

## Rutiner for sykehusbehandling av akutte porfyrianfall

**Gjeldende for:** Behandlingsrutinene gjelder for personer som har fått diagnostisert en av de akutte porfyrisykdommene: Akutt intermitterende porfyri (AIP), Porphyria variegata (PV) eller Hereditær koproporfyri (HCP). NAPOS utsteder et offisielt ID-kort som bekrefter diagnosen.

### Hovedtrekk i behandlingen:

#### 1) Er pasienten adekvat smertestilt?

Sterke smerter! Gi Morfin\*

\* Andre medikamenter: porfyrinogene? Sjekk medikamentdatabasen!

#### 2) 10% GLUKOSE IV

2-3L/døgn

Tilsett **NaCl** 100 mmol/døgn

Tilsett 10IE hurtigvirkende **Insulin**

**ELLER**

#### 10% GLUKOSEL IV

**Obs!** maks 1L per 4. time

Tilsett 10IE hurtigvirkende **Insulin**

**MÅ SETTES I EN STOR VENE (mht flebitt)**

Undersøk ALA og PBG verdier i urin (husk lysbeskyttelse)

||  
**DÅRLIG RESPONS?  
FORVERRING?  
NEVROLOGISKE UTFALL?**



#### 3) NORMOSANG

3mg/kg IV

blandes med

**Humant Albumin**

100mL [ 200mg/mL], glassflaske

**GIS OVER 30 MINUTTER**

**SKYLL VENEN FØR OG ETTER INFUSJON MED 100 mL 0.9% NaCl**

**NB!** Glukosebehandlingen fortsettes parallelt med 3)

#### 4) Monitorer elektrolytter. Hyponatremi?

Utløsende årsak? Minsk stress!

Obs! Blodsukker ved glukoseinfusjon

## LES DETALJERT PROSEDYRE UNDER

# Detaljert prosedyre – sykehusbehandling av akutte porfyrianfall

**Bakgrunn:** Akutt porfyrisykdom skyldes enzymatisk defekt i hemebiosyntesen og er genetisk betinget. Klinikken er i form av anfall med et sammensatt symptomkompleks: Svært hyppig forekommende er sterke magesmerter (hodepine eller ryggsmarter kan dominere hos enkelte). I tillegg kommer et varierende utvalg av symptomer som kvalme, oppkast, obstipasjon, hypertensjon og takykardi. En del pasienter får også nevrologiske utfall, både sensoriske og motoriske, samt psykiatriske symptomer; fra angst/depresjon til hallusinasjoner. Både arv og ytre påvirkning har betydning for utvikling av klinisk aktiv sykdom. Et anfall kan utløses av psykisk stress, en rekke vanlige legemidler, infeksjon, lavt karbohydratinntak (faste/slanking). Mer informasjon om porfyri: [www.napos.no](http://www.napos.no)

**Sykehusbehandling:** Et akutt porfyrianfall som krever innleggelse på sykehus, kan være en alvorlig klinisk situasjon som behandlingsmessig stiller krav til gode kunnskaper og fortløpende monitorering. Uten korrekt behandling har tilstanden økt mortalitet også i dag. Pasientene bør følges nøye av erfaren indremedisiner i samråd med kirurg og nevrolog. Ved behov kan en kontakte lege ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) for faglig rådgivning.

**Behov for monitorering:** Et akutt porfyrianfall krever intensiv-medisinsk monitorering. Det anbefales å følge blodtrykk, puls, muskelstyrke (pareseutvikling?) og psyke relativt hyppig. Ved kardiovaskulær instabilitet er EKG-monitorering indisert. Behandling med høye doser av opiatanalgetika krever dessuten adekvat monitorering av respirasjonen. Av laboratorieparametre bør spesielt serum natrium, kalium og magnesium kontrolleres. Hyppigheten av kontroll avhenger av pasientens kliniske tilstand og om det er påvist elektrolyttforstyrrelser som krever behandlingsmessig korrigerings.

## BEHANDLING

**Behandlingen av et akutt porfyrianfall består av eliminering av utløsende faktorer, smertebehandling, behandling av forstyrrelsen i hemebiosyntesen ved hjelp av glukose intravenøst og eventuelt med det spesifikke legemidlet Normosang<sup>®</sup> samt behandling av andre symptomer og forstyrrelser.**

### Eliminering av utløsende faktorer

Det er viktig å eliminere eller så langt som mulig begrense faktorer som kan ha virket utløsende på anfallet. Sjekk om anvendte legemidler er trygge mht porfyrisykdommen (se under om legemidler). Infeksjon behandles med trygge legemidler. Det er svært viktig med umiddelbar korreksjon av et manglende inntak av næring og særlig karbohydrater hos slike pasienter (siden økt fettforbrenning er meget ugunstig hos slike pasienter p.g.a. forstyrrelsene i hemesyntesen).

### Generelt om bruk av legemidler ved akutte porfyrisykdommer

Høyst vanlige legemidler kan utløse et alvorlig anfall hos personer med disposisjon for akutt porfyri (Felleskatalog-teksten mangler opplysninger om at en lang rekke legemidler er kontraindiserte ved akutte porfyrisykdommer).

Alle legemidler som har vært brukt like før innleggelse og legemidler som det er aktuelt å bruke under videre behandling, må derfor nøye kontrolleres ved bruk av en spesialressurs for legemidler

og porfyri. Bruk medikamentdatabasen for porfyri (lenke finnes på [www.napos.no](http://www.napos.no)) som gir en trykghetsvurdering av så å si alle legemidler på det norske markedet med hensyn til akutt porfyrisykdom.

### **Behandling for å påvirke forstyrrelsen i hemebiosyntesen**

Behandling med glukose intravenøst i relativt store daglige mengder og eventuelt tillegg av Normosang<sup>®</sup> (heme arginat) brukes for å nedjustere den overbelastede hemebiosyntesen (som gir nevrotoksiske metabolitter som forårsaker symptomene).

### **Behandling med glukoseinfusjon**

#### **Indikasjon for behandling med glukose iv:**

- Alle pasienter som innlegges på sykehus p.g.a. et akutt porfyrianfall, bør behandles med glukose intravenøst. Behandlingen skal fortsettes også når en velger å supplere med Normosang.
- Dersom en person med AIP har andre symptomer som ikke innbefatter sterke magesmerter, men som gjenkjennes som typiske symptomer som pleier å melde seg i forkant av kraftige anfall hos vedkommende person, kan det også være aktuelt å forsøke behandling med intravenøs glukose. Dette er i den hensikt å reversere utviklingen av et større anfall. Effekten av behandling gitt på denne indikasjonen er imidlertid lite dokumentert.

**Dosering:** En dose på 200- 300 g /døgn anbefales gitt i.v. som kontinuerlig infusjon i form av 10 – 12% glukoseløsning. Dette tilsvarer 2-3 liter 10 % glukose i.v. per døgn. Den mengden glukose som gis intravenøst, skal fordeles relativt jevnt over døgnet.

**Venøs tilgang:** Infusjon av konsentrerte glukoseløsninger over litt lengre tid krever tilgang til sentral vene for å unngå flebittdannelse perifert og et sentralvenøst kateter bør derfor ofte legges inn. Før sentralvenøs tilgang er etablert, kan man bruke en større perifer vene (f.eks. cubitalt) som i.v. tilgang.

#### **Tilsetning av elektrolytter og insulin. Behov for monitorering:**

- På grunn av fare for elektrolyttforstyrrelser (betydelig økt hyppighet av hyponatremi, hypokalemi og hypomagnesemi ved akutte porfyrianfall), bør glukoseløsningene tilsettes Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> og Mg<sup>+</sup> (i utgangspunktet tilsvarende døgnbehovet og senere vurdert ut fra serum elektrolyttmålinger og behov).
- Rent praktisk kan en bruke en glukose infusjonsløsning med ferdig tilsetning av elektrolytter tilpasset normalt basisbehov, f.eks.. Glukosel med 10 % glukose (elektrolyttinnhold; Na<sup>+</sup> 50 mmol/L, K<sup>+</sup> 25 mmol/L, Mg<sup>+</sup> 2,5 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 70 mmol/L).  
1 L Glukosel bør infunderes over minst 4 timer.
- Hver liter 10% Glukoscel kan med fordel tilsettes 10 IE hurtigvirkende insulin (for å unngå hyperglykemi under infusjonsbehandlingen og dessuten hypoglykemi med ubehagelige symptomer som ellers kan opptre ved kortere stopp i glukoseinfusjonen).
- Behov for monitorering av elektrolytter:
  - Glukose og insulin vil gjøre at K<sup>+</sup> går inn i cellene (co-transport) og behandlingen kan derfor gi hypokalemi. Hyppig monitorering av elektrolytter (f.eks. hver annen time) kan derfor være nødvendig, særlig under den initialte oppvæking og i hvert fall dersom pasienten har elektrolyttforstyrrelser ved innkomst.
  - Ved uttalt lave verdier av Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> eller Mg<sup>+</sup> må dette korrigeres med i.v. væske som er mer konsentrert enn det Glukosel inneholder. En betydelig hyponatremi må korrigeres svært

forsiktig og langsomt og være basert på hyppig elektrolyttmonitorering. Dette er for å unngå CNS-skade (sentral pontin myelinolyse), se ”Behandling av elektrolyttforstyrrelser” under.

**Behandlingstid:** Behandlingen skal fortsette til symptomene er borte. Effekten på smertene kommer vanligvis etter 2- 6 døgn. Hvis anfallet ikke har vart så lenge, kan effekt sees allerede etter 1 døgn. Hvis glukoseinfusjonen ikke er tilsatt insulin, bør en ved avslutning av behandlingen redusere dråpetakten gradvis i løpet av en time (for å unngå at det høye insulin-nivået sekundært til glukosebehandlingen gir en hypoglykemi og ubehagelige symptomer når glukosetilførselen raskt bortfaller).

### ***Behandling med Normosang<sup>®</sup>***

#### **Indikasjon for å starte behandling:**

- Porfyrianfall som har ført til nevrologiske symptomer og funn
- Eller: Alvorlig anfall med intense smerter som ikke responderer på glukosebehandling innen rimelig tid (2-4 døgn)
- Eller: Spesielle tilfeller av akutt intermitterende porfyri med et kronisk forløp

Den virksomme substansen i Normosang (Orphan Europe) er heme (stabilisert som heme arginat). Virkningsmekanismen er negativ feedback på første enzym i hemebiosyntesen. Behandlingen har vært brukt i over 20 år og effekten er veldokumentert. Det anbefales å kombinere Normosang-behandling med i.v. glukosebehandling. Behandling med Normosang<sup>®</sup> kan gi bivirkninger (bl.a. flebitter) og krever derfor spesielle behandlingsrutiner.

Normosang finnes i 250 mg per ampulle. Pakninger på 4 x 10 mL (25 mg/mL). Normosang finnes som regel i beredskap på en del større sykehus (eller kan via sykehusapotek fremskaffes i løpet av ett døgn). Gis i korttidsinfusjon i en albuminløsning på glassflaske, feks. humant albumin 200 mg/mL i 100 ml glassflaske. Dersom det skulle være problemer med å skaffe humant albumin på glassflaske kan noen sykehusapotek overføre albumin til steril glassflaske.

**Dosering og behandlingstid:** 3 mg/kg kroppsvekt per døgn gitt som en daglig korttidsinfusjon (30 min). Behandlingen repeteres i inntil 4 døgn. Forkortelse til 3 døgn kan velges hvis behandlingseffekten kommer raskt. Vanligvis inntreer en betydelig klinisk bedring etter 2 døgn.

#### **Prosedyre:**

- Kan gis i god perifer vene, men det bør brukes “ny” vene hver dag. Eventuelt CVK.
- Bruk gjerne Y-kran til infusjonen, slik at man enkelt kan skylle gjennom med NaCl i forkant og kontrollere at infusjon går uproblematisk.
- Bruk infusjonssett med 15-25 micron (µm) filter.
- Normosang 3mg/kg kroppsvekt løses i 100 mL albumin, (konsentrasjon 200mg/mL). Det brukes Humant albumin (Octafarma), som leveres på glassflaske (Normosang skal **ikke** blandes ut i plastflaske). Flasken lysbeskyttes. Løsningen er ikke stabil og må infunderes umiddelbart.
- Infunderes i løpet av ca 30 min (men ikke >1 time p.g.a. begrenset stabilitet). Dette tilsvarer en dråpetakt på ~ 60 dråper per minutt.
- Etter infusjonen er det viktig straks å skylle aggregat og “vene” med 100mL 0,9 % NaCl. Det anbefales at venen først skylles med 3 til 4 bolusinjeksjoner med 10ml 0,9 % NaCl og at gjenværende saltvannsvolum infunderes over 10-15 min.

## Smertebehandling med analgetika og andre medikamenter

Det er viktig å være klar over at smertene ved akutte porfyrianfall kan være av de mest intense smerter et menneske kan oppleve. Sentralt virkende analgetika i hyppige og noen ganger store doser kan derfor være nødvendig for å kunne gi smertelindring. Ved sterke smerter anbefales det å gi Morfin, 5-15 mg 3-6 ganger i døgnet alt etter behov. Som alternativ kan brukes Petidin (Petidinhydroklorid), 50-100 mg 3-6 ganger i døgnet. Husk at det ikke finnes noe objektivt mål på smerteintensitet og at mangelen på abdominalfunn (ingen palpasjonsømheter eller slippømheter) ved et porfyrianfall ofte står i kontrast til de intense smertene. Et karakteristisk trekk for akutte porfyrianfall er dessuten at smertelindringen på en adekvat dose analgetika initialt er god, men av unormalt kort varighet. At porfyri pasienten etter relativt kort tid igjen klager over intense smerter og ber om ny dose med smertestillende, kan derfor feilaktig bli tolket som en overdrivelse av smertene fra pasientens side. En svært hyppig dosering av analgetika, morfin 5-10 mg hver time, kan derfor være nødvendig for å kunne gi god nok smertelindring. Ved høye doser av opiatanalgetika er adekvat monitorering av respirasjon og blodtrykk nødvendig. Buprenorfin (Temgesic) er også et trygt analgetikum ved akutt porfyri og kan brukes som et alternativ til opiater eller i kombinasjon. Buprenorfin gis i.m., langsomt i.v. eller som resoribletter sublinguallt. Andre trygge opiatanalgetika: Ketobemidon, fentanyl, kombinasjoner: Kodein+Paracetamol (=Paralgin forte, Pinex forte). Tramadol er også et trygt analgetikum. Erfaring har vist god effekt hos mange dersom analgetika kombineres med for eksempel klorpromazin. I tillegg til potenseringen av analgetika og sedativ virkning, vil den antiemetiske effekten være gunstig for å motvirke den økte kvalmen som kan oppstå ved bruk av opiatanalgetika. Ved analgetika misbruksproblematikk, kan epidural smertelindring være et alternativ. P.g.a. mulig ubalanse i det autonome nervesystem må dosen økes langsomt.

## Behandling av kvalme og brekninger

Ved akutte porfyrianfall er kvalme og eventuelt brekninger ofte en del av symptomkomplekset. Smertebehandling med opiater kan eventuelt forverre disse symptomene. Følgende antiemetika er trygge å bruke ved akutt porfyri sykdom: Metoklopramid, droperidol, proklorperazin, klorpromazin, ondansetron, palonosetron, prometazin, skopolamin og tropisetron.

## Behandling av forstoppelse

Vanlige laksantia kan brukes, f. eks. laktulose 20 -30 ml/d. Ved uttalt tarmparese kan neostigmin overveies.

## Behandling av psykiske symptomer

Psykiske symptomer forekommer ved ca. 50% av akutte porfyrianfall. Symptomene kan variere fra angst, depresjon og apati på den ene side og søvnløshet, rastløshet, irritabilitet, agitasjon, forvirring eller hallusinasjoner på den andre. Klorpromazin eller dixyrazin kan i mange tilfeller være nyttig å bruke. Andre trygge psykofarmaka: Levomepromazin, flufenazin, perfenazin, proklorperazin, haloperidol, klozapin, olanzapin, oksazepam, lorazepam, alprazolam, zopiklon og triazolam.

## Behandling av hypertensjon og takykardi

Takykardi og hypertensjon forekommer hyppig ved akutte porfyrianfall. Ofte sees en betydelig overaktivering av det sympatiske nervesystemet (p.g.a. en adrenerg storm på linje med et feokromocytom). Puls og blodtrykk er ofte labile, kan føre til hypertensiv encefalopati og bør derfor monitoreres. Symptomene fører dessuten ofte til økt engstelse og ugunstig psykisk stress hos pasienten. Takykardi og hypertensjon bør derfor behandles med legemiddeldoser som gir en normalisering. Behandles trygt med en rekke betablokkere. Akutte porfyrianfall gir ofte en gastrointestinal tilstand som ligner en paralytisk ileus. Per oral medikasjon er derfor usikker med



tanke på absorpsjonen av legemidlet og en bør i den akutte behandlingsfasen gi antihypertensiva i.v. Eksempelvis kan en bruke Labetalol (Trandate) intravenøst. Dose titreres opp til en tilstrekkelig effekt oppnås. P.g.a. sympatikus overaktivitet kreves ofte meget høye doser. Vær oppmerksom på labilt blodtrykk og postural hypotensjon. Ved kardiovaskulær instabilitet bør pasienten telemetriovervåkes.

## Behandling av elektrolyttforstyrrelser

Elektrolyttforstyrrelsene (hyponatremi, hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalsemi) under anfall kan bli uttalte. Epileptiske anfall har ofte sammenheng med hyponatremi og/eller hypomagnesemi.

**Hypokalemi/ hypomagnesemi/ hypokalsemi:** Korrigerende behandling følger vanlige medisinske retningslinjer.

**Hyponatremi:** Hvor raskt en hyponatremi bør korrigeres, avhenger av om pasienten har nevrologiske symptomer / dysfunksjon (CNS dysfunksjon avhenger av hvor hurtig hyponatremien er utviklet og hvor uttalt den er). Følgende hovedretningslinjer for behandling anbefales:

- **Pasienter med alvorlig CNS-symptomatologi:** Hurtig utvikling (1-2 døgn) av alvorlig hyponatremi (< 120 mmol/L) fører til hjerneødem med fare for irreversible skader. Tilstanden er forbundet med alvorlige CNS manifestasjoner (generaliserte kramper, redusert mental status eller koma, CNS hernieringsymptomer). Korrigerende behandling av hyponatremien må igangsettes umiddelbart og monitorering av elektrolytter hver time er helt nødvendig.

Plasma Na<sup>+</sup> anbefales økt med 1,5 - 2 mmol/L per time de første 3 - 4 timer eller inntil symptomene forsvinner. I løpet av 24 timer skal imidlertid Na<sup>+</sup> ikke økes mer enn 10-12 mmol/L og maksimalt 18 mmol/L på 48 timer.

- **Pasienter med ingen eller moderat CNS-symptomatologi:** En hyponatremi som utvikles over flere døgn gir, p.g.a. adapteringsmekanismer i hjernen, langt mindre CNS-symptomer. Selv en uttalt hyponatremi (<110-115 mmol/L) kan hos slike pasienter kun resultere i moderate CNS-symptomer (tretthet, kvalme, ustøhet, nedsatt hukommelse, muskelkramper). Å sette i gang hyponatremibehandling har ikke samme uttalte hastegrad som hos pasienter med alvorlig CNS-symptomatologi, men tilstanden bør korrigeres relativt raskt (fare for generaliserte kramper). Det viktigste ved denne pasientkategorien er at korrigeringen skjer svært langsom, støttet av hyppig elektrolytt-monitorering (hver annen time). Dersom Na<sup>+</sup> korrigeres for raskt kan dette føre til osmotisk demyeliniserende syndrom (sentral pontin myelinolyse) med irreversible skader.

Behandlingsmålet for de første 24 timer: Heve plasma Na<sup>+</sup> med ≤ 8 mmol/L. Hos pasienter med moderate CNS symptomer kan plasma Na<sup>+</sup> økes med 0,5 - 1 mmol/L per time de første 3 - 4 timer, men skal ikke overskride 8 mmol/l første døgnet. I løpet av 48 timer skal Na<sup>+</sup>-økningen ikke overskride 18 mmol/L.

**Valg av behandling for å korrigere natrium:** Mekanismen for utvikling av hyponatremi ved akutte porfyrianfall er usikker, men synes å ha likhetstrekk med SIADH. Væskerestriksjon er umulig å gjennomføre p.g.a. den store mengde av intravenøs glukose (3 L) som må gis. Isoton NaCl (Na<sup>+</sup> ;154 mmol/L) vil ved SIADH ofte være utilstrekkelig for å kunne gi en korreksjon av natrium og hyperosmolar NaCl løsning må derfor i mange tilfeller brukes. P.g.a. faren for osmotisk demyeliniserende syndrom ved for rask stigning av Na<sup>+</sup>, er det svært viktig med en nøye kontrollert tilførsel av elektrolytter (pumpe) og svært hyppig monitorering av elektrolyttnivået ved blodprøver.

## **Behandling av kramper**

Det er viktig å monitorere og korrigere elektrolyttforstyrrelse (se over angående hyponatremi / hypomagnesemi og kramper). Diazepam kan brukes i akuttbehandlingen av et krampeanfall. Legemiddelet er klassifisert som et trygt legemiddel for pasienter med akutt porfyrisykdom. Vedvarende kramper kan behandles med klonazepam. Barbiturater er sterkt kontraindisert.

Bergen 01.06.2015

Sverre Sandberg  
Overlege, Prof. dr.med  
Leder av NAPOS

Atle Brun  
Overlege, dr.med