPP-patiënten). Daarom is het niet verstandig medicijnen (en kruiden) in te nemen die leverschade kunnen veroorzaken. Paracetamol in een standaard dosering kan gewoon worden ingenomen. Voor vragen hierover kan uw voorschrijvende arts terecht bij een van de metabole internisten. Zij zijn bereikbaar voor andere artsen via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC; 0107040704.

Meer informatie, in het Engels maar meeste ook in het Nederlands, is te vinden op de website van Ipnet (International Porphyria Association): <https://www.ipnet.org>
Lotgenotencontact en meer informatie kunt u vinden bij de patiëntenvereniging:

www.epp.info

Voor informatie over filters die thuis en in de auto blauw licht kunnen tegenhouden:
HPS Folies: Bark 2, 2636 DD Schipluiden; Telefoon: 06 53497996

Filmpjes over EPP:

www.omroepgelderland.nl; onderwerp: Jasper-11-dagen-met-pijn-op-bed-neem-ik-voor-lief>

<http://nieuws.vtm.be/binnenland/142546-wanneer-de-zon-een-hel-wordt>.

<http://www.nbcnews.com/dateline/rare-disorder-means-boy-avoids-sunlight-lives-life-shadows-n374566>

Contact

Wilt u een afspraak maken of heeft u vragen?

U kunt bellen naar de polikliniek metabole ziekten, bereikbaar van maandag t/m vrijdag van 08.00 tot 16.30 uur.

Telefoonnummer (010) 704 05 74 of de dagbehandeling, telefoonnummer (010) 703 27 55.

U kunt ook een e-mail sturen naar: EPP@erasmusmc.nl

Collega artsen kunnen ons direct bereiken via de centrale van het Erasmus MC; (010) 7040704.

4. Verklaring voor apotheek; vergoeding hepatitis A/B vaccinatie

Artsenverklaring

Betreft hepatitis A en B vaccinatie. Beoordeling vergoeding is door uw apotheek.
Toediening kan door de praktijkondersteuner van uw huisarts of bij ons.

Genoemde patiënt is bekend met Erythropoïetische protoporfyrie (EPP).
De indicatie voor deze hepatitis vaccinatie is het voorkomen van door hepatitis uitgelokt leverfalen, bij EPP is sprake van een niet-virale chronische leverziekte.

EPP is een zeldzame erfelijke aandoening. Het gaat gepaard met vooral pijn in de met licht blootgestelde huid. Het gaat om blauw licht, dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. Er ontstaat roodheid en oedeem, zonder blaren. EPP patiënten hebben hoge concentraties van een stof die door licht actief wordt gemaakt en schade veroorzaakt in de huid. Als ze in het licht blijven, krijgen zij naast pijn een zwelling van de huid en na verder blootstelling gaat de huid kapot. Ze kunnen niet spontaan naar buiten, naar de winkel of hardlopen, nooit kinderen ophalen of buiten oppassen, of bij de kinderen langs de lijn. Dit leidt tot een verlaagde kwaliteit van leven.

Vergelijkbaar met andere porfyriën kan de lever schade ondervinden door verhoogde circulerende porfyrienes, dit kan resulteren in leverfalen (2-5% van de EPP-patiënten). Om additionele schade aan de lever te voorkomen is alcoholgebruik af te raden en is preventie van Hepatitis A en B aan te bevelen. Er is uitgebreide literatuur over leverziekte bij EPP en we kennen de gevolgen van overmatig alcohol gebruik in combinatie met EPP op leverziekte.

Dosering primaire vaccinatie: conform dosering farmacotherapeutisch kompas

-Volwassenen en jongeren ≥ 16 jaar:

Twinrix Adult: primaire vaccinatie (3 doses): één dosis van 1 ml i.m. op dag 0, na 1 maand en 6 maanden na de eerste dosis.

Literatuur referenties:

1. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrrias: A 2015 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 Sep;39(4):412-25.
2. Pham HP, Schwartz J, Tanhehco Y. Therapeutic plasma exchange in a patient with erythropoietic protoporphyria status post orthotopic liver transplantation as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Apher. 2014 Dec;29(6):341-2.
3. A second attack of cholestasis associated with erythropoietic protoporphyria was successfully treated by plasma exchange and blood transfusion. Honda Y, Kawakami Y, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Naeshiro N, Miyaki D, Kawaoka T, Hiramatsu A, Tsuge M, Imamura M, Hyogo H, Aikata H, Chayama K. Clin J Gastroenterol. 2014 Aug;7(4):333-7.
4. Park PJ, Hwang S, Choi YI, Yu YD, Park GC, Jung SW, Yoon SY, Song GW, Ha TY, Lee SG. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure from erythropoietic protoporphyria. Clin Mol Hepatol. 2012 Dec;18(4):411-5.
5. Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D, Gunson BK, Hillingsø J, Klempnauer JL, Schmidt J, Alexander G, O'Grady J, Clavien PA, Salizzoni M, Paul A, Rolles K, Ericzon BG, Harper P;

European Liver and Intestine Transplant Association. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl.* 2011 Sep;17(9):1021-6.

6. Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut.* 2007 Jul;56(7):1009-18.

5. Acute cholestatische hepatitis bij EPP KMS - versie 14-11-25

Dit is een lokaal opgesteld protocol. Gezien de ernst en risico's van deze complicatie zijn wij van mening dat een patiënt met deze complicatie behandeld moet worden in het expertise centrum van het Erasmus MC.

Protocol acute cholestatische hepatitis (hepatische crise) bij erythropoïetische protoporfyrie (EPP)

Revisie: Dr. M. Wijnen (internist-endocrinoloog met aandachtsgebied erfelijke metabole ziekten)

Samenwerking: Dr. P.A.W. te Boekhorst (hematologie), dr. C.M. den Hoed (MDL) en dr. N.C. de Jong – Peltenburg, dr. J.G. Langendonk, dr. M.A.E.M. Wagenmakers (erfelijke metabole ziekten)

Versie 2.1 Erasmus MC (26-01-2025)

Inhoud

Algemeen	(3)
Diagnostiek bij verdenking acute cholestatische hepatitis	(4)
Acute behandeling	(5)
<i>Wisseltransfusies</i>	
<i>Optransfunderen</i>	
<i>Overige maatregelen</i>	(6)
Indicatie levertransplantatie	(7)
Behandeling op lange termijn	(8)
<i>Allogene stamceltransplantatie</i>	
<i>Hydroxycarbamide</i>	
<i>Ontijzeren</i>	(9)
<i>Chronische wisseltransfusies</i>	
Achtergrondinformatie EPP	(10)
Standaardtekst t.b.v. poliklinische brief	(11)
Referenties	(12)

Algemeen

Dit protocol is bedoeld voor intern gebruik binnen het Erasmus MC. Informeer bij verdenking op of vragen over (diagnostiek en behandeling) van acute cholestatische hepatitis (hepatische crisis) bij EPP direct de dienstdoende metabole internist (06 18 197 776).

Diagnostiek bij verdenking acute cholestatische hepatitis

1. **Vraag de hepatologie in medebehandeling** om mee te denken en om hun advies t.a.v. aanvullende diagnostiek en behandeling.
2. Onderzoek de onderliggende oorzaak van de verhoogde leverwaarden.
 - a. Vraag naar alcohol-/druggebruik, ijzerbehandeling (oraal/i.v.), infecties, medicijnen, supplementen, kruidengeneesmiddelen, acuut bloedverlies.
 - b. **Verricht laboratoriumonderzoek:**
 - i. **Orderset “EPP Crise”:** Totaal protoporfyrines (zink en vrij PPIX), hemoglobine, hematocriet, leukocyten, differentiatie, trombocyten, MCV, reti-index, reticulocyten, ijzerstatus (transferrine, transferrinesaturatie, ferritine), ureum, kreatinine, kalium, natrium, calcium, albumine, totaal en direct bilirubine, ASAT, ALAT, LDH, gamma GT, alkalische fosfatase, albumine, INR, factor V, glucose, serologie t.b.v. (mogelijke) aanvraag bloedproducten, bloedgroep/rhesus + screening irregulaire antistoffen.
 - ii. **Screening op andere oorzaken dan EPP i.o.m. hepatoloog:**
 1. **Auto-immuun hepatitis:** IgG, IgA, ceruloplasmine, alfa1-antitrypsine, ANA, anti-gladspier, anti-SLA, anti-LKM-1, anti-LNmicrosomen, anti-mitochondriën, anti-M2.
 2. **Virale hepatitis:** PCR HAV, HBsAg, anti HBc, anti HBs, Hepatitis B e antigeen, anti HBe, IgM en IgG anti hepatitis C virus, PCR HEV, anti HIV en p24 Ag (HIV screening), PCR CMV, PCR EBV.
 3. **Toxisch medicamenteus:** Op indicatie PEth (bij verdenking alcoholgebruik) en paracetamolspiegel.
 4. **Overig:** TSH, fT4
 - c. **Echo abdomen:** Vraagstelling: Grootte en aspect lever? Grootte milt? Galstenen? Dilatatatie galwegen? Aanwijzingen portale hypertensie? Patente vasculatuur? Ascites? Andere afwijkingen?
3. De dienstdoende metabole internist belt binnen kantooruren naar het porfyrie laboratorium (010 – 703 54 15) en vraagt om een CITO-bepaling protoporfyrines; dan kunnen ze <12 uur bekend zijn.

Acute behandeling

Behandeldoel is verlagen hepatotoxische protoporfyrines middels wisseltransfusies en (wanneer patiënt nog geen hydroxycarbamide onderhoudstherapie gebruikt en/of de wisseltransfusies onvoldoende effect hebben) optransfunderen waarbij streven naar Hb >8.5mmol/L en onderdrukt reticulocytengetal waarmee acuut onderdrukken erythropoëse.

Wisseltransfusies

1. **Vraag de hematologie in medebehandeling** t.b.v. de wisseltransfusies.
2. **Doe een aanvraag voor de wisseltransfusies in Hix:** type “Hemaferese” in Hix in de decursus en dan verschijnt het aanvraagformulier (NB Het aanvraagformulier “Hemaferese” komt enkel in de decursus als de invoercontext in Hix op HEM staat).
3. Start na akkoord van de dienstdoende hematoloog met wisseltransfusies en stem de planning af met de hemafereseafdeling (010 – 703 49 12).
4. Verricht de wisseltransfusies bij voorkeur over een perifeer geplaatste hemaferesenaald en venflon (>16G) wanneer een klein aantal wisseltransfusies wordt verwacht (i.e. ≤ 3). Plaats bij een groot aantal verwachte wisseltransfusies (i.e. > 3) een **aanvraag hemafereselij**n (i.e. dubbellumen centraal veneuze lijn) door de anesthesie (*bij voorkeur* in de v. jugularis interna; alternatief in de v. femoralis). De hemafereselij is op te halen bij de hemaferese-afdeling (Rg-921, opslag, kast 8).
5. **Bestel 8 (acht) EH erythrocyten** bij het transfusielaboratorium (per wisseltransfusie zijn 8EH erythrocytenconcentraat nodig). Breng het transfusielaboratorium ook telefonisch op de hoogte van de aanvraag.
6. Kruisbloed moet alsnog worden afgenomen als niet eerder gedaan: zie lijst “Diagnostiek”.
7. **Bepalingen voor en na de wisseltransfusies:** Totaal protoporfyrines (zink en vrij protoporfyrine), hemoglobine, hematocriet en trombocyten. Neem voor elke wisseltransfusie kruisbloed af.
8. Bij wisseltransfusie geldt een streeftrombocytengetal $> 40 \cdot 10^9/L$.
9. Bescherm tijdens de wisseltransfusie de lijnen tegen licht met aluminiumfolie.
10. Gebruik een **bloedverwarmer** voor de lijn naar de patiënt toe.
11. De wisseltransfusies moeten drie keer per week in de eerste week na presentatie plaatsvinden (maandag, woensdag en vrijdag). Daarna worden wisseltransfusies uitgevoerd afhankelijk van het beloop.
12. Plasmaferese heeft geen toegevoegde waarde bij dit ziektebeeld.
13. **Bepaal dagelijks laboratoriumonderzoek** via orderset “EPP Crise”.
14. Indien buiten kantooruren een wisseltransfusie nodig is, dient de dienstdoende hematoloog te worden gebeld. De dienstdoende hematoloog regelt dan met Sanquin de planning t.a.v. de wisseltransfusie.
15. Zie ook <https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/overige-richtlijnen-en-referentiewaarden/hemaferese/> voor verdere informatie over hemaferese.

Optransfunderen

1. **Eerste episode acute cholestatische hepatitis (i.e. bij patiënt die nog niet met hydroxycarbamide onderhoudstherapie wordt behandeld):** Transfundeer na de eerste wisseltransfusie op naar een Hb-waarde $> 8.5 \text{ mmol/L}$ met als doel de erythropoëse acuut te onderdrukken. Streef naar een onderdrukt reticulocytengetal.

2. **Recidief episode acute cholestatische hepatitis (i.e. bij patiënt die wel al met hydroxycarbamide onderhoudstherapie wordt behandeld):** Transfundeer enkel op bij onvoldoende respons op wisseltransfusies (NB Reden is beperken secundaire hemochromatose).

Overige maatregelen

1. Start na de eerste diagnostiek behandeling gericht op onderbreken enterohepatische kringloop:
 - a. Ursodeoxycholzuur 1dd 20mg/kg lichaamsgewicht p.o.
 - b. Colestyramine 3dd 4g p.o. (NB Let op verminderde opname van andere medicatie bij gebruik van colestyramine. Simultane medicatie >1 uur vóór of >4-6 uur ná colestyramine toedienen om de kans hierop te verminderen).
 - c. Lactulose p.o. titreren o.g.v. ontlastingsfrequentie waarbij streven naar 2-3x/dag dunne defecatie.

NB Evidence achter bovenstaande medicamenteuze therapie is laag. Overweeg bij veel bijwerkingen dus te stoppen met deze medicatie.

2. Check de veiligheid van alle geneesmiddelen op hepatotoxiciteit (en o.b.v. theoretische gronden ook op porfyrinogeniciteit: <https://drugsporphyria.net/>). Betrek bij deze overwegingen de internist metabole ziekten. Maak steeds een afweging tussen potentiële schade van starten versus onthouden van behandeling. Bij spoed altijd direct handelen zoals gebruikelijk en niet wachten op deze informatie.
3. Zorg ervoor dat de patiënt niet in het licht komt, tijdens de gehele opname, ook niet “kort” tijdens de wisseltransfusies. Als de patiënt wakker en alert is kan hij/zij zelf aangeven wat veilig is.
4. Geef geen ijzerbehandeling bij FECH-EPP, ook niet in geval van aangetoond ijzergebrek. Overweeg bij ALAS2-EPP juist wel ijzerbehandeling.

Indicatie levertransplantatie

1. Indien er sprake is van ernstige leverinsufficiëntie (icterus, spontaan verlengde INR ≥ 1.5 , transaminasen $>3x$ ULN) of leverfalen (eerdere criteria plus optreden hepatische encefalopathie) ondanks een week lang wisseltransfusies en optransfunderen: **betrek de hepatologie met spoed**. Meld patiënt daarnaast aan voor het MDO Levertransplantatie bespreking (*iedere donderdag van 16.30 tot 17.30 uur; Ns-443*) ter bespreking van de optie van levertransplantatie.
2. Ondersteun daarnaast simultaan het leverfalen middels standaardbehandeling acuut leverfalen (zie ook richtlijn Acuut leverfalen: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acuut_leverfalen/startpagina_-_acuut_leverfalen.html).
 - a. Beoordeel bewustzijn en hepatische encefalopathie iedere 2 uur.
 - b. Streef naar een MAP ≥ 60 mmHg.
 - c. Streef naar adequate calorische intake.
 - d. Verricht laagdrempelig diagnostiek naar infecties. Start bij acuut leverfalen met breed spectrum antibiotica en antifungale therapie indien er sprake is van verdenking op infectie, progressie naar graad 3 encefalopathie, bijkomend orgaanfalen.
3. Rndom een levertransplantatie is er een separaat perioperatief protocol voor EPP (Richtlijn: Operaties bij patiënten met erythropoëtische protoporfyrie [EPP]). Dit protocol is te krijgen via de internist erfelijke metabole ziekten.

Behandeling op lange termijn

Ter bescherming van de lever dient iedere patiënt met EPP nadrukkelijk geadviseerd te worden geen alcohol of drugs te gebruiken en zo min mogelijk hepatotoxische medicatie te nemen. Patiënten met FECH-EPP dienen ijzerpreparaten te vermijden. Ook is het advies te vaccineren tegen hepatitis A/B.

Allogene stamceltransplantatie

Een acute cholestatische hepatitis bij EPP is een harde indicatie voor een allogene stamceltransplantatie (SCT). Overleg dit met de hematoloog en bespreek patiënt in het MDO Indicatie allogene SCT (*iedere vrijdag van 13.00 tot 13.30 uur; online bij te wonen op uitnodiging van de hematoloog*).

Hydroxycarbamide

1. Voor een allogene SCT is het wenselijk secundaire hemochromatose en antistofvorming t.g.v. frequente bloedtransfusies te voorkomen. Om toch een adequate onderdrukking van de protoporfyriene productie te verkrijgen wordt gestart met hydroxycarbamide (i.e. een oraal chemotherapeutikum dat de hematopoëse onderdrukt).
2. Start met hydroxycarbamide 1dd 1000mg en hoog deze dosering over de loop van weken geleidelijk op naar een maximaal tolereerbare dosis van 35mg/kg lichaamsgewicht. Monitor middels laboratoriumonderzoek (zie onder); indien geen nadelen dan ophogen met 500mg per 2 weken. Zie ook Farmacotherapeutisch Kompas voor informatie over hydroxycarbamide.
3. Controleer wekelijks laboratoriumonderzoek via orderset “EPP Lever chronisch” (hemoglobine, hematocriet, leukocyten, differentiatie, trombocyten, MCV, reti-index,

reticulocyten, ureum, kreatinine, kalium, natrium, totaal bilirubine, direct bilirubine, ASAT, ALAT, LDH, gamma GT, alkalische fosfatase, albumine, INR, glucose, kruisbloed) en een keer per maand via orderset “EPP Lever chronisch groot” (EPP Lever chronisch + Totaal protoporfyries [zink en vrij PPIX], ijzerstatus [ijzer, transferrineverzadiging en ferritine] en urinezuur).

4. Streef tijdens behandeling met hydroxycarbamide naar een normaal of onderdrukt reticulocytengetal en een Hb >4.0mmol/L, neutrofielen >0.5 *10^{E9}/L en trombocyten >10 *10^{E9}/L. Verlaag de dagdosering hydroxycarbamide met 500mg indien de bloedwaarden dalen onder de streefwaarden en geef zo nodig een erythrocyten- en/of trombocytentransfusie. Overweeg bij neutrofielen <0.5 *10^{E9}/L met filgrastim 1dd 0.5 x 10^{E6}/kg lichaamsgewicht s.c. te starten indien verlagen van de hydroxycarbamide niet wenselijk is. Bij een gewicht <70kg is dat “Injectievloestof ‘30’”, en bij een gewicht ≥70kg is dat “Injectievloestof ‘48’”. Probeer de transfusie van bloedproducten minimaal te houden.

Ontijzeren

T.g.v. veel erythrocytentransfusies bestaat er een kans op het ontwikkelen van secundaire hemochromatose. Het risico hierop is al verhoogd bij >20EH erythrocytenconcentraat per jaar. Volg t.a.v. de diagnostiek naar en behandeling van secundaire hemochromatose het Vademecum Hematologie (<https://www.vademecumhematologie.nl/artikelen/niet-oncologische-hematologie/ijzerstapeling-draft/>). Omdat behandeling middels aderlaten bij concomitant gebruik van hydroxycarbamide geen optie is wordt medicamenteus ontijzerd middels deferasirox.

1. Start deferasirox bij een verhoogd ferritine. Start met een dosering van 1dd 14mg/kg lichaamsgewicht en hoog dit elke twee weken op o.g.v. kliniek en laboratoriumonderzoek met stappen van 7mg/kg tot een maximale dosering van 1dd 28mg/kg lichaamsgewicht.
2. Verricht wekelijks bloed- en urineonderzoek ter controle op bijwerkingen (de benodigde bloedbepalingen zitten in orderset “EPP Lever chronisch”. Wekelijks urineonderzoek betreft een urinesediment en albumine/kreatinine-ratio. Zie ook Farmacotherapeutisch Kompas voor extra informatie over deferasirox.
3. Controleer tijdens de behandeling met deferasirox maandelijks de ijzerstatus (ijzer, transferrineverzadiging en ferritine). Deze bepalingen zitten in de orderset “EPP Lever chronisch groot”. De behandeling kan gestopt worden als serum ferritine <500ug/L is EN er geen significante ijzerstapeling zichtbaar is op MRI T2 van hart/lever. Dit kan lang duren; bereid patiënt daarop voor.
4. Overleg bij onvoldoende daling van de ijzerstatus met de hematoloog over eventueel bijstarten van deferoxamine s.c. Het nadeel van twee ijzerchelatoren is een hoger risico op leverfunctiestoornissen.
5. Overweeg bij starten met deferasirox ook een protonpompremmer te starten om de gastro-intestinale ijzeropname te verlagen.

Chronische wisseltransfusies

In uitzonderlijke gevallen zijn chronische wisseltransfusies nodig. Laat de wisseltransfusies dan bij voorkeur verrichten via een perifere hemaferesenaald en venflon. De interventieradioloog kan ook een getunnelde dialyselijng plaatsen (specifiek dubbellenen)

Hickman-katheter). Houdt rekening met infectiegevaar bij het voor langere tijd in situ zijn van een dialyselijn (zeker i.c.m. lage neutrofielen door hydroxycarbamide).

Achtergrondinformatie EPP

EPP is een vorm van porfyrie welke gekenmerkt wordt door pijnlijke fototoxiciteit t.g.v. licht. Het gaat om blauw licht (golflengte 405-410nm), dit zit in daglicht, zonlicht, en lamplicht, en blauw licht gaat door glas heen. De aandoening kan worden vastgesteld door het meten van verhoogde concentraties van protoporfyries in erythrocyten. Wanneer EPP is vastgesteld is de volgende stap DNA-onderzoek naar pathogene varianten in FECH, ALAS2 of CLPX. Klachten ontstaan t.g.v. overproductie van protoporfyries.

Bij EPP wordt het overschot aan protoporfyries geproduceerd bij de erytropoëse. De protoporfyries worden vervoerd in erythrocyten en voor een klein deel in plasma gebonden aan albumine. Ze worden afgegeven aan de lever om uitgescheiden te worden in gal. Dit is de enige manier om protoporfyries kwijt te raken. Protoporfyries geven lever- en galwegschade en kunnen leiden tot galstenen. Het spectrum van leveraandoeningen t.g.v. EPP wordt protoporfyrische hepatopathie genoemd. Milde leverenzymstoornissen komen vaak voor (30-40%); galstenen ook (25%). Zeldzaam is de zeer ernstige complicatie acute cholestatische hepatitis (hepatische crise) (1-5%) welke snel tot fulminant leverfalen en de dood kan leiden.

Een acute cholestatische hepatitis ontstaat t.g.v. het vastlopen van protoporfyries in de kleine galwegen waardoor hogere protoporfyriewwaarden in het bloed ontstaan waardoor een vicieuze cirkel ontstaat met hemolyse. Dit leidt tot progressieve leverschade en leverfalen. Symptomen zijn een toegenomen fototoxiciteit, icterus, buikpijn en misselijkheid/braken. Een acute cholestatische hepatitis kan worden uitgelokt door een trigger die leverschade geeft, alsmede een trigger die tot meer protoporfyrieproductie leidt.

Risicofactoren zijn ernstige pathogene varianten in FECH, ALAS2, een pre-existente leverziekte (alcoholische of virale hepatitis), hepatotoxische medicatie of een toegenomen erytropoëse (bijv. t.g.v. ijzersuppletie bij FECH-EPP met ijzergetekort of een acuut ontstane anemie). Ter bescherming tegen een hepatische crise is het advies aan alle patiënten met EPP alcohol/drugs te vermijden en op te passen met hepatotoxische medicatie. Voor patiënten met een pathogene FECH-variant geldt tevens het advies ijzersuppletie (oraal/i.v.) te vermijden. Ook is het advies te vaccineren tegen hepatitis A en B.

De behandeling van acute cholestatische hepatitis bestaat in het acute moment uit wisseltransfusie (gevolgd door erythrocytentransfusies wanneer nog geen onderhoudstherapie hydroxycarbamide wordt gebruikt en/of wanneer wisseltransfusie onvoldoende effectief blijkt) en op de lange termijn uit een allogene stamceltransplantatie. Ook wordt ursodeoxycholzuur, colestyramine en lactulose gegeven om de enterohepatische kringloop te doorbreken. Het heeft de voorkeur restrictief te zijn met bloedtransfusies om secundaire hemochromatose te beperken. Secundaire hemochromatose is een belangrijke complicerende factor voor een toekomstige stamceltransplantatie. In nood kan een levertransplantatie noodzakelijk zijn. Plasmaferese heeft geen toegevoegde waarde.

Na de acute behandeling, in afwachting van de allogene stamceltransplantatie, wordt de erytropoëse geremd met hydroxycarbamide. Monitoring van toxiciteit bestaat uit wekelijkse controle van het bloedbeeld en leverwaarden. Opgetreden secundaire hemochromatose t.g.v. bloedtransfusies en wisseltransfusies wordt behandeld middels medicamenteuze ijzerchelatie.

6 Standaardtekst t.b.v. poliklinische brief en EPD

Risico op acute cholestatische hepatitis bij EPP

Overleg bij een combinatie van toegenomen fototoxiciteit, icterus, buikpijn, misselijkheid/braken en/of progressieve leverenzymstoornissen onafhankelijk van de oorzaak direct met de internist erfelijke metabole ziekten. Bovenstaande kan namelijk wijzen op een acute cholestatische hepatitis (hepatische crise) bij erythropoïetische protoporfyrie (EPP).

Een acute cholestatische hepatitis is een zeldzame maar zeer gevaarlijke complicatie van EPP. Hierbij ontstaat een vicieuze cirkel van cholestase t.g.v. protoporfyrynes waardoor protoporfyrynes verder stapelen en meer leverschade en hemolyse geven.

Bij EPP o.b.v. pathogene FECH-varianten is strenge voorzichtigheid t.a.v. ijzersuppletie geboden omdat dit het risico op een acute cholestatische hepatitis verhoogd. Patiënt is geadviseerd de lever te beschermen. Alcohol en drugs zijn ontraden en het advies is hepatotoxische medicatie zoveel mogelijk te vermijden. Verder is het aanbevolen patiënt te vaccineren tegen hepatitis A en B als dit nog niet is gedaan.



Porfyrie Expertisecentrum Rotterdam
Zorgpad
Porphyria Cutanea Tarda (PCT)
Onderdeel van ORPHAcode(s): 738

Versie	2
Datum	Mei 2021
Auteurs	N.C. Peltenburg, internist J.G. Langendonk, internist
Datum revisie	19-03-2026

Contents

1. Inleiding en achtergrond	3
2. Visuele weergave van het zorgpad	4
3. Eerste symptomen en verwijzing	4
4. Diagnose en poliklinische controles	5
5. Behandeling.....	5
6. Follow up	7
7. Samenwerking in multidisciplinair team en overleggen	7
8. Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa	10
9. Bereikbaarheid	10
10. Relevante richtlijnen en protocollen.....	11
11. Literatuur.....	11
References.....	11
Bijlagen	12
Bijlage A: Familiebrief PCT.....	13
Bijlage B: Operaties bij patiënten met een actieve blarende porfyrie	14
Bijlage C. Patientenversie Zorgpad PCT.	16

1. Inleiding en achtergrond

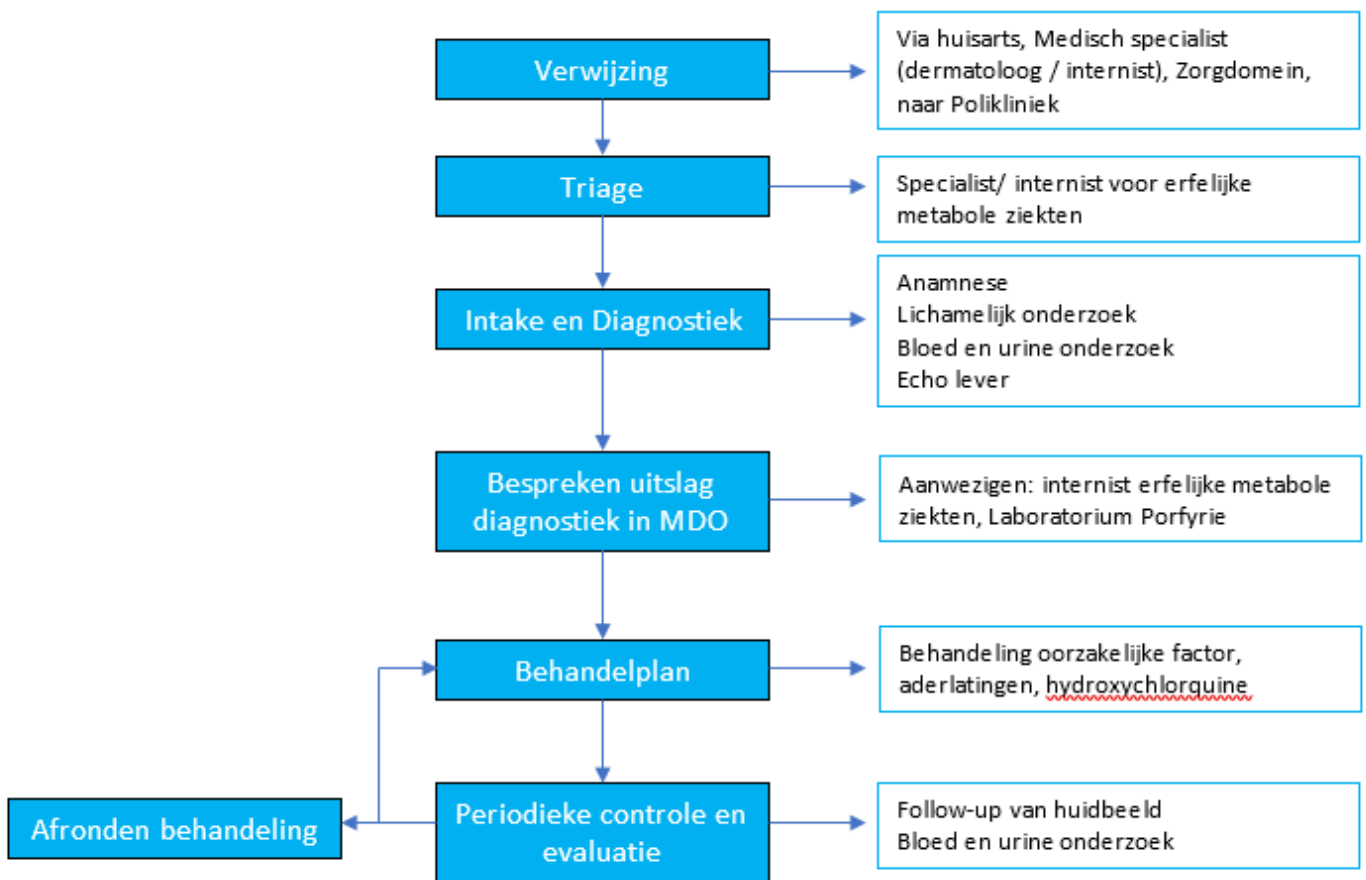
Porphyria Cutanea Tarda (PCT; Orphacodes 659698 en 101330) veroorzaakt blaren op de huid na blootstelling aan zonlicht, het is een van de porfyriën (Orphacode 738). Het wordt veroorzaakt door een verminderde activiteit in de lever van het enzym uroporphyrinogen decarboxylase (URO-d), het is een enzym in de heemsynthese. Het is een aandoening die alleen huidklachten veroorzaakt en heel zeldzaam ook leverpathologie.

Verminderde URO-d activiteit resulteert in accumulatie van porfyrynes. De porfyrynes zijn met name uroporfyryne en heptaporfyryne (Shah, 2023). Deze worden geproduceerd in de lever en gaan via het bloed naar de huid. De stoffen zijn wateroplosbaar en komen dus ook in de huidlagen terecht. Onder invloed van blauw licht / zonlicht ondergaan de porfyrynes een fototoxische reactie die schade veroorzaakt in alle lagen van de huid. Dit resulteert in blaren, milia en littekens, en uiteindelijk ook een kwetsbare huid (bij ruw wrijven al letsel). De oorzaak van PCT is meestal een combinatie van factoren die de URO-d enzymactiviteit remmen (Phillips, 2019). De meest voorkomende oorzaken zijn: een actieve Hepatitis C- of Hiv-infectie, ijzerstapeling of verhoogd ferritine (inflammatie) en alcoholgebruik. In een minderheid van de gevallen is er een erfelijke vorm van PCT (Rudnick, 2022). Bij patiënten met een erfelijke aanleg krijgt maar een heel aantal van hen ook daadwerkelijk blaren. En als de blaren optreden, dan is dat gemiddeld op een jongere leeftijd dan zonder die erfelijke aanleg. Het is zeer zeldzaam vóór de leeftijd van 20 jaar. Dit komt enerzijds doordat de hierboven genoemde factoren minder vaak voorkomen op kinder-/jongvolwassen leeftijd en anderzijds doordat er tijd nodig is om ijzer te stapelen, om dan pas het enzym te kunnen remmen.

PCT is doorgaans zeer goed te behandelen en heeft een uitstekende prognose. De behandeling start met uitleg over zonlicht en voorkomen van verdere huidschade (zie paragraaf 5). Daarna worden de potentiële oorzakelijke oorzaken onderzocht en gericht behandeld.

De term porfyrie wordt vaak alleen geassocieerd met acute porfyrie, maar iemand met PCT heeft geen acute porfyrie. Patiënten met PCT krijgen geen acute aanvallen van buikpijn en neurologische verschijnselen, zoals bij acute porfyrie. Voor andere vormen van porfyrie zijn aparte zorgpaden ontwikkeld. (Zie zorgpad: Acute hepatische porfyrie 95157 en Erythropoïetische Protoporfyrie, Orphacode 659681). Iemand met PCT heeft geen verhoogde kans op deze aandoeningen.

2. Visuele weergave van het zorgpad



3. Eerste symptomen en verwijzing

De klachten bij Porphyria Cutanea Tarda (PCT) ontstaan doordat porfyrynes, gevormd in de lever ten gevolge van het enzymdefect URO-d, getransporteerd worden naar de huid. De diagnose wordt gesteld als in het profiel van porfyrynes in een portie urine, waarbij uroporfyryne tenminste 3x de bovengrens van normaal is. Bij blootstelling aan (zon)licht, ontstaat er een fototoxische reactie waarop huidpathologie ontstaat. Deze pathologie ontstaat op de delen van de huid die aan zonlicht blootgesteld worden (gelaat, oorschelpen, hoofdhuid, handruggen, onderarmen en sporadisch borst en voetruggen). Patiënten zullen zich doorgaans als eerste presenteren bij de huisarts, welke meestal doorverwijst naar een dermatoloog. In verband met de zeldzaamheid van de aandoening duurt het vaak lang voordat PCT als oorzaak overwogen wordt en de juiste diagnostiek wordt ingezet. Het voorkomen is 1:60.000, met grote verschillen tussen geografische locaties; dit komt door verschillen in voorkomen van veroorzakende factoren zoals hepatitis C (Ipnet, 2024). Na het stellen van de diagnose kan de patiënt direct doorverwezen worden naar het Porfyrie Expertisecentrum van het Erasmus MC. Na triage wordt een patiënt ingepland op het spreekuur erfelijke metabole ziekten. De experts van het Porfyrie Expertisecentrum zijn

telefonisch of per e-mail dagelijks beschikbaar voor overleg en vragen over de juiste diagnostiek.

De huidklachten kenmerken zich door blaarvorming, extreme kwetsbaarheid van de huid en milia. De blaren kunnen in verschillende stadia voorkomen en gaat makkelijk kapot, de genezing is heel traag en er ontstaan littekens met hypo- of hyperpigmentatie. Er kan ook hypertrichose optreden, of juist haaruitval van de behaarde hoofdhuid. Patiënten kunnen donkere/rode urine hebben en in zeldzame gevallen sclerodermoïde huid veranderingen (blaren zijn dan niet zo zichtbaar).

De oorzaak van PCT is meestal een combinatie van factoren die de URO-d activiteit remmen. Oorzaken zijn: Hepatitis C en HIV infectie, verhoogd ferritine of ijzerstapeling, hoge dosis oestrogenen en alcohol. Een minderheid van de patiënten heeft een erfelijke vorm van PCT (Rudnick, 2022).

4. Diagnose en poliklinische controles

Tijdens het eerste consult worden de klachten besproken. Er is aandacht voor de algemene internistische anamnese, intoxicaties en familieanamnese. Er wordt lichamelijk onderzoek uitgevoerd van de huid alsmede algemeen internistisch lichamelijk onderzoek op indicatie. En de medicatielijst wordt doorgenomen.

De volgende diagnostiek wordt ingezet:

- Urine: porfyryne spectrum
- Plasma: porfyryne spectrum en soms ALA/PBG
- Erythrocyten: URO-d (uroporfyrinogeen decarboxylase) activiteit en indien verlaagde activiteit wordt aangetoond, dan ook onderzoek in het DNA en specifiek het *UROD*-gen
- Hb, Ht, MCV, trombocyten, leukocyten, kreatinine, ALAT, ASAT, GGT, bilirubine, ferritine en transferrine saturatie.
- Indien ijzerstapeling biochemisch is aangetoond: dan ook onderzoek in het DNA en specifiek mutatieanalyse van het *HFE*-gen.
- Virus serologie/ microbiologie: HbsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV, anti-HIV en p24 Antigen.
- Beeldvorming: Echo lever met vraagstelling: zijn er leveradenomen, en is er aantoonbare leverpathologie zoals hepatocellulair carcinoom.

5. Behandeling

Behandeling start met counseling van de patiënt, we geven adviezen en uitleg:

- Alcoholgebruik volledig staken (alcohol remt het enzym URO-d).
- De huid beschermen tegen zonlicht blootstelling. Indien blootstelling niet vermeden kan worden, dan wordt geadviseerd handschoenen en hoeden te dragen. Zonnebrand geeft UV bescherming en is niet effectief om blaren bij PCT te voorkomen. Het blauwe deel van het lichtspectrum veroorzaakt de blaren door PCT en blauw licht wordt nauwelijks tegengehouden door zonnebrand.

- Electieve operaties uitstellen tot na bereiken van remissie van PCT (het licht van operatielampen kan ook schade veroorzaken). Bij relatieve spoedoperaties, waarbij zonder schade aan de patiënt het nog mogelijk is om dit te regelen, is het wenselijk een filter voor de lampen te gebruiken. Deze is aanwezig voor de operatielampen van het Erasmus MC.
- Stoppen met roken.
- Vermijden van oestrogenen, de pil en ijzersuppletie. Na remissie kan herstart worden overwogen.
- In de bijsluiter van een medicijn kan 'porfyrie' als contra-indicatie staan vermeld, deze waarschuwing geldt niet voor patiënten met PCT.
- Indien PCT als oorzaak is uitgesloten, dan kan er sprake zijn van een andere huidporfyrie maar vaker is er sprake van pseudoporfyrie, dat is het huidbeeld van porfyrie maar geen porfyrie aantoonbaar. Dit kan veroorzaakt door medicatie: zoals dapson, NSAID's, furosemide, tetracycline, pyridoxine (vitamine B6) of bij dialysepatienten.
- Pijnmedicatie kan incidenteel nodig zijn, en instructies voor het voorkomen van secundaire huidinfecties als behandeling met antibiotica kan nodig zijn.
- Er is geen patiënten vereniging

Ook bij patiënten met familiale PCT (dit is PCT en een pathogene variant in het *UROD*-gen), wordt familie-screening niet gedaan. Maar we willen familieleden wel informeren dat als ze blaren krijgen door zon ze zich kunnen laten onderzoeken op het hebben van PCT. In dat geval wordt aangeraden eerst te onderzoeken of er sprake is van PCT (urine porfyryne onderzoek), en als ze PCT blijken te hebben, dan pas DNA onderzoek.

Het is niet aangeraden om familieleden zonder huidklachten te onderzoeken op de erfelijke aanleg voor PCT. De meeste mensen met deze erfelijke aanleg krijgen nooit PCT. Maar omdat het herkennen van de aandoening veel vertraging kent, wordt er een familiebrief meegegeven aan de patiënten met PCT, met als doel familieleden te informeren over wat te doen als ze blaren krijgen door zon.

De verdere behandeling van PCT is gericht op het normaliseren van de urine uitslagen. En afhankelijk van de oorzaak is er een verschillende behandeling nodig.

- Als er een vorm van hepatitis C of HIV is, dan wordt de patiënt verwezen voor verdere behandeling; respectievelijk MDL-arts (hepatoloog) of infectioloog.
- Bij ijzerstapeling maar ook al een verhoogd ferritine wordt aderlaten de belangrijkste behandeling. Het doel is verwijderen van ijzer door bloed af te laten. Dit kan alleen bij een hoog genoeg hemoglobine. Een standaard frequentie van aderlaten is wekelijks met een volume van 500 cc. Dit dient per patiënt te worden ingeschat en laagdrempelig aangepast. De behandeling met aderlatingen gaan tot normalisatie van in een urine portie gemeten heptaporfyryne/kreatinine. Er is controle nodig van bloeddruk, hemoglobine en klachten. De frequentie van aderlatingen wordt vaak bijgesteld. We stoppen met aderlaten als er klachten ontstaan, en als het Hb > 1.5 mmol/L daalt, en bij een man als Hb <8.0 mmol/L en bij een vrouw indien het Hb <7.0 mmol/L is. De begeleiding tijdens de behandeling met aderlatingen bestaat dan

ook uit het monitoren van bloeddruk, hemoglobine en klachten, tevens om de maand een ijzerstatus en urine porfyriene spectrum en leverenzymen.

- Als aderlatingen niet meer mogelijk zijn, dan wordt de behandeling voortgezet door middel van hydroxychloroquine 1-2x/week 200 mg. Voor start is het nodig na te gaan of er een indicatie is voor een oogheilkundig consult voor onderzoek naar retinopathie, tevens moet zwangerschap, nierinsufficiëntie en leverfalen uitgesloten worden. Als de urine porfyrienes nog hoog zijn ten tijde van het starten van hydroxychloroquine, dient er rekening gehouden te worden met een exacerbatie van de huidklachten alvorens verbetering optreedt. Hydroxychloroquine verhoogt de concentratie van uroporfyriene in de huid en in de urine, daardoor zullen blaren sneller optreden en kan de urine rood worden.

De regie van deze behandeling ligt bij de internist erfelijke metabole ziekten van het Expertisecentrum. De praktische uitvoer en organisatie van de aderlatingen en monitoren van bijwerkingen en effecten kan worden overgedragen aan een internist of andere medisch specialist (internist) in een ander ziekenhuis.

6. Follow up

Elke 4 maanden wordt een urineportie onderzocht op 'porfyriene spectrum', dat bevat uro- en heptaporfyriene. Deze uitslagen worden besproken in een poliklinisch consult (fysiek, online of telefonisch), na verkrijgen van anamnese wordt er gezamenlijk besloten hoe de behandeling wordt voortgezet. Bij normalisatie van het heptaporfyriene kan de behandeling gestaakt worden. Hierna wordt de patiënt nog 1-2 keer jaarlijks onderzocht op de hoogte van de porfyrienes in de urine, bloedbeeld en ijzerstatus (voor vroege opsporing van een recidief).

Mensen met een familiale PCT, wordt langere follow-up aangeboden. Mensen met hereditaire hemochromatose moeten doorgaan met aderlatingen (zie richtlijn Hereditaire Hemochromatose van de Federatie Medisch specialisten). Aderlatingen zijn dan veel minder vaak nodig, we verwijzen ze dan naar een ziekenhuis dicht bij hun woonplaats.

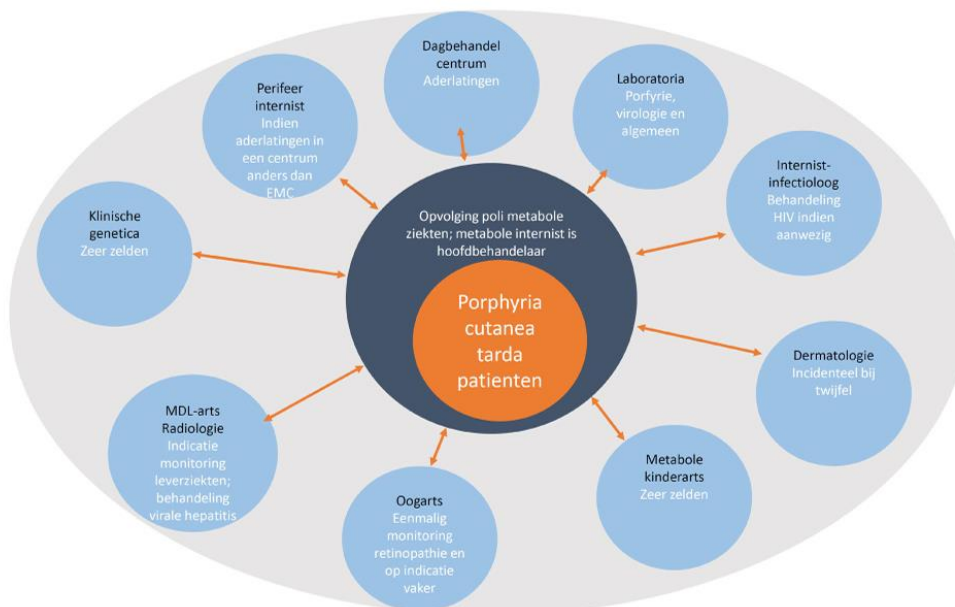
7. Samenwerking in multidisciplinair team en overleggen

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, dit is een specialist voor erfelijke metabole ziekten. Deze coördineert het zorgproces en is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. Voor spoed hebben we een dienstlijn waarop de polimedewerker de dienstdoende kan bereiken, maar voor vragen die kunnen wachten krijgen patiënten een afspraak ingepland op het spreekuur van de hoofdbehandelaar. De hoofdbehandelaar borgt de samenhang in de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging, het aanmelden bij MDO's en de communicatie met de patiënt en zijn of haar naasten. De hoofdbehandelaar houdt middels schriftelijke communicatie de huisarts en eventuele andere artsen op de hoogte van het beloop van de behandeling. De patiënt kan deze brieven, alle uitslagen en notities in zijn dossier lezen via MijnErasmusMC en de digi-app.

Wekelijks is er een porfyrie MDO, MDO is een multidisciplinair overleg waarin we patiënten onderling bespreken om complexe beslissingen gezamenlijk te nemen. We bespreken de resultaten van de porfyrie-diagnostiek en het beleid. Het MDO wordt vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Bij het MDO zijn de volgende leden aanwezig: de specialisten voor erfelijke metabole ziekten, andere medisch specialisten, AIOS interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, staf van porfyrie laboratorium, arts-onderzoekers, stagiaires en medische studenten; en online medische specialisten uit andere ziekenhuizen, i.g.v. een gezamenlijke patiënt, of een consult over een patiënt die zij behandelen. We hebben ook een samenwerking met het satelliet-centrum voor porfyrie in het Isala ziekenhuis in Zwolle, Dr S. Mijnhout is de coördinator. Terugkoppeling van besluiten uit het MDO naar de patiënt doet de hoofdbehandelaar.

De medebehandelaars zijn:

- Oogarts: op indicatie een eenmalig consult voor start hydroxychloroquine
- Internist (of andere specialist) in perifeer centrum: indien aderlatingen plaatsvinden in een ander centrum dan het Erasmus MC. Deze coördineert de aderlatingen en controleert hierbij het bloedbeeld en de ijzerwaarden. Overleg is laagdrempelig mogelijk.
- MDL-arts: indien de patiënt een actieve virale hepatitis heeft. De PCT wordt hiermee ook behandeld. Ook verwijzen we als er sprake is van een hepatocellulair carcinoom of een adenoom. In dat geval blijft de patient voor de PCT bij de internist metabole ziekten onder behandeling.
- Internist-Infectioloog: indien er sprake is van HIV-infectie, wordt de patiënt doorverwezen naar de internist-infectioloog voor de behandeling hiervan.
- Klinisch geneticus: op indicatie kunnen we de expertise van een klinisch geneticus aanvragen, zelden nodig bij PCT.



8. Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Het laboratorium voor Porfyrie diagnostiek is een ISO geaccrediteerd laboratorium onder nummer M098. Het participeert in de EMQN rondzending voor DNA (DNA testen voor porfyrie en hereditaire hemochromatose). Deze rondzending is geaccrediteerd onder UKAS (UK Accreditation Service) ISO 17042:2023. Het laboratorium verzorgt regionaal de porfyrie diagnostiek (van Leiden tot Goes en Tilburg), en is als landelijk expertise centrum ook vraagbaak voor andere (academische) centra in Nederland. Alle porfyrie bepalingen kunnen worden uitgevoerd, waardoor ook vanuit klinieken uit heel Europa specialistische porfyrie bepalingen worden aangevraagd. We zijn erkend als PECC (Porphyria Expert Center) door IPNET (International Porphyria Network; <https://ipnet.org/endorsed-porphyria-expert-clinical-centers/>). En via het Porphyria Clinicians Help Group met de mogelijkheid voor (gratis) porfyrie diagnostiek voor landen waar de expertise op porfyrie-gebied niet beschikbaar is. Ten slotte doet het laboratorium ook mee aan de kwaliteitsrondzending (EQAS) van IPNET (International Porphyria Network).

Als enige Expertisecentrum voor Porfyrie in Nederland werken de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor artsen en patiënten uit het hele land. Dit geldt ook voor artsen uit andere Universitaire ziekenhuizen met erkenning voor erfelijke metabole ziekten. Dit betreft zowel (telefonische consultatie bij) poliklinische als (acute) klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland worden naar dit ECZA verwezen. Gedeeltelijk kan de behandeling worden uitgevoerd in andere ziekenhuizen, na een eerste consult bij het ECZA. Er is een nauwe samenwerking met het satelliet Porfyrie-centrum in Zwolle, met aansluiting van de arts uit dat centrum bij het wekelijkse MDO.

Het ECZA is aangesloten bij IPNET (International Porphyria Network), een internationale associatie voor diagnostiek, behandeling en research van alle vormen van porfyrie. Ook is het ECZA aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk. Meerdere personen van het centrum zijn actief in het bestuur en/of werkgroepen van Ipnet. Op wetenschappelijk gebied werken we samen met Dr Sardh, Ipnet president en centrum coördinator in het Karolinska instituut in Stockholm, Prof Dr L Gouya in Parijs, Dr Homey in Dusseldorf, Dr Schulenberg in Cardiff, Dr J Barman en Dr E Minder in Zwitserland, en met leden van Apex (de Amerikaanse Ipnet).

9. Bereikbaarheid

De bereikbaarheid is 24/7 als volgt geregeld:

- Voor artsen: via de diensttelefoon van de internist erfelijke metabole ziekten, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC.
- Bij afwezigheid van de hoofdbehandelaar kunnen alle specialisten voor erfelijke metabole ziekten de zorg overnemen.
- Voor patiënten: tijdens kantoortijden kunnen ze de polikliniek voor metabole ziekten telefonisch bereiken. Buiten kantoortijden kan het via de algemene bereikbaarheid voor spoedeisende hulp. Er bestaat eigenlijk geen medische spoed situatie door PCT, vragen daarover kunnen wachten, het meeste kan door een algemeen dienstdoende

internist worden afgehandeld. Maar we zijn wel bereikbaar, want het is een onbekende zeldzame aandoening, om vragen te beantwoorden.

10. Relevante richtlijnen en protocollen

Voor Porphyria Cutanea Tarda bestaat geen officiële richtlijn. De behandeling zoals ook door ons gevolgd wordt, in een intussen aangepaste vorm, is terug te vinden in meerdere artikelen zoals in 'Clinical Guide and Update on Porphyrias' van Stölzel (Stölzel, 2019) en 'Porphyrias: Pathophysiology and clinical management recommendations for hepatologists' van Ricci (Ricci, 2025).

Alle patiënten met een erfelijke vorm van PCT krijgen van ons een brief om de familie in te lichten dat familiescreening niet noodzakelijk is. Deze familiebrief is opgenomen als bijlage.

11. Literatuur

- Ipnet. (2024, July V3). *Porphyria Cutanea Tarda*. Opgehaald van Ipnet Cutaneous Porphyria Working Group: https://ipnet.org/porphyria-cutanea-tarda-pct-2/#elementor-toc_heading-anchor-0
- Phillips, J. (2019). Heme biosynthesis and the porphyrias. *Molecular Genetics and Metabolism*, 128(3), 164-177. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.008>.
- Ricci, A. e. (2025). Pathophysiology and clinical management recommendations for hepatologists. *Hepatology Communications*, 9(12), e0822. doi:10.1097/H9.0000000000000822
- Rudnick, S. e. (2022, Jun 9). *Familial Porphyria Cutanea Tarda*. Opgehaald van Genereviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143129>
- Shah, A. e. (2023, Apr 17). *Porphyria Cutanea Tarda*. Opgehaald van StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563209>
- Stölzel, U. e. (2019). Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*, 157(2), 365-381.e4.

Bijlagen

- A. Familiebrief PCT, deze gaat naar de patiënt en zijn huisarts om te delen met familieleden.
- B. Werkdocument: operaties bij patiënten met een actieve blarende porfyrie.
- C. Patiënten versie Zorgpad PCT.

Bijlage A: Familiebrief PCT

Betreft: Familiebrief Porphyria Cutanea Tarda

Geachte heer/mevrouw,

Mogelijk heeft u vernomen dat iemand binnen uw familie een erfelijke aandoening heeft. Als u daarvan nog niet op de hoogte was, kan deze brief u wellicht overvallen. De informatie in deze brief kan echter van belang zijn voor u en/of uw kinderen.

De reden dat u deze brief (via een familielid) ontvangt, is dat in uw familie de erfelijke ziekte porphyria cutanea tarda is vastgesteld.

Voor deze aandoening is het niet nodig om u te laten onderzoeken omdat de kans heel klein is dat u klachten krijgt en het eerder vast stellen niet helpt.

Het doel van deze brief is om te voorkomen dat u heel lang met de klachten rondloopt voordat de diagnose gesteld is. De meeste mensen met deze aandoening lopen jaren daarmee rond voordat de goede behandeling wordt gegeven.

Bijna alle personen met een erfelijk aanleg voor Porphyria cutanea tarda hebben hiervan geen klachten.

De klachten die u kunt krijgen zijn blaren op de handrug en/of gezicht en een zeer kwetsbare huid als daar zonlicht op komt. Daarnaast kan er overbeharing van het gezicht ontstaan.

- Porphyria cutanea tarda is goed behandelbaar, maar dan moet je wel weten dat je het hebt
- het is een heel zeldzame aandoening, waarbij artsen in geval van klachten er niet altijd aan denken
- het kan heel eenvoudig worden onderzocht in een portie urine in bijna elk ziekenhuis in Nederland

Om deze redenen adviseren wij alle eerstegraads familieleden om zich te laten onderzoeken als zij blaren krijgen.

- meer informatie is te vinden op de website van het Europese porfyrie netwerk: www.porphyrria.eu
- er is geen patiëntenvereniging voor PCT

Met vriendelijke groeten,

Ondertekening Specialist erfelijke metabole ziekten

Bijlage B: Operaties bij patiënten met een actieve blarende porfyrie

Werkdocument Operaties bij patiënten met een actieve blarende porfyrie
Auteurs J.C. van den Beukel en M Wagenmakers, 18-6-2020
Update 15-5-2021 en supervisie Langendonk

Inleiding :

Porphyria Cutanea Tarda (PCT) is een goed behandelbare cutane porfyrie, remissie kan vrijwel altijd binnen enkele maanden worden bereikt (door aderlatingen en/ of plaquenil).

In de actieve fase kan licht en dus ook operatielicht fototoxische reacties veroorzaken, dat uit zich als blaren en daarna secundair littekenvorming, daarom raden wij aan om electieve operaties uit te stellen, tot de PCT in remissie is. Indien uitstel niet mogelijk is, dan raden wij u aan onderstaand protocol te gebruiken.

Opmerking. Dit werk document is ook voor patiënten met congenitale erythropoëtische porfyrie (CEP), Porphyria Variiegata (VP), Hereditaire Coproporphyrinuria (HCP); bij hen is er geen effectieve behandeling behoudens voorkomen van schade en is uitstel niet zinnig.

Beleid bij operaties en andere interventies tijdens een actieve blarende cutane porfyrie:

1. Gaat de patiënt een laparotomie en/of thoracotomie krijgen?
2. Zo ja: hoe lang is de verwachte operatieduur is, korter of langer dan 3 uur?
 - A. Indien gebruik van OK lampen minder dan 3 uur:
Dan zijn er andere voorzorgsmaatregelen nodig:
 - alle huid zichtbaar goed afdekken
 - zo mogelijk ook afdekken van organen
 - indien mogelijk, overweeg dan te opereren onder dimlicht.
 - B. Indien OK langer dan 3 uur:
 - Gele filters aan OK lampen aanbrengen (Hinnen et al, 2000)
 - indien mogelijk chirurgisch technisch veilig: OK lampen dimmen
 - Huid volledig afdekken met licht niet-doorlatend materiaal (Park et al, 2012)
 - Voorkom dat darmen bloot liggen; dek deze zeker goed af
3. Pre- en postoperatieve zorg. Patiënten kunnen ook blaren krijgen van (zon-) licht dat door de ramen valt: vooral belangrijk bij slapende patiënten of tijdens of na narcose: leg de patiënt nooit in het volle licht en als patiënt aangeeft last te hebben van het licht sluit dan de gordijnen.
4. Het is bekend dat endoscopieën en laparoscopieën geen fototoxische reacties geven bij erythropoëtische protoporfyrie (EPP) patiënten (Wahlin et al, 2008), daarom verwachten we dit ook niet bij blarende porfyrieën. Deze ingrepen kunnen dus zonder voorzorgsmaatregelen plaatsvinden.
5. De contra-indicatie 'porfyrie' in de bijsluiter van bepaalde medicatie, geldt NIET voor PCT, EPP en CEP. Deze contra-indicatie geldt voor acute vormen van porfyrie, hetgeen PCT, EPP en CEP niet zijn. Laagdrempelig overleg is mogelijk met de dienstdoende van het porfyrie expertisecentrum Rotterdam, bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC (010-7040704).
6. Tandarts: Sommige tandartsen maken gebruik van lichtbronnen, die blauw licht bevatten bij de behandeling van caries en tandvlees problemen. Dit kan aldaar een fototoxische reactie veroorzaken. Bespreek dit met uw tandarts voor de behandeling start.

Achtergrond

Bij actieve PCT, CEP, EPP, HCP en VP, zijn porfyrynes in het bloed sterk verhoogd. Door blootstelling aan zichtbaar licht, met name blauw licht met een golflengte van circa 410 nm, kunnen zij een fototoxische reactie krijgen. Dit zijn vooral blaren. Deze genezen slecht en vaak met littekens. Ook is de huid kwetsbaar als de aandoening al langer bestaat. De blaren kunnen secundair infecteren en dat kan pijnlijk zijn. De blaren zelf zijn niet pijnlijk.

Licht activeert uroporfyrine, protoporfyrine en coproporfyrine dat aanwezig is in de huid en in het bloed. Als gevolg van die activatie ontstaan zuurstof radicalen, en die veroorzaken schade aan endotheelcellen en huid. En na langere blootstelling ontstaat necrose.

Ook lampen gebruikt op de operatie kamer kunnen schade veroorzaken aan huid en blootliggende organen (vooral de darmen zijn gevoelig). Er zijn geen publicaties over operatielicht en PCT. PCT is zeldzaam maar goed te behandelen, daarom is het advies een electieve operatie uit te stellen tot de PCT in remissie is. Er zijn wel publicaties over schade van licht tijdens langer durende operaties bij EPP patiënten, een cutane porfyrie met pijnlijke fototoxiciteit en sporadisch blaren. Er zijn case reports over EPP patiënten met ernstige schade aan de inwendige organen tijdens een levertransplantatie veroorzaakt door de OK lampen (Dowman et al, 2011; Park et al, 2012). Daarom moet bij EPP patiënten, maar ons inziens ook bij patiënten met actieve PCT, bij iedere operatieve ingreep altijd rekening worden gehouden met het risico op lichtreacties.

De kans op een perioperatieve reactie lijkt afhankelijk te zijn op de volgende factoren:

1. Aan- of afwezigheid van leverziekte: levercirrose, cholestase of stijging leverenzymen en bilirubine waarden (5x ULN, de bovengrens van normaal)
2. De duur van de operatie (langer dan 3 uur)
3. De intensiteit van het licht, met name van het blauwe spectrum in licht.
4. Zeer hoge porfyrynespiegels in erythrocyten en plasma

Ad 3. Het soort licht.

De porfyrynes worden geactiveerd door blauw licht, dat is het zichtbare licht en zit in alle witte lampen en vooral LED lampen. De meeste OK lampen stralen een intens wit licht uit. Maar er zijn verschillen, het is niet eenvoudig de intensiteit van blauwe golflengtes ter plekke te meten. Deze informatie zou wel beschikbaar moeten zijn bij de producent van de lamp.

Als het gaat om lampen met veel blauw licht dan is er nog een optie om het blauwe spectrum tegen te houden, een geel acrylaat filter houdt blauw licht tegen (Hinnen et al, 2000). Voor bijvoorbeeld een lever transplantaties bij EPP patiënten zijn deze filters essentieel.

Referenties

1. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Badminton MN, Newsome PN; UK Liver Selection and Allocation Working Party. UK experience of liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *J Inher Metab Dis*. 2011 Apr;34(2):539-45.
2. Hinnen P, De Rooij FW, Voortman G, Tilanus HW, Wilson JH, Siersema PD. Acrylate yellow filters in operating lights protect against photosensitization tissue damage. *Br J Surg*. 2000 Feb;87(2):231-5.
3. Park PJ, Hwang S, Choi YI, Yu YD, Park GC, Jung SW, Yoon SY, Song GW, Ha TY, Lee SG. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure from erythropoietic protoporphyria. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Dec;18(4):411-5.
4. Wahlin S, Srikanthan N, Hamre B, Harper P, Brun A. Protection from phototoxic injury during surgery and endoscopy in erythropoietic protoporphyria. *Liver Transpl*. 2008 Sep;14(9):1340-6.

Met vriendelijke groeten,
Ondertekening Specialist erfelijke metabole ziekten
Bijlage C. Patienterversie Zorgpad PCT.

1. Wat is PCT?

Porphyria Cutanea Tarda (PCT) is een **zeldzame aandoening van de lever en de huid**. De ziekte ontstaat doordat een bepaald enzym in de lever minder goed werkt. Hierdoor hopen bepaalde stoffen (porfyrienes) zich op in het lichaam.

Deze stoffen komen in de huid terecht. Als de huid daarna in contact komt met (zon)licht, kan er schade ontstaan. PCT geeft **geen acute aanvallen** en **geen neurologische klachten**, zoals sommige andere vormen van porfyrie dat wel doen.

De ziekte is **goed te behandelen** en de vooruitzichten zijn meestal uitstekend.

2. Wat merk je van PCT?

De klachten ontstaan vooral op plekken die veel zonlicht zien, zoals:

- Handruggen
- Gezicht
- Hoofdhuid
- Soms de voetruggen

Veelvoorkomende klachten zijn:

- **Blaren**
- **Kwetsbare huid** (huid kan van stevig wrijven al kapot gaan)
- **Langzame wondgenezing**
- **Littekenvorming**
- **Kleine witte bultjes (milia)**
- **Vlekkerige pigmentveranderingen in de huid** (lichter of donkerder)
- Soms **meer haargroei** in het gezicht
- Soms **haaruitval op het hoofd**
- Soms **donkere of rode urine**

3. Waardoor ontstaat PCT?

PCT ontstaat meestal door een **combinatie van factoren** die het enzym in de lever remmen.

Belangrijke oorzaken kunnen zijn:

- Overmatig **alcoholgebruik**
 - **Ijzerstapeling** in het lichaam
 - **Hepatitis C**
 - **HIV**
- Çoban

PCT is soms erfelijk, dit kan worden onderzocht in bloed. Familieonderzoek is niet nodig. Wel waarschuwen we familieleden ervoor om ervoor te zorgen dat als ze ook blaren krijgen ze zich laten onderzoeken op PCT, daarom krijgen alle patienten met PCT met een erfelijke vorm een brief van ons mee voor familieleden. .

4. Hoe wordt de diagnose gesteld?

De huisarts verwijst een patient met blaren meestal naar een dermatoloog. Omdat PCT zeldzaam is, wordt de diagnose soms pas na jaren gesteld. De diagnose wordt bevestigd met **urineonderzoek**, waarin de hoeveelheid porfyrynes sterk verhoogd is. Daarna volgt uitgebreider onderzoek in het **Porfyrie centrum van het Erasmus MC**.

Deze onderzoeken worden tenminste eenmalig gedaan:

- Urine- en bloedonderzoek
 - om de diagnose PCT te stellen en als die is aangetoond dan ook routine onderzoek in bloed
 - naar ijzerstapeling
 - en naar virus infecties zoals hepatitis B/C en HIV
 - DNA-onderzoek (indien bloedonderzoek wijst op een erfelijke vorm)
- Echo van de lever

5. Hoe wordt PCT behandeld?

De behandeling bestaat uit twee onderdelen:

1. Het wegnemen van oorzaken

Je krijgt adviezen zoals:

- **Zonlicht blootstelling** op de huid **vermijden** door goed te bedekken
- **Volledig stoppen met alcohol**
- **Stoppen met roken**
- Bepaalde medicijnen niet innemen; zoals ijzer en oestrogenen
- Operaties moeten, indien mogelijk worden uitgesteld tot de PCT behandeld is

2. Het verlagen van het ijzergehalte als er sprake is van teveel ijzer

Veel mensen met PCT hebben te veel ijzer in het lichaam. Dit wordt behandeld met **aderlatingen**. Hierbij wordt bloed afgenomen, in het begin meestal wekelijks, later minder vaak. Dit verlaagt het ijzergehalte en daarmee ook de hoeveelheid porfyrynes.

De behandeling met aderlatingen gaat door tot:

- PCT niet meer aantoonbaar is in de urine, of
- Er bloedarmoede dreigt te ontstaan

Als aderlatingen niet mogelijk zijn, kan de arts **hydroxychloroquine** voorschrijven. Dit medicijn helpt om porfyrynes sneller uit het lichaam te verwijderen.

Bij personen met een andere oorzaak dan ijzer, zoals genoemde virus infecties, dan zullen die gericht behandeld worden, meestal verwijzen we iemand dan naar de maag-darm-leverarts.

6. Controle en follow-up

Tijdens de behandeling kom je regelmatig op controle. En dan doen we gemiddeld

- **Elke 3–4 maanden** urineonderzoek en loedonderzoek (ijzer en bloedarmoede)
- Bespreking van klachten en voortgang

Als de waarden weer normaal zijn, kan de behandeling worden gestopt. En kan je weer gewoon zonder bedekking in de zon. Uiteraard wel met zonnebrand. Daarna volgt nog een periode van minder frequente controles om een terugval vroeg te ontdekken.

Bij een erfelijke vorm of bij erfelijke vorm van ijzerstapeling (hereditaire hemochromatose) blijf je langer onder controle.

7. Wie zijn betrokken bij je zorg?

Je hoofdbehandelaar is een medisch **specialist, meestal internist, gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten**. Deze arts:

- Houdt overzicht over je behandeling
- Is je aanspreekpunt bij vragen
- Bespreekt je nieuwe situatie en/of uitslagen in het wekelijkse multidisciplinaire overleg (MDO)
- Houdt contact met je huisarts en eventuele andere specialisten

Andere betrokken zorgverleners kunnen zijn:

- Internist (bij aderlatingen in een ander ziekenhuis)
- Maag-darm-leverarts of wel MDL-arts (bij hepatitis of andere leverproblemen)
- Infectioloog (bij HIV)
- Heel soms een oogarts (bij start van hydroxychloroquine)

8. Bereikbaarheid

- **Tijdens kantooruren:** via de polikliniek metabole ziekten; tel 0107040574
- **Buiten kantooruren:** via de spoedeisende hulp van het Erasmus MC 0107040704

Artsen kunnen 24/7 overleggen met de dienstdoende internist/ soms met de dienstdoende metabole internist. Bereikbaar via de centrale van het Erasmus MC 0107040704

9. Vooruitzichten

PCT is **goed te behandelen**. Als de oorzaken worden aangepakt en het ijzergehalte wordt verlaagd, verdwijnen de klachten, de gemiddelde totale duur van behandeling is een tot anderhalf jaar, maar soms veel sneller. Personen die alcohol blijven drinken of blijven roken moeten langer worden behandeld en houden langer klachten. Als de PCT volledig tot rust is gebracht, blijft het in de meeste gevallen ook weg. Soms komt de PCT toch terug, dan kan er opnieuw behandeld worden. Alleen de schade aan de huid: de kwetsbaarheid en de pigmentvlekken, gaan niet meer over.

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is displayed in large, white, three-dimensional letters mounted on a dark, textured facade. Below the letters, a large glass window reflects the building's name and the surrounding urban environment, including other buildings and a sky with light clouds. The overall scene is captured from a low angle, looking up at the building.

Erasmus MC

Porfyrie expertisecentrum Rotterdam

**Behandelplan/ werkdocument voor patiënten met
Congenital erythropoietic porphyria**

Onderdeel van Porphyria met Orphacode: 738

Versie	2
Datum	Mei 2021
Auteurs	Dr J.G. Langendonk
Datum revisie	29-04-2026

Congenital erythropoietic porphyria

CEP of de ziekte van Günther (1) (OMIM 263700) is een zeldzame autosomaal recessieve cutane porfyrie met een prevalentie van minder dan 1:1.000.000. In Nederland zijn er 2 patiënten, beiden onder behandeling in het expertisecentrum.

CEP wordt veroorzaakt door een tekort aan **uroporfyrinogeen III-synthase (UROS)**, het vierde enzym in de heem biosynthese. Daarnaast is recent een **X-gebonden vorm** van de ziekte beschreven, veroorzaakt door mutaties in het **GATA1**-gen (2). Tot op heden zijn **45 verschillende CEP-veroorzakende mutaties** geïdentificeerd in het **UROS**-gen op chromosoom 10q25.2–26.3. De sterk verminderde UROS-activiteit leidt tot ophoping van **uroporfyrine I** en **coproporfyrine I** in erythrocyten, en tot verhoogde uitscheiding van deze porfyriene-isomeren in urine en feces.

CEP presenteert zich **kort na de geboorte** met **rode urine**. En vanaf de vroege kindertijd met bullae of blaarvormende huidafwijkingen. Deze treden op na blootstelling aan zichtbaar licht. Door de blaren en verhoogde kwetsbaarheid van de huid, ontstaat littekenvorming en foto-mutilatie. De ernst van CEP varieert van heel ernstig met **foetale hydrops** tot **milde cutane fotosensitiviteit met aanvang op volwassen leeftijd**.

Tabel. Samenvatting van uitingen van CEP

locatie	Afwijkingen
Huid	Fotosensitiviteit voor zichtbaar licht, de zon is het ergst. Kwetsbaarheid van de huid, blaren en littekens. Met verdwijnen van uitstekende delen zoals neusvleugels, lippen, oogleden, vingertoppen en hoofdhuid
Nagels	Longitudinale richels, blaren onder de nagel, hyperkeratosis en hematomen, onycholyse, verdwijnen van nagels of anonychia
Haar	Blaren tussen hoofdharen, hypertrichose van gezichtsbeharing, littekens met alopecia
Hematologie	Hemolytische anemie, mild tot ernstig waardoor transfusie-afhankelijkheid en pancytopenie
Handen en botten	Littekens van huid en vingertoppen waardoor contracturen van de vingers, meestal in gebogen positie met vaak infecties en bot resorptie van vingertoppen. Osteomyelitis en osteoporose
ogen	Photophobia voor direct licht. Oogleden: blepharitis, meibomion cysten, verlies van wimpers, lagophthalmos. <u>Oog</u> : sclero-keratitis, lipid keratopathie, scleromalacie, conjunctivitis, conjunctiva en corneale ulcera en litteken vorming <u>Visie</u> : wazig zien door cornea beschadigingen tot blindheid
Mond	Erythrodontie, microstomie, tandvles beschadigingen en terugtrekken, caries en ruimtegebrek in de kaak
Lever	Neonatale geelzucht, verhoogde leverenzymen, hepatomegalie
Milt	Splenomegalie en pancytopenie/ trombopenie

Aanvullend punten/ klachten:

1. Acute niet-cutane symptomen die meteen na zonlicht blootstelling optreden en tot 24 uur kunnen aanhouden; dit kan zijn vermoeidheid, fotofobie, hoofdpijn, vasovagale klachten, overmatige traanproductie, loopneus, diarree en braken.
2. Zwangerschappen en nageslacht: in een kleine casusreeks werden geen problemen gezien bij zwangerschappen met niet-verwante partners.
3. Kanker en mortaliteit: er is geen toename gerapporteerd van melanomen of hematologische maligniteiten. Wel is er een verhoogd risico op overlijden door pancytopenie bij kinderen.
4. Meerdere roze/erythemateuze papels in de nasolabiale en periorale regio's worden soms gezien. Histologie bij één patiënt suggereerde hamartomen.
5. UpToDate : Succesvolle beenmergtransplantaties: in totaal n = 16 (waarvan slechts 4 ouder dan 10 jaar). Van deze 16 zijn 3 patiënten overleden, van wie 2 ouder dan 10 jaar waren. Doodsoorzaken: tweemaal sepsis en één overlijden binnen 4 dagen na de BMT. Er waren 3 patiënten die een tweede BMT ondergingen. Alle overige patiënten (n = 13) zijn in leven, in goede conditie en niet langer fotosensitief.

Diagnostische tests

- Medische voorgeschiedenis, familie geschiedenis
- Kwaliteit van leven inventarisatie
- Lichamelijk onderzoek, met specifieke aandacht voor bovenstaande uitingen
- Bloed, DNA en urine onderzoek
- Botdichtheidsmeting
- Echo Abdomen
- Familie counseling met aanbieden van genetische counseling
 - Bespreken van prenatale diagnostiek
- Schriftelijke patiënten informatie; voor derden om te voorkomen dat er verdere schade ontstaat door onnodige licht blootstelling

Routine bloedonderzoek

Hematologie:

- Hb, ht, MCV, WBC, reticulocyten, trombocyten en leucocyten, haptoglobine
- Ferritine, transferrine saturatie

Chemie:

- Kreatinine
- Lever enzymen inclusief totaal en indirect bilirubine
- 25-hydroxy vitamine D, Calcium, fosfaat, Albumine

Porfyrie lab

- Porfyrine profile in plasma en urine
- UROS enzym activiteit in erythrocyten
- UROS genotype (secundair testen het GATA1 gen)

Behandeling

- Beschermende maatregelen tegen licht blootstelling
 - Sunscreens met titanium en zink
 - Overweeg afamelanotide (Scenesse®) *off label use*
 - Alle ramen moeten afgeschermd zijn met lichtdichte gordijnen of voorzien zijn met **TA18 geel filters**
 - Bescherming van ogen: bedekkende brillen, kunsttranen
 - Operaties bij patiënten, dan maken we gebruik van het document opgesteld voor patiënten met PCT; zie dat zorgpad
- Routine controle bij oogarts bij de minste klachten
- Ergotherapie voor handen en gewrichtscontracturen
- Instructies over persoonlijke hygiëne van huid en ogen

- **Botten:**
 - Nagaan of er sprake is van osteoporose middels routine DXA
 - Vitamine D uitslagen overzien en laagdrempeling suppletie starten
 - Bisphosphonaten bij verlaagde botdichtheid

- Overweeg splenectomie bij levensbedreigende trombopenie
- Overweeg op Jonge leeftijd een beenmergtransplantatie
- **Hemolytische anemie:** routine Echo lever en milt (bij verdenking ijzerstapeling overweeg dan een MRI)
- **Gebits controle** in een expertise centrum ivm erythrodonatie, microstomie en tandvlees problematiek, caries and over-crowding of teeth. (**dental care: discuss with dentists**)
- Hypertrichosis, het verwijderen met laser is mogelijk gebleken, als controle van de lichtbron op blauw licht en testen op andere plek dan gelaat (Dermatologie)
- Aderlatingen *New treatment option 2021* based on a paper by Gouya (PMID: 32678895 in Blood; 2020 Nov 19;136(21):2457-2468) . Iron chelation rescues It was reached with very low frequency and volume phlebotomy with the goal to lower the iron status without enhancing anemia. In verleden is juist behandeld met bloed transfusies.

Referenties

1. Erwin A, Balwani M, Desnick RJ; Porphyrrias Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network. Congenital Erythropoietic Porphyria. 2013 Sep 12 [updated 2016 Apr 7]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/eur.idm.oclc.org/books/NBK154652/>
2. Di Pierro E, Brancaleoni V, Granata F. Advances in understanding the pathogenesis of congenital erythropoietic porphyria. Br J Haematol. 2016 May;173(3):365-79.
3. Sarkany R. Congenital erythropoietic porphyria: bringing evidence-based practice to a rare disease. Br J Dermatol. 2012 Oct;167(4):709.
4. Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N, Deybach JC, Puy H,

- Ged C, de Verneuil H, Hanneken S, Minder E, Schneider-Yin X, Anstey AV. Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):901-13.
5. Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, Whatley S, Woolf J, Mason N, Deybach JC, Puy H, Ged C, de Verneuil H, Hanneken S, Minder E, Schneider-Yin X, Badminton MN. A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):888-900
 6. Egan DN, Yang Z, Phillips J, Abkowitz JL. Inducing iron deficiency improves erythropoiesis and photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria. *Blood*. 2015 Jul 9;126(2):257-61.
 7. Blouin JM, Ged C, Lalanne M, Lamrissi-Garcia I, Morice-Picard F, Costet P, Daher R, Moreau-Gaudry F, Bedel A, Puy H, Gouya L, Karim Z, Richard E. Iron chelation rescues hemolytic anemia and skin photosensitivity in congenital erythropoietic porphyria. *Blood*. 2020 Nov 19;136(21):2457-2468.