

AHP

Schwere Attacken

Leichte bis mittelgradige Attacken

Chronische Symptome

Langzeitkomplikationen

Beeinträchtigung der Lebensqualität

Akute hepatische Porphyrie (AHP): Empfehlungen zur klinischen Evaluierung und langfristigen Kontrolle

Bei AHP-Patient*innen kann es zu lebensbedrohlichen Attacken, kräftezehrenden chronischen Symptomen und schwerwiegenden Langzeitkomplikationen kommen.¹⁻³

Ein umfassender Versorgungsansatz trägt zu fundierten klinischen Entscheidungen und einer optimierten Patientenversorgung bei.⁴

Die Inhalte der Broschüre zur Beurteilung beruhen auf Empfehlungen des Porphyrie-Konsortiums des amerikanischen *Rare Diseases Clinical Research Network*.⁴ Sie dienen ausschließlich informativen Zwecken, stellen keine ärztliche Beratung dar und sind nicht dazu gedacht, das unabhängige klinische Urteil von Angehörigen der Heilberufe zu ersetzen.

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

Die Bedeutung des Symptom-Monitorings bei AHP

Als genetische Störung der Häm-Biosynthese kann eine AHP das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Erkrankten erheblich beeinträchtigen.^{1,4,5} Die langfristige Betreuung Ihrer Patient*innen lässt sich optimal gestalten, wenn Sie über Attacken, chronische Symptome und die Langzeitkomplikationen Bescheid wissen, die mit der AHP verbunden sind.⁴

AHP-Attacken¹

AHP-Attacken^a sind unvorhersehbar, können zu dauerhaften neurologischen Schäden führen und potenziell tödlich verlaufen.

Chronische Symptome^{4,5}

Chronische kräftezehrende Symptome zwischen den Attacken können unabhängig von der Häufigkeit der Attacken zu einer hohen Krankheitslast beitragen.



Eisenmangel wird nicht durch AHP verursacht, kann aber bei jungen Frauen chronische Symptome verursachen und sollte behandelt werden.

Langzeitkomplikationen⁴

Die AHP ist mit schwerwiegenden Langzeitkomplikationen verbunden.



Lebererkrankungen

- Erhöhtes Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)
 - Häufiger bei symptomatischen Patient*innen ab 60 Jahren
 - Bei Dauerhochausscheidenden (erhöhte^b ALA- und/oder PBG-Werte) kann ein erhöhtes Risiko bestehen
- Erhöhtes Risiko einer chronischen Leberfibrose oder Zirrhose



Nierenerkrankungen

- Chronische tubulointerstitielle Nephropathie und fokale kortikale Atrophie



Hypertonie

- In manchen Fällen kommt es zu einer chronischen Hypertonie, die überwacht und behandelt werden sollte



Polyneuropathie

- Chronischer neuropathischer Schmerz, axonale motorische Neuropathie und Lähmungen

Das Management einer AHP erfordert einen multidisziplinären Ansatz und ein dauerhaft engmaschiges Monitoring der Patient*innen, das an die jeweils individuelle Situation angepasst sein muss.⁴

^aEine Attacke ist eine Episode mit zunehmender Symptomschwere, die zu stationärer Behandlung, Notfallinterventionen oder einem erhöhten Arzneimittelbedarf führen kann.³

^b≥ das 4-Fache des oberen Grenzwerts des Normbereichs⁴

AHP: akute hepatische Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; HCC: hepatozelluläres Karzinom; PBG: Porphobilinogen

Evaluierung und Management der AHP^a

1. Dokumentation des Ausgangszustands

Die Erstbeurteilung nach der Diagnose bildet den dokumentierten Ausgangszustand ab, mit dem zukünftige Untersuchungen verglichen werden können.⁴ Besprechen Sie alle aktuellen Symptome und fragen Sie gezielt nach Beschwerden, die in der Vergangenheit aufgetreten sein können.¹



Anamnese⁴

Historie von Vorstellungen in Krankenhaus/Notaufnahme/
Facharztpraxen mit
starken, ungeklärten
Abdominalschmerzen^{1,2,6}



Körperliche Untersuchung⁴

Was zeigt die Untersuchung?
Bei HCP und VP:
Gibt es kutane Läsionen an
Hautstellen, die der Sonne
ausgesetzt sind?



Neurologische Untersuchung⁴

Bestehen motorische oder
sensorische Defizite in
Extremitäten, Gesicht und
Rumpf?^{1,4}
Wie stark sind die Schmerzen?¹

Warum ist die neurologische Untersuchung wichtig?

Eine neurologische Beurteilung zwischen den AHP-Attacken kann helfen, festzustellen, ob die Befunde durch die AHP oder eine andere Erkrankung bedingt sind. Prüfungen der Nervenleitung und elektromyografische Untersuchungen können eine chronische Polyneuropathie als Ursache chronischer Schmerzen, sensorischer Störungen oder Muskelschwäche feststellen.⁴

Zwar ist eine gründliche klinische Untersuchung bei AHP immer angezeigt, aber die Häufigkeit der Evaluierungen kann sich je nach AHP-Patientenuntergruppe unterscheiden, weil zwischen diesen Gruppen Unterschiede in der Symptomatik, der biochemischen Aktivität und dem Komplikationsrisiko bestehen.⁴ Die 3 Untergruppen sind:



Patient*innen mit klinischer
Krankheitsaktivität^{4b}

- Symptomatisch
- Erhöhte^c ALA- bzw. PBG-Werte



Dauerhochausscheidende⁴

- Asymptomatisch
- Erhöhte^c ALA- bzw. PBG-Werte



Latent erkrankte Träger*innen
einer Genmutation

- Asymptomatisch
- Normale ALA- und PBG-Werte

^aLeitlinien für Follow-up und Management bei AIP, HCP oder VP

^bEinschließlich Patient*innen mit sporadischen und rezidivierenden Attacken

^c≥ das 4-Fache des oberen Grenzwerts des Normbereichs

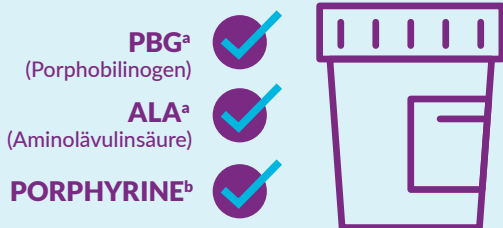
AHP: akute hepatische Porphyrrie; AIP: akute intermittierende Porphyrrie; ALA: Aminolävulinsäure; HCP: hereditäre Koproporphyrrie;

PBG: Porphobilinogen; VP: Porphyrria variegata

2. Bestätigung der Diagnose durch biochemische Bestimmung von ALA, PBG und Porphyrinen; genetische Bestimmung der AHP-Form⁴



Urinuntersuchung^{1,4}



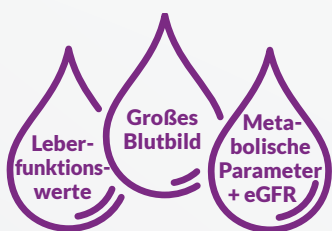
Genetische Untersuchung⁴



Durch eine genetische Untersuchung lässt sich die vorliegende Form der AHP bestimmen; Verwandte mit Risiko können informiert werden.

- Bestimmung von ALA, PBG und Porphyrinen in einer Spontanurin-Probe, idealerweise während oder kurz nach einer Attacke; Werte normalisiert bezogen auf das Kreatinin im Urin.^{1,4}
- Der Porphyringehalt des Urins allein sollte nicht zur Evaluierung einer AHP herangezogen werden, da er aus verschiedenen Gründen erhöht sein kann.¹
- In Notfallsituationen kann bei Verdacht auf AHP auch ein schneller und einfacher Urinfarbstest hilfreich sein.^{6,8}

3. Zusätzliche Laboruntersuchungen^{4,9}



Identifizierung von durch AHP bedingten Organschädigungen (z. B. Nieren und Leber).^{4,9}



Nachweis von Hyponaträmie, die bei 25 % bis 60 % der symptomatischen Fälle vorliegt (meist während Attacken).



Nachweis von Eisenmangel (nicht durch AHP bedingt), der bei jungen Frauen zu chronischen Symptomen führen kann.⁴

4. Einordnung der von Patient*innen beschriebenen Symptome in Hinblick auf Behandlungsstrategien⁴



Akute Symptome

- Das regelmäßige Monitoring und eine langfristige Kontrolle von Patient*innen mit akuten Symptomen ist wesentlich.⁴
- ❓ **Konnten bestimmte Auslöser (z. B. Stress, Alkohol) vermieden oder reduziert werden?⁴**
- ❓ **Welche Symptome treten während einer AHP-Attacke häufig oder immer auf?**

Schwere Attacken können zu ernstesten neurologischen Komplikationen führen. Falls es zu mehreren Attacken kommt, können kumulative Schädigungen auftreten und zu dauerhafter Schwäche und Atrophie führen. Eine Rückbildung erfolgt dann oft nur langsam und unvollständig.^{4,10}

^a ALA und PBG 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 ALA- und der PBG-Wert noch erhöht sein.^{3,11,12}

^b Eine Analyse der Porphyrine im Urin kann helfen, zwischen verschiedenen Formen der AHP zu unterscheiden.⁴

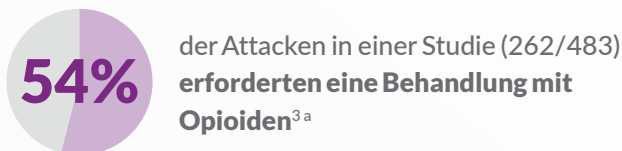
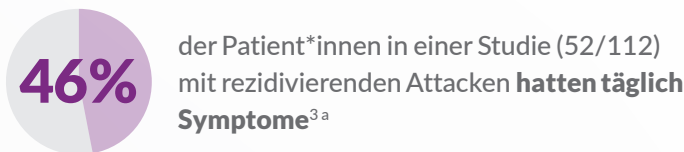
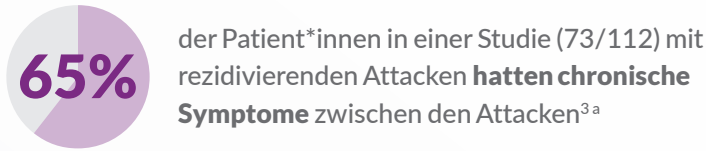
AHP: akute hepatische Porphyrie; ALA: Aminolävulinsäure; Metabolische Parameter umfassen Blutzucker, Elektrolyte, Harnstoff-N im Serum, Kreatinin, Albumin, Gesamtprotein, Leberenzyme; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LFT: Leberfunktionstest; Na⁺: Natrium; PBG: Porphobilinogen

Chronische Symptome

- Patient*innen mit chronischen Symptomen sollten unabhängig von ihrer Attackenhäufigkeit regelmäßig untersucht werden.⁴

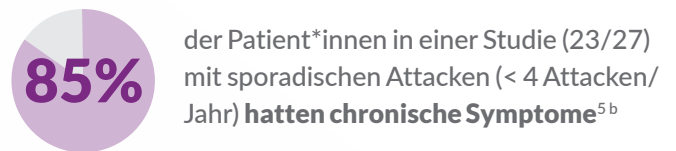
Rezidivierende Attacken

- Die am häufigsten beschriebenen chronischen Symptome bei Patient*innen mit rezidivierenden Attacken sind **Schmerzen, Angststörungen, Fatigue** und **Übelkeit**.³



Sporadische Attacken

- Bei Patient*innen mit sporadischen Attacken sind die häufigsten Symptome unspezifische **Abdominalschmerzen, Fatigue, Muskelschmerzen, Angststörungen** und **Schlaflosigkeit**.⁵



? Treten regelmäßig Symptome auf, die nicht mit einer Attacke verbunden sind?

Psychiatrische Störungen, Schmerzen

- AHP kann erhebliche Auswirkungen auf das physische und psychische Wohlbefinden haben. Die psychiatrische Untersuchung und die Behandlung von Angststörungen oder Depressionen kann langfristig hilfreich sein.⁴
- Während einer Attacke kommt es oft zu so starken Schmerzen, dass eine tägliche Schmerzmedikation (ggf. Opiode) notwendig wird.^{9,13}
 - Vorstellung beim Facharzt / bei der Fachärztin ist ratsam.⁴



5. Dokumentation der Lebensqualität, um die gesamte Krankheitslast der AHP zu erfassen⁴



- Unabhängig von der Attackenhäufigkeit beeinträchtigt eine AHP-Erkrankung oft die Lebensqualität, insbesondere wenn chronische Schmerzen auftreten.³⁻⁵ Es ist wichtig, die Gesamtbeeinträchtigung durch die Krankheit zu erfassen.
- Der Fragebogen EuroQoL mit 5 Dimensionen und 5 Stufen (EQ-5D-5L) ist für die quantitative Erfassung der Lebensqualität bei AHP geeignet.³

? Wie sehr wirkt sich die AHP auf die Leistungsfähigkeit im Alltag aus?

Engmaschiges Monitoring und regelmäßige Kontrolluntersuchungen tragen zu optimalen Behandlungsergebnissen bei AHP bei.⁴

^aErgebnisse aus der EXPLORE-Studie, einer prospektiven natürlichen Verlaufsstudie bei Patient*innen (N = 112) mit rezidivierenden AHP-Attacken (≥ 3/Jahr) oder prophylaktischer Behandlung.³

^bAngaben aus einer vergleichenden Beobachtungsstudie bei Patient*innen (N = 55) mit sporadischer AIP (< 4 Attacken/Jahr) oder latenter AIP (keine Attacken).⁵

6. Engmaschiges Monitoring bezüglich Langzeitkomplikationen



AHP ist mit Langzeitkomplikationen wie primärem Leberkarzinom, chronischer Nierenerkrankung und Hypertonie verbunden.⁴

Lebererkrankungen

- **Klinische Daten legen nahe, sowohl symptomatische als auch asymptomatische Patient*innen ab 50 Jahren auf HCC zu screenen.**
- Zum Screening kann ein Leberultraschall gehören, der in Einzelfällen auch alle 6 bis 12 Monate erfolgt.⁴
- Das Risiko für ein primäres Leberkarzinom ist bei AHP gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Es ist eine Assoziation von hohem Risiko für ein primäres Leberkarzinom und klinischer sowie biochemischer AIP-Krankheitsaktivität bekannt.¹⁴

Nierenerkrankungen

- **Bei AHP wird eine jährliche Überwachung von Serumkreatinin und eGFR empfohlen.⁹**
- Beim ersten Nachweis einer Nierenfunktionsstörung Überweisung an die Nephrologie.⁴
 - Bei Patient*innen mit AHP sind chronische tubulointerstitielle Nephropathien und fokale kortikale Atrophien beobachtet worden.

Hypertonie

- **Eine aktive Einstellung des Blutdrucks kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion verhindern.⁹**
- Wenn sich die Hypertonie nicht mit einer Erstlinien-Behandlung einstellen lässt, Überweisung an die Nephrologie.⁴




Psychiatrische Störungen

- **Eine frühzeitige psychiatrische Untersuchung und bei Bedarf Behandlung wird empfohlen.¹⁴**
 - Es können gleichzeitig Angststörungen und Depressionen bestehen, die das Suizidrisiko erhöhen.^{4,9}
 - Die Behandlung von Angststörungen oder Depressionen bei AHP kann langfristig hilfreich sein.⁴

Neurologische Schäden

- **Es ist wichtig, auf Anzeichen motorischer Neuropathien wie Muskelschwäche zu achten, sowie auf sensorische Neuropathien, wie Empfindungsstörungen und schmerzhafte Missimpfungen, sowie auf Funktionsstörungen von Blase und Darm.^{4,13}**
 - Bei anamnestischen oder akuten Symptomen einer Neuropathie ist eine Überweisung an die Neurologie angezeigt.⁴

Wie häufig die Kontrolluntersuchungen erfolgen sollten, hängt davon ab, zu welcher Untergruppe die Patient*innen gehören⁴

-  Symptomatische Patient*innen sollten mindestens einmal jährlich untersucht werden. Nach einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Attacke sollten Sie innerhalb eines Monats die Behandlungsstrategie überprüfen.
-  Dauerhochausscheidende sollten jährlich untersucht werden.
-  Latent erkrankte Träger*innen einer Genmutation sollten je nach klinischem Befund untersucht und bezüglich Attackenauslösern beraten werden.

Zusammenfassung der Kontrolluntersuchungen bei AHP

Zur Vermeidung akuter Attacken, von Krankenhausaufenthalten und Komplikationen ist es wichtig, dass Sie Patient*innen mit AHP dauerhaft und individuell angepasst überwachen. Diese Tabelle soll Ihnen dabei helfen.

Untersuchungszeitplan laut Empfehlung von Balwani et al. 2017: ⁴ gestaffelt nach Alter, klinischen Merkmalen und aktuellem Behandlungsbedarf						
	Klinisch aktive Patient*innen (sporadische und rezidivierende Attacken)			Dauerhoch- ausscheidende (alle 12 Monate)	Latent erkrankte Träger*innen einer Gen- mutation	
	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Alle 12 Monate			
Anamnese			●	●	je nach klinischer Indikation	
Körperliche Untersuchung			●	●		
Medizinische Begutachtung			●	●		
Lebensqualität			●	●		
Biochemische Untersuchung						
ALA und PBG im Urin			●	●		
Weitere Laboruntersuchungen						
Großes Blutbild			●	●		
CMP mit eGFR			●	●		
Leberfunktionstests			●	●		
Überwachung auf HCC (> 50 Jahre)						
Leber-Sonografie		●		●		
AFP		●		●		
Behandlungsüberwachung						
Ferritin mit Eisen	●					
Bei Behandlung mit GnRH-Analogen						
Knochendichtemessung			●			
Gynäkologisches Screening			●			

Weitere Erwägungen



Krankenhausaufenthalt⁴

Vereinbarung eines Kontrolltermins innerhalb 1 Monats nach einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer akuten Attacke

- Erneute Prüfung auslösender Faktoren und Präventionsmaßnahmen
- Überprüfung der Behandlung von Schmerzen und anderen Symptomen



Psychiatrische Untersuchung⁴

Rezidivierende Attacken, chronischer Schmerz und Fatigue können die seelische Gesundheit beeinträchtigen.

- Patient*innen haben möglicherweise Angststörungen oder Depressionen, und eine frühzeitige Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen kann langfristig hilfreich sein.



Schmerzbehandlung⁴

Bei täglichem Bedarf an Schmerzmedikation Einbeziehung eines Facharztes / einer Fachärztin für Schmerztherapie ratsam.



Neurologische Untersuchung¹⁵

Während einer Attacke durchgeführte elektrophysiologische Untersuchungen (z. B. EMG) können eine porphyriebedingte Polyneuropathie bestätigen und andere Diagnosen ausschließen. Es wird empfohlen, mit der elektrodiagnostischen Untersuchung im Rahmen der regelmäßigen Kontrollen und zwischen Attacken fortzufahren, um die Rückbildung von Symptomen der akuten Attacke zu überwachen.

AHP ist durch akute, chronische und fortschreitende Symptome gekennzeichnet und hat auch bei geringer Attackenhäufigkeit ein erhöhtes Risiko für Langzeitkomplikationen.^{3,5}

AHP: akute hepatische Porphyrie

Literatur: **1.** Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL et al. *Arch Intern Med.* 2005;142(6):439-450; **2.** Anderson KE. *Mol Genet Metab.* 2019;128(3):219-227; **3.** Gouya L, Ventura P, Balwani M et al. *Hepatology.* 2020;71(5):1546-1558; **4.** Balwani M, Wang B, Anderson KE et al. *Hepatology.* 2017;66(4):1314-1322; **5.** Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):106; **6.** Ventura P, Cappellini MD, Rocchi E. *Intern Emerg Med.* 2009;4(4):297-308; **7.** Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G et al. *Eur J Intern Med.* 2014;25(6):497-505; **8.** Stein PE, Badminton MN, Rees DC. *Br J Haematol.* 2017;176(4):527-538; **9.** Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. *Hepatol Commun.* 2018;3(2):193-206; **10.** Albers JW, Fink JK. *Muscle Nerve.* 2004;30(4):410-422; **11.** Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872; **12.** Pischik E, Kauppinen R. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214; **13.** Stein P, Badminton M, Barth J et al. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):217-223; **14.** Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y et al. *J Intern Med.* 2. Februar 2022 [Online-Vorabveröffentlichung]. DOI: 10.1111/joim.13463; **15.** Kazamel M, Desnick RJ, Quigley JG. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(12):56

Weitere Informationen zu AHP finden Sie unter thinkporphyria.eu

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

Alnylam Germany GmbH
Maximilianstraße 35a
80539 München
Deutschland