

Akut handläggning av misstänkt akut porfyriattack

Detta PM är framtaget för handläggning av **akuta porfyriattacker vid**

- a) känd porfyridiagnos hos anlagsbärare av akut intermittent porfyri (AIP), hereditär koproporfyri (HCP) eller porfyria variagata (VP)
- b) misstänkt porfyriattack hos tidigare odiagnostiserad patient

Till triage på akutmottagningen

Misstanke om porfyriattack skall omhändertas utan dröjsmål även om patienten är opåverkad med normala vitalparametrar för snar provtagning och behandling. Den akuta attackens svårighetsgrad kan progrediera, och en mild attack kan snabbt bli en allvarlig attack.

Provtagning (sjuksköterska)

- Urinprov för analys av porfyriener och porfyrinprekursorer¹ (20-30mL) **Provet skall ljusskyddas!**
- Basprover (B-Blodstatus, P-Natrium, P-Kalium, P-Magnesium, P-Kreatinin, P-CRP, P-kalcium).
- Vid hyponatremi kontrolleras S-osmolalitet och stickprov på U-osmolaritet, U-Natrium och U-Kalium
- P-ALAT, P-ASAT, P-ALP

Bakgrund

Akuta hepatiska porfyrier (AHP) är en grupp sällsynta ärftliga metabola sjukdomar som orsakas av en brist på ett av fyra enzymer som är involverade i den hepatiska hemsyntesen. Akuta attacker av AHP är mycket sällsynta före puberteten och sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män. Akuta attacker orsakas av faktorer som ökar behovet av hem i levern till exempel vissa läkemedel, hormoner, svält, infektioner, fysisk och psykisk stress varvid toxiska porfyrimetaboliter, aminolevulinsyra (ALA) och porfobilinogen (PBG) ansamlas och utsöndras i höga koncentrationer.

Den kliniska bedömningen av en patient med misstänkt akut porfyriattack skall baseras på de aktuella kliniska fynden, och hos kända anlagsbärare, i kombination med patientens tidigare sjukdomsmanifestationer. Är den kliniska bilden svårbedömbart rekommenderas akut provtagning för porfyrimetaboliter i urin och inläggning för observation med symptomatisk behandling.

Den akuta behandlingen syftar till att nedreglera den hepatiska hemsyntesen som i samband med akut attack är kraftfullt uppreglerad. Principen för detta är tillförsel av exogent hem i form av humant hemin (Normosang®). Vid allvarlig akut attack skall behandling med humant hemin startas utan dröjsmål. Glukosinfusion ges för att få ett insulinpåslag och bryta katabolism. Glukos är inte en kausal behandling och behov av Normosang skall utvärderas löpande.

¹ Se <https://www.karolinska.se/for-varldgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/porfyricentrum/> för provtagningsanvisningar

Symptom och kliniska fynd

Den akuta attacken karakteriseras två eller flera av följande manifestationer som vanligtvis kvarstår i mer än 24 timmar i avsaknad av andra troliga förklaringar i kombination med signifikant ökad utsöndring av porfyriprekursorer (ALA och PBG) i urinen.

- Intensiv smärta som är tillräckligt allvarlig för att kräva sjukhusvistelse, oftast i buken men smärtor ifrån rygg, ben och armar kan förekomma. Hypertoni och/eller takykardi, illamående och kräkningar är vanliga manifestationer. Oro och konfusion är ofta del av den s.k. prodromalfasen.
- En allvarlig akut porfyriattack föreligger när en attack är förenad med ett eller flera av följande kännetecken; betydande hyponatemi, perifer neuropati, urinretention eller inkontinens eller akut encefalopati. Kramper orsakade av elektrolytrubbningar (hyponatremi) eller PRES (posterior reversibile encephalopathy syndrome). Uppmärksamma röstförsvagning som tecken på kranialnervspåverkan.

Handläggning på akutmottagningen /Akut bedömning och behandling (akutläkare)

Viktigt med snabb handläggning på akutmottagningen även om vitalparametrar inte är påverkade.

a) Vid känd porfyridiagnos hos anlagsbärare av akut intermittent porfyri (AIP), hereditär koproporfyri (HCP) eller porfyria variagata (VP)

1. Starta intravenös infusion med Glukos 100 mg/ml (tillsats 40 mmol Na och 20 mmol K), infusionshastighet 1L/12 h (2L av denna lösning motsvarar basalbehovet av Na (1,1-1,4 mmol/kg eller 80-100mmol/dygn vid kroppsvikt 70kg. **CAVE hyponatremi**: observera att lösningen i sig är hypoton; vid hyponatremi ska mängden tillsatt Na i Glukosinfusionen ökas).
2. Humant hemin (Normosang®) 25 mg/ml. Avstämning med porfyri-specialist rekommenderas innan ordination.
Till patienter med allvarlig akut attack och till patienter med återkommande attacker (> 4 attacker/år) kan behandlingen ordineras från akuten. Ordinera 3 mg/kg för daglig infusion. Blandas i 100 ml Albumin 200 mg/ml. Ges som långsam infusion, ca 40 min. Infusionsflaskan skall ljusskyddas med folie. Spola noggrant efter avslutad infusion med 200 mL Natriumklorid 9 mg/ml om givet i perifer nål, preparatet är ytterligt kärlretande.
Efter Normosang start, och förutsatt att patienten kan nutriera sig adekvat per os (motsvarande ca 30kcal/kg/dygn), kan glukosinfusionen avvecklas.
3. Hyponatremi behandlas som kronisk hyponatremi om ej krampanfall förekommer då risken är stor för central pontin myelinolys i denna patientgrupp.

b) Vid misstänkt porfyriattack hos tidigare odiagnostiserad patient

1. I avvaktan på att diagnosen konfirmeras:
Starta intravenös infusion med Glukos 100 mg/ml (tillsats 40 mmol Na och 20 mmol K), infusionshastighet 1L/12 h (2L av denna lösning motsvarar basalbehovet av Na (1,1-1,4 mmol/kg eller 80-100mmol/dygn vid kroppsvikt 70kg. **CAVE hyponatremi**: observera att lösningen i sig är hypoton; vid hyponatremi ska mängden tillsatt Na i Glukosinfusionen ökas).
2. Kontakta porfyri-specialist för diskussion kring handläggningen (se nedan för kontaktdetaljer).

På vårdavdelning

Patienten skall i akutskedet i första hand vårdas på avdelning med högre vårdnivå för att säkerställa att behandling och provtagning fungerar, och där en läkare finns tillgänglig dygnet runt för bedömning vid försämring.

Vid mycket höga blodtryck, progredierande förlamningssymtom, allvarliga elektrolytrubbningar, svårbehandlad smärta och/eller kramper: Kontakta intensivvårdsavdelning för ställningstagande till övertag.

Kontroller:

- Blodtryck, puls och temp kontrolleras x 4, vid behov oftare. Dessa parametrar är viktiga för att bedöma attackens svårighetsgrad
- Fullständig neurologstatus
- Blåspares kan förekomma, monitorera vätskebalans
- Vid kranialnervspåverkan monitoreras saturationsgrad

Behandling:

- a. Smärtlindring. Ofta krävs upprepad intravenös morfintillförsel initialt. Morfinbehovet kan under vårdtiden användas för att monitorera förloppet.
- b. Glukos ges i hög mängd för att få ett insulinpåslag och därigenom bryta katabolismen och inte primärt för att behandla en hypoglykemi. Vid stigande glukosnivåer (B-glukos över 10 mmol/L) är det risk för hyperosmolär diures och sviktande intracellulär metabolism. Diskutera då med endokrinkonsult/endokrinbakjour kring fortsatt handläggning och ställningstagande till insulin subcutant. Kolhydratbehovet är ca 300-500 gram per dygn, ge Nutrical näringslösning som tillägg, så snart patienten kan äta och dricka.
- c. Vid tecken på dehydrering ges även Ringeracetat eller Natriumklorid 9 mg/ml parallellt för att säkerställa rehydrering.
- d. Humant hemin (Normosang®) 25 mg/ml. Den akuta behandlingen syftar till att nedreglera den hepatiska hemsyntesen som i samband med akut attack är kraftfullt uppreglerad. Principen för detta är tillförsel av exogent hem i form av humant hemin (Normosang®). Vid allvarlig akut attack skall behandling med humant hemin startas utan dröjsmål. Effekten av behandlingen inträder efter ca 24 – 36 timmar och under denna period skall symptomatisk behandling ges beroende på de manifestationer som uppträder. Till patienter med allvarlig akut attack och till patienter med återkommande attacker (> 4 attacker/år) kan behandlingen ordineras från akuten. Avstämning med porfyrispecialist skall ske innan ordination.
- e. Patienter som behandlas/behandlats med särläkemedlet Givosiran/Givlaari har generellt ett skydd mot fullt utvecklade skov under behandlingstiden och en tid efter avslutad behandling. Normosangbehandling hos dessa skall därför alltid ha diskuterats med/godkännas av porfyrispecialist.

Symtomatisk behandling:

OBS! Iakttag försiktighet vid ordination av läkemedel! Kontrollera häftet "Läkemedel vid akut Porfyri" eller via internet www.drugs-porphyrria.com

Nedanstående lista anger möjliga behandlingsalternativ vid symtomatisk behandling

Symtom	Läkemedel
<i>Smärta</i>	Morfin, Acetylsalicylsyra, Paracetamol, NSAID
<i>Hypertoni/takykardi</i>	Labetalol, Metoprolol, Propranolol
<i>Tarm pares</i>	Neostigmin
<i>Förstoppning</i>	Laktulos, Movicol
<i>Diarré</i>	Loperamid
<i>Kräkningar/illamående</i>	Ondansetron
<i>Psykiska symtom</i>	Benzodiazepiner
<i>Kramper</i>	Diazepam, Midazolam Beakta elektrolytrubbningar, PRES
<i>Infektioner</i>	Penicilliner, Cefalosporiner, Aminoglykosider

Fortsatt behandling och monitorering på vårdavdelning

- Monitorera medvetande och neurologstatus första dygnet x 2-4 ffa med avseende på tecken på progredierande neuropati/encefalopati. Tätare kontroller vid vb.
- Daglig neurologstatus
- Monitorera blodtryck, hjärtfrekvens 2-4 ggr dagligen
- Fortsatt behandling med Normosang® dagligen i 3-4 dygn. Tydlig behandlingseffekt ses oftast först efter 24-36 timmar. Normosanginfusion avslutas i samråd med porfyrispecialist.
- *Fortsatt provtagning*
 - P-Natrium monitoreras beroende på grad av hyponatremi.
 - Dagligen P-Natrium, P-Kalium, P-Kreatinin, P-Glukos
 - Urinprov för kontroll av porfyrinprekursorer² varannan dag.

² Se <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/porfyricentrum/> för provtagningsanvisningar

Komplikationer

Svår hyponatremi

Krampanfall, utveckling av hjärnödem/PRES. Överväg Akut MR hjärna i oklara fall

Hypertensiv kris

Kardiella arytmier. Akut EKG vid takykardi

Respiratorisk paralys pga diafragmaparalys

Blåspares

Hypokalemi sekundärt till glukostillförsel och endogent insulinpåslag eller exogent tillfört insulin. Substitueras på sedvanligt sätt.

Överflyttning till endokrinologisk/annan vårdavdelning

När patienten förbättrats kliniskt och de biokemiska parametrarna tydligt har vänt nedåt tas kontakt med lämplig vårdavdelning för fortsatt vård.

Referenser

1. Akuta hepatiska porfyrier /Socialstyrelsens kunskapsstöd [Akuta hepatiska porfyrier - Socialstyrelsen](#)
2. International porphyria network [Treatment of the acute attack | International Porphyria Network](#)
3. Acute intermittent porphyria (GeneReviews) Sardh E, Barbaro M. Acute Intermittent Porphyria. 2005 Sep 27 [Updated 2024 Feb 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>
4. RNAi therapy with givosiran significantly reduces attack rates in acute intermittent porphyria. Sardh E, Harper P. J Intern Med. 2022 May;291(5):593-610. doi: 10.1111/joim.13443. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35067977.