

„Ich habe unerträgliche Bauchschmerzen, zusammen mit weiteren Beschwerden wie Schwäche und Taubheitsgefühl in beiden Beinen sowie allgemeine Müdigkeit.“

Wichtige Differenzialdiagnose

Da die **akute hepatische Porphyrie (AHP)** mit einer Polyneuropathie einhergeht, haben Neurologen eine Schlüsselrolle bei der Diagnose und Beratung

Die AHP ist eine genetisch bedingte Störung der Häm-Biosynthese und durch potenziell lebensbedrohliche Attacken, chronische Symptome und Langzeitkomplikationen gekennzeichnet.¹⁻³ AHP-Patienten haben oft eine hohe Krankheitslast sowie eine verringerte Lebensqualität, und zwar bereits bei niedriger Attacken-Frequenz.^{1,4} Durch eine frühe, korrekte Diagnose und regelmäßige Kontrolluntersuchungen lässt sich das Leben mit AHP verbessern.^{2,5}

AHP: akute hepatische Porphyrie

Nur für Angehörige der Heilberufe

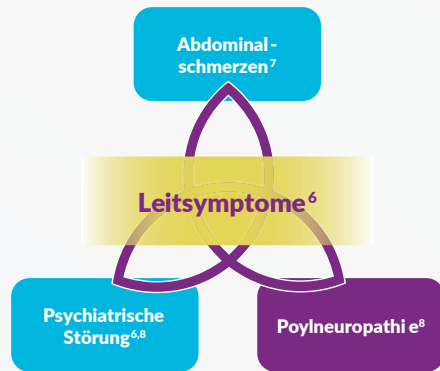
Diese Informationen dienen ausschließlich dazu, Wissen über die Krankheit zu verbreiten.

Es sind keine Informationen zu Arzneimitteln von Alnylam enthalten.

Entwickelt und finanziert von Alnylam Pharmaceuticals

 **Alnylam**[®]
PHARMACEUTICALS

Bei diesen 3 Leitsymptomen liegt der Verdacht auf AHP nahe⁶



Bei 25 % bis 35 % der Patienten mit AHP liegt außerdem eine Hyponaträmie vor⁹ und 37 % bis 55 % scheiden dunkel verfärbten Urin aus.¹⁰

- Während einer Attacke kommt es bei bis zu 40 % der Betroffenen zu einer progredienten peripheren, vorwiegend motorischen **Polyneuropathie**.⁶
- Starke **Abdominalschmerzen** sind das am häufigsten genannte Symptom (**92 %**), oft von weiteren gastrointestinalen Symptomen begleitet.¹
- Die häufigsten beschriebenen **psychiatrischen Störungen** sind Verwirrtheit, Halluzinationen, Angstzustände und Depression.^{2,6}

Polyneuropathie bei AHP

- Typischerweise akute axonale Polyneuropathie, wobei **~80 %** der Betroffenen diese zuerst in der proximalen Muskulatur und **~50 %** sie in den oberen Extremitäten bemerken.⁶
- Eine sensorische Beteiligung tritt bei **~60 %** der Patienten mit AHP mit peripherer Polyneuropathie auf.⁶
- Akute respiratorische Insuffizienz wird in bis zu **64 %** der Attacken beobachtet, ist aber selten, wenn zu Attackenbeginn eine Behandlung erfolgt.¹¹

DGN-Leitlinien-gemäße neurologische Diagnostik bei Verdacht auf akute hepatische Porphyrie²⁶

Klinisches Erscheinungsbild PNP:

- symmetrisch-sensomotorischer Manifestationstyp: symmetrisch, aber nicht grundsätzlich streng symmetrisch angeordnete sensible und motorische Ausfälle bzw. vorwiegend motorische Ausfälle
- proximale und distale Verteilung
- ausgeprägte autonome Beteiligung

Labordiagnostik

Bei Erstdiagnose „Polyneuropathie“ und im Verlauf bei unerwarteter Verschlechterung:

- BSG, CRP, Diff.-Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte
- Immunfixation, Bence-Jones-Proteine i. U., TSH, HbA1c, Vit. B1

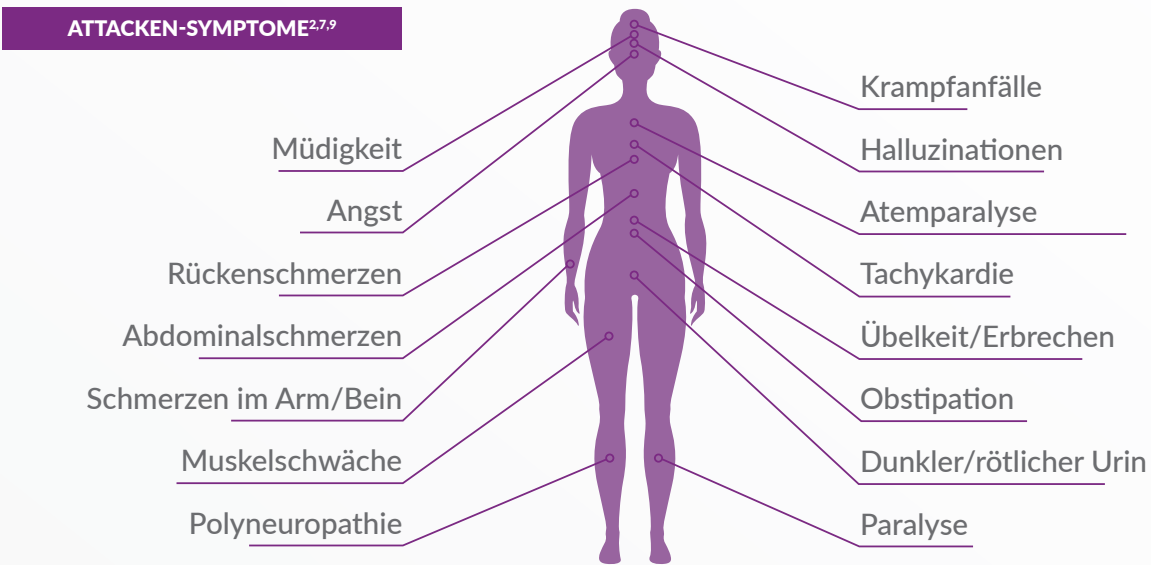
Bei Verdacht auf AHP:

- Delta-Aminolävulinsäure
- Porphobilinogen

⁶Eine Attacke ist eine Episode mit zunehmender Symptomschwere, die zu stationärer Behandlung, Notfallinterventionen oder einem erhöhten Arzneimittelbedarf führen kann.¹

AHP: akute hepatische Porphyrie

Attacken, chronische Symptome und Langzeitkomplikationen tragen zum facettenreichen klinischen Bild der AHP bei¹⁻³



AHP-Attacken^a sind unvorhersehbar, können zu dauerhaften Nervenschädigungen führen und potenziell tödlich verlaufen.^{3,7,8}

Wiederholte Attacken können zu kumulierten neurologischen Defiziten führen, die sich in dauerhafter Schwäche und Atrophie äußern.¹²

Chronische kräftezehrende Symptome zwischen den Attacken (wie Schmerzen, Übelkeit, Müdigkeit und Angststörungen) können unabhängig von der Häufigkeit der Attacken zu einer hohen Krankheitslast beitragen.^{4,13}

AHP ist mit schwerwiegenden **Langzeitkomplikationen** wie Hypertonie, chronischer Nierenerkrankung und einem gesteigerten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom verbunden.¹³⁻¹⁵

Aufgrund der unspezifischen Symptome wird AHP häufig übersehen⁹



CIDP
SIADH
Polyneuropathie
Fibromyalgie
Guillain-Barré-Syndrom



Psychiatrische Störungen
Krampfanfälle



Akutes Abdomen^a
Reizdarmsyndrom
Morbus Crohn
Akute Gastroenteritis



Endometriose

CIDP: chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie;
SIADH: Syndrom der inadäquaten Sekretion von Antidiuretischem Hormon

Spontanurin-Screening bei neurologisch auffälligen Patienten ermöglicht eine Diagnose einer akuten Porphyrie

Studienzusammenfassung PISCHIK et al., J Neurol (2008)³⁴

- Retrospektive Studie an 108 Notfall-Patienten mit Bauch- und/oder Rückenschmerzen und Neuropathie: Spontanurin-Screening auf Porphyrin-Metabolite (Porphobilinogen) bei ausgeprägten akuten neurologischen Beschwerden
- Ergebnis: durch eine einfache und kostengünstige Untersuchungsmethode wurde bei 11 % der Patienten eine bisher nicht diagnostizierte akute Porphyrie entdeckt

CAVE Abgrenzung: In der Gesamtkohorte fand sich bei 10 % der Untersuchten eine sekundäre Porphyrinurie (ausgelöst z. B. durch diverse Hepatopathien, Bleivergiftung).

Neurologische Symptome bei AHP (in %)³⁴

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Akute sensomotorische Polyneuropathie | 83 % |
| Akute Enzephalopathie | 92 % |
| Verwirrtheit | 42 % |
| Koma | 25 % |
| Agitiertheit/Ängstlichkeit | 67 % |
| Halluzinationen | 25 % |
| Kognitive Einschränkungen | 17 % |
| Positives Babinski-Zeichen | 50 % |
| Pseudo-Hemiparese* | 17 % |
| Epileptischer Anfall | 33 % |
| SIADH | 42 % |
| Akute Dysautonomie | 100 % |
| Tachykardie | 92 % |
| Hypertonie | 67 % |
| Konstipation | 75 % |
| Erbrechen | 25 % |
| Blasentleerungsstörung | 25 % |

Fazit:

Bei allen Patienten mit akuter Polyneuropathie und/oder Enzephalopathie sollte in der Akutphase ein Urin-Screening auf Porphobilinogen (PBG) stattfinden. Die möglichst frühe Diagnose einer akuten hepatischen Porphyrie kann lebensrettend sein.

*symmetrische PNP, die zu einer asymmetrischen Schwäche mit seitengleichem positiven Babinski-Zeichen führt
SIADH: Syndrom der inadäquaten Sekretion von Antidiuretischem Hormon

Erkennen der Symptome, die auf eine AHP hinweisen, erleichtert die Diagnosestellung

- Neurologische Befunde können auf eine AHP hindeuten
 - Motorische oder sensorische Defizite in Extremitäten, Gesicht und Rumpf^{2,7}
 - Während einer Attacke durchgeführte elektrodiagnostische Untersuchungen (z. B. EMG) können eine porphyriebedingte Polyneuropathie bestätigen und andere Diagnosen ausschließen²⁷
- Wenn eine Polyneuropathie oder Enzephalopathie von Dysautonomie oder Schmerzen begleitet wird, liegt nicht seltene eine AHP vor und eine PBG-Analyse ist angeraten²⁸
- Eindruck psychosomatischer Schmerzen oder Drogensucht²⁹
- Frühere Krankenhausaufenthalte mit derselben Symptome ohne Diagnosestellung²⁹
- Frühere Vorstellung in Krankenhaus/Notaufnahme/Facharztpraxen mit starken, ungeklärten Abdominalschmerzen^{7,18,30}
- Fortbestehende Symptomatik nach chirurgischer Intervention (wie Cholezystektomie, Appendektomie, Hysterektomie)^{7,14}
- Urin verdunkelt sich bei Lichtkontakt²⁹
- Rezidivierende Schmerzen während der Lutealphase des Menstruationszyklus⁷

Bis zur Diagnose einer AHP vergehen bis zu 15 Jahre.¹⁴ Wer die Anzeichen und Symptome kennt, kann zu einer schnelleren Diagnosestellung beitragen.

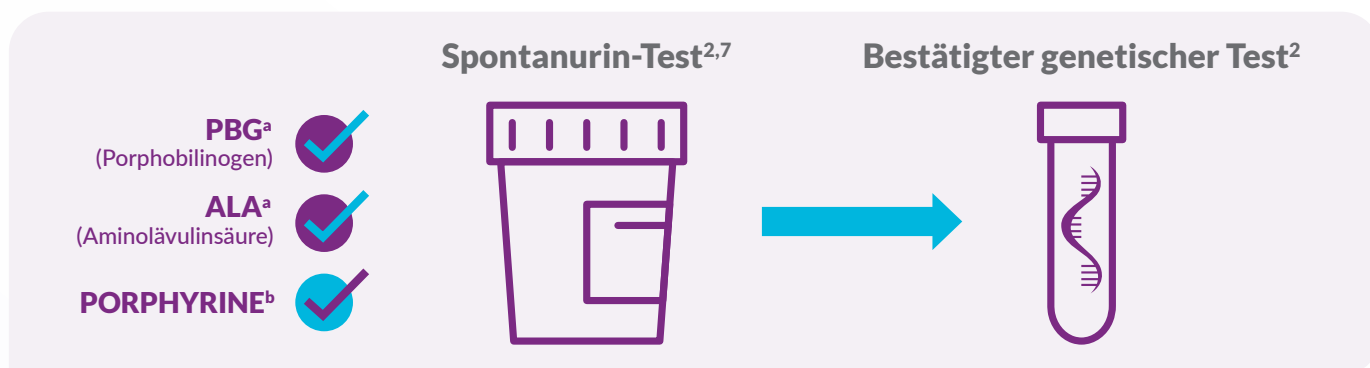
Wenn Sie wissen, wonach Sie suchen müssen, ist die AHP leicht nachzuweisen

Schon die Untersuchung einer einzigen Urinprobe kann zur AHP-Diagnose führen²

- Verursacht werden die AHP-Attacken und weitere Manifestationen der Krankheit von den toxischen Vorläufersubstanzen ALA und PBG.^{7,31,32}
- Der Urin sollte idealerweise während oder kurz nach einer Attacke untersucht werden, wenn die ALA- und PBG-Werte noch erhöht sind.^{2,7}
- Dabei sollte nicht ausschließlich auf die Porphyrine im Urin geachtet werden, da diese aus verschiedenen Gründen erhöht sein können.⁷

^aBeispielsweise Peritonitis, Appendizitis und Pankreatitis

AHP: akute hepatische Porphyrie; EMG: Elektromyografie; PBG: Porphobilinogen; ALA: Aminolävulinsäure



Da die akute hepatische Porphyrie (AHP) mit einer Polyneuropathie einhergeht, haben Neurologen eine Schlüsselrolle bei der Diagnose und Beratung

^aPBG und ALA sind natürlicher Bestandteil des Häm-Biosynthesepfads in der Leber, können aber bei symptomatischer AHP erhöht und damit toxisch sein. Auch während des Abklingens einer AHP-Attacke können der PBG- und der ALA-Wert noch erhöht sein.^{1,29,33}

^bEine Analyse der Porphyrine im Urin kann helfen, zwischen verschiedenen Formen der AHP zu unterscheiden.²

AHP: akute hepatische Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; PBG: Porphobilinogen

Literatur: **1.** Gouya L, Ventura P, Balwani M et al. *Hepatology*. 2020;71(5):1546-1558; **2.** Balwani M, Wang B, Anderson KE et al; for the Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network. *Hepatology*. 2017;66(4):1314-1322; **3.** Simon A, Pompilus F, Querbes W et al. *Patient*. 2018;11(5):527-537; **4.** Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):106; **5.** Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM et al. *Neth J Med*. 2020;78(4):149-160; **6.** Simon NG, Herkes GK. *J Clin Neurosci*. 2011;18(9):1147-1153; **7.** Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL et al. *Arch Intern Med*. 2005;142(6):439-450; **8.** Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH et al. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):809-817; **9.** Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G et al. *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):497-505; **10.** Anderson KE, Desnick RJ, Stewart MF et al. *Am J Med Sci*. 2022;363(1):1-10; **11.** Pischik E, Kauppinen R. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009;55(1):72-83; **12.** Albers JW, Fink JK. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):410-422; **13.** Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. *Hepatol Commun*. 2019;3(2):193-206; **14.** Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C et al. *Am J Med*. 2014;127(12):1233-1241; **15.** Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y et al. *J Intern Med*. 2. Februar 2022 [Online-Vorabveröffentlichung]. DOI: 10.1111/joim.13463; **16.** Alfadhel M, Saleh N, Alenazi H, Baffoe-Bonnie H. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2135-2137; **17.** Ali F, Kumar N, Dyck PJB et al. *J Neurol Sci*. 2019;402:153-155; **18.** Anderson KE. *Mol Genet Metab*. 2019;128(3):219-227; **19.** Sieg I, Beckh K, Kersten U, Doss MO. *Z Gastroenterol*. 1991;29(11):602-605; **20.** Findley H, Philips A, Cole D, Nair A. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;12(3):128-133; **21.** Finsterer J, Löscher WN, Wanschitz J, Iglseder S. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(1):1-23; **22.** Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727; **23.** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnose und Therapie des Guillain-Barré Syndroms im Kindes- und Jugendalter. 20. März 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-008k_S3_Guillain-Barre_Syndrom_2019-03.pdf. Abgerufen am 4. März 2022; **24.** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“. 13. April 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-023l_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf. Abgerufen am 4. März 2022; **25.** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. April 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028l_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf. Abgerufen am 4. März 2022; **26.** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik bei Polyneuropathien. März 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-067l_S1_Diagnostik-Polyneuropathien_2020-04.pdf. Abgerufen am 4. März 2022; **27.** Kazamel M, Desnick RJ, Quigley JG. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):56; **28.** Pischik E, Kazakov V, Kauppinen R. *J Neurol*. 2008;255(7):974-979; **29.** Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med*. 2017;377(9):862-872; **30.** Ventura P, Cappellini MD, Rocchi E. *Intern Emerg Med*. 2009;4(4):297-308; **31.** Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26; **32.** Puy H, Gouya L, Deybach J-C. *Lancet*. 2010;375(9718):924-937; **33.** Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-214; **34.** Pischik E. *J Neurol* 2008;255:974-979

Weitere Informationen zu AHP finden Sie unter thinkporphyria.eu. Unter alnylamconnect.eu können Sie sich anmelden, um weitere Informationen zur akuten hepatischen Porphyrie (AHP) von Alnylam zu erhalten.

Alnylam Germany GmbH
Maximilianstraße 35a
80539 München
Deutschland