

# Akute hepatische Porphyrie

Akute hepatische Porphyrie (AHP) bezeichnet eine Gruppe seltener, genetisch bedingter Erkrankungen mit potenziell lebensbedrohlichen Attacken, erheblichen langfristigen Komplikationen, die bei manchen Patienten mit chronischen Manifestationen einhergehen, die zu Einschränkungen der Funktionsfähigkeit im Alltag und der Lebensqualität führen.<sup>1,4,7</sup>

**AHP umfasst vier Typen**, von denen jeder mit einem bestimmten Enzymdefekt in der Häm-Biosynthese in der Leber assoziiert ist:<sup>1,3,7</sup>

Akute intermittierende Porphyrie (**AIP**)

Hereditäre Koproporphyrinurie (**HCP**)

Porphyria variegata (**VP**)

ALA-Dehydratase-Mangel-Porphyrinurie (**ADP**)

**In den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa erleiden**

**~5.000**

Menschen mindestens eine Attacke pro Jahr<sup>2,18</sup>

**~1.000**

Menschen häufige und schwere Attacken, die jedes Jahr jeweils mehrfache Klinikaufenthalte erfordern<sup>1,2,18</sup>



Aufgrund der beeinträchtigenden Attacken und der chronischen Symptome von AHP ist die Prävention von Attacken ein wichtiger Bestandteil der Krankheitsbehandlung.

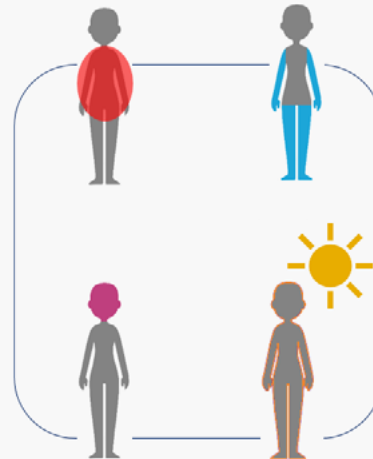
**AHP-Symptome haben eine erhebliche Auswirkung auf die Lebensqualität**



AHP trifft überproportional häufig Frauen im arbeits- und gebärfähigen Alter. Die Symptome der AHP sind sehr unterschiedlich und treten in der Regel in den **besten Jahren der Patienten**, d. h. im Alter von **18-45** Jahren auf, und wirken sich erheblich auf die Lebensqualität aus, wie z. B. auf die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit, am gesellschaftlichen Leben teilzunehmen.<sup>3</sup>

Starke, diffuse Bauchschmerzen, Erbrechen/Übelkeit, dunkler/rötlicher Urin<sup>8,9,13,14</sup>

Verwirrtheit, Angstzustände, Krampfanfälle, Halluzinationen, Abgeschlagenheit und Schlafstörungen<sup>1,4,5</sup>



Muskelschwäche, Taubheitsgefühl, Atemversagen und Lähmung<sup>4,5,9</sup>

Bläschenbildung, Erosionen oder Ulzera an der Sonne ausgesetzten Stellen (bei VP und HCP)<sup>1,13,14,15</sup>

**Häufige Fehldiagnosen bei AHP**



Die unspezifische Natur der AHP-Anzeichen und -Symptome kann oft zu **Fehldiagnosen anderer häufigerer Krankheiten** führen, wie z. B. virale Gastroenteritis, Reizdarmsyndrom (RDS), Entzugssymptomatik, Appendizitis, Cholezystitis, akutes Abdomen, Hepatitis, psychiatrische Erkrankungen, Psychose, Guillain-Barré-Syndrom, psychogene Erkrankung, Morbus Crohn, Krampfanfälle, CIDP, SIADH, Polyneuropathie und Fibromyalgie.

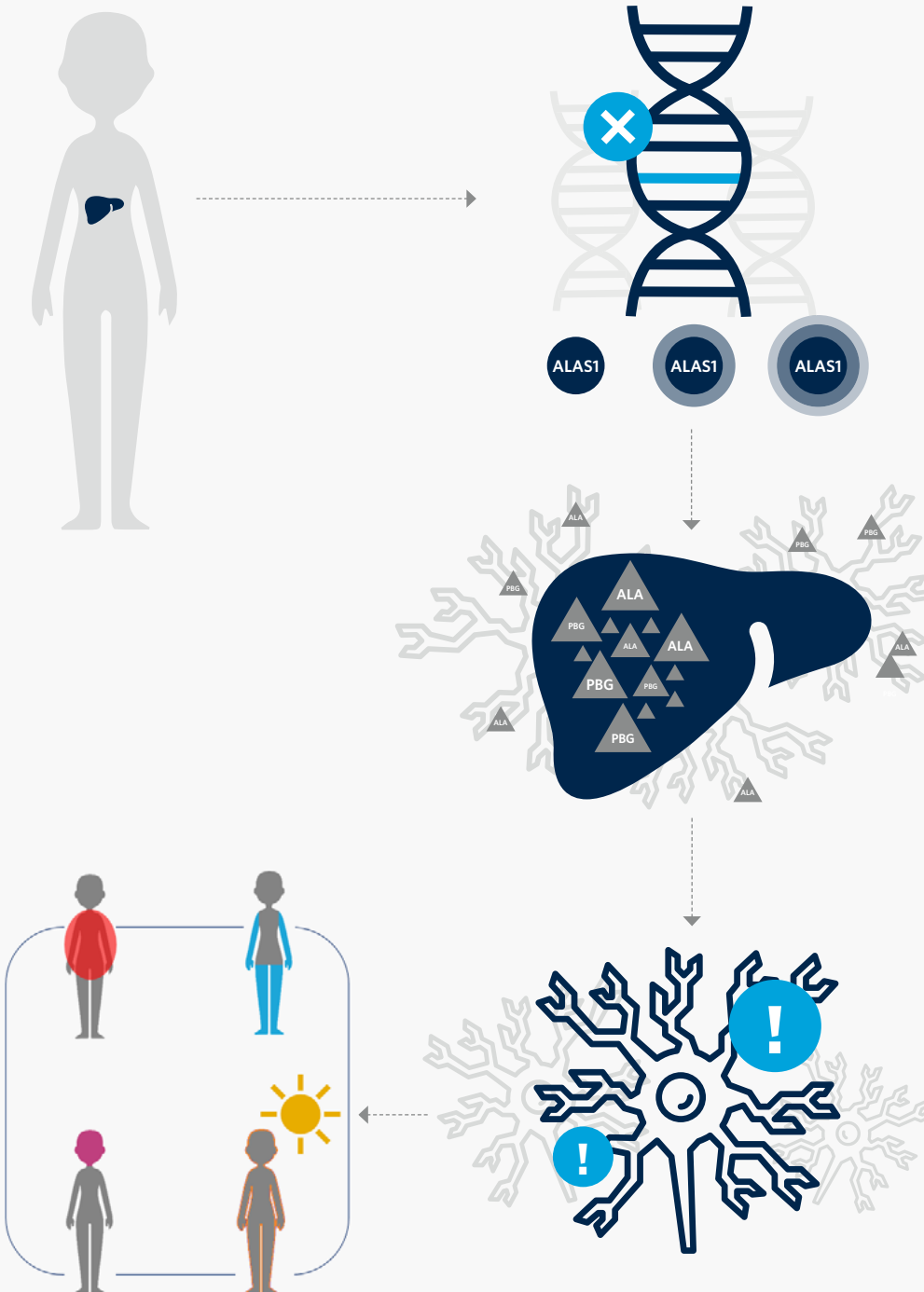
Patienten mit AHP erhalten oft eine falsche oder bis zu **15 Jahren** gar keine Diagnose<sup>8,11,12,19,20,21,22</sup>



Während der Attacken kann eine Verzögerung der Diagnose zu einer höheren Krankheitslast führen, u. a. zu **mehrfachen Klinikaufenthalten, unnötigen Operationen, medizinischen Komplikationen und Lähmungen**.

AHP ist mit langfristigen Komplikationen und Komorbiditäten assoziiert, wie z. B. **Hypertonie, chronische Nierenerkrankung oder hepatozelluläres Karzinom (Leberkrebs)**.<sup>5,6,8,10</sup>

# Zugrundeliegende Ursachen der AHP



Bei Menschen mit dem AHP-Gendefekt besteht ein Mangel an einem der an der Häm-Synthese beteiligten Enzyme. Bestimmte Auslöser können die Biosynthese stören und eine Hochregulierung der Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1), dem ersten Enzym im Häm-Biosynthesepfad, verursachen.<sup>1,3,7</sup>

Dieser Anstieg der ALAS1 führt zur Ansammlung toxischer Zwischenprodukte – Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) – im ganzen Körper.<sup>8,16,17</sup>

ALA und PBG sind für die Nervenzellen schädlich und können die für AHP typischen Attacken und Krankheitsmanifestationen verursachen sowie langfristige Komplikationen wie z. B. Hypertonie, chronische Nierenerkrankung und Leberkrebs.<sup>8,16,17,23,24</sup>

<sup>1</sup> Puy, Hervé et al., *Lancet* 2010;375:924-937.

<sup>2</sup> ORPHANET; The Porphyria Consortium

<sup>3</sup> Bissell DM et al., *N Engl J Med* 2017;377:862-872

<sup>4</sup> Simon et al., *Patient* 2018;11:527-37

<sup>5</sup> Pischik & Kauppinen. *Appl Clin Genet* 2015;8:201-14

<sup>6</sup> Balwani. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14:858-61

<sup>7</sup> Balwani & Desnick., *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:19-27

<sup>8</sup> Bonkovsky et al., *Am J Med* 2014;127:1233-41

<sup>9</sup> Stein et al., *Clin Med (Lond)* 2012;12:293-4

<sup>10</sup> Pischik et al., *J Neurol* 2004;251:1538-41

<sup>11</sup> Kondo et al., *Int J Hematol* 2004;79:448-56

<sup>12</sup> Alfadhel et al., *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2135-7

<sup>13</sup> Gouya et al., European Association for the Study of the Liver (EASL) Congress 2018. Präsentation

<sup>14</sup> Naik et al., *Mol Genet Metab* 2016;119:278-83

<sup>15</sup> Szlendak et al., *Adv Clin Exp Med* 2016;25:361-8

<sup>16</sup> Besur et al., *Metabolites* 2014;4:977-1006

<sup>17</sup> Ramanujam & Anderson. *Curr Protoc Hum Genet* 2015;86:17.20.1-26

<sup>18</sup> Elder G, et al., *J Inher Metab Dis* 2013; 36(5) 849-57

<sup>19</sup> Ko et al., American College of Gastroenterology 2018. Präsentation

<sup>20</sup> Ha & Khalil. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:352-259

<sup>21</sup> Bissell & Wang. *Acute Hepatic Porphyria* 2015;3:17-26

<sup>22</sup> Dyck. *Porphyria and its neurological manifestations* 2015;120:839-849

<sup>23</sup> Pallet N et al., *Clin Kidney J* 2018;11:191-197.

<sup>24</sup> Peoc'h K., *Mol Genet Metabol* 2018;10.001