

Porfyri och läkemedel

Christer Andersson, Vårdcentralen, Arvidsjaur
Pauline Harper, Porfyricentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Faktaruta 1.

Tidig diagnos, släktutredning, rådgivning och förebyggande åtgärder utgör grunden inom porfyri vården. Därmed kan utvecklingen av sjukdomsattacker reduceras.

Inledning

Porfyri är samlingsnamnet på sjukdomar som beror på genetiskt betingade enzymdefekter i hemsyntesen (1). Utmärkande för dem är att arv och miljö samverkar så att symtom kan utlösas av omgivningsfaktorer, inklusive läkemedel. Sjukdomsyttringar beror på att den nedsatta enzymaktiviteten leder till att toxiska intermediärer ansamlas. Ackumuleras porfyrintörstadiet uppträder symtom från nervsystemet (akuta porfyrier), medan porfyrier som upplagras i huden gör den solkänslig (hudporfyrier). Risk finns att patienten missbedöms inom sjukvården. Se även Faktaruta 1.

Tabell 1. Förkortningar i samband med porfyri

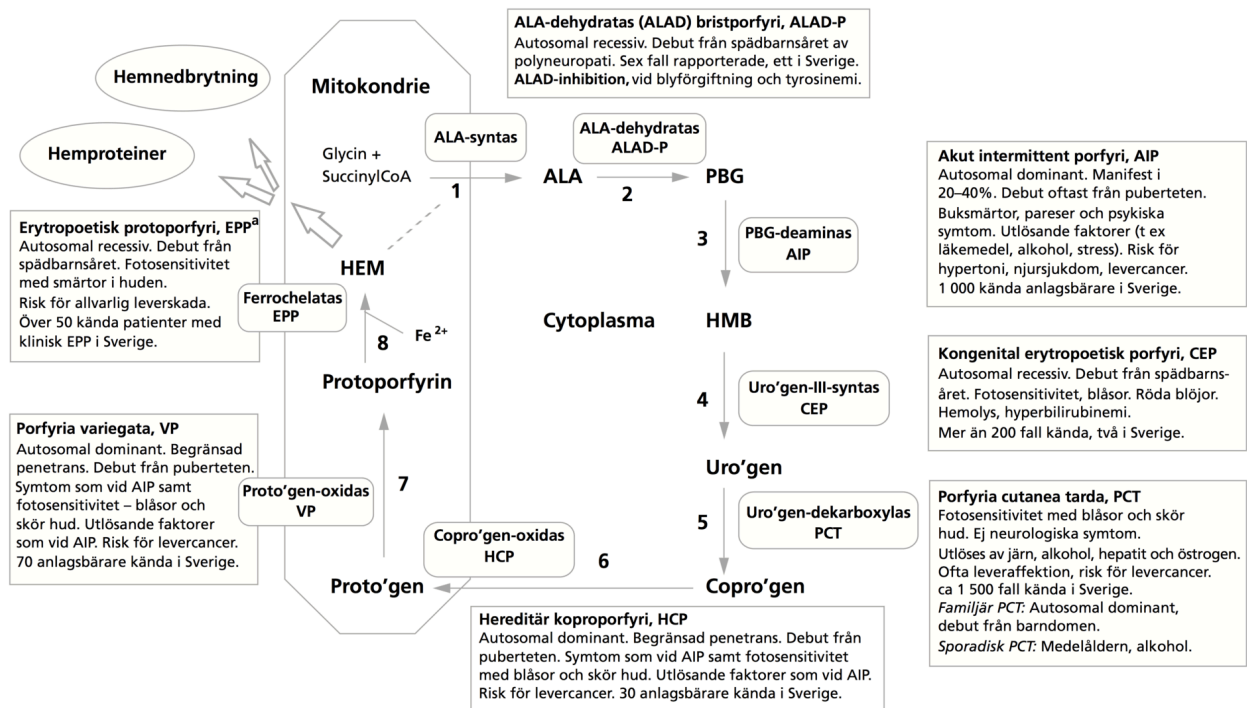
AIP	Akut intermittent porfyri
ALA	5-aminolevulinsyra
EPP	Erytropoetisk protoporfyri
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
HCP	Hereditär koproporfyri
HMB	Hydroximetilbilan
PBG	Porfobilinogen
PBGD	Porfobilinogendeaminas
PCT	Porfyria cutanea tarda
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
UPGD	Uroporfyrinogendekarboxylas
VP	Porfyria variegata

Förekomst av olika porfyrisjukdomar

De åtta ärftliga porfyrisjukdomarna sammanfattas i Figur 1. Akut intermittent porfyri (AIP) (se Tabell 1 för förkortningar) är den i särklass vanligaste akuta porfyrien i Sverige med en prevalens på 10:100 000, följt av porfyria variegata (VP) och hereditär koproporfyri (HCP) där prevalensen är 0,5–1:100 000. De har samma neurologiska symtom, men VP och HCP har även hudsymtom med skör hud och blåsbildning, ofta utlöst av solexposition.

Figur 1.

Hem syntesen och associerade ärftliga sjukdomar. Steg 2–5 äger rum i cytoplasma.



Behandlingsstrategin är densamma för de akuta porfyrierna, varför AIP får stå som modell. Porfyria cutanea tarda (PCT) är den vanligaste hudporfyri i Sverige. Prevalensen av PCT är troligen högre än vid AIP.

Hudporfyrierna handläggs på annat sätt än akuta porfyrier.

Faktaruta 2. Indikationer för utredning

Symtom förenliga med akut porfyri

- Oförklarliga buksmärtor
- Smärtor i rygg, säte eller ben
- Muskelsvaghet eller förlamning
- Psykiska symtom, t ex irritabilitet, insomni, depression, agitation och hallucinos
- Hos en patient som är förstoppad, kräks, har takykardi och hypertension och/eller uppvisar hyponatremi.
- Speciellt hos en individ som tillhör en porfyriäkt, utsöndrar röd urin och/eller har fått symtomen efter exponering för läkemedel.

Röd urin

Röd eller rödbrun urin utan hematuri. Urinen färgas röd när den får stå någon halvtimme i ljus.

Överkänslighet mot sol eller annat kortvågigt ljus

Skör hud och blåsor, framför allt på fingrar, händer och i ansiktet och/eller brännande smärtor i huden (gäller inte AIP)

Ärftlighet för porfyri

Akuta porfyrier

Akut intermittent porfyri, porfyria variegata, hereditär koproporfyri

I Faktaruta 2, sammanfattas de vanligaste indikationerna för utredning vid porfyrimetabolisk störning. Prov med remiss och frågeställning skickas till Porfyricentrum Sverige.

Epidemiologi

Det finns drygt 1 000 anlagsbärare av AIP i Sverige, varav hälften i Norrland. Prevalensen i de två nordligaste länen är 1:1 000, vilket är högst i världen (i Arjeplog 1:50). Cirka 1 000 anlagsbärare är registrerade vid Porfyricentrum Sverige, och har egna varningskort som bekräftar diagnosen. Mörkertalet för AIP-anlaget är sannolikt fortfarande stort i den södra delen av landet, framför allt bland invandrare.

Patogenes och utlösande faktorer

Bakom porfyrisjukdomarna ligger mutationer i gener för enzymer i hem syntesen. I de nämnda akuta porfyrierna är arvs-gången autosomalt dominant, vilket innebär att hälften av barnen får anlaget. Mutationen leder till att det aktuella enzymet i hem syntesen endast har 50% aktivitet, vilket normalt räcker för symtomfrihet.

Risken för sjukdomsyttringar bestäms till stor del av yttre faktorer. Vid ökat hembehov i levern förorsakat av t ex vissa läkemedel, narkosmedel, könshormoner, alkohol och lösningsmedel, vilka metaboliseras t ex via cytokrom P450-systemet, induceras det första enzymet, ALA-syntas. Detta leder till att det skadade enzymsteget överbelastas, toxiska metaboliter ansamlas och attacker kan utlösas. Samma resultat fås vid ökad nedbrytning av hem, t ex vid fasta, infektion och vid fysisk eller psykisk stress. Tar man hänsyn till dessa mekanismer är anlagsbärarens möjligheter att undgå allvarliga manifestationer av sjukdomen goda.

Den mest sannolika hypotesen som sammanbinder biokemiska fynd med kliniska manifestationer vid akuta porfyrier är att symtomen uppstår dels som resultat av en ansamling av ALA och PBG, där ALA anses neurotoxiskt, dels pga relativ hembrist som kan reducera intracellulär energiproduktion. Reversibla skador i nervsystemet uppkommer. Vid svårare attacker kan skadorna bli bestående. Vid VP och HCP ansamlas dessutom porfyrier i huden, vilka aktiveras av ljus och skadar vävnaden via toxiska radikaler.

Symtom

Det är relativt sällsynt att akuta attacker förekommer före puberteten. Mellan 20 och 40% av anlagsbärare av AIP har någon gång haft sjukdomsattacker (manifest porfyri), övriga förblir symtomfria hela livet (latent porfyri). Kvinnor i fertil ålder är hårdast drabbade – symtomen är svårare, attackerna flera och de kommer oftare. Många av kvinnorna uppger porfyrisymtom premenstruellt. Kvinnliga könshormoner är av betydelse för manifestation av sjukdomen(2, 3).

Sjukdomen kommer vanligen i episoder, som brukar vara några dagar till några veckor. Vid attacker kan hela nervsystemet drabbas. De vanligaste symtomen kommer från autonoma nervsystemet och består av *svåra buksmärtor* (95%). Tarmmotiliteten upphör. Buken är mjuk och oöm. *Kräkning* och *obstipation* följer ofta. *Takykardi* är vanligt i samband med attackerna.

Värk i framför allt lår, glutealt och lumbalt förekommer vid hälften av attackerna och härrör från perifera nervsystemet. I svårare fall ses *kraftnedsättning* eller förlamning i extremiteterna och påverkan på andningsmuskulaturen.

Mentala symtom, som följd av CNS-påverkan, är inte ovanliga. De består oftast av irriterhet och oro, men ibland förekommer även depression eller hallucinos.

Lågt natrium och *lågt magnesium* ses inte sällan och kan leda till epileptiska kramper (5%), hallucinos och någon gång bestående CNS-skador samt allvarlig hjärtarytmi. Elektrolyttrubningarna kan förklaras av hypotalamuspåverkan (SIADH), men även av förluster från tarm och njurar. I samband med attacken blir urinen oftast röd, som följd av den höga halten av PBG.

Prognostiskt allvarliga tecken är pareser, sänkt medvetande, andningspåverkan och uttalad hyponatremi.

Faktaruta 3. Provtagning för diagnostik av AIP^a

Akut attack

- Urinprov: analys av U-PBG, kvalitativ snabbtest (Hoesch test). Följs upp med kvantifiering av U-PBG, se nedan.

Anlagsbärrutredning

- Remiss: AIP-symtom? AIP i släkten? Vem?
- Blodprov:
 - Känd AIP-släkt: genanalys, 5 ml heparin- eller EDTA-blod (barn 0,5 ml).
 - Inte känd AIP-släkt: PBGD-enzymanalys, 10 ml helblod i Na-Heparinrör.
- Urinprov: 20 ml morgonurin för analys av ALA och PBG. Förvaras i kylskåp inför transport, ljusskyddas med t ex aluminiumfolie.
- Transport: laboratoriet tillhanda följande dag.

a. Vid övriga porfyrisjukdomar. Kontakta Porfyricentrum Sverige angående provtagning.

Diagnostik

Akut attack

Kombinationen av oförklarliga buksmärtor, neurologiska och psykiska symtom, eller något av dessa i förening med rödfärgad urin ska alltid leda till utredning av porfyrianlag. Under porfyriattacker är nivåerna av ALA och PBG i urinen förhöjda hos vuxna (4). Se Faktaruta 3 för diagnostik av AIP.

Faktaruta 4. Råd till anlagsbärare av akut porfyri

- Undvik utlösande faktorer (se ovan). Vid VP och HCP gäller detta också solljus.
- Förmå syskon och barn att låta anlagstesta sig.
- Bli medlem i Riksföreningen mot Porfyrisjukdomar (se).

Anlagsbärrutredning

Alla medlemmar i en porfyrifamilj ska anlagstestas helst i god tid före puberteten. Genanalys är den säkraste diagnosmetoden vid AIP och kan göras från spädbarnsåldern. Analysen kan tillämpas i de fall personen tillhör en AIP-släkt där mutationen är känd.

I Sverige känner vi f n till ca 50 olika mutationer i PBGD-genen som ger AIP. Mer än hälften av alla anlagsbärare av AIP har den sk ”Norrlandsmutationen” (W198X). Denna förekommer i Västerbottens och Norrbottens län i 90% av fallen.

Blodprovet för genundersökning bör åtföljas av urinprov (stickprov). Hög utsöndring av ALA eller PBG i urinen kan vara av prognostisk betydelse. Det räcker inte att enbart undersöka utsöndringen i urinen av ALA eller PBG, eftersom endast ca 30% av vuxna anlagsbärare med AIP har förhöjda värden i latent fas. Vid utredningen av VP och HCP undersöks utsöndringsmönster i urin och feces samt förekomst av plasmaporfyrier och mutationsanalys görs alltid.

Se Faktaruta 4 vad gäller råd till anlagsbärare.

Behandling

Den akuta porfyriattacken kan vara livshotande. Behandlingen inleds direkt då diagnosen fastställts och differentialdiagnoser beaktats. Konsultera om möjligt specialist på porfyri angående behandlingen. Terapin vilar på tre grundstenar:

- elimination av utlösande orsaker
- specifik behandling
- symtomatisk behandling.

Patienterna ska vara så välutnärade som möjligt och vätskebalansen ska kontrolleras då risk för låga nivåer av natrium och magnesium föreligger. All personal ska informeras om risken att tillföra olämpliga läkemedel och journalerna märks med ”Akut porfyri”.

Vid svåra attacker ges infusion av hem, humant hemin (Normosang), som via feedback-mekanism, mer uttalat än glukos, dämpar bildningen av porfyriiner och dess förstadier. Symtomlindring ses efter 1–2 dygn. Se även Terapirekommendationerna – Behandling av porfyriattack.

Terapirekommendation 1. Behandling av porfyriattack

Utlösande faktorer

Eliminera

Starta specifik terapi

Glukos infusionslösning 10%, 2–3 L/dygn

I svårare fall humant hemin (Normosang; 3 mg/kg kroppsvikt/dygn i 4 dygn) löst i 100 ml 20-procentig (200 mg/ml) albuminlösning. Ljusskyddas. Infusionen ges under 30 minuter, och bör ske inom 1 timme efter blandning.

Nutrition

Adekvat kaloritillförsel och nutrition

Smärta

Opioider

Illamående, kräkning, oro

Haloperidol, ondansetron

Förstoppning

Senna, laktulos, neostigmin, natriumpikosulfat

Hyponatremi, hypomagnesemi

Substitution. SIADH utgör ett specialproblem.

Psykos, konfusion

Haloperidol. Hyponatremi?

Epilepsi

Diazepam, magnesiumsulfat. Hyponatremi?

Hypertoni, takykardi

Atenolol, labetalol

Perifer neuropati

Sjukgymnastik

Ett fåtal patienter med svår AIP och med ofta recidiverande attacker under lång tid är i uppenbar risk för morfinberoende (1, 5).

Egenbehandling vid lättare AIP-symtom

Finns någon utlösande orsak, t ex ett nytt läkemedel, hormonbehandling, stress? Eliminera! Öka intaget av socker – t ex 4–6 sockerbitar eller 2–3 dl sockerdricka/timme eller t ex Nutrical, 2 flaskor/dag. Regelbundna måltider och tillräckligt med kolhydrater är viktigt. Paracetamol ges mot smärta.

Behandling av mensrelaterade porfyriattacker

Behandling med könshormoner är kontroversiell. P-piller har utlöst många porfyriattacker och står därför på listan över farliga läkemedel vid AIP. Nutida lågdos p-piller är sannolikt mindre riskabla. P-piller har dock även kunnat förhindra cykliska attacker hos enstaka kvinnor. P-piller har i svenska studier rapporterats utlösa akuta attacker hos 25% av kvinnor med manifest AIP (3).

Kvinnor med mensrelaterade attacker kan behandlas med GnRH-agonist, buserelin (Suprecur), vilken kraftigt reducerar nivåerna av könshormoner.

För att undvika menopausala symtom och blödningsrubbningar ges en låg dos av östrogen samt intervallvis med gestagen. Könshormonkoncentrationen blir endast 1/10 jämfört med p-pilleralternativet. Denna behandling bör skötas av, eller i samråd med, specialist på porfyrisjukdomar.

Graviditet och akut porfyri

Graviditet kan någon gång utlösa porfyriattacker. Vid akut attack kan man använda humant hemin (Normosang), ej teratogent, om det är indicerat.

Inför förlossning, som innebär stress för kroppen, görs glukosuppladdning med 2–3 liter 10% glukoslösning profylaktiskt. Till smärtlindring och narkos väljs läkemedel lämpliga vid porfyri. Den hormonella omsättningen under puerperium kan också leda till aktivering av porfyrisymtom.

Prognos

Den tidigare höga dödligheten i akuta attacker är numera obefintlig. Det beror framför allt på att de farligaste utlösande situationerna, särskilt läkemedel, numera kan undvikas och att attackerna kan behandlas bättre.

Däremot finns en markant ökad risk för utveckling av *primär levercancer* bland äldre patienter (från 50 år) med AIP med en årlig incidens på ca 1% (6, 7). Risken var störst hos kvinnor och hos anlagsbärare som haft porfyrisymtom. Detta gäller sannolikt även patienter med VP och HCP. Årlig ult-

raljudsundersökning av levern rekommenderas från 50-årsåldern i nationellt vårdprogram för levercellscancer (8), varvid tumörerna kan upptäckas då de är små. Prognosen vid primär levercancer kan endast förbättras genom tidig upptäckt och behandling.

Läkemedel vid akuta porfyrier

Det gäller att skydda anlagsbärare av akuta porfyrier bl a från ämnen som metaboliseras via cytokrom P450-systemet i levern, inklusive lipofila läkemedel.

Känsligheten kan variera mellan porfyriker och hos en individ från tillfälle till tillfälle, beroende på den totala riskfaktorbelastningen. Ibland är det inte möjligt att finna ett för patienten säkert preparat. Risken att utlösa en porfyriattack måste då vägas mot indikationen för behandlingen. Samråd om möjligt med specialist inom området porfyrisjukdomar! I bedömningen ingår patientens tidigare benägenhet att få attacker, förhöjd urinutsöndring av ALA och PBG, könshormonell balans, aktuellt nutritionsläge och eventuellt samtidigt verkande utlösande orsaker.

Om ett potentiellt farligt preparat måste användas rekommenderas morgonurinprov för mätning av ALA och PBG. Två prover tas innan behandlingen inleds (basvärde) och därefter tas prover ett par gånger i veckan under de första behandlingsveckorna. Om stigande värden ses eller om tecken på porfyrisymtom uppkommer, avbryts behandlingen såvida den inte är livsviktig.

I Tabell 2, anges användbara respektive potentiellt farliga läkemedel vid akuta porfyrier.

Tabell 2. Läkemedel vid akuta porfyrier – en vägledning

Sjukdom/ grupp	Användbara läkemedel	Farliga läkemedel (förkortad lista) Fullständig lista se www.drugs-porphyrria.org (10)
	<p>Nedan nämnda läkemedel bedöms som riskfria eller troligen riskfria vid porfyri, men viss osäkerhet råder om preparat är satta inom parentes.</p> <p>Vissa läkemedel, t ex psykofarmaka, ges i lägre dos eftersom porfyripatienterna metaboliserar dessa läkemedel långsammare.</p>	<p>De klassiskt farliga preparaten är barbiturater och sulfonamider.</p> <p>Troligen farliga preparat är satta inom parentes.</p> <p>OBS! Preparat som inte finns på denna lista ska betraktas som riskabla vid akut porfyri tills annan information inhämtats via läkemedelslista från RMP, Internet (www.drugs-porphyrria.org) eller konsultation.</p>
Infektioner	<p>Bensyl- och fenoximetylpenicillin, amoxicillin, ampicillin, kloxacillin, (flukloxacillin).</p> <p>Kinoloner. Cefalosporiner. Azitromycin, (klaritromycin), tienamyciner, fusidinsyra, gentamicin, (doxycyklin).</p> <p>Etambutol, streptomycin.</p> <p>Zanamivir, oseltamivir, aciklovir, valaciclovir.</p> <p>(Meflokin, klorokin, proguanil, kinin).</p>	<p>Erytromycin, (flukonazol), griseofulvin, mecillinam, pivmecillinam, pivampicillin, nitrofurantoin, sulfonamider, trimetoprim, klindamycin, rifampicin.</p> <p>(Metronidazol, tinidazol, vacciner mot gula febern).</p>
Smärta, reumatism, gikt	<p>Acetylsalicylsyra, paracetamol, kodein, morfin, petidin, ketobemidon, (oxikodon), buprenorfin, diflunisal, (triptaner), (tramadol).</p> <p>Vissa NSAID: Ibuprofen, naproxen, ketoprofen, piroxikam, (sulindak, indometacin).</p> <p>Betametason, prednisolon, kortison, (gabapentin, pregabalin), triamcinolon.</p> <p>Allopurinol, penicillamin.</p>	<p>Dextropropoxifen, ergotaminderivat, orfenadrin, pyrazolidinderivat.</p> <p>Vissa NSAID: (Diklofenak).</p> <p>(Azatioprin. Guldalter).</p> <p>(Probenicid).</p>
Hypertoni, hjärta, lungor, allergi	<p>Betareceptorblockerare.</p> <p>Alfa-1-receptorblockerare.</p> <p>Alfa-1 och betablockerare: Labetalol.</p> <p>ACE-hämmare.</p> <p>Angiotensin-II-antagonister: Kandesartan, valsartan, (losartan).</p> <p>Diuretika: Amilorid, bumetanid, tiazider, furosemid.</p> <p>Hjärta: Digoxin, organiska nitrater, atropin, (isoprenalin).</p> <p>Lungor: Acetylcystein, betastimulerare, efedrin, inhalationssteroider, kodein, (teofyllinderivat).</p> <p>Kalciumantagonister: (Amlodipin, felodipin, nifedipin) klonidin.</p> <p>Allergi: Natriumkromoglikat, loratadin, desloratadin, levokabastin, cetirizin.</p>	<p>(Kalciumantagonister).</p> <p>Diuretika: Spironolakton.</p> <p>Övriga: Metyldopa, hydralazin.</p> <p>Allergi: (Klemastin), hydroxizin.</p>
Narkos, lokalbedövning	<p>Premedicinering: Morfin, (skopolamin, diazepam), oxazepam, (midazolam – barn).</p> <p>Induktion/underhåll: Propofol, desfluran, isofluran, (sevofluran – barn). Remifentanil och övriga opioider, lustgas, atropin.</p> <p>Muskelavslappande: Suxameton, samtliga icke-depolariserande preparat.</p> <p>Minskad salivation: (Glykopyrrolon).</p> <p>Lokalbedövning: Bupivakain, levobupivakain, artikain, prilokain, (mepivakain, ropivakain).</p> <p>EMLA (lidokain, prilokain) går bra till barn.</p>	<p>Induktion/underhåll: Barbitursyrederivat, ketamin.</p> <p>Lokalanestesi: (Lidokain). Ytanestesi eller enstaka små infiltrationer med dessa medel är troligen riskfritt.</p>

Mag-tarmkanalen	<p>Alginsyra, antacida, sukralfat.</p> <p><i>Histamin-2-receptorantagonister.</i></p> <p><i>Protonpumpshämmare:</i> Omeprazol, pantoprazol, (esomeprazol).</p> <p><i>Illamående:</i> Haloperidol, skopolamin, ondansetron, tropisetron, (metoklopramid).</p> <p><i>Obstipation:</i> Neostigmin – vid tarmpares, sennaglykosider, laktulos, sorbitol, makrogol.</p> <p><i>Diarré:</i> Loperamid.</p> <p><i>Övriga:</i> Orlistat, (ursodeoxicholsyra, papaverin, mesalazin).</p>	<p>(Butylskopolamin, hyoscyamin).</p> <p><i>Illamående:</i> (Dimenhydrinat, meklozin).</p> <p><i>Övriga:</i> (Lidokain), sulfasalazin.</p>
Ämnesomsättning, blod	<p><i>Diabetes:</i> Insulin, metformin, glukagon.</p> <p><i>Tyreoida:</i> Levotyroxin, tiouracil.</p> <p><i>Blod:</i> Järn, kobalamin, folsyra. Fragmin, heparin, warfarin, dipyridamol.</p> <p>Tranexamsyra.</p> <p><i>Dyslipidemi:</i> Fibrater. Resiner. (Pravastatin) rosuvastatin, ezetimib.</p>	<p><i>Diabetes:</i> Sulfonureider, (Glitazoner).</p> <p><i>Tyreoida:</i> (Tiamazol).</p> <p><i>Dyslipidemi:</i> (Simvastatin).</p> <p><i>Övriga:</i> Anabola steroider.</p>
Gyn, köns-hormoner, urologi	<p><i>Antikonception:</i> Kopparspiral, (levonorgestrel spiral).</p> <p><i>Postmenopausal substitution:</i> Könshormoner lokalt, eller via plåster. (Östriol).</p> <p><i>GnRH-agonister:</i> Buserelin.</p> <p><i>Urologi:</i> Alprostadil, (sildenafil). Tolverodin, alfuzosin, finasterid.</p> <p><i>Övriga:</i> (Klomid). Oxytocin. (Nystatin, metronidazol och klotrimazol vaginalt).</p>	<p><i>P-piller:</i> Gestagen, östrogen. Undvik P-piller. Moderna lågdos p-piller är sannolikt mindre riskabla, men måste användas med största försiktighet och endast i stabil fas av AIP.</p> <p><i>Kontakta porfyri-specialist.</i> Uppföljning av ALA- och PBG-utsöndringen i urin (avsnittet Läkemedel vid akuta porfyrier).</p> <p><i>Övriga:</i> Mifepriston, metylergometrin, (bromokriptin), tamoxifen. (Ekonazol, ketokonazol, flukonazol, mikonazol).</p>
Malignitet och immunsuppression	<p>Platinaföreningar, bleomycin, (klorambucil, doxorubicin, metotrexat, fluorouracil, melfalan, merkaptopurin, vinblastin, vinkristin, bikalutamid).</p> <p>Betametason, prednisolon, (takrolimus, ciklosporin, azatioprin).</p>	<p>(Busulfan, cyklofosamid, estramustin, taxaner), medroxiprogesteron, tamoxifen.</p>
Epilepsi	<p>(Diazepam), klonazepam, vigabatrin, gabapentin, (lamotrigin). Magnesiumsulfat (utförlig beskrivning i Läkartidningen 1996;93:2506–8).</p>	<p>Barbitursyrederivat, fenytoin, (etosuximid), karbamazepin, valproat.</p>
Psykatri	<p><i>Neuroleptika:</i> Haloperidol, flufenazin, perfenazin, levomepromazin, klozapin.</p> <p><i>Lugnande- och sömnmedel:</i> Propiomazin, prometazin, oxazepam, lorazepam, alprazolam, (midazolam), zopiklon, triazolam, (klometiazol), melatonin.</p> <p><i>Antidepressiva:</i> Fluoxetin, (citalopram, sertralin, klomipramin, mianserin, mirtazapin, venlafaxin), litium.</p> <p><i>Demens:</i> (Donepezil), rivastigmin, memantin.</p>	<p><i>Neuroleptika:</i> (Risperidon)</p> <p><i>Lugnande- och sömnmedel:</i> (Bensodiazepinderivat: Diazepam, flunitrazepam, nitrazepam), Hydroxizin.</p> <p><i>Antidepressiva:</i> (Amitriptylin, paroxetin).</p>
Ögon	<p>Betareceptorblockerare. Karbanhydrashämmare, sympato- och parasympatomimetika. Fusidinsyra.</p>	<p>Kloramfenikol.</p>

Hudporfyrier

Porphyria cutanea tarda

Porphyria cutanea tarda (se Figur 1) anges vara den vanligaste av samtliga porfyriformer i Sverige. PCT är viktig att särskilja från VP och HCP då behandlingarna är olika.

Symtom

Hudskörhet och blåsor, med ärr som följd, ses på partier som är exponerade för sol, framför allt händer och ansikte (9). Patienten märker att urinen ibland är röd. Av hudsymtomen kan PCT inte skiljas från de två akuta porfyrierna, VP och HCP, som också kan ge skör hud och blåsbildning. Eftersom tillståndet inte får förväxlas, bör diagnosen verifieras med undersökning av porfyrinmönstret i urin och feces. Skulle det vara frågan om en VP- eller HCP-patient är risken avsevärd att felmedicinering orsakar en porfyriattack.

Patogenes och diagnostik

Bakom solkänsligheten ligger en ansamling av porfyriener i huden. Dessa härrör från en överproduktion i levern och är en följd av sänkt aktivitet av UPGD. Hos en del patienter är den sänkta aktiviteten av UPGD sekundär till en mutation, s k *familjär form* av PCT. Diagnosen ställs då med hjälp av analys av UPGD i röda blodkroppar. Om aktiviteten av Ery-UPGD är normal och om det inte finns andra skäl till att porfyriener ansamlas, klassas tillståndet som sporadisk PCT.

Diagnosen ställs med hjälp av urinprover, där en karakteristisk utsöndring av porfyriener ses.

Utlösande faktorer och behandling

Förutom ärftlig disposition krävs i allmänhet en utlösande faktor, där järn spelar en kritisk roll. Förutom solskydd utgörs behandlingen av upprepade venaesection som tömmer järnföråden och/eller klorokin i lågdos, 125 mg 2 gånger/vecka (5). Klorokin driver ut porfyriöverskottet ur levern. PCT är ofta associerat med faktorer som järninlagring, långvarigt bruk av alkohol, östrogenterapi, hepatit C och hepatotoxiner. Ett starkt samband har rapporterats mellan PCT och anlag för hemokromatos. *Risken för* levercancer är ökad men kan minskas med adekvat behandling av PCT. Hepatotoxiska preparat bör undvikas. Varning för järn, östrogen och alkohol.

Erytropoetisk protoporfyri

Klinik

Se Figur 1 . Vid erytropoetisk protoporfyri (EPP) och en nyligen beskriven genetisk variant (XLPP) ger ansamling av fria protoporfyriener upphov till en stickande smärtsam sveda i sol-exponerade hudområden. Patienterna har en uttalad överkänslighet mot sol från barndomen. Även mycket kort exponering kan ge upphov till brännande smärtor i huden som varar i timmar. Ofta kan ingen lokal hudreaktion observeras. Slemhinnor är ljuskänsliga och operationsljus kan ge svåra skador.

Diagnos

Diagnosen av EPP ställs med blodprov (10 ml Na-heparinblod, Obs! helblod och ljusskyddas) för skanning av plasmafluorescens och analys av erythrocytoporfyriener. De hydrofoba molekyler som ansamlas vid EPP återfinns i blodet och inte i urinen.

Behandling

Hudsymtomen förebyggs bäst genom att undvika solexponering med hjälp av täckande kläder och speciella ljusfilter på t ex bilrutor. De porfyriener som bildas i överskott vid EPP utskiljs via gallan och resulterar i gallstenar hos många patienter (5).

Utfällning i de intrahepatiska gallvägarna kan resultera i en snabbt progredierande leverinsufficiens, en fruktad komplikation vid EPP. Liksom vid PCT motiverar leverskadan försiktighet med hepatotoxiska preparat samt med preparat som har kolestatiska biverkningar.

Uppföljning av patienter bör ske med årliga kontroller av erythrocytoporfyriener, Hb och leverstatus. Vid förändrade levervärden remitteras patienten snarast till hepatolog.

Faktaruta 5. Ytterligare information

Porfyricentrum Sverige

Nationellt kunskaps- och diagnostikcentrum för porfyrimetaboliska sjukdomar.

- **Kontaktuppgifter**
Tfn 08-517 714 45
E-post: porfyricentrum@karolinska.se
www.karolinska.se/porfyri
- **Konsultation**
Specialister kan nås för frågor rörande medicinering, anestesi, behandling, rådgivning, utredning och diagnostik.
- **Nationellt porfyriregister**
Anlagsbärare är registrerade släktvis.
- **Läkemedelsbiverkningar vid porfyri**
Rapporter från alla tillfällen då läkemedel misstänks ha utlöst porfyriattacker ska skickas till Porfyricentrum.

Riksföreningen mot Porfyrisjukdomar (RMP)

RMP, de porfyrisjukas förening kompletterar sjukvården när det gäller information och råd till patienterna och tillhandahåller personliga varningskort.

- **Kontaktuppgifter**
Tfn 08-711 56 09
E-post: porfyrisjukdomar@gmail.com
- **Läkemedel vid akut porfyri**
Denna folder kan erhållas från RMP, Porfyricentrum Sverige.
- **Läkemedelslistan** – Finns på Internet (www.drugs-porphyrria.org)

Gemensam europeisk information om porfyri

- www.porphyrria-europe.com

Ytterligare information

För ytterligare information se Faktaruta 5.

Referenser

1. Andersson C, Harper P. Porfyri. I: Dahlström U, Kechagias S, Stenke L (red). Internmedicin, bok med eLab. 5:e uppl. Stockholm: Liber; 2011. s 634–45. ISBN 9789147908639.
2. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. Scand J Clin Lab Invest. 2009;69:612–8.
3. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med. 2003;254:176–83.
4. Harper P, Foderus Y. Porfyriener. I: Nilsson-Ehle P, Berggren Söderlund M, Theodorsson E, red. Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. 9:e uppl. Lund: Studentlitteratur; 2012. s 616–24.
5. Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute

- porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:444–55.
6. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med.* 2010;269:1365–2796.
 7. Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DEH. High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with Acute Hepatic Porphyria. 2013 *J Inher Metab Dis.* DOI 10.1007/s10545-012-9576-9.
 8. Nationellt vårdprogram Levercellscancer 2012 www.cancercentrum.se
 9. www.dermis.net
 10. Den svenska databasen för läkemedel vid akuta porfyrier www.drugs-porphyria.org

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2015-08-27 20:38