



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 debilitanti<sup>1-3</sup>
- Dopo un'esacerbazione generalmente i pazienti si sentono costantemente a rischio che se ne presenti un'altra<sup>3</sup>
- Conseguenze sulla funzionalità quotidiana, con un aumento della disabilità e una riduzione dell'occupazione<sup>2-5</sup>
  - 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.** ”

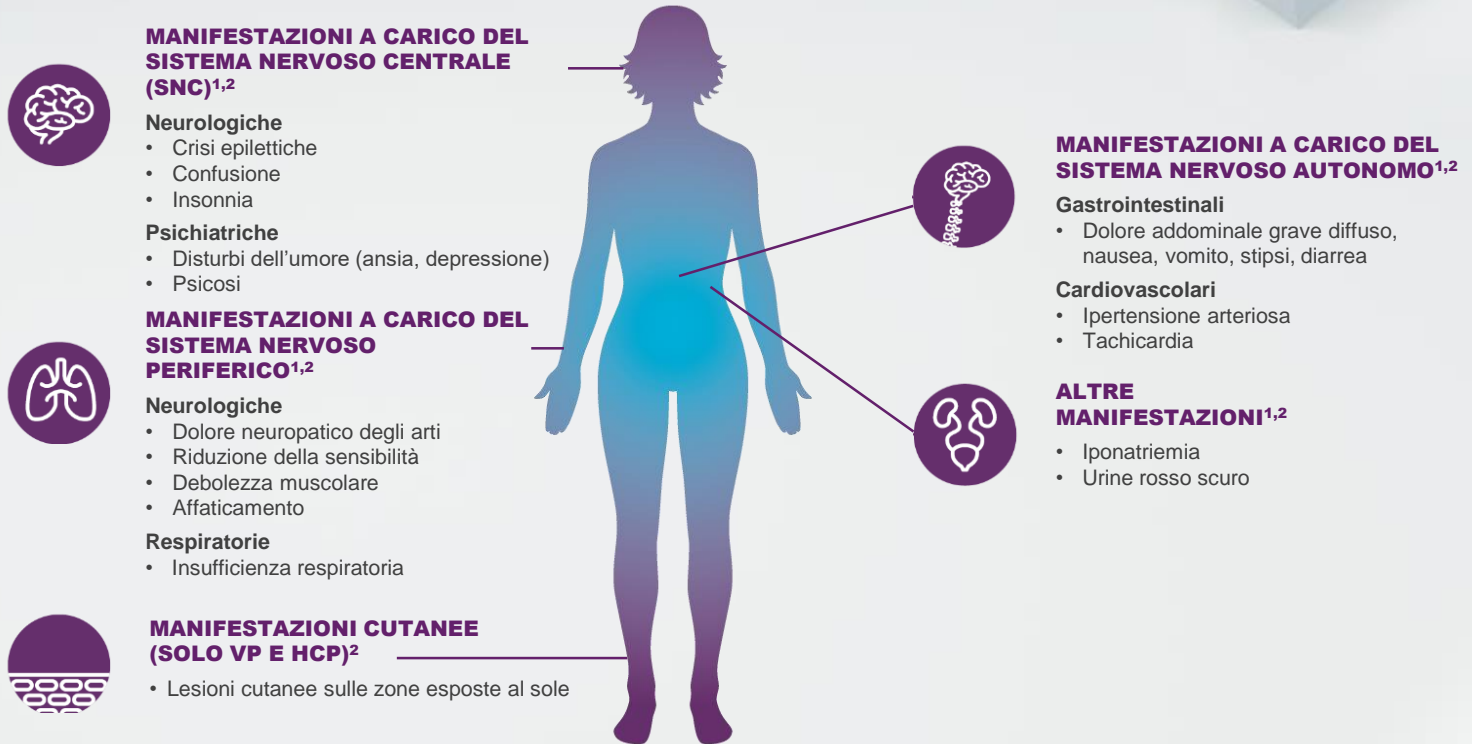
Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **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



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

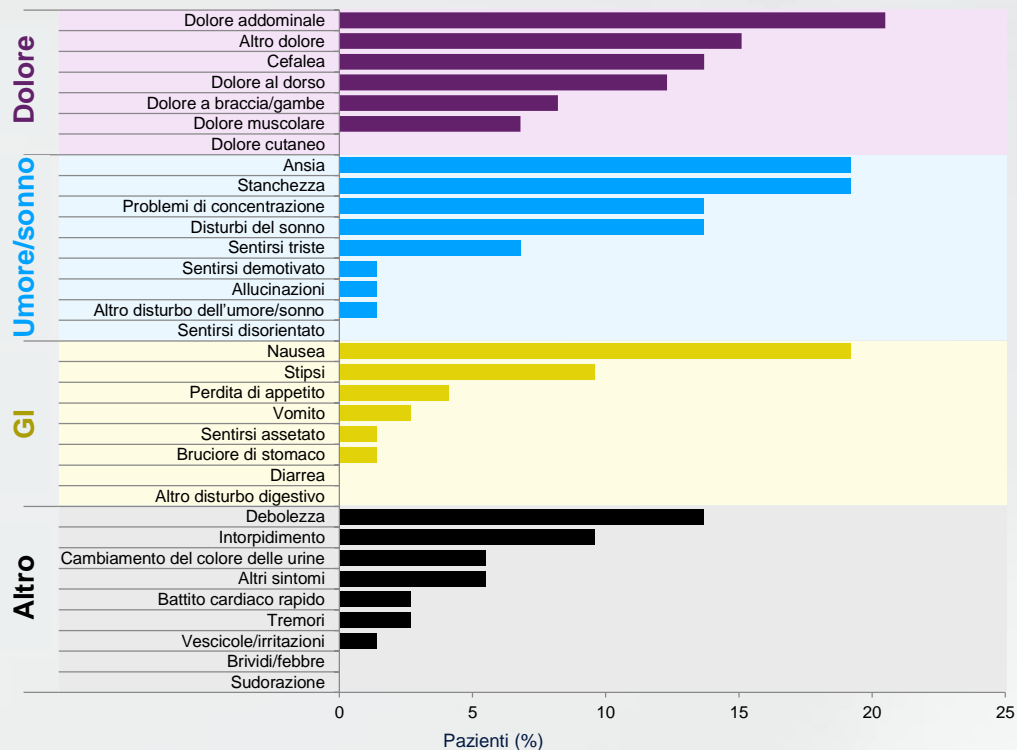
## Metodi

- Studio EXPLORE: studio osservazionale, multicentrico, prospettico, sull'evoluzione clinica di 112 pazienti con esacerbazioni acute di AHP
- Criteri di inclusione principali
  - $\geq 3$  esacerbazioni 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

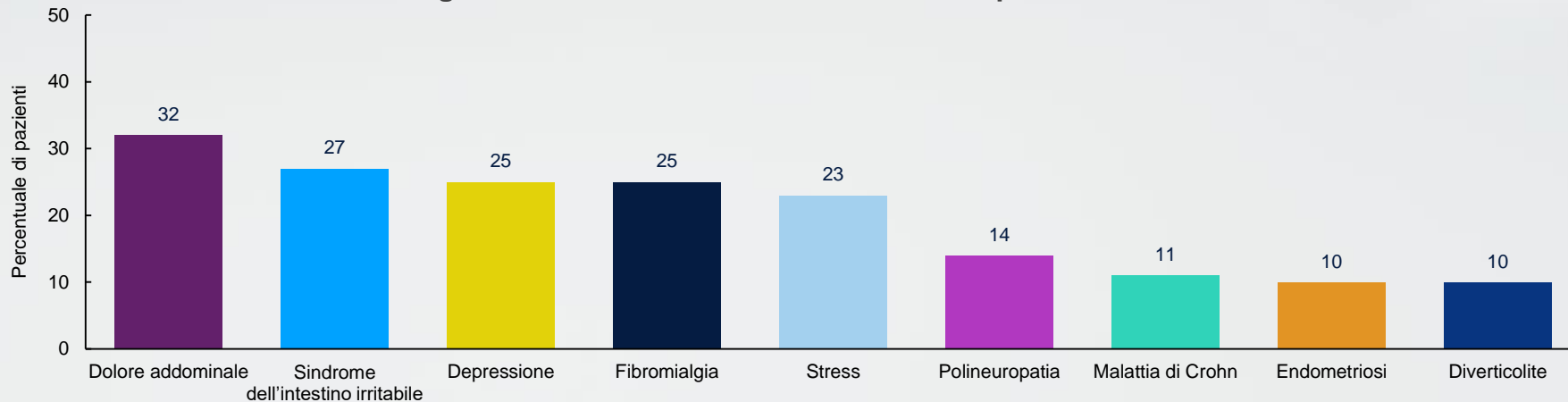
Sintomi cronici tra le esacerbazioni dell'AHP



Rielaborazione grafica da Bonkovsky HL et al. AASLD 2018. Poster.

## La diagnosi errata nei pazienti con AHP è relativamente comune

Diagnosi errate comunemente riferite di 546 pazienti con AHP



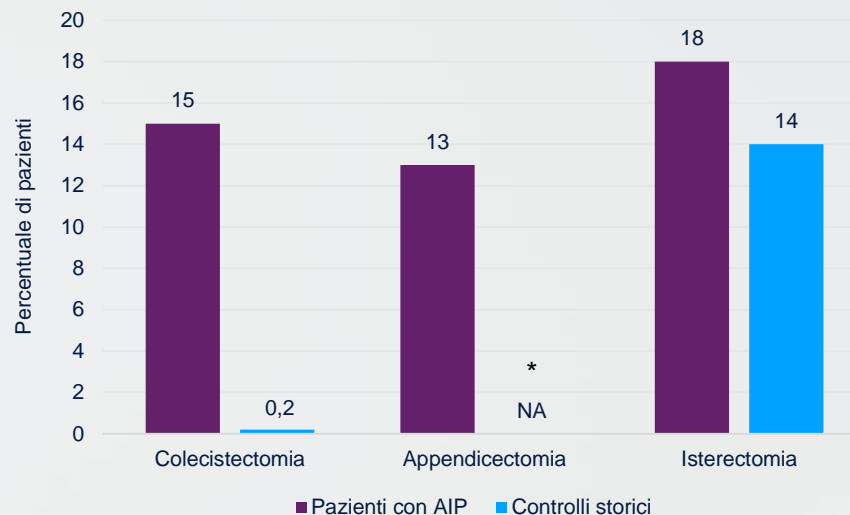
- In base a un'analisi retrospettiva delle cartelle di 546 pazienti affetti da AHP fornite da 175 professionisti sanitari (HCP) di Stati Uniti, Unione europea, Canada e Giappone
  - Gli HCP più comuni erano gastroenterologi, neurologi ed epatologi
- Il 26% dei pazienti con AHP aveva inizialmente ricevuto 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 Porphyria 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 le esacerbazioni acute
  - 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



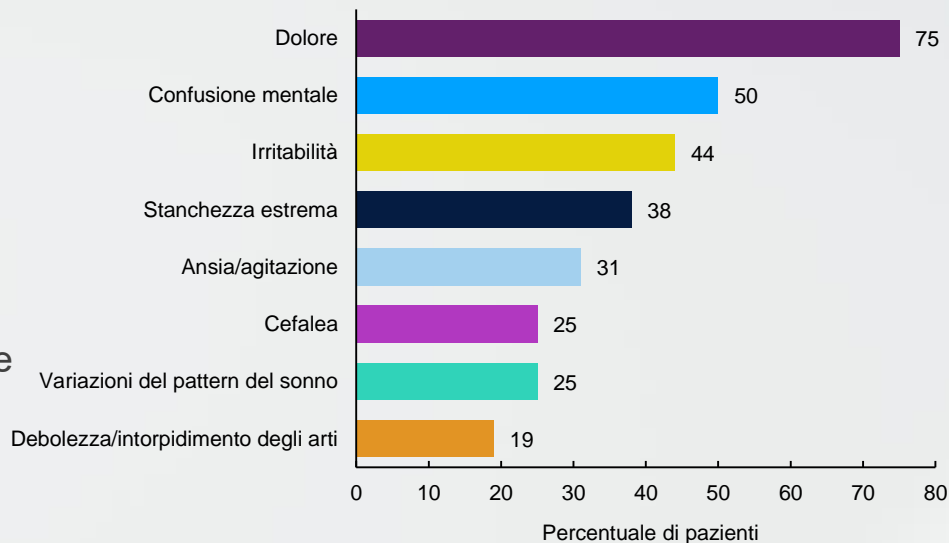
\*Dati non segnalati.

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'esacerbazione

- 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  $\geq 4$  esacerbazioni all'anno che hanno richiesto un trattamento
- Il 100% dei pazienti ha avuto vari sintomi prodromici almeno 24 ore prima di un'esacerbazione, tra cui dolore addominale grave diffuso

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

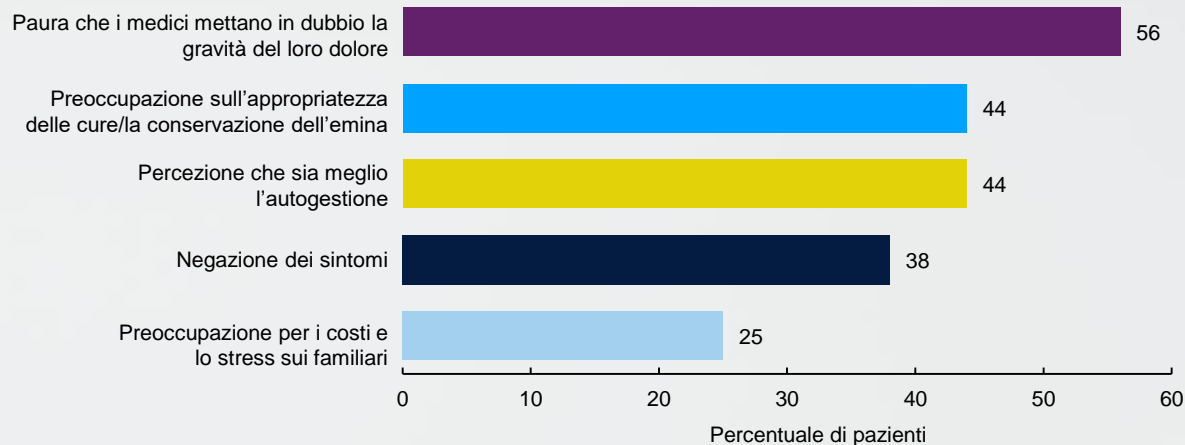


Rielaborazione grafica da Naik H et al. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

## 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'esacerbazione, 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)

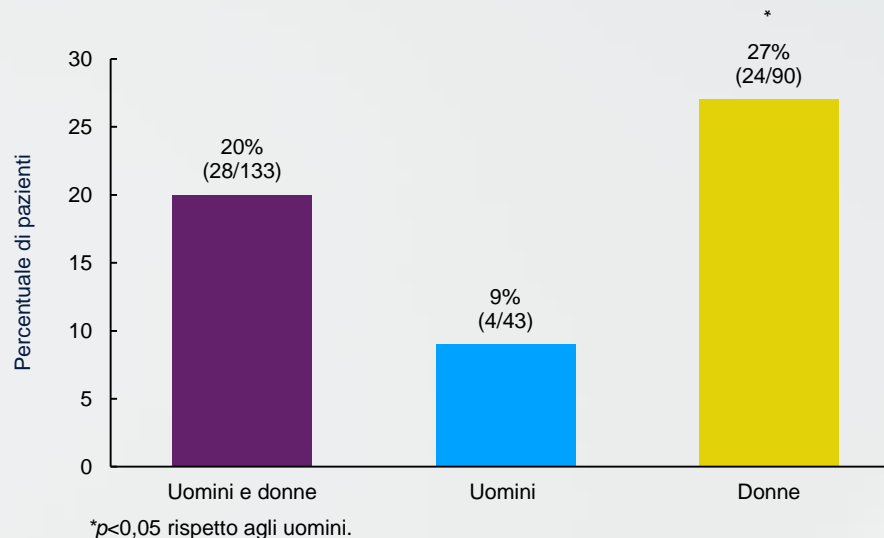
## Risultati

- Il 54% dei pazienti con disabilità a lungo termine/congedo da lavoro per malattia ha riferito >10 esacerbazioni
- 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)



# Studio EXPLORE: i pazienti con AHP hanno una qualità di vita ridotta, anche tra le esacerbazioni

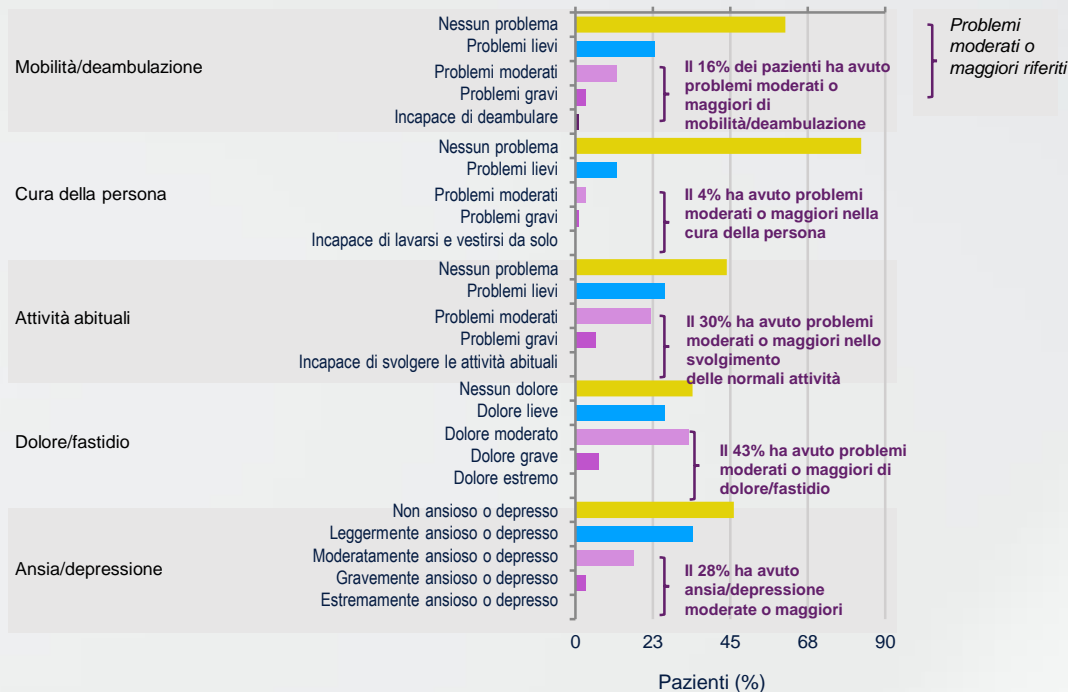
## Premessa

- Sottostudio sugli esiti riferiti da 74 pazienti con esacerbazioni ricorrenti che hanno compilato il questionario EQ-5D-5L (European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels), uno strumento di valutazione della qualità della vita<sup>1</sup>
  - Criteri di idoneità principali:  $\geq 3$  esacerbazioni 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 comuni<sup>1</sup>
  - 0,77 - punteggio medio dei pazienti con colite ulcerosa<sup>2</sup>
  - 0,79 - punteggio medio dei pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD)<sup>3</sup>

## Parametri di valutazione della qualità della vita tra le esacerbazioni dei pazienti con AHP (N=74)<sup>1</sup>



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 esacerbazioni 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 esacerbazioni future 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 esacerbazioni acute con dolore addominale grave diffuso (dolore neuroviscerale)<sup>1,2</sup>

## Sfide diagnostiche

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

## 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 vita<sup>5-8</sup>

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. ICPP 2017. Presentazione.