



MODUL **04**

# Die Krankheitslast durch akute hepatische Porphyrie (AHP)



# Die Krankheitsbelastung für Patienten in ihren eigenen Worten

Die vielen Aspekte der AHP, die das Leben der Patienten negativ beeinflussen:

- Stark beeinträchtigende Symptome<sup>1-3</sup>
- Ist einmal eine Attacke aufgetreten, fühlen Patienten die ständige Bedrohung einer weiteren Attacke<sup>3</sup>
- Die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag wird mit zunehmender Behinderung und verminderter Arbeitsfähigkeit negativ beeinflusst<sup>2-5</sup>
  - Laut kürzlich durchgeführten Studien geht man von 20 % bis 63 % Arbeitslosigkeit bei AHP Patienten aus

“ Meine Übelkeit ist unkontrollierbar. Und ich bzw. **mein Körper fühlt sich einfach nicht mehr richtig an.** ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Es ist komplett unvorhersehbar.** Ich kann unmöglich ein zuverlässiger Mitarbeiter für ein Unternehmen sein, weil ich nicht garantieren kann, dass ich morgen zur Arbeit erscheine. ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ An manchen Tagen leide ich einfach so stark, dass ich tatsächlich meine Gedanken darüber, wie Porphyrie mit dem Leben kompatibel ist, laut ausspreche... **So kann man nicht leben.** ”

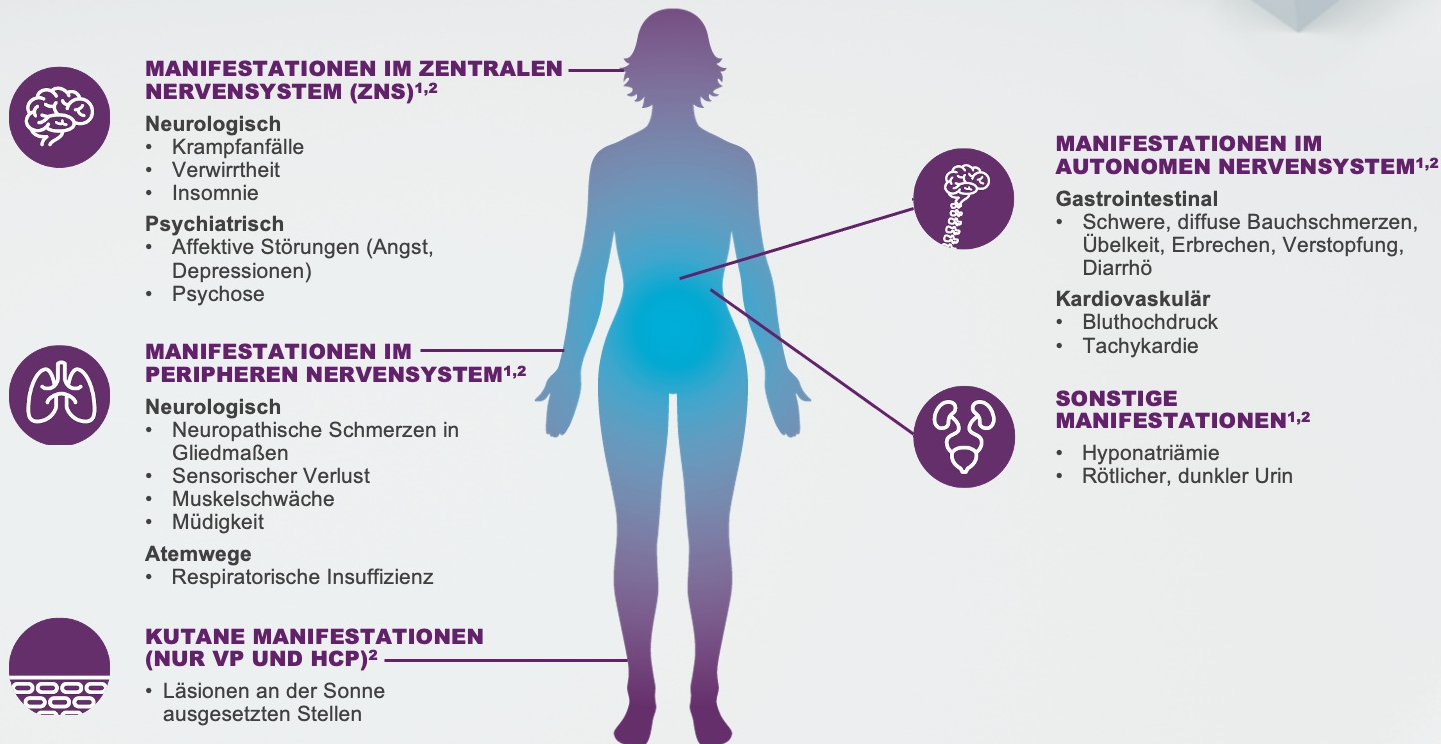
Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Als ich noch arbeitete,** war ich als Computertechniker tätig; ich musste Kundenbesuche durchführen und fühlte mich nicht gut. Die ausstehenden Besuche häuften sich an, Kunden beschwerten sich, **und das führte wiederum direkt zu einer Attacke.** ”

Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016.

1. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 2. Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 3. Simon A et al. *Patient*. 2018;11:527-537. 4. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 5. Ko JJ et al. *ACG* 2018. Poster.

# Multisystemische Anzeichen und Symptome, die mit AHP assoziiert sein können



HCP = hereditäre Koproporphyrurie; VP = Porphyrin variegata.

1. Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214. 2. Anderson KE et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:439-450.

# Bei manchen Patienten mit AHP können chronische Symptome auftreten

## Methoden

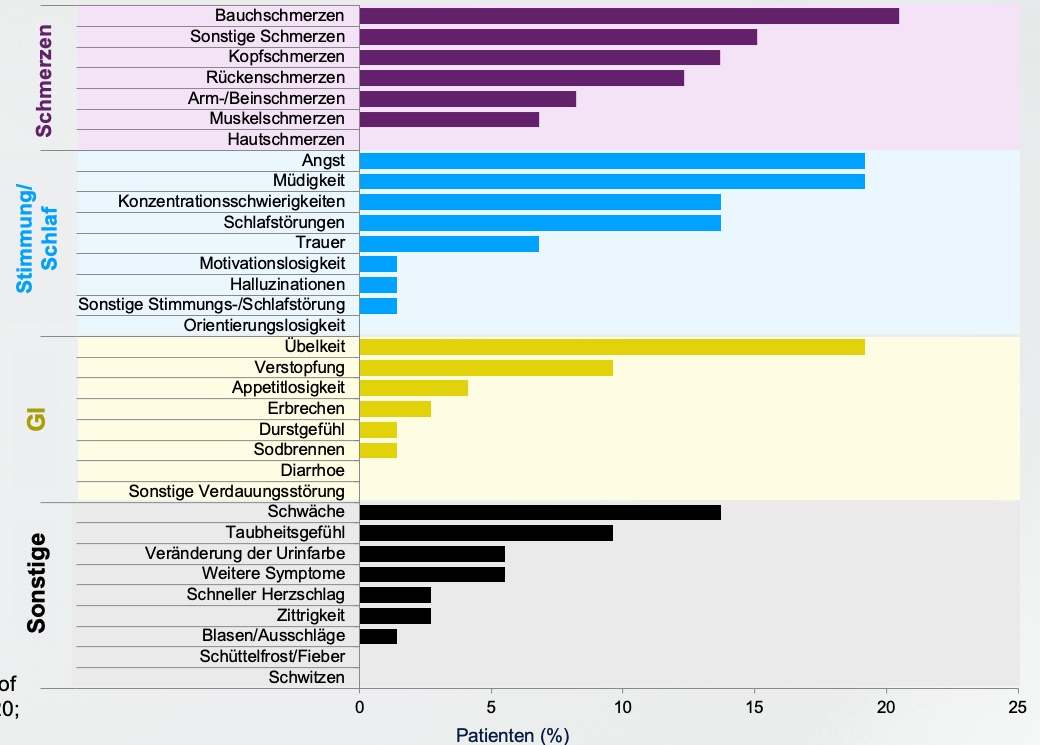
- EXPLORE-Studie — eine multinationale, prospektive Beobachtungsstudie zum natürlichen Krankheitsverlauf unter Beteiligung von 112 Personen, bei denen rezidivierende AHP-Attacken auftreten
- Wichtigste Eignungskriterien
  - $\geq 3$  Attacken pro Jahr oder Anwendung einer prophylaktischen Behandlung

## 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

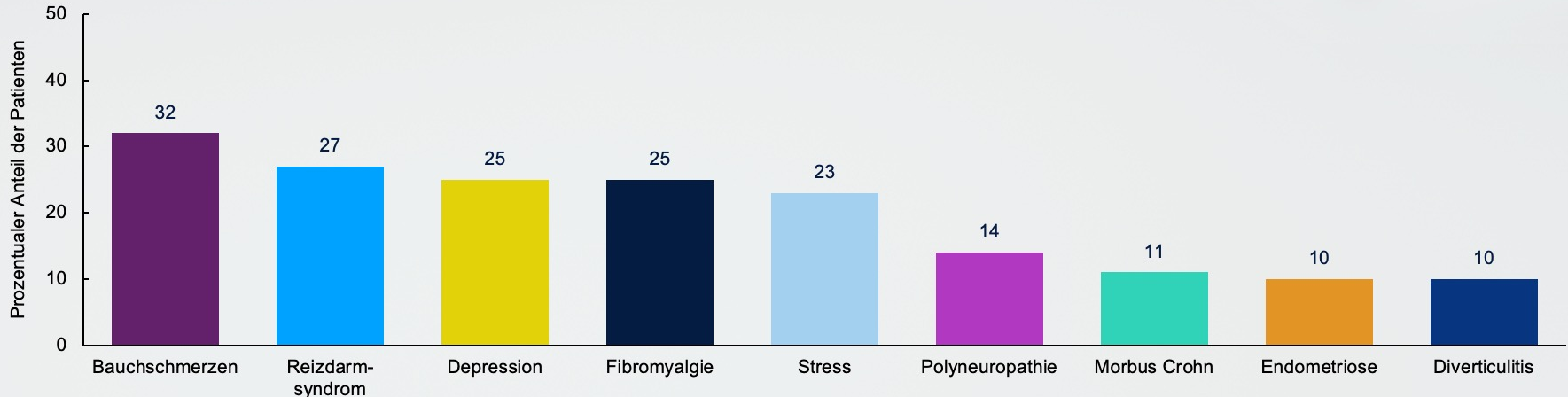
Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyrin with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.

Zwischen AHP-Attacken auftretende chronische Symptome



# Potentielle Fehldiagnosen bei Patienten mit AHP

Häufig angegebene Fehldiagnosen bei 546 Patienten mit AHP



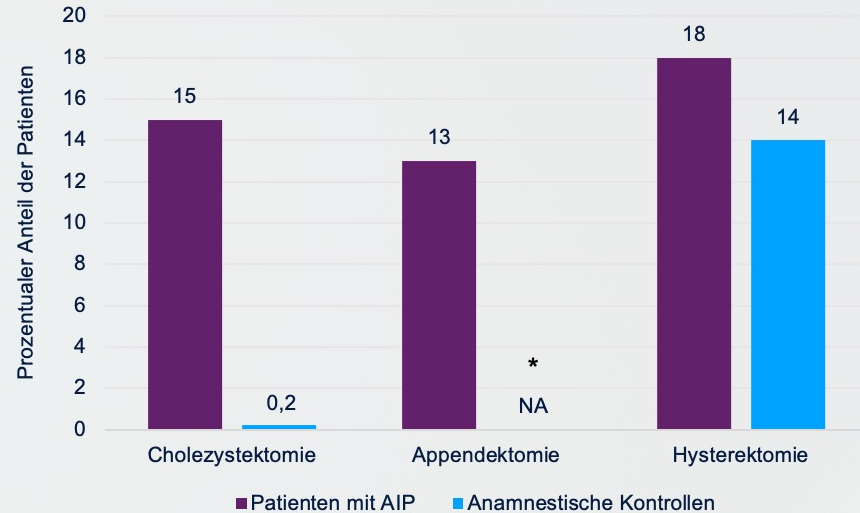
- Aus einer retrospektiven Überprüfung der Krankenakten von 546 AHP-Patienten, die von 175 Ärzten aus den USA, der EU, Kanada und Japan eingereicht wurden
  - Die häufigsten Facharztgruppen waren Gastroenterologen, Neurologen und Hepatologen
- 26 % der AHP-Patienten erhielten anfangs eine Fehldiagnose, während 31% zu Beginn die richtige Diagnose erhielten
  - 43 % der Patienten hatten Krankenakten, aus denen nicht eindeutig hervorging, ob anfangs eine richtige AHP-Diagnose gestellt wurde oder ob dieser frühere Fehldiagnosen vorausgegangen waren

Ko JJ et al. ACG 2018. Poster.

# Fehl- oder verzögerte Diagnosen können mehrere Krankenhauseinweisungen und unnötige Operationen mit sich bringen

- Ergebnisse einer Beobachtungsstudie unter Beteiligung von 108 Patienten mit dokumentierter AHP aus dem US Porphyria Consortium:
  - 90 Patienten hatten akute intermittierende Porphyrie (AIP), die häufigste Form der AHP
  - Die Diagnose war im Mittel um 15 Jahre verzögert
  - 55 % der Patienten, die frühere Krankenhauseinweisungen in der Anamnese berichteten, wurden während Ihres Lebens 1- bis 5-mal aufgrund von Attacken ins Krankenhaus eingewiesen
  - Im Vergleich zu den gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kontrollen wurden bei deutlich mehr Patienten mit AIP unnötige Cholezystektomien durchgeführt ( $p < 0,0001$ )

## Prozentualer Anteil der AIP-Patienten, die unnötigen Operationen unterzogen wurden, im Vergleich zu anamnestischen Kontrollen



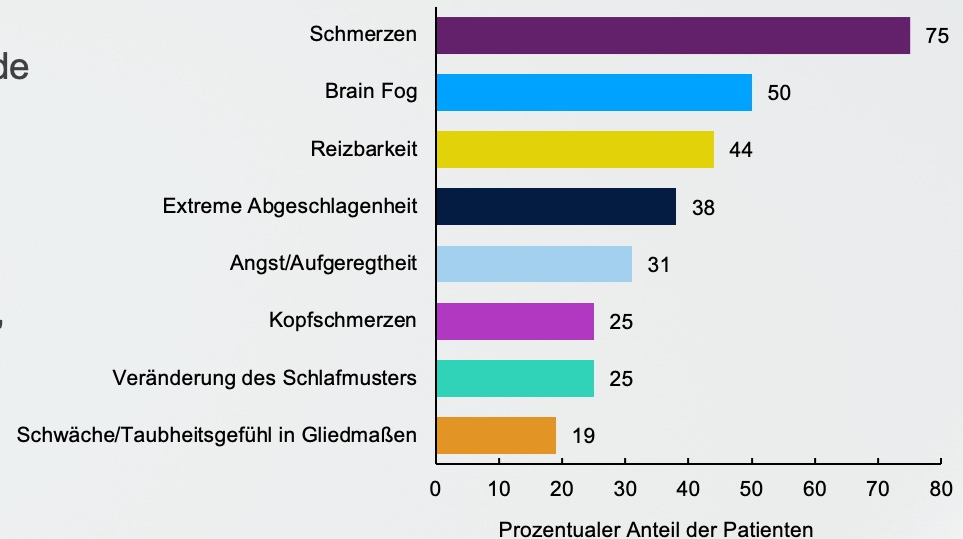
\*Keine Daten vorliegend.

Bonkovsky HL et al. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241.

## Bei AHP-Patienten können vor einer Attacke prodromale Symptome auftreten

- In einer von den National Institutes of Health (NIH) gesponserten Längsschnittstudie mit 16 Patienten mit genetisch dokumentierter AHP trat bei 15 Patienten eine rezidivierende AHP auf (Def. Rezidivierende AHP:  $\geq 4$  Attacken pro Jahr), die eine Behandlung erforderte
- Bei 100 % der Patienten traten mindestens 24 Stunden vor einer Attacke mit schweren, diffusen Bauchschmerzen verschiedene prodromale Symptome auf

Die bei Patienten in einer von den NIH gesponserten Studie (N = 16) am häufigsten aufgetretenen prodromalen Symptome ( $\geq 19\%$ )

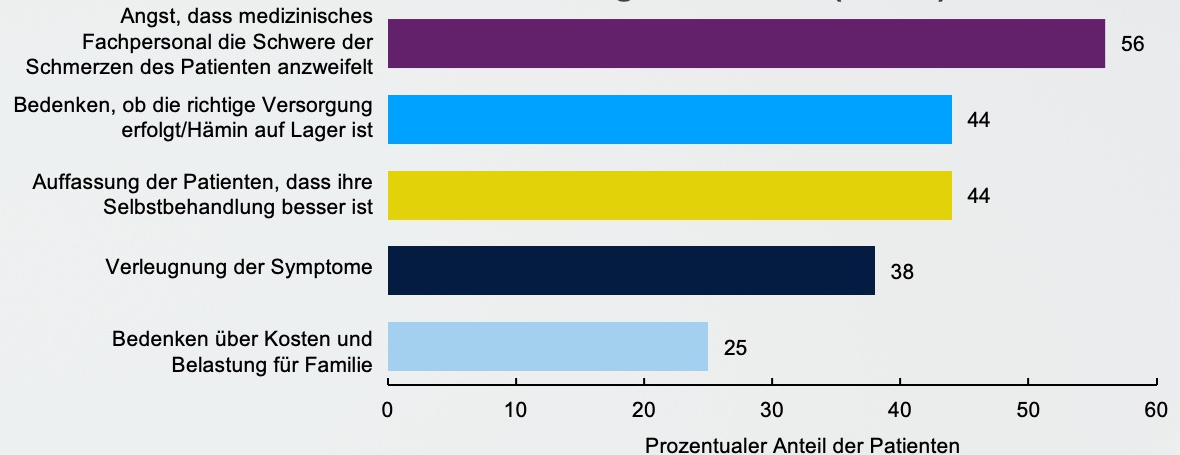


Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

# AHP-Patienten mit Symptomen nehmen nicht immer rechtzeitig medizinische Hilfe in Anspruch

- In derselben vom NIH gesponserten Studie berichteten AHP-Patienten, dass sie eine medizinische Behandlung trotz prodromaler Symptome hinausschoben
- Patienten mit Zugang zu Porphyr-Spezialisten und vor Ort ansässigen, erfahrenen Ärzten, hatten positivere Erfahrungen bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen

## Die wichtigsten Gründe, weshalb Patienten in der vom NIH gesponserten Studie trotz prodromaler Symptome eine medizinische Behandlung aufschoben (N = 16)



Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.



# Symptomatische AIP, die mit chronischer Beeinträchtigung einhergeht

## Hintergrund

- Eine retrospektive, populationsbasierte Studie unter Beteiligung von 356 Patienten mit latenter und manifester/symptomatischer AIP in Schweden über einen Zeitraum von 4 Jahren
  - Patienten mit latenter AIP waren definiert als Genträger ohne AIP-Symptome in der Anamnese
  - Bei Patienten mit manifester AIP traten während einer Attacke klinische Symptome auf, wobei 87 % mindestens 1 oder 2 Symptome zusätzlich zu Bauchschmerzen angaben
  - In einer Folgestudie wurde die Langzeitbehinderung/-arbeitsunfähigkeit aufgrund von symptomatischer AIP untersucht (N = 133)
  - Das mittlere Alter, in dem erstmals Erwerbsunfähigkeits-/Erwerbsminderungsrente bezogen wurde, war 45 Jahre (Altersspanne 21–61 Jahre)

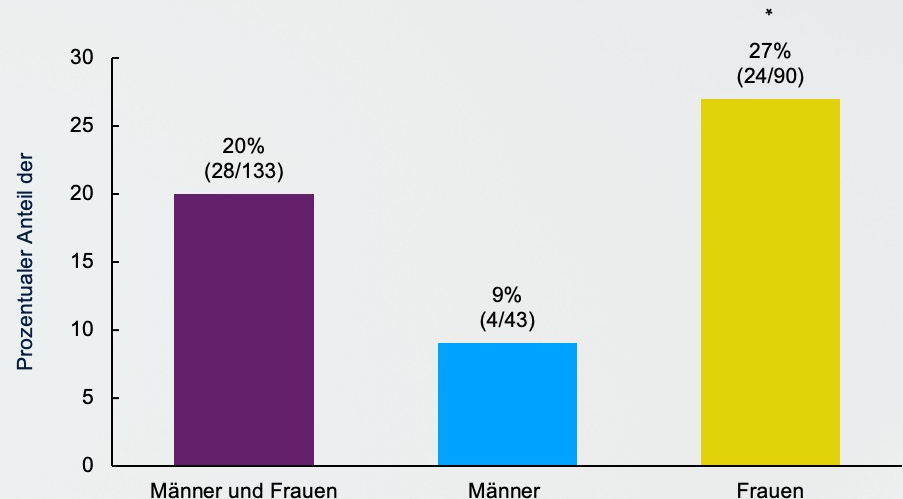
## Ergebnisse

- 54 % der Patienten mit Langzeitbehinderung/-arbeitsunfähigkeit gaben > 10 Attacken an
- 46 % gaben chronische Beeinträchtigung an
- Die Konzentrationen von PBG und ALA blieben bei 79 % bzw. 42 % der Patienten über der zu Referenzzwecken herangezogenen oberen Normgrenze

ALA = Aminolävulinsäure; PBG = Porphobilinogen.

Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618.

## Prozentualer Anteil der symptomatischen Patienten nach Geschlecht, die aufgrund der AIP langfristig Erwerbsunfähigkeits- bzw. Erwerbsminderungsrente in Anspruch nahmen (N = 133)



\* $p < 0,05$  im Vergleich zu Männern.

# EXPLORE-Studie zur Untersuchung des natürlichen Krankheitsverlaufs: Patienten mit AHP haben eine geringere Lebensqualität — selbst zwischen den Attacken

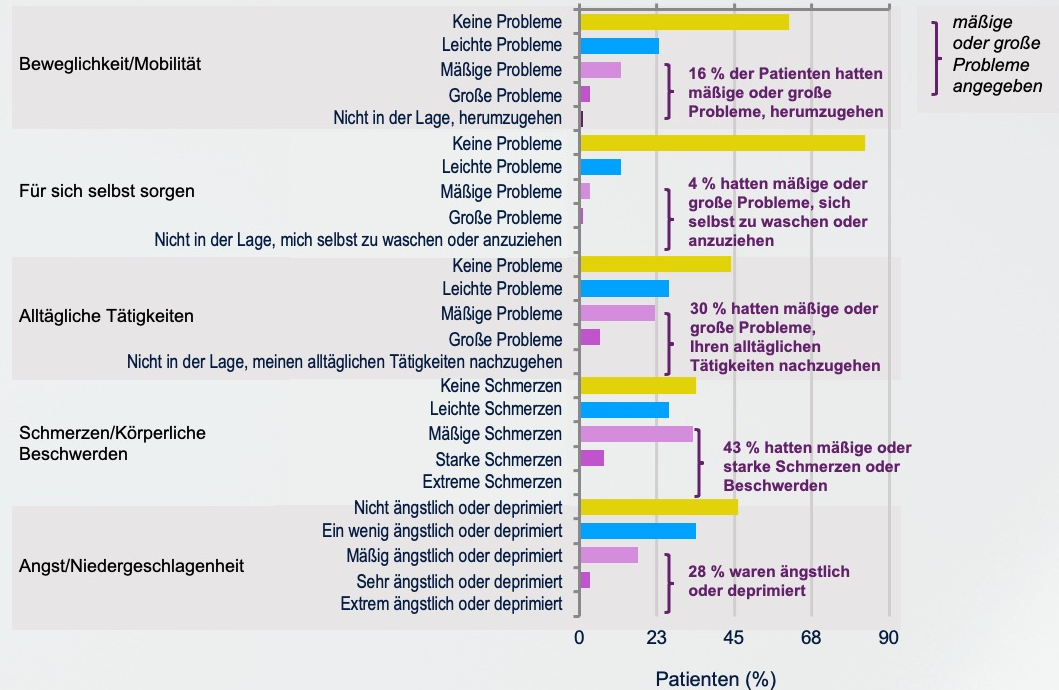
## Hintergrund

- Teilstudie zu den von den Patienten berichteten Ergebnissen unter Beteiligung von 74 Patienten mit rezidivierenden Attacken, die mithilfe des Bewertungsinstruments European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) befragt wurden<sup>1</sup>
  - Wichtigste Eignungskriterien:  $\geq 3$  Attacken pro Jahr oder Anwendung einer prophylaktischen Behandlung

## Ergebnisse

- Der mittlere Gesamt-Score des EQ-5D-5L von 0,80 ähnelte der geringeren Lebensqualität, die bei häufigen chronischen Erkrankungen beobachtet wird<sup>1</sup>
  - mittlerer Score von 0,77 bei Patienten mit Colitis ulcerosa<sup>2</sup>
  - mittlerer Score von 0,79 bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)<sup>3</sup>

## Bewertung der Parameter zur Lebensqualität zwischen Attacken durch Patienten mit AHP (N = 74)<sup>1</sup>



1. Gouya L et al. ICPP 2017. Presentation OC13. 2. Van Assche G et al. *Dig Liver Dis.* 2016;48:592-600. 3. Lin F-J et al. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:1-12.

# In einer kürzlich durchgeführten monozentrischen Studie wurden bei Patienten mit AIP eine geringere Lebensqualität sowie Symptome einer posttraumatischen Belastungsstörung gezeigt

## Hintergrund

- 27 Patientinnen im gebärfähigen Alter mit genetisch bestätigter AIP vom chinesischen Festland wurden untersucht
  - Median 1,7 Attacken im vorangegangenen Jahr
  - verglichen mit 2.410 gesunden chinesischen Erwachsenen
- Instrument zur Bewertung der Lebensqualität: Short Form-36 (SF-36, chinesische Version)
- Bewertung der Symptome der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS): Impact of Event Scale–Revised (IES-R)

## Ergebnisse

- AIP-Patienten hatten bei 2 Komponenten des SF-36 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich niedrigere Scores: körperliche Funktionsfähigkeit und psychische Gesundheit
- AIP-Patienten hatten auf der IES-R deutlich höhere Scores ( $p < 0,001$ ), was auf PTBS-Symptome hinweist
  - Im Rahmen einer qualitativen Bewertung gaben einige Patientinnen an, dass sie Angst vor zukünftigen Attacken und sogar vor der Menstruation als potenziellem begünstigendem Faktor hatten

Yang J et al. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

## Vergleich der Scores der SF-36-Teilskala bei 27 Frauen mit bestätigter AIP im Vergleich zu anamnestisch gesunden Kontrollprobandinnen

Skala	Score bei AIP-Patientinnen*	Normbasierter Score* (N = 2410)	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	85,74 ± 11,67	91,83	0,01
Körperliche Rollenfunktion	64,81 ± 57,74	82,43	0,13
Körperliche Schmerzen	77,96 ± 22,81	83,98	0,18
Allgemeine Gesundheit	51,67 ± 25,84	55,98	0,39
Vitalität	57,96 ± 18,96	60,27	0,53
Soziale Funktionsfähigkeit	85,65 ± 23,44	91,19	0,23
Emotionale Rollenfunktion	69,13 ± 54,64	71,62	0,81
Psychische Gesundheit	65,19 ± 19,15	72,79	0,049

Reproduziert mit Genehmigung von Yang J et al. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

# Klinische und die Lebensweise betreffende Belastung durch AHP

## Klinische Krankheitsbelastung

- AHP — eine Gruppe seltener genetischer Erkrankungen, die fast immer mit akuten Attacken mit schweren, diffusen Bauchschmerzen (neuroviszeralen Schmerzen) assoziiert sind<sup>1,2</sup>

## Herausforderungen im Zusammenhang mit der Diagnose

- Patienten erhalten häufig eine Fehldiagnose anderer Erkrankungen (26 % in einer kürzlich durchgeführten Studie) oder überhaupt keine Diagnose<sup>3,4</sup>
- Eine Verzögerung der Diagnose kann zu mehreren Krankenhauseinweisungen und unnötigen Operationen führen<sup>4</sup>

## Die Lebensweise betreffende Belastung

- Patienten mit AHP können eine hohe Krankheitsbelastung haben; dies führt zu Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit, der Funktionsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität<sup>5-8</sup>

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Ko JJ et al. ACG 2018. Poster. 4. Bonkovsky HL et al. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 6. Simon A et al. *Patient*. 2018;11:527-537. 7. Bylesjö I et al. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 8. 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.