

# Anæstesi og porfyri

Signe Schjelde & Claus Lund

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Glostrup Hospital  
2) Anæstesi og Intensiv Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V11130677

Personer med genetisk disposition for akut porfyri er i risiko for at få potentielt livstruende anfald udløst af faste, anæstesi eller andre porfyriogene lægemidler. Personer, der ikke ved, at de er disponerede, udgør en særlig risikogruppe.

100-200 personer i Danmark har kendt porfyri, men frekvensen menes at være mindst 1:2.000 [1, 2]. Porfyri er en gruppe af sjældne arvelige metaboliske sygdomme. Porfyri kan inddeles i akutte og ikke-akutte former, der klinisk adskiller sig ved, at de akutte former kan medføre anfald af især stærke abdominalsmerter samt kardiovaskulære og neurologiske symptomer. Det er alene de akutte former for porfyri, der er omfattet af anbefalinger og restriktioner i denne artikel.

Ældre anæstetimidler vides at være porfyriogene, men de anvendes fortsat rutinemæssigt ved f.eks. sectio i generel anæstesi, bedøvelse af børn, ved sojaallergi hos patienten (tiomebumal) eller hos en nedblødt patient (ketamin). Porfyrianfaldets nonspecifikke symptomer forsinket ofte diagnostik og effektiv behandling.

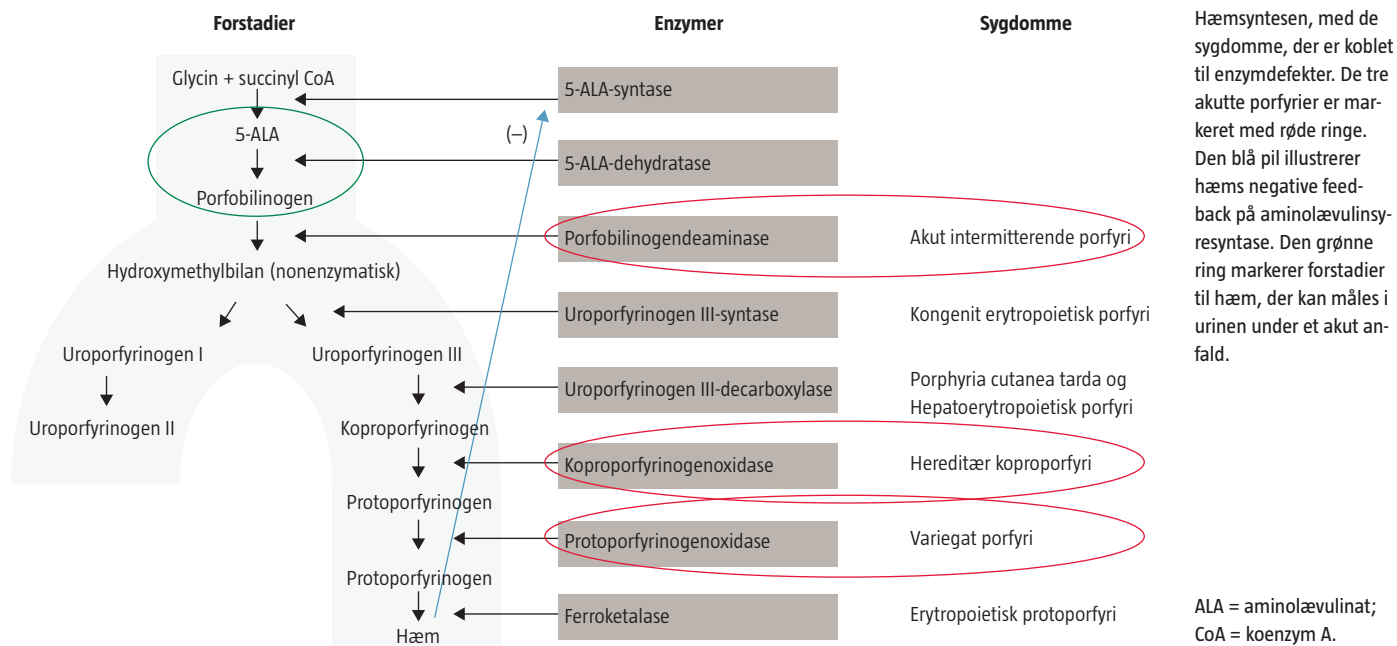
## PORFYRI

Manglende genkendelse af symptomerne medfører ofte sen diagnostik og behandling. Nogle særlige kliniske kendetegn bør lede tankerne hen på porfyri: kvinde i fertil alder, voldsomme abdominalsmerter ofte ledsaget af opkastning og obstipation, muskelsvaghed og smerter i ekstremitetsmuskulaturen, hyponatriæmi og mørk eller rødlig urin efter henstand og/eller lyspåvirkning, hvor urinstiks er negativ for blod.

Diagnosen stilles ved undersøgelse af urinen for forekomst af aminolævulinat (ALA) og porfobilinogen (PBG) (referenceværdi: ALA < 40 mikromol/døgn, PBG < 15 mikromol/døgn) [1, 3].

Muskelsvaghed kan progrediere til tetraparese og respirationsstop. Kramper og fluktuerende psykiatriske manifestationer i form af depression, agitation, konfusion eller psykose kan ses. Svære elektrolytforstyrrelser af  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  og  $\text{Mg}^{2+}$  som følge af dehydrering, opkastning og diarré eller hyponatriæmi som følge af *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, hvor hormonet udskilles på trods af hyponatriæmi, hvilket resulterer i reabsorption af

FIGUR 1



FIGUR 2

Anlægsbærers status	Følsomhed	Klassifikation af anlægsbærers følsomhed og risiko for at få akut porfyrianfald.
Anlægsbærer med aktuelle porfyrisymptomer	Svært følsom	
Kvindelig anlægsbærer i fertil alder, med eller uden porfyrisymptomer i anamnesen	Sandsynligvis følsom	
Mandlig anlægsbærer < 50 år med porfyrisymptomer eller rød urin i anamnesen/forhøjet U-PBG	Muligvis følsom	
Anlægsbærer < 50 år med porfyrisymptomer i anamnesen inden for de seneste 5 år		
Anlægsbærer under påvirkning af andre anfaldsudløsende årsager (infektion, stress, faste, alkohol)		
Mandlig anlægsbærer < 50 år uden porfyrisymptomer og uden rød urin i anamnesen/normal U-PBG	Sandsynligvis ikke følsom	
Anlægsbærer > 50 år uden porfyrisymptomer og uden rød urin i anamnesen/normal U-PBG	Ikke følsom	
Anlægsbærer før puberteten uden porfyrisymptomer i anamnesen		

U-PBG = porfobilinogenkoncentration i urin.

FIGUR 3

Klassifikation af risiko	Anbefalinger for administration af medicin	Klassifikation af lægemidlers porfyriogenitet
Ikke porfyriogen	Førstevalgspræparat	
Sandsynligvis ikke porfyriogen	Førstevalgspræparat, hvis ikke, der findes et alternativ i kategorien ikke porfyriogen	
Muligvis porfyriogen	Kan vælges, hvis der ikke findes sikrere lægemidler (ikke porfyriogen eller sandsynligvis ikke porfyriogen)	
Sandsynligvis porfyriogen	Ordineres kun ved klare indikationer, og hvis ingen sikrere lægemidler findes (ikke porfyriogen, sandsynligvis ikke porfyriogen, muligvis porfyriogen)	
Porfyriogen	Ordineres kun på tvingende indikation, og hvis ingen sikrere lægemidler findes (ikke porfyriogen, sandsynligvis ikke porfyriogen, muligvis porfyriogen, sandsynligvis porfyriogen)	
Ikke klassificeret	Foreløbigt ikke klassificeret og bør derfor ikke ordineres	

vand fra nyrerne og dermed øget hyponatriæmi og overhydrering, forekommer ligeledes og kræver tæt monitorering af væske- og elektrolytstatus [1, 2, 4, 5].

Porfyri er en fællesbetegnelse for sjældne, arvelige sygdomme, der forårsages af enzymdefekter i hæmsyntesen. Hæm er det vigtigste af porfyrienerne og findes i dets biologisk aktive form bundet til en række proteiner, såsom hæmoglobin, myoglobin, alle cytokromer samt i enzymerne peroxidase og katalase.

Hæmsyntesen er hos raske reguleret ved negativ feedback af slutproduktet hæm på det første og hastighedsbegrænsende enzym, ALA-syntase. ALA-syntase kan let induceres ved øget hæmbehov. Dette forekommer ved administration af farmaka, hvis metabolisme er afhængig af CYP450 (Figur 1).

Under et akut porfyrianfald ses en markant stigning i urinkoncentrationen af ALA og PBG. Udskillelsen af ALA og PBG farver urinen rød efter henstand eller lyspåvirkning. De ikkeakutte former for porfyri medfører ikke koncentrationsstigning af ALA og PBG i urinen [1, 4, 7, 6].

## RISIKOVURDERING

Mellem akutte anfald vil patienter med porfyri oftest

opnå fuldkommen remission. Arvegangen er oftest autosomt dominant med varierende, lav penetrans, hvorfor nogle patienter får flere anfald, andre kun et enkelt, og visse bærere af den genetiske defekt vil være asymptomatiske hele livet [7].

Thunell *et al* [6] har udviklet en metode til risikovurdering af den enkelte patient i forhold til et givent lægemiddel. Metoden danner grundlag for databasen [www.drugs-porphyrria.org](http://www.drugs-porphyrria.org) [11], der henvender sig til sundhedspersonel. I databasen kan der foretages opslag på mere end 1.000 lægemidler.

Den enkelte patients risiko for at få et akut anfald kan inddeles i fem kategorier som angivet i Figur 2 [8]. Operationspatienter, der bærer anlægget for akut porfyri, vil som minimum falde inden for kategorien »sandsynligvis følsom« pga. faste, fysisk og psykisk stress samt mulig infektion, hvorfor særlig opmærksomhed på valg af lægemidler er afgørende.

Det enkelte lægemiddels porfyriogene potentielle kategoriseres som vist i Figur 3. I databasen på [11] kan der foretages søgning på lægemidler enkeltvis eller på et lægemiddel i forhold til en given patients følsomhed.

## ANÆSTESIMIDLERS PORFYRIOGENITET

European Porphyrria Network (EPNET) er grundlagt

af Generaldirektoratet for Sundhed og Forbrugere under EU-Kommissionen i 2007. EPNET's formål er at forbedre livet for patienter med porfyri ved at forbedre diagnostik og behandling af disse sjældne sygdomme. EPNET består af 33 specialistcentre i 21 EU- og EU-kandidatlande, der samarbejder om en up to date-konsensusbaseret tilgang til håndteringen af patienter med porfyri. Vedrørende generel anæstesi er der opnået konsensus om følgende: Intet lægemiddel er kontraindiceret under alvorlige eller livstruende omstændigheder, intet lægemiddel kan garanteres at være sikkert i alle situationer, patienter bør undgå forlænget fasteperiode både præ- og postoperativt,

stress bør undgås ved effektiv præmedicinering og sufficient postoperativ analgesi, og postoperative komplikationer, især infektion, bør behandles aggressivt [9].

I **Figur 4** angives nogle hyppigt anvendte lægemidler under den perioperative fase. Lægemidlerne, der er udvalgt af artiklens forfattere, er kategoriseret efter principperne fra [11]. For alle lægemidler i figuren er der foretaget søgning i databasen i forhold til en patient med »sandsynlig følsomhed«. Lægemidler, der er markeret med grøn og lysegrøn, kan altså trygt anvendes til en operationspatient med genetisk disposition for akut porfyri [11, 10].

**FIGUR 4**

Anæstesimidler og perioperativt anvendte lægemidlers porfyriogenitet<sup>a</sup>.

Lægemiddelgruppe	Præparatnavn	Porfyriogen?
Præmedicin	Triazolam, Lorazepam, Oxazepam	Sandsynligvis ikke
	Midazolam	Muligvis
	Nitrazepam	Sandsynligvis
Induktion	Propofol	Ikke
	Ketamin, Thiomebumal	Ja
	Etomidate	Ikke klassificeret
Muskelrelaksantia	Suxamethonium, Rocuronium	Ikke
	Cicatracurium, Mivacurium	Ikke
Revertering	Glycopyrron, Neostigmin	Sandsynligvis ikke
Vedligehold	Propofol	Ikke
	Remifentanil	Sandsynligvis ikke
Inhalationsanæstetika	Sevofluran	Muligvis
	Desfluran, Isofluran, N <sub>2</sub> O	Sandsynligvis ikke
Kardiovaskulære midler	Efedrin	Ikke klassificeret
	Metaoxedrin	Sandsynligvis ikke
	Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin	Ikke
	Digoxin, Magnesium, Calcium	Ikke
	Amiodaron, Verapamil	Sandsynligvis
Regionale anæstetika	Bupivacain, Prilocain	Ikke
	Mepivacain, Ropivacain, Lidocain	Sandsynligvis ikke
Analgetika	Paracetamol, Ibuprofen	Sandsynligvis ikke
	Toradol, Ketogan, Oxycodon	Muligvis
	Diclofenac	Sandsynligvis
	Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Tramadol	Sandsynligvis ikke
	Morfin, Contalgin, Pethidin	Ikke
Antibiotika	Cefuroxim, Metronidazol, Ciprofloxacin	Sandsynligvis ikke
	Penicillin, Dicillin, Piperacillin	Ikke
	Meropenem	Sandsynligvis ikke
Antikonvulsivt	Diazepam	Sandsynligvis ikke
	Phenytoin, Phenobarbital	Ja
Andre	Atropin, Droperidol, Metoclopramid	Sandsynligvis ikke
	Ondansetron	Sandsynligvis ikke
	Dexamethason, Flumazenil, Naloxon	Muligvis
	Insulin, Oxytocin	Ikke

a) Under udformningen er der foretaget søgning i databasen på [www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org) for hvert enkelt af de medtagne lægemidler. Ved udvælgelsen af lægemidler har forfatterne prioriteret de hyppigst anvendte lægemidler i perioperativ sammenhæng.

Ad benzodiazepiner: Man har tidligere fejlagtigt antaget, at disses porfyrinogenitet var samstemmende for hele gruppen på linje med barbiturater [3, 11]. Der vides nu at være stor variation imellem benzodiazepiners porfyrinogenitet [2, 11].

Ad ketamin: Bør kun anvendes, når forholdene gør stoffet til førstevalgspræparat [2, 11, 12].

## FOREBYGGELSE, MONITORERING OG BEHANDLING AF ANFALD HOS OPERATIONSPATIENTER

Operationspatienter med akut porfyri bør som udgangspunkt ikke faste i længere tid end de obligatoriske seks timer. I fasteperioden gives der profylaktisk intravenøs glukose for at supprimere glukoneogenesis. Der indgives glukose 10% 100-150 ml/t, indtil patienten igen kan indtage føde per os. Psykisk stress dæmpes med grundig information om både indgreb og anæstesi. Præmedicin overvejes hos ængstelige patienter.

Milde porfyrianfald uden neurologiske symptomer behandles med intravenøs glukose 10% 125-200 ml/t, svarende til 300-500 g sukker/døgn. Behandlingen fortsættes, indtil symptomerne er væk [3, 12].

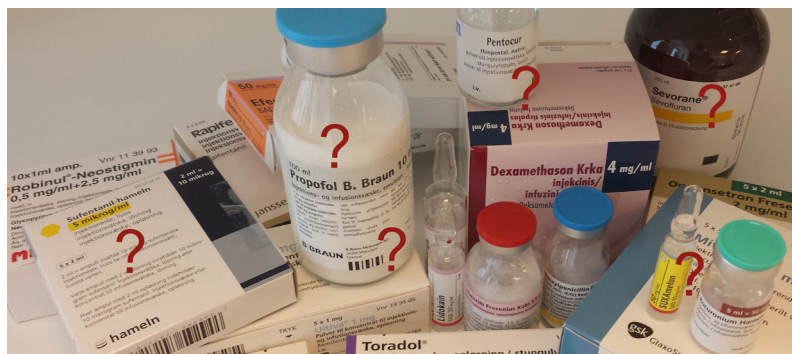
Alvorlige anfald eller manglende effekt af glukose behandles med humant hæmin. Hæmininfusion bremser hæmsyntesen ved negativ feedback på det første enzym, ALA-syntase. Hæmin 3 mg/kg/døgn, højst 250 mg/døgn infunderes dagligt i op til fire døgn (på [15] anbefales 3 mg/kg/døgn, men i litteraturen er 3-4 mg/kg/døgn angivet [3]). Klinisk effekt på smerter og viscerale symptomer opnås efter 1-2 døgn. Effekten på evt. pareser og lammelser er dårligere. Biokemisk kan effekten monitoreres ved daglig måling af ALA- og PBG-koncentration i urinen, der falder med 50-75% allerede i første døgn og normaliseres efter fire døgn [3, 15].

Symptomatisk behandling af smerter sker med paracetamol, morfin og pethidin. Mod kvalme gives metoclopramid eller ondansetron. Ved takykardi og hypertension kan der gives små doser propranolol. Mod obstipation anvendes laktulose, og ved tarmparese anbefales neostigmin. Kramper behandles med diazepam [3, 15].

Tæt monitorering er vigtig og omfatter vitale værdier, neurologisk status – i særdeleshed proksimal muskelkraft, daglig elektrolytstatus samt blæreskanning. Ved påvirkning af vitale parametre eller bevidsthedsniveau bør patienten overflyttes til en intensivafdeling [2, 4, 15, 13].

## KONKLUSION

Operationspatienter er udsat for flere porfyriogene faktorer såsom faste, stress samt mulig infektion. Det er derfor af største vigtighed, at læger i almindelig-



Hvilke lægemidler er sikre at anvende hos en patient med akut porfyri?

hed og anæstesilæger og kirurger i særdeleshed kender til porfyris genese og behandling samt anfaldsprofylakse, idet et ubehandlet porfyrianfald er forbundet med høj mortalitet [4].

Man bør aldrig ordinere ny medicin til en patient med akut porfyri uden først at have tjekket medicinen porfyrinogenitet ved at opsoge databasen på [11] samt de europæiske konsensusanbefalinger på [12], idet disse hjemmesider løbende opdateres med nyeste viden og nyeste konsensus på området. Som supplement hertil kan Dansk Porfyricenter med fordel kontaktes for råd og vejledning, idet al erfaring viser, at patientens interesse bedst tilgodeses, når lægemiddelordinationer sker i samråd mellem den ordinerende læge og en ekspert på området [10, 14].

Generelt anbefales det at udbrede kendskabet til og brugen af databasen på [11]. Databasen foreligger i norsk, svensk, engelsk og fransk udgave. I dansk sammenhæng er den lettest at anvende i den norske udgave. Databasen er opbygget på basis af ATC-systemet. Søgning kan foretages på såvel handelsnavn som generisk navn. Det bør dog understreges, at databasen er meget sensitiv, hvad angår stavemåde, og at det stærkt må anbefales kun at søge på generisk navn.



## FAKTABOKS

De tre hyppigste akutte porfyrier: 1) akut intermitterende porfyri, 2) variegat porfyri og 3) hereditær koproporfyri er alle autosomt dominante tilstande.

Prævalensen af akut intermitterende porfyri i Danmark menes at være 1:10.000-1:20.000. Sverige har den højeste prævalens med 1:10.000 – den er hyppigere i Lapland.

Der er sjældent tale om total enzymmangel. Oftest er enzymaktiviteten reduceret med ca. 50%.

Den vigtigste anfaldsprofylakse er at undgå porfyriogene lægemidler.

De porfyriogene anæstetimidler omfatter bl.a. tiomebumal, ketamin, sevofluran, midazolam og nitrazepam kan ligeledes være porfyriogene.

Ved ordination af et lægemiddel til en patient kendt med porfyri bør lægemidlets porfyrinogenitet undersøges ved opslag på [www.drugs-porphyria.org](http://www.drugs-porphyria.org).

Derudover foreslås det, at der på anæstesiologiske og kirurgiske hospitalsafdelinger udfærdiges instruks om den perioperative behandling af patienter med porfyri med henvisning til [11] og Dansk Porfyrcenter.

## SUMMARY

Signe Schjælde & Claus Lund:

Anaesthetics and porphyria

Ugeskr Læger 2014;176:V11130677

Patients with acute porphyria are at risk of life-threatening attacks when exposed to stress, fast, infection, alcohol and especially some drugs, including older anaesthetics. Acute porphyrias are rare inherited diseases caused by inefficient enzymatic activity within the haem synthesis. During attacks the patient suffers from severe abdominal pain, cardiovascular instability, neurological symptoms etc. Preventive measures and treatment should be known to anaesthesiologists and surgeons in particular and known to other clinicians in general. In order to assist the clinicians, drug databases are available online.

**KORRESPONDANCE:** Signe Schjælde, Jyllingevej 32, 1. tv., 2720 Vanløse.  
E-mail: signe@samlarikkepaakuglepenne.dk

**ANTAGET:** 20. juni 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 15. september 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Petersen NE, Brock A. Akutte porfyrisygdomme. Ugeskr Læger 2000;162:1525-7.
2. Jensen NF, Fiddler DS, Striipe V. Anesthetic considerations in porphyrias. *Anesth Analg* 1995;80:591-9.
3. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005;142:439-45.
4. James MFM, Hift RJ. Porphyrias. *Br J Anaesth* 2000;85:143-53.
5. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:668-79.
6. Dover SB, Plenderleith L, Moore MR et al. Safety of general anaesthesia and surgery in acute hepatic porphyria. *Gut* 1994;35:1112-5.
7. Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-52.
8. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci* 2011;18:1147-53.
9. Moore MR. Biochemistry of porphyria. *Int J Biochem* 1993;25:1353-68.
10. Brun A. Legemidler og porfyri. *Tidsskr Nor Legeforen* 2003;123:2889-90.
11. www.drugs-porphyria.org (3. juni 2014).
12. www.porphyria-europe.com (20. februar 2014).
13. <http://haukeland.no/omoss/avdelinger/napos/Sider/akutte-porfyrisygdommer-og-anestesi.aspx> (www.napos.no) (3. juni 2014).
14. Pedersen NA, Owen-Falkenberg APA, Lund C. Anæstesi og porfyri. Ugeskr Læger 1993;155:1622-6.
15. www.medicin.dk (3. juni 2014).
16. Gorchein A. Drug treatment in acute porphyria. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:427-34.
17. Hift RJ, Thunell S, Brun A. Drugs in porphyria: from observation to a modern algorithm-based system for the prediction of porphyrogenicity. *Pharmacol Thera* 2011;132:158-69.