



MODUL **03**

# Akute hepatische Porphyrie (AHP): Vereinfachung der Diagnose



## AHP: Seltene Erkrankung mit klinischen Hinweisen, die die Diagnose unterstützen können

„Zebra“ ist ein an medizinischen Hochschulen verwendeter umgangssprachlicher Begriff, mit dem eine relativ seltene Diagnose beschrieben wird. Er stammt aus dem Spruch „Wenn du Hufgetrappel hörst, sind es wahrscheinlich Pferde, keine Zebras“, der Theodore Woodward, MD, einem ehemaligen Professor an der University of Maryland School of Medicine in Baltimore in den späten 1940ern zugeschrieben wird. Er erklärte, dass man, da Pferde die häufiger vorkommenden gehuften Tiere sind, logischerweise annehmen würde, dass das Hufgetrappel von einem Pferd und nicht von einem Zebra kommt.



Medizinisches Zebra. Die Website der EPIC-Foundation (Empowering People With Invisible Chronic Illness, dt. etwa „Stärkung von Menschen mit unsichtbaren chronischen Erkrankungen“). <http://www.epictogther.org/medical-zebra/>. Abgerufen am 8. Februar 2019.

# Übersicht über die diagnostischen Herausforderungen bei der AHP

## Die Herausforderung, AHP zu diagnostizieren

- Multisystemische Anzeichen und Symptome der AHP können denen anderer Erkrankungen ähneln und somit die Diagnose erschweren<sup>1,2</sup>
- Akute Attacken mit schwereren, diffusen Bauchschmerzen führen häufig dazu, dass Patienten zuerst in der Notaufnahme vorstellig werden, wo die AHP oft bei der Differentialdiagnose übersehen wird<sup>1,3</sup>
- Die Diagnose der AHP kann sich um bis zu 15 Jahre hinauszögern und mehrere Krankenhauseinweisungen und sogar unnötige Operationen mit sich bringen.<sup>1,4</sup>

## Faktoren, die eine AHP-Diagnose erleichtern können

- Wenn ein Cluster von Anzeichen und Symptomen erkannt wird, kann dies die Diagnose erleichtern<sup>5</sup>
- Die AHP kann früher erkannt werden, wenn betreuende Ärzte die neuroviszeralen/gastro-intestinalen Symptome in der Patientenanamnese zusammen mit folgenden Faktoren untersuchen:<sup>6</sup>
  - Krankenhauseinweisungen und wiederholtes Vorstelligwerden in der Notaufnahme ohne gesicherte Diagnose
  - Notwendigkeit wiederholter Verschreibung von Opioid-Analgetika zur Schmerzlinderung

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Szlendak U et al. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25:361-368. 3. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450. 6. Rudnick SR et al. ACG 2018. Poster.

# Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer akuten Attacke

- Einige Krankheitszeichen und Symptome der AHP\* sind:<sup>1-3:</sup>

## STARKE, DIFFUSE BAUCHSCHMERZEN



MINDESTENS EIN WEITERES SYMPTOM

PERIPHERES Nervensystem	ZENTRALES Nervensystem	AUTONOMES Nervensystem	HAUT <sup>†</sup>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glieder-schwäche oder -schmerzen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angst</li><li>• Verwirrtheit</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Übelkeit</li><li>• Erbrechen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hautläsionen an sonnen-exponierten Stellen</li></ul>



Über 90 % der Patienten mit AHP berichten über Bauchschmerzen (ähnlich einem akuten Abdomen, aber ohne bestimmte Lokalisierung)<sup>1,2</sup>

\*Es gibt vier AHP-Subtypen. In etwa 80 % der Fälle handelt es sich um eine akute intermittierende Porphyrrie (AIP), gefolgt von der hereditären Koproporphyrrie (HCP), Porphyrria variegata (PV) und der extrem seltenen ALAD-Mangel-Porphyrrie (ADP);<sup>1,2,4</sup>

<sup>†</sup>Hautspezifische Symptome treten nur bei der HCP und VP auf.<sup>1,3</sup>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 3. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 4. Simon A et al. *Patient.* 2018;11:527-537.

# Bei manchen Patienten mit AHP können chronische Symptome auftreten

## Methoden

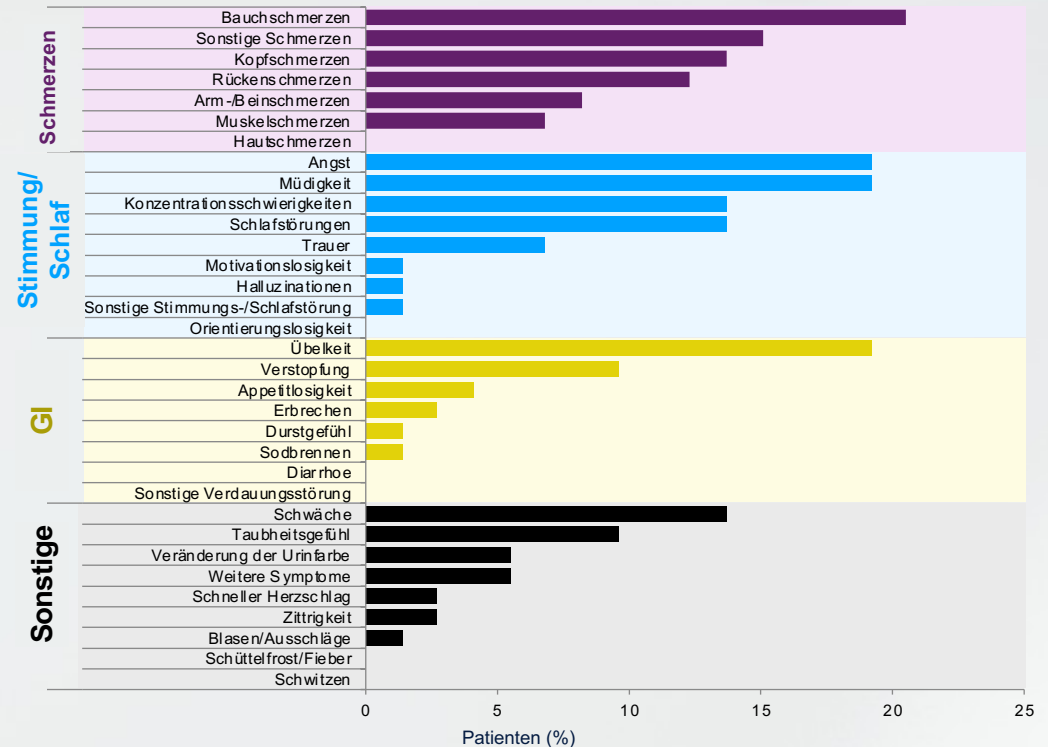
- EXPLORE-Studie — eine multinationale, prospektive Beobachtungsstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Beteiligung von 112 Personen, bei denen rezidivierende AHP-Attacken auftreten
- Wichtigste Eignungskriterien
  - $\geq 3$  Attacken pro Jahr oder Anwendung einer prophylaktischen Behandlung

## Ergebnisse

- 46 % der Patienten gaben tägliche Symptome an
- 65 % der Patienten gaben chronische Symptome zwischen wiederkehrenden Attacken an
  - Manche dieser Patienten wurden mit Hämin oder mit Opioiden zur Prophylaxe behandelt

Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.

Zwischen AHP-Attacken auftretende chronische Symptome



# AHP kann fehldiagnostiziert werden



## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<sup>1-3</sup>

Morbus Crohn  
Reizdarmsyndrom  
Akute Gastroenteritis mit Erbrechen  
Hepatitis



## Neurologische/neuro- psychiatrische Erkrankungen<sup>1,3,4</sup>

Fibromyalgie  
Guillain-Barré-Syndrom  
Psychose



## Gynäkologische Erkrankungen<sup>3</sup>

Endometriose



## Erkrankungen bei einem akuten Abdomen<sup>1,5,6</sup>

Appendizitis  
Cholezystitis  
Peritonitis  
Pankreatitis  
Darmverschluss

1. Ventura P et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25:497-505. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 3. Ko JJ et al. ACG 2018. Poster.  
4. Meyer UA et al. *Semin Liver Dis.* 1998;18:43-52. 5. Alfadhel M et al. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:2135-2137. 6. Kondo M et al. *Int J Hematol.* 2004;79:448-456.

## Unterscheidung der AHP-assoziierten Bauchschmerzen von anderen, häufigeren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Schmerzen im rechten oberen Quadranten<sup>1</sup>

- Cholezystitis
- Hepatitis

Schmerzen im linken oberen Quadranten<sup>1</sup>

- Pankreatitis

Schmerzen im rechten unteren Quadranten<sup>1</sup>

- Entzündliche Darmerkrankung
- Reizdarmsyndrom
- Appendizitis

Schmerzen im linken unteren Quadranten<sup>1</sup>

- Entzündliche Darmerkrankung
- Reizdarmsyndrom

Beliebige Stelle<sup>1</sup>

- Darmverschluss
- Peritonitis

### **AHP-bedingte akute Bauchschmerzen**

- Schwere, diffuse, unaufhörliche Bauchschmerzen ohne Fieber oder Leukozytose<sup>2</sup>

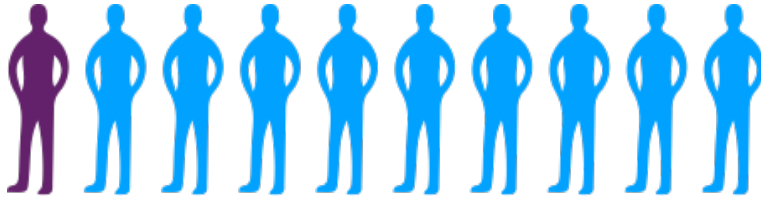
1. Cartwright SL, Knudson MP. *Am Fam Physician*. 2008;77:971-978. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26.

# Verwechslung der AHP mit häufiger auftretenden neurologischen Erkrankungen

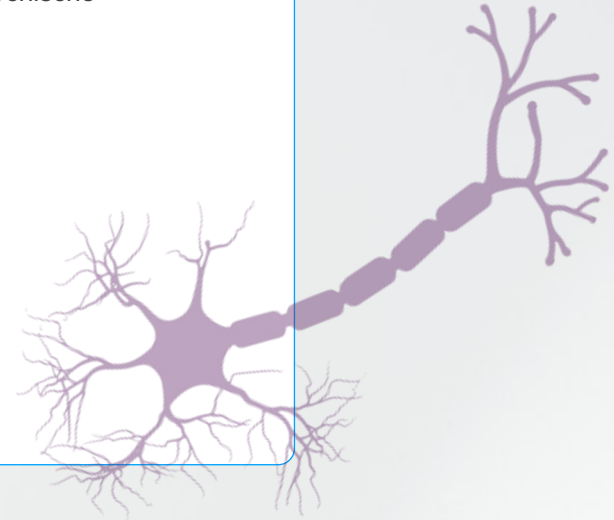
## Als Polyneuropathie oder Enzephalopathie fehldiagnostizierte AHP-Fälle

108 neurologische Patienten, die zwar auf AHP hinweisende Symptome zeigten, aber zuvor keine AHP-Diagnose erhalten hatten, wurden prospektiv auf Porphyrine und deren Vorläuferstoffe im Urin untersucht

- Die Symptome waren unter anderem Bauchschmerzen, Dysautonomie, Polyneuropathie, psychische Symptome und Krampfanfälle



Bei **11 %** der Patienten wurde basierend auf den PBG-Konzentrationen im Urin festgestellt, dass sie eine zuvor nicht diagnostizierte AHP haben



PBG = Porphobilinogen.  
Pischik E, et al. *J Neurol.* 2008;255:974-979.



# Häufige Merkmale von AHP-Patienten

## Demografische Daten

- AHP tritt am häufigsten bei Frauen im gebärfähigen Alter auf<sup>1</sup>
  - Anzeichen und Symptome treten selten vor der Pubertät auf<sup>1</sup>, wengleich sich die Diagnose bis nach dem gebärfähigen Alter hinauszögern kann
- AHP kann sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten<sup>2,3</sup>
  - In einer Studie hatten 17 % der Männer und 83 % der Frauen AIP<sup>2</sup>
- AHP kann in allen ethnischen Gruppen auftreten<sup>3</sup>
  - AHP ist unter der weißen Bevölkerung am häufigsten<sup>2,4</sup>
  - AHP ist in bestimmten geographischen Regionen mit höherer Prävalenz anzutreffen, wie z. B. Schweden, Nova Scotia und Südafrika; dies ist auf einen Gründereffekt zurückzuführen, bei dem (eine) genetische Mutation(en) eines gemeinsamen Vorfahren aufgrund von Isolation verstärkt wird/werden<sup>5-8</sup>

## Anfängliche klinische Merkmale von Attacken

- Tage anhaltende starke Müdigkeit und Unfähigkeit, sich zu konzentrieren<sup>1</sup>
  - Anschließend sich zunehmend verschlimmernde(s) Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie subtile neurologische Anzeichen
  - Schwäche, unangenehme Empfindungen und Veränderung des Gemütszustands

## Anamnese

- Früherer Besuch der Notaufnahme mit ähnlichen Symptomen und nicht-diagnostischer Untersuchung<sup>1</sup>



1. Bissell DM et al. *N Engl J Med*. 2017;377:862-872. 2. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558. 5. Elder G et al. *J Inher Metab Dis*. 2013;36:849-857. 6. Lee J-S, Anvret M. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:10912-10915. 7. Greene-Davis ST et al. *Clin Biochem*. 1997;30:607-612. 8. Warnich L et al. *Hum Mol Genet*. 1996;5:981-984.

# Anzeichen und Symptome der AHP treten in der Regel bei genetisch prädisponierten Patienten auf, die gegenüber begünstigenden Faktoren exponiert sind

## Online-Nachschlagewerk für Ärzte

- Arzneimitteldatenbank für Akute Porphyrrie:  
[www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org) \*

## Beschreibung

- Eine Website, auf der Ärzte den Namen eines Marken-Arzneimittels oder eines Generikums eingeben können, um festzustellen, ob die Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Porphyrrie unbedenklich ist

**Hinweis:** Die Website ermöglicht eine Kategorisierung von Medikamenten basierend darauf, was über ihr porphyrinogenes Potential bekannt ist.

- Nicht porphyrinogen (NP)
- Wahrscheinlich nicht porphyrinogen (PNP)
- Möglicherweise porphyrinogen (PSP)
- Wahrscheinlich porphyrinogen (PRP)
- Porphyrinogen (P)
- Noch nicht klassifiziert (NC).

\* Der Link zu dieser Website ist als Referenz für unsere Besucher angegeben. Alnylam Pharmaceuticals befürwortet nicht und ist nicht verantwortlich für den Inhalt von Websites, die nicht zu Alnylam Pharmaceuticals gehören und nicht von Alnylam Pharmaceuticals betrieben werden.

Begünstigender Faktor	Anmerkung
Natürlicher Hormonzyklus der Frau <sup>1,4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome können durch die Lutealphase des Menstruationszyklus bedingt werden, in der erhöhte Gestagen-Konzentrationen auftreten</li> </ul>
Rezeptpflichtige Arzneimittel, die nachweislich Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1) induzieren <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Kontrazeptiva</li> <li>• Gestagene</li> <li>• Verschiedene Antikonvulsiva</li> <li>• Sulfonamide</li> </ul>
Diät <sup>1-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radikalkur</li> <li>• Starke Einschränkung der Kalorien- bzw. Kohlenhydrataufnahme</li> </ul>
Faktoren der Lebensweise <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rauchen</li> <li>• Exzessiver Alkoholkonsum</li> </ul>
Infektionen und Operationen <sup>1,2,4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund von erhöhtem metabolischem Stress</li> </ul>
Psychischer Stress <sup>4,5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer populationsbasierten Studie in Schweden gaben sowohl Männer als auch Frauen psychischen Stress als auslösenden Faktor an<sup>4</sup></li> </ul>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450.
2. Bissell DM et al. *N Engl J Med.* 2017;377:862-872.
3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26.
4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618.
5. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

# Die biochemische Diagnose der AHP

- Für die Diagnose der AHP wird ein Spontanurintest auf Porphobilinogen (PBG), Delta-Aminolävulinsäure (Delta-ALA) und Porphyrine eingesetzt<sup>1-3</sup>
  - Bei den 3 häufigsten Subtypen der AHP (AIP, HCP, VP) gehen Attacken mit einer deutlichen Erhöhung des PBG einher<sup>3</sup>
- Eine Untersuchung auf die Porphyrine im Urin ist ein unspezifischer Test und sollte nicht allein zur Diagnose von AHP herangezogen werden.<sup>3</sup>
  - Anhand der Porphyrine im Urin kann zwischen AHP-Subtypen unterschieden werden.<sup>2</sup>
  - Wenn ein Labortest auf Porphyrine angeordnet wird, beinhaltet dies nicht die Beurteilung von PBG/Delta-ALA oder von deren entsprechenden Konzentrationen<sup>3</sup>
- PBG und ALA können während der Erholung von einer Attacke bei einer AIP oder eines anderen Typs von AHP erhöht bleiben.<sup>3-5</sup>

Spontanurintest	Laborwerte nach AHP-Subtypen während der Exazerbation <sup>1,6</sup>			
	Akute intermittierende Porphyrie (AIP)	Hereditäre Koproporphyrinurie (HCP)	Porphyria variegata (VP)	ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrinurie (ADP)
<b>PBG</b>	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Keine Erhöhung
<b>Delta-ALA</b>	Erhöht	Erhöht	Erhöht	Erhöht
<b>Porphyrine</b>	Uroporphyrin erhöht	Koproporphyrin (KOPRO) erhöht	KOPRO erhöht	KOPRO erhöht

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322. 3. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 4. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology.* 2020; May;71(5):1546-1558. 5. Marsden JT, Rees DC. *J Clin Pathol.* 2014;67:60-65. 6. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214.

# Eine Zusammenfassung des diagnostischen Wegs

## AHP in der familiären Vorgeschichte (häufig unbekannt) - Vorstellung des Patienten

Charakteristisches Symptom: schwere, diffuse Bauchschmerzen (neuroviszerale Schmerzen) ohne Fieber oder Leukozytose<sup>1-3</sup>

- Übelkeit/Erbrechen, Gliederschwäche oder -schmerzen, Angst, Verwirrtheit oder Hautläsionen an denen der Sonne ausgesetzten Bereichen\* (nur HCP und VP) können ebenfalls auftreten<sup>3</sup>

## Patientenanamnese

### Patientenmerkmale

- Geschlecht: AHP tritt bei Frauen im gebärfähigen Alter häufiger auf, kann aber auch bei Männern auftreten<sup>3,4</sup>
  - In einer Studie hatten 17 % der Männer und 83 % der Frauen AHP<sup>4</sup>
- Ethnische Herkunft: AHP tritt am häufigsten unter der kaukasischen Bevölkerung auf (insbesondere bei Nordeuropäern), kann aber bei allen ethnischen Gruppen auftreten<sup>2,4,5</sup>

### Mögliche begünstigende Faktoren<sup>1,3</sup>

- Natürlicher Hormonzyklus der Frau
- Rezeptpflichtige Arzneimittel, die ALAS1 induzieren
- Radikaldiät/starke Einschränkung der Kalorien- bzw. Kohlenhydrataufnahme
- Sonstige Faktoren

## Diagnostische Tests

- Spontanurintest auf PBG/Delta-ALA/Porphyrine<sup>1,2</sup>
  - Eine Untersuchung auf die Porphyrine im Urin ist ein unspezifischer Test und sollte nicht allein zur Diagnose von AHP herangezogen werden.<sup>2</sup>
- DNA-Tests zur diagnostischen Bestätigung und zur Identifizierung des AHP-Subtyps<sup>1</sup>

1. Balwani M et al. *Hepatology*. 2017;66:1314-1322. 2. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 3. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26.

# Zusammenfassung – die Vorteile einer raschen Diagnose

## AHP kann fehldiagnostiziert werden

- AHP: eine Gruppe seltener genetischer Erkrankungen, deren Hauptanzeichen und -symptome — wie z. B. schwere, diffuse Bauchschmerzen — unspezifisch sind, und denen anderer Erkrankungen ähneln können<sup>1</sup>
- Werden ein Cluster von Anzeichen und Symptomen sowie gewisse Muster der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen erkannt, sollte dies den Verdacht auf AHP erwecken<sup>1,2</sup>

## Die Wichtigkeit einer raschen Diagnose

- Eine rasche Diagnose während akuter Attacken der AHP kann den Patienten mehrere Krankenhauseinweisungen und unnötige Operationen ersparen<sup>1,3,4</sup>

## Einfacher biochemischer diagnostischer Test

- Der unverzügliche Einsatz eines einfachen Spontanurintests auf Delta-ALA/PBG/Porphyrine erleichtert die Differentialdiagnose der AHP<sup>1,5</sup>
- Eine Bestimmung der Porphyrine im Urin ist ein unspezifischer Test und sollte daher nicht alleinig zur Diagnose von AHP herangezogen werden.<sup>4</sup>
- Bei den 3 häufigsten Subtypen der AHP gehen Attacken mit einer deutlichen Erhöhung des PBG einher, das sich gut im Urin messen lässt<sup>4</sup>

1. Anderson KE et al. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450. 2. Rudnick SR et al. ACG 2018. Poster. 3. Bonkovsky HL et al. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241  
4. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3:17-26. 5. Balwani M et al. *Hepatology.* 2017;66:1314-1322.