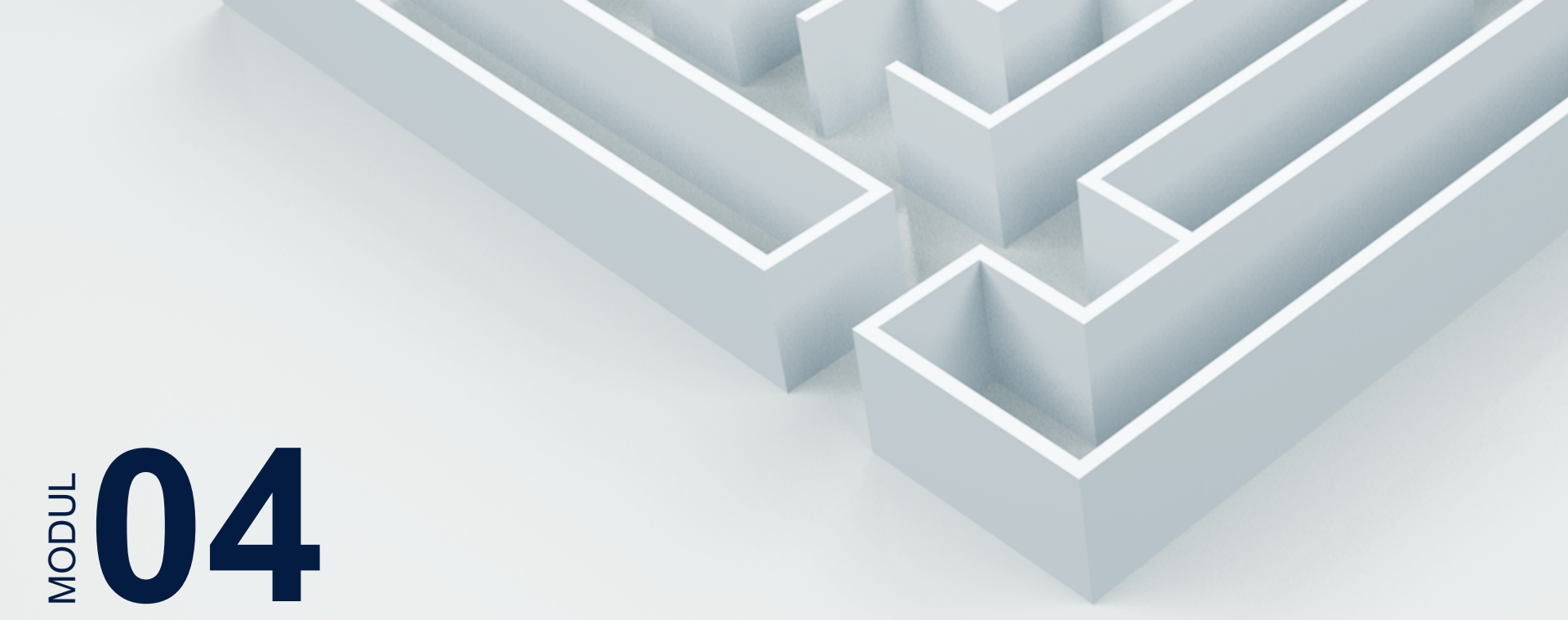


MODUL 04

Die Krankheitslast durch akute hepatische Porphyrie (AHP)

Alnylam® PHARMACEUTICALS

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten 09.2019 AS1-DEU-00017

Die Krankheitsbelastung für Patienten in ihren eigenen Worten

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

- Stark beeinträchtigende Symptome[1-3]
- Ist einmal eine Attacke aufgetreten, fühlen Patienten die ständige Bedrohung einer weiteren Attacke[3]
- Die Funktionsfähigkeit der Patienten im Alltag wird mit zunehmender Behinderung und verminderter Arbeitsfähigkeit negativ beeinflusst[2-5]
  - 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.

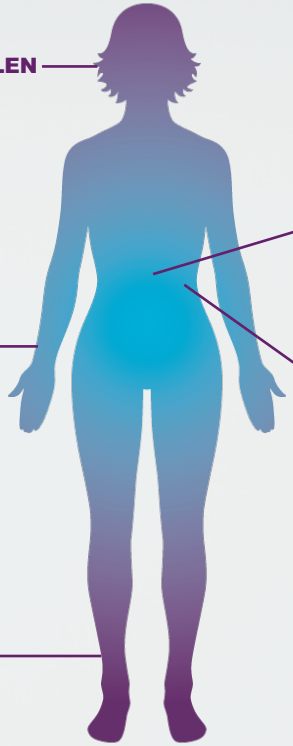
> An manchen Tagen leide ich einfach so stark, dass ich tatsächlich meine Gedanken darüber, wie Porphyrie mit dem Leben kompatibel ist, laut ausspreche…**So kann man nicht leben**.
>
> Simon A et al. *Patient*. 2018.

> **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.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

Multisystemische Anzeichen und Symptome, die mit AHP assoziiert sein können



MANIFESTATIONEN IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM (ZNS)[1,2]

Neurologisch
- Krampfanfälle
- Verwirrtheit
- Insomnie

Psychiatrisch
- Affektive Störungen (Angst, Depressionen)
- Psychose

MANIFESTATIONEN IM PERIPHEREN NERVENSYSTEM[1,2]

Neurologisch
- Neuropathische Schmerzen in Gliedmaßen
- Sensorischer Verlust
- Muskelschwäche
- Müdigkeit

Atemwege
- Respiratorische Insuffizienz

KUTANE MANIFESTATIONEN (NUR VP UND HCP)[2]

- Läsionen an der Sonne ausgesetzten Stellen

MANIFESTATIONEN IM AUTONOMEN NERVENSYSTEM[1,2]

Gastrointestinal
- Schwere, diffuse Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhö

Kardiovaskulär
- Bluthochdruck
- Tachykardie

SONSTIGE MANIFESTATIONEN[1,2]

- Hyponatriämie
- Rötlicher, dunkler Urin

HCP = hereditäre Koproporphyrie; VP = Porphyria 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.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

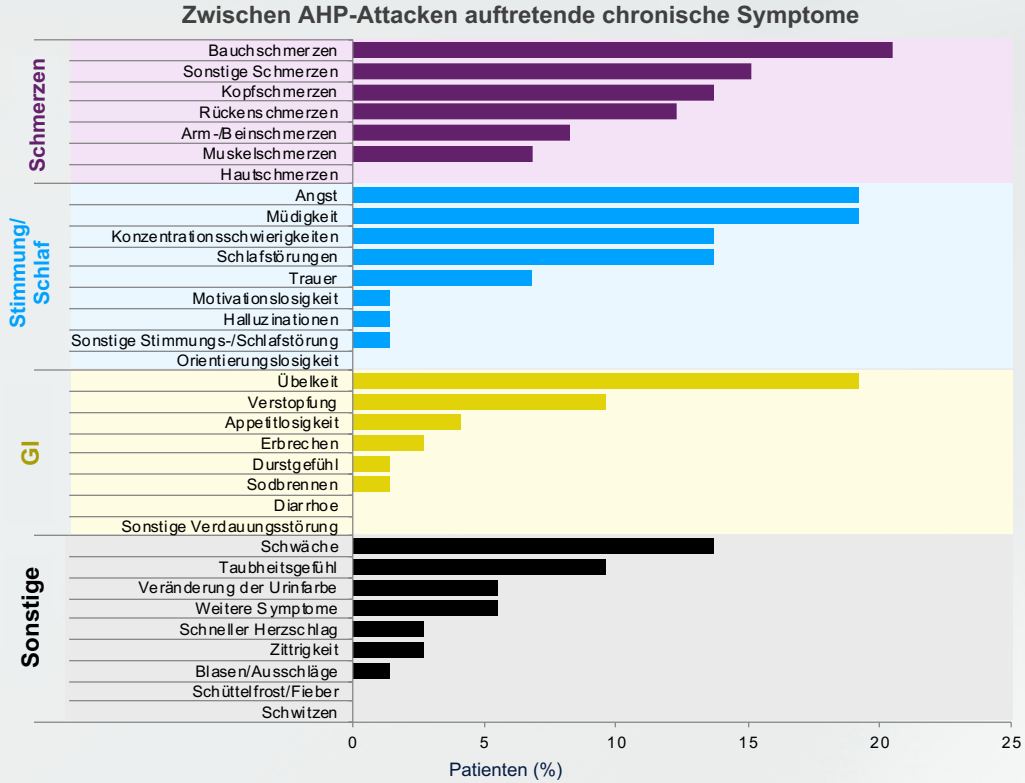
Bei manchen Patienten mit AHP können chronische Symptome auftreten

Methoden

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

Ergebnisse

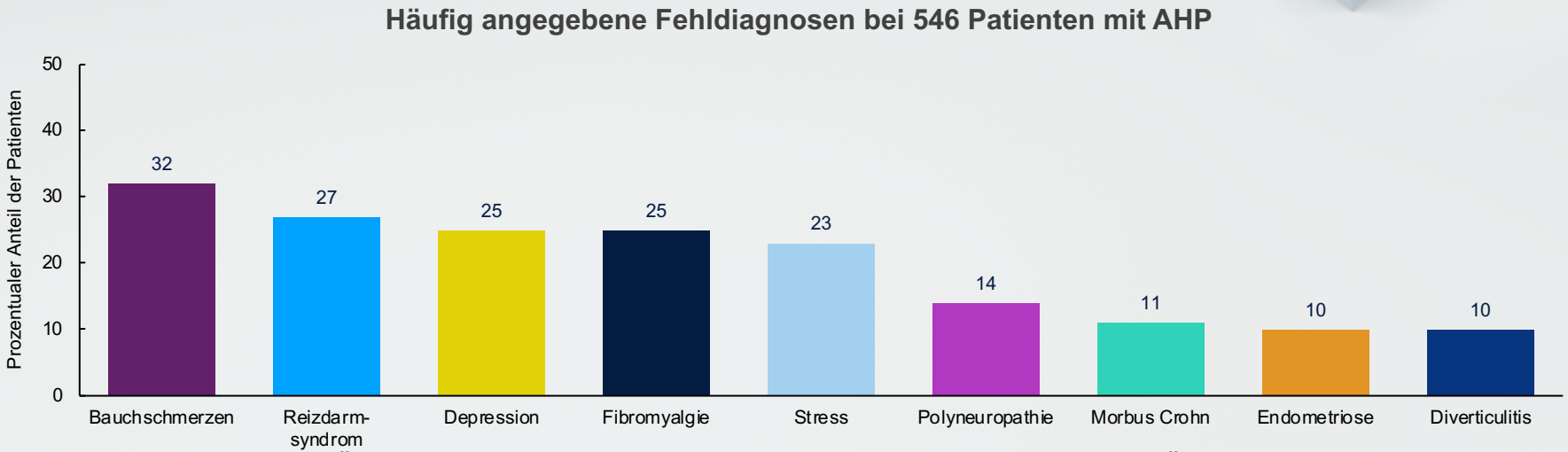
- 46 % der Patienten gaben tägliche Symptome an
- 65 % der Patienten gaben chronische Symptome zwischen wiederkehrenden Attacken an
  - Manche dieser Patienten wurden mit Hämin oder mit Opioiden zur Prophylaxe behandelt



Bonkovsky HL et al. AASLD 2018. Poster.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

Potentielle Fehldiagnosen bei 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

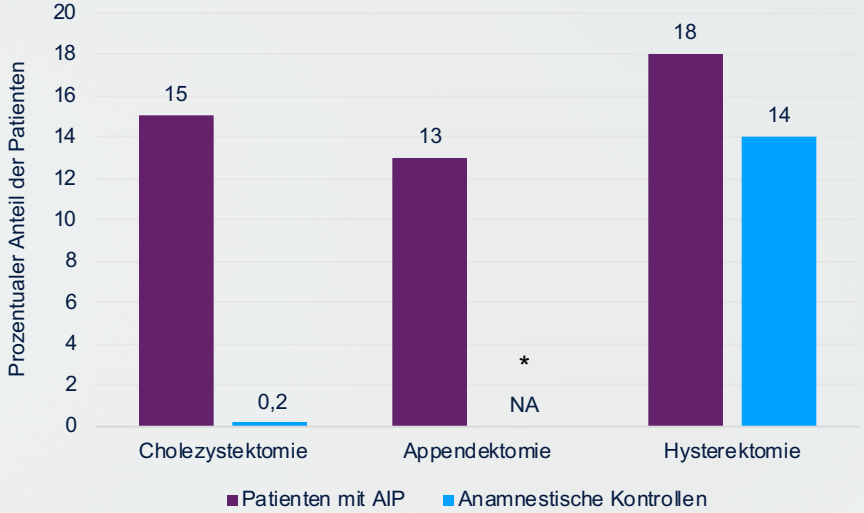
Ko JJ et al. ACG 2018. Poster.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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.

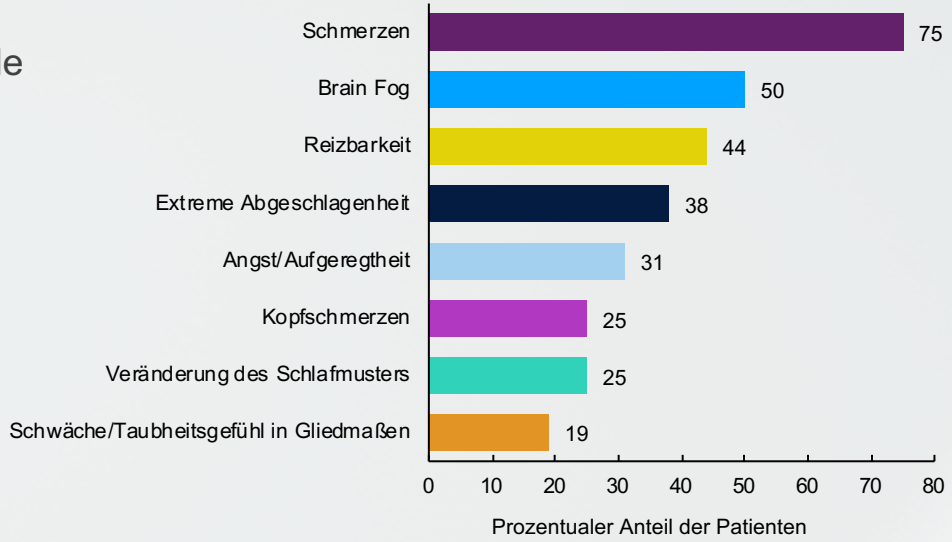
Bonkovsky HL et al. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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: ≥ 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 (≥ 19 %)



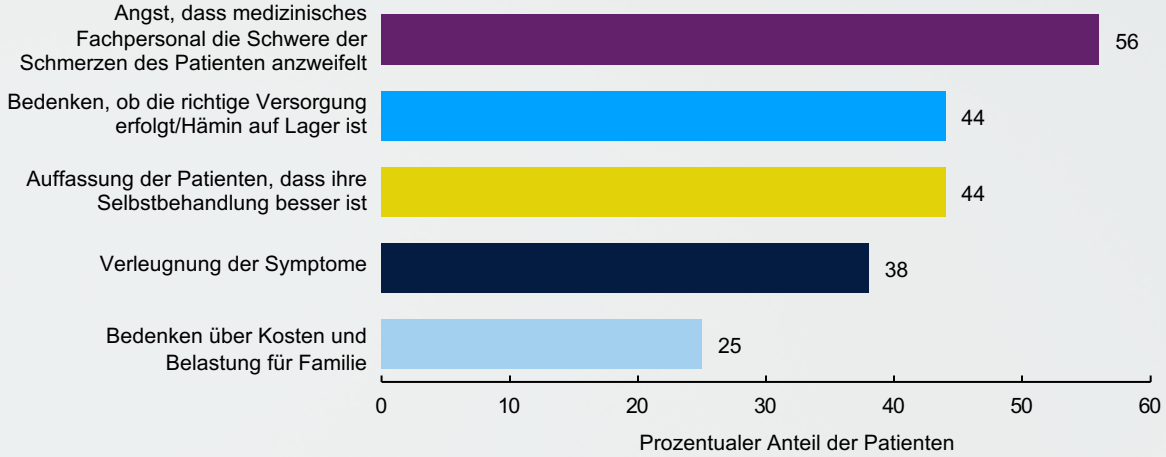
Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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 Porphyrie-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.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

Symptomatische AIP, die mit chronischer Beeinträchtigung einhergeht

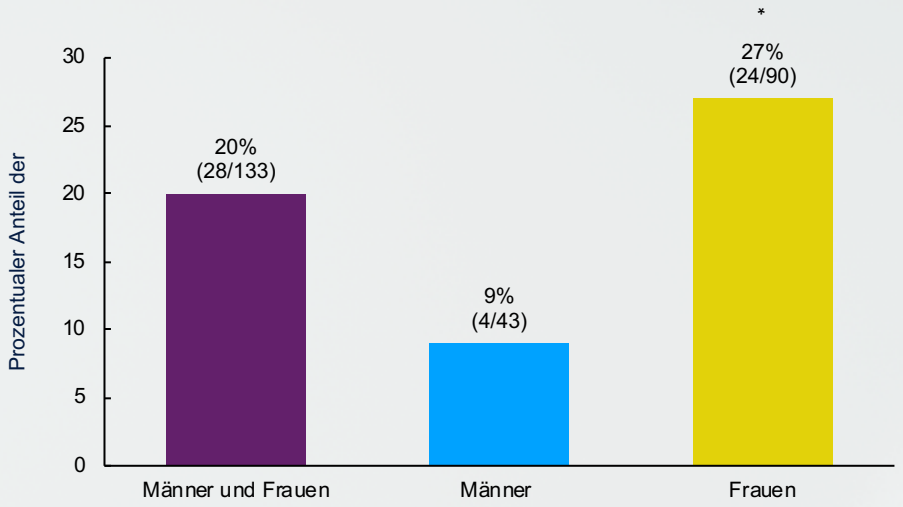
Hintergrund

- 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

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.

ALA = Aminolävulinsäure; PBG = Porphobilinogen.

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

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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

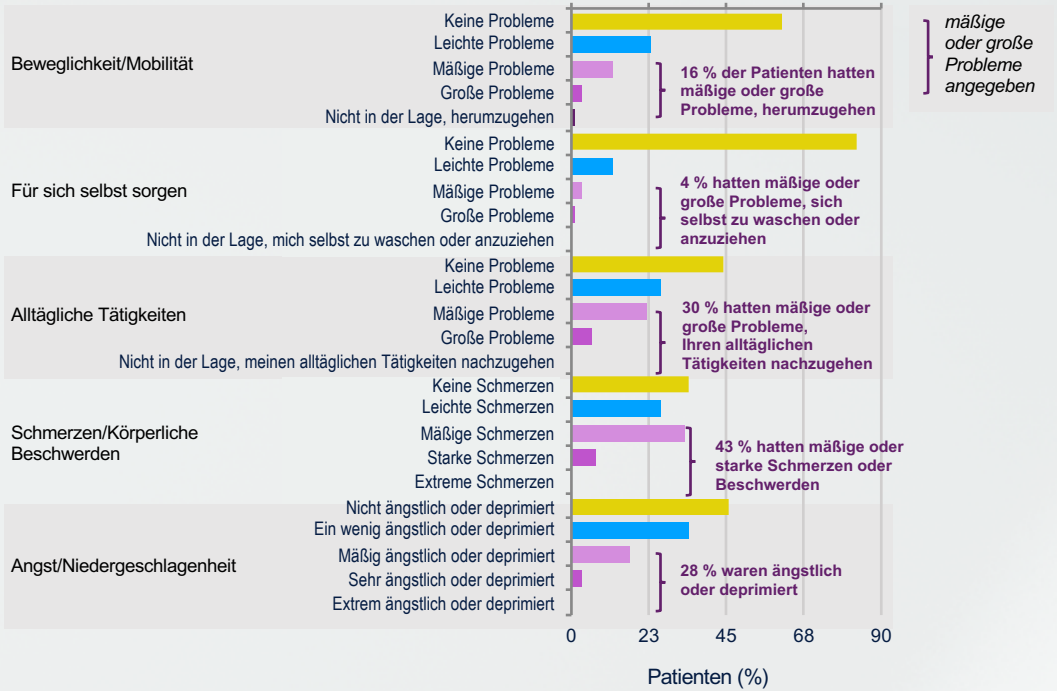
Hintergrund

- 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[1]
  - Wichtigste Eignungskriterien: ≥ 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[1]
  - mittlerer Score von 0,77 bei Patienten mit Colitis ulcerosa[2]
  - mittlerer Score von 0,79 bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)[3]

Bewertung der Parameter zur Lebensqualität zwischen Attacken durch Patienten mit AHP (N = 74)[1]



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.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017

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[1,2]

Herausforderungen im Zusammenhang mit der Diagnose

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

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[5-8]

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. ICPP 2017. Presentation.

Der Nachdruck, die Vervielfältigung, die Modifizierung oder die Verteilung dieses Materials ohne die vorherige schriftliche Genehmigung von Alnylam Pharmaceuticals sind untersagt. © 2019 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Alle Rechte vorbehalten. 09.2019 AS1-DEU-00017