



MODULO **04**

Carico sul paziente della porfiria epatica acuta (AHP)



Testimonianze di pazienti sul carico della malattia

I tanti aspetti dell’AHP che hanno un impatto negativo sulla vita dei pazienti:

- Sintomi debilitanti¹⁻³
- Dopo un attacco generalmente i pazienti si sentono costantemente a rischio che se ne presenti un’altra³
- Conseguenze sulla funzionalità quotidiana, con un aumento della disabilità e una riduzione dell’occupazione²⁻⁵
 - Dal 20% al 63% è disoccupato, in base a recenti studi

“ La mia nausea è incontrollabile. E io...**semplicemente non mi sento più bene.** ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **È assolutamente imprevedibile.** Non sono più un dipendente affidabile perché non posso garantire che domani andrò a lavoro. ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ Alcuni giorni il dolore è talmente forte che vorrei urlare, non riesco a capire come la porfiria possa essere compatibile con la vita...**Non si può vivere così.** ”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Quando ancora lavoravo,** ero un tecnico informatico, dovevo fare delle telefonate ma non mi sentivo bene. Le telefonate si sarebbero accumulate, i clienti si sarebbero lamentati **e questo avrebbe scatenato un attacco.** ”

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.

Segni e sintomi multisistemici che possono essere associati all'AHP



MANIFESTAZIONI A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)^{1,2}

Neurologiche

- Crisi epilettiche
- Confusione
- Insonnia

Psichiatriche

- Disturbi dell'umore (ansia, depressione)
- Psicosi



MANIFESTAZIONI A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO^{1,2}

Neurologiche

- Dolore neuropatico degli arti
- Riduzione della sensibilità
- Debolezza muscolare
- Affaticamento

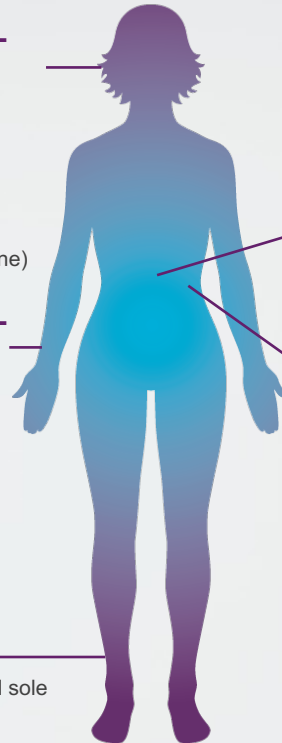
Respiratorie

- Insufficienza respiratoria



MANIFESTAZIONI CUTANEE (SOLO VP E HCP)²

- Lesioni cutanee sulle zone esposte al sole



MANIFESTAZIONI A CARICO DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO^{1,2}

Gastrointestinali

- Dolore addominale grave diffuso, nausea, vomito, stipsi, diarrea

Cardiovascolari

- Ipertensione arteriosa
- Tachicardia



ALTRE MANIFESTAZIONI^{1,2}

- Iponatriemia
- Urine rosso scuro

HCP=coproporfiria ereditaria; VP=porfiria 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.

Alcuni pazienti con AHP possono avere sintomi cronici

Metodi

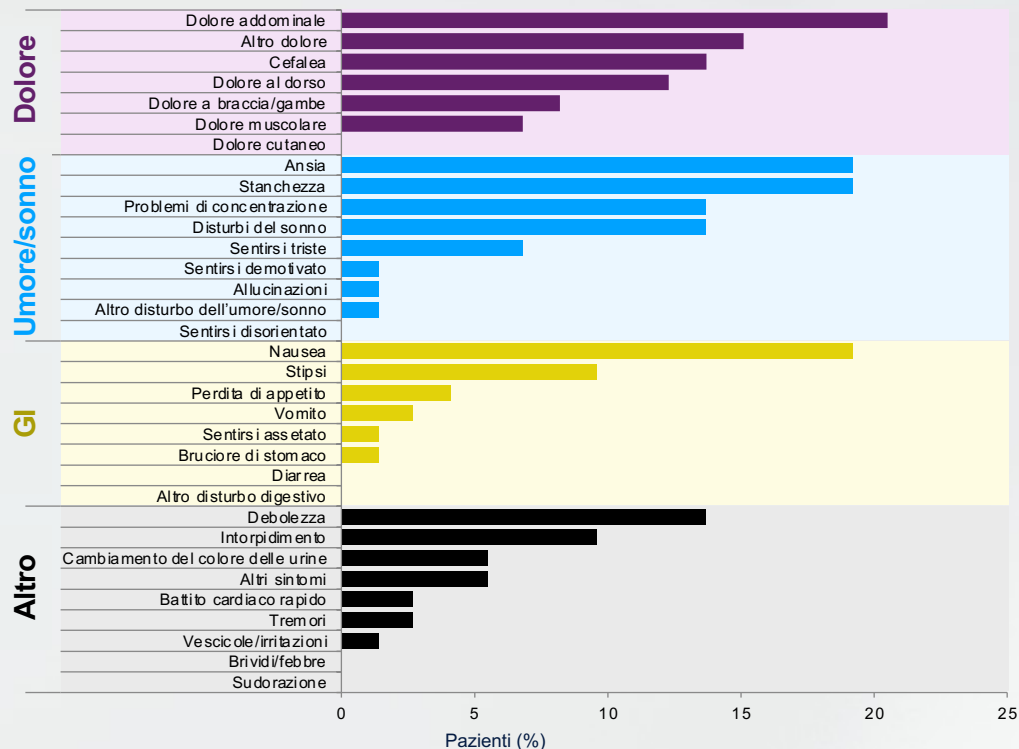
- Studio EXPLORE: studio osservazionale, multicentrico, prospettico, sull'evoluzione clinica di 112 pazienti con attacchi acuti di AHP
- Criteri di inclusione principali
 - ≥ 3 attacchi all'anno o trattamento profilattico

Risultati

- Il 46% dei pazienti ha riferito di avere sintomi quotidiani
- Il 65% dei pazienti ha riferito sintomi cronici tra gli attacchi frequenti
 - Alcuni di questi pazienti sono stati trattati con una profilassi con emina o oppioidi

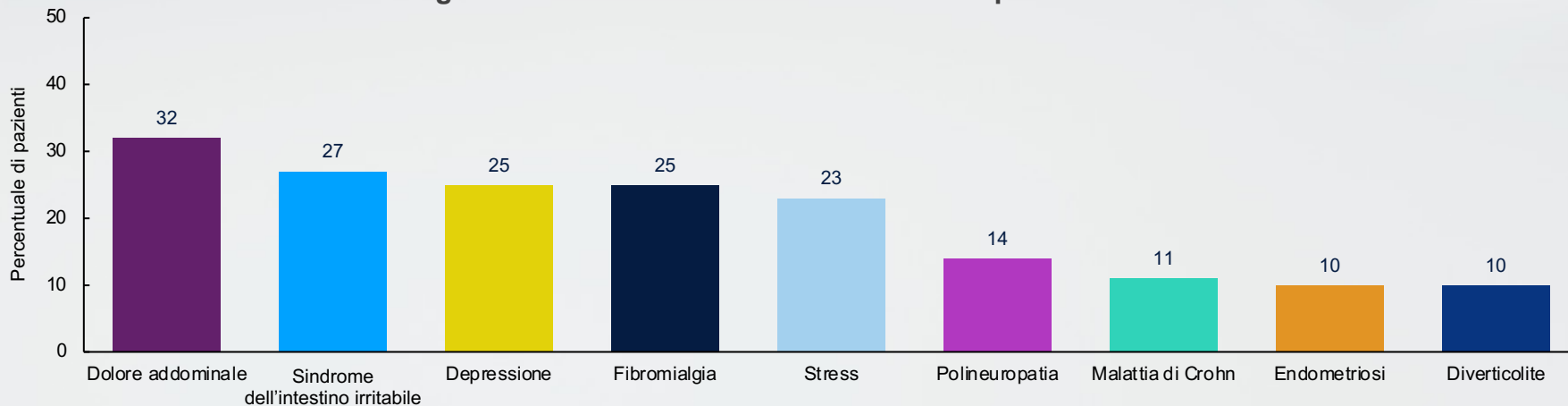
Rielaborazione grafica da Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.

Sintomi cronici tra gli attacchi dell'AHP



La diagnosi errata nei pazienti con AHP è relativamente comune

Diagnosi errate comunemente riferite di 546 pazienti con AHP



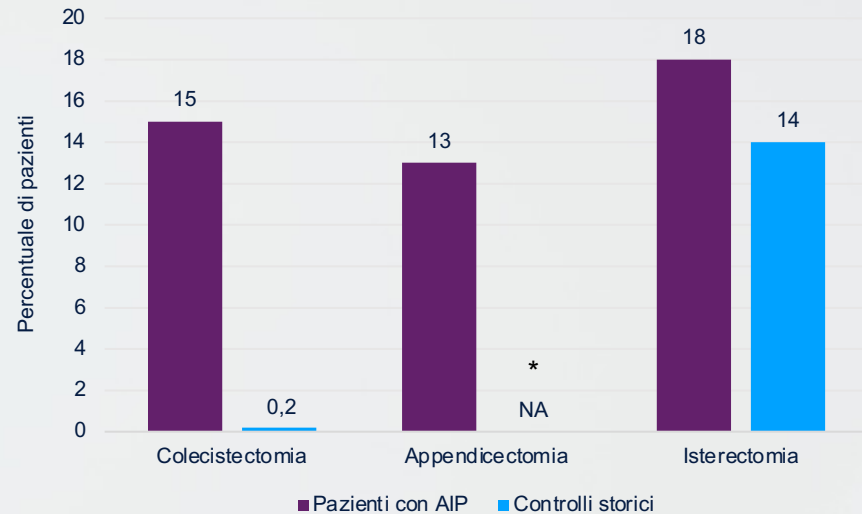
- In base a un'analisi retrospettiva delle cartelle di 546 pazienti affetti da AHP fornite da 175 professionisti sanitari (HCP) di Stati Uniti, Unione europea, Canada e Giappone
 - Gli HCP più comuni erano gastroenterologi, neurologi ed epatologi
- Il 26% dei pazienti con AHP aveva inizialmente ricevuto una diagnosi errata e il 31% una diagnosi corretta
 - Il 43% delle cartelle non indicava chiaramente se la diagnosi corretta di AHP era stata effettuata sin dall'inizio o se era stata preceduta da una diagnosi errata

Ko JJ et al. ACG 2018. Poster.

Una diagnosi errata o tardiva può implicare ripetuti ricoveri e interventi chirurgici non necessari

- In uno studio osservazionale su 108 pazienti con AHP documentata dell'US Porphyrria Consortium
 - 90 pazienti erano affetti da porfiria acuta intermittente (AIP), la forma di AHP più comune
 - La diagnosi era stata effettuata con un ritardo medio di 15 anni
 - Tra i pazienti che avevano riferito una storia di ricovero precedente, il 55% era stato ricoverato da 1 a 5 volte nella propria vita per gli attacchi acuti
 - Un numero significativamente maggiore di pazienti con AIP aveva subito colecistectomie non necessarie ($p < 0,0001$), rispetto ai controlli della stessa età e sesso

Percentuale di pazienti con AIP sottoposti a interventi non necessari rispetto ai controlli storici



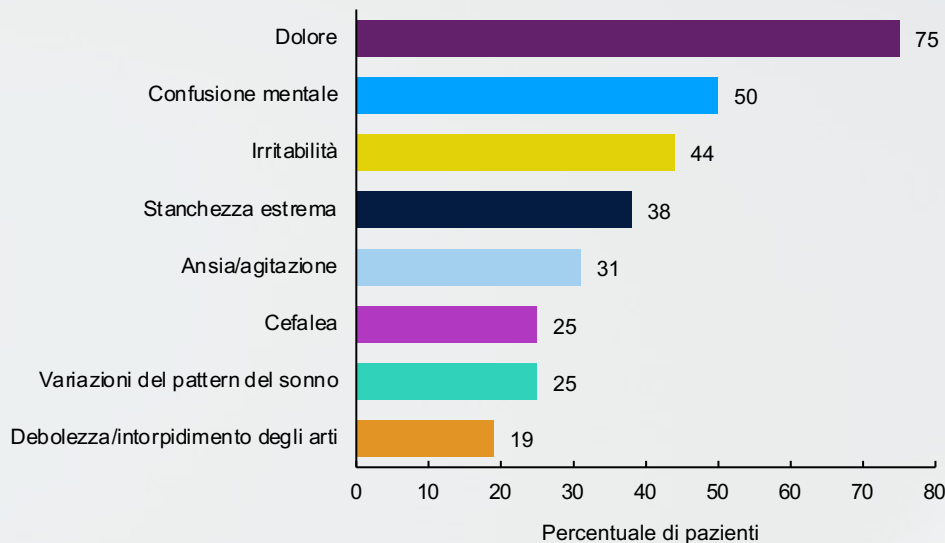
*Dati non segnalati.

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

I pazienti con AHP possono avere sintomi prodromici prima di un attacco

- In uno studio longitudinale promosso dal National Institutes of Health (NIH) su 16 pazienti con AHP geneticamente documentata, 15 hanno manifestato AHP ricorrente, definita come ≥ 4 attacchi all'anno che hanno richiesto un trattamento
- Il 100% dei pazienti ha avuto vari sintomi prodromici almeno 24 ore prima di un attacco, tra cui dolore addominale grave diffuso

Sintomi prodromici più frequenti ($\geq 19\%$) nei pazienti dello studio sponsorizzato dal NIH (N=16)

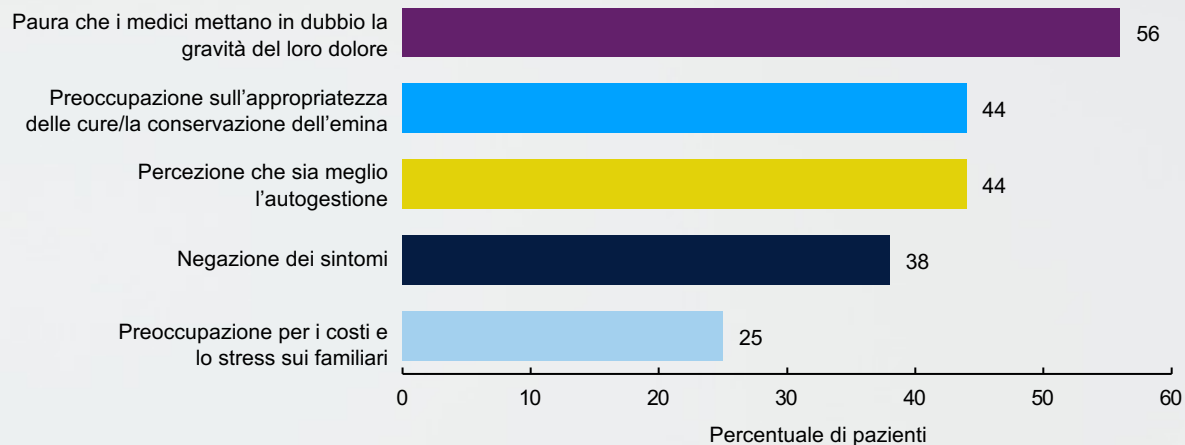


Rielaborazione grafica da Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

I pazienti con AHP sintomatici possono tardare a recarsi in ospedale per ricevere assistenza

- Nello stesso studio sponsorizzato dal NIH, i pazienti con AHP hanno riferito di aver tardato a richiedere assistenza medica, nonostante i sintomi prodromici
- I pazienti che si sono rivolti a specialisti in porfiria e a medici locali esperti per le loro cure hanno avuto un vissuto clinico più favorevole

Principali motivi del ritardo dei pazienti nel richiedere l'assistenza medica nonostante i sintomi prodromici nello studio sponsorizzato dal NIH (N=16)



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

AIP sintomatica associata a danno cronico

Premessa

- Studio di popolazione retrospettivo condotto su 356 pazienti con AIP latente e conclamata/sintomatica in Svezia della durata di 4 anni
 - Sono stati definiti pazienti con AIP latente i portatori del gene senza storia di sintomi di AIP
 - I pazienti con AIP conclamata avevano avuto sintomi clinici durante un attacco, l'87% dei quali ha riferito almeno 1 o 2 sintomi oltre al dolore addominale
 - Uno studio di follow-up ha valutato la disabilità a lungo termine/congedo da lavoro per malattia dovuti ad AIP sintomatica (N=133)
 - L'età media del riconoscimento della disabilità era 45 anni (21-61 anni)

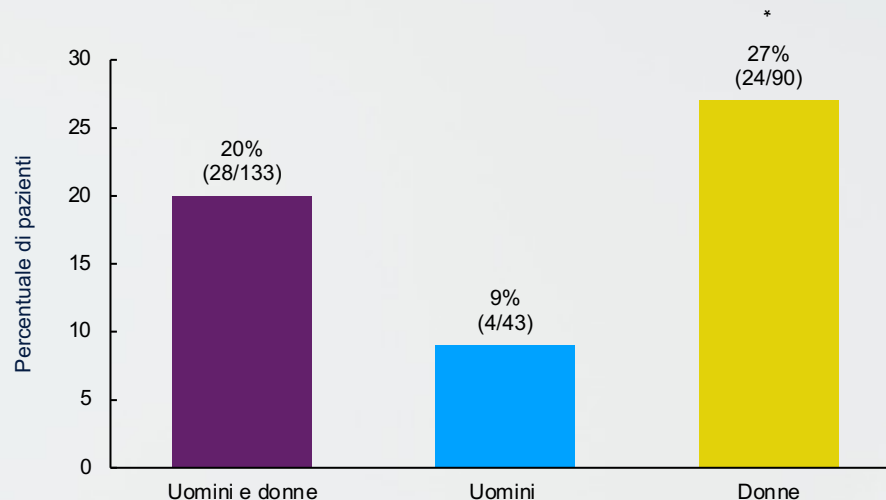
Risultati

- Il 54% dei pazienti con disabilità a lungo termine/congedo da lavoro per malattia ha riferito >10 attacchi
- Il 46% ha riferito danno cronico
- I livelli urinari di PBG e ALA si erano mantenuti al di sopra del limite di riferimento superiore della norma rispettivamente nel 79% e nel 42% dei pazienti

ALA=acido aminolevulinico; PBG=porfobilinogeno.

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

Percentuale di pazienti sintomatici, suddivisi in base al sesso, che hanno richiesto un congedo per malattia prolungato o la pensione d'invalidità a causa dell'AIP (N=133)



* $p < 0,05$ rispetto agli uomini.

Studio EXPLORE: i pazienti con AHP hanno una qualità di vita ridotta, anche tra gli attacchi

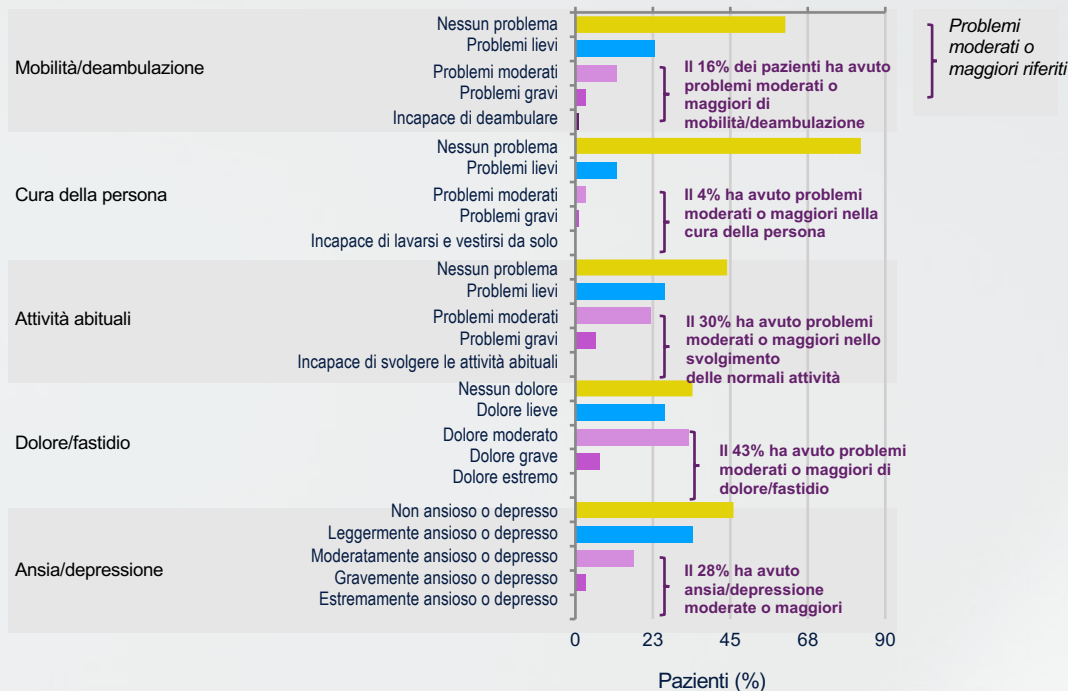
Premessa

- Sottostudio sugli esiti riferiti da 74 pazienti con attacchi ricorrenti che hanno compilato il questionario EQ-5D-5L (European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels), uno strumento di valutazione della qualità della vita¹
 - Criteri di idoneità principali: ≥ 3 attacchi all'anno o trattamento in profilassi

Risultati

- Il punteggio complessivo medio dell'EQ-5D-5L di 0,80 era sovrapponibile alla qualità della vita ridotta riscontrata in altre patologie croniche più comuni¹
 - 0,77 - punteggio medio dei pazienti con colite ulcerosa²
 - 0,79 - punteggio medio dei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD)³

Parametri di valutazione della qualità della vita tra gli attacchi dei pazienti con AHP (N=74)¹



1. Gouya L et al. ICPP 2017. Presentazione 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.

Un recente studio monocentrico ha dimostrato la ridotta qualità della vita e i sintomi del disturbo post-traumatico da stress (PTSD) nei pazienti con AIP

Premessa

- Sono state valutate 27 pazienti di sesso femminile in età fertile con AIP geneticamente confermata della Cina continentale
 - Media di 1,7 attacchi nell'ultimo anno
 - Rispetto a 2.410 adulte cinesi sane
- Strumento di valutazione della qualità della vita: questionario breve SF-36 (versione cinese)
- Valutazione dei sintomi del disturbo post-traumatico da stress (PTSD): scala dell'impatto degli eventi revisionata (IES-R)

Risultati

- Le pazienti con AIP avevano punteggi significativamente più bassi rispetto alla popolazione generale in 2 ambiti del questionario SF-36: funzionalità fisica e salute mentale
- Le pazienti con AIP avevano punteggi significativamente più alti alla IES-R ($p < 0,001$), indicativi di sintomi di PTSD
 - In una valutazione qualitativa, alcune pazienti hanno dichiarato di avere paura di attacchi futuri e addirittura del ciclo mestruale, in quanto potenziale fattore precipitante

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

Confronto dei punteggi delle sottoscale del questionario SF-36 di 27 donne con AIP confermata rispetto ai controlli storici sani

| Scala | Punteggio nelle pazienti con AIP* | Punteggio normale* (N=2410) | Valore p |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------|
| Funzionalità fisica | 85,74 ± 11,67 | 91,83 | 0,01 |
| Prestanza fisica | 64,81 ± 57,74 | 82,43 | 0,13 |
| Dolore fisico | 77,96 ± 22,81 | 83,98 | 0,18 |
| Salute generale | 51,67 ± 25,84 | 55,98 | 0,39 |
| Vitalità | 57,96 ± 18,96 | 60,27 | 0,53 |
| Funzione sociale | 85,65 ± 23,44 | 91,19 | 0,23 |
| Stabilità emotiva | 69,13 ± 54,64 | 71,62 | 0,81 |
| Salute mentale | 65,19 ± 19,15 | 72,79 | 0,049 |

*Scala da 0 a 100 per ogni categoria, dove 100 rappresenta lo stato di salute migliore.

Riprodotta con l'autorizzazione di Yang J et al. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

Impatto clinico e sullo stile di vita dell'AHP

Impatto clinico della malattia

- AHP: un gruppo di malattie genetiche rare, quasi sempre associate a attacchi acuti con dolore addominale grave diffuso (dolore neuroviscerale)^{1,2}

Sfide diagnostiche

- Spesso, la malattia è scambiata per altre patologie più comuni (26% in un recente studio) o non viene diagnosticata^{3,4}
- Un ritardo nella diagnosi può comportare ricoveri ripetuti e interventi chirurgici non necessari⁴

Impatto della malattia sullo stile di vita

- I pazienti con AHP hanno un impatto della malattia elevato, che limita l'occupazione, la funzionalità quotidiana e la qualità della vita⁵⁻⁸

1. Bissell DM, Wang B. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Ramanujam VM, Anderson KE. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jul 1;86:17.20.1-26. 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 Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.