

Legemidler i praksis

Legemidler og porfyri

Mange av legemidlene som forskrives i allmennpraksis kan utløse et anfall hos personer med disposisjon for akutt porfyri. Felleskatalog-teksten gir som regel ingen opplysninger om at et legemiddel må brukes med forsiktighet eller at det er direkte kontraindisert ved akutt porfyri. Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS) har utarbeidet en legemiddel-database for denne sykdomsgruppen. Databasen er en ressurs som gjør det mulig for leger med behandlingsansvar for pasienter med akutt porfyri sykdom å velge trygge legemidler.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Atle Brun

atle.brun@helse-bergen.no
Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for indremedisin
Seksjon for medisinsk biokjemi
Universitetet i Bergen

Porfyrier er en fellesbetegnelse for sykdommer som skyldes forstyrrelser i danningen av hem. Disse relativt sjeldne sykdommene er vanligvis arvelige. I Norge regner vi med at bortimot 1 000 personer har en form for porfyri sykdom. Årsaken er nedsatt aktivitet i ett av enzymene i hemsyntesen. Dette skyldes vanligvis en mutasjon i genet for det aktuelle enzymet. Det finnes ulike typer porfyri sykdommer, og symptomatologien er høyst varierende (1–3).

Når det gjelder bruk av medikamenter, er det de akutte porfyriene som er problematiske, mens de andre porfyri typene stort sett ikke er forbundet med restriksjoner. De akutte porfyriene utgjøres av: akutt intermitterende porfyri, porfyria variegata og hereditær koproporfyri. Akutt intermitterende porfyri er klart den hyppigste i Norge.

De akutte porfyriene kan gi anfall med akutte nevroviscerale symptomer: intense

magesmerter, oppkast, takykardi, hypertensjon, rygg- og muskelsmerter, mentale forstyrrelser, pareser og i verste fall respirasjonsparalyse. Hos den enkelte pasient kan ett eller flere av disse symptomene opptre under anfall som til forveksling kan likne andre sykdommer. Siden porfyri er en sjelden sykdom med til dels uspesifikk symptomatologi, vil risikoen for feilbedømming være stor. Ved de fleste fatale tilfellene av akutte porfyri anfall har diagnosen ikke vært erkjent. Pasienter er opp gjennom tidene blitt behandlet med medikamenter eller anestesimidler som helt klart har forverret deres tilstand dramatisk.

Hvorfor kan legemidler utløse anfall?

Ved akutt porfyri vil både arv og ytre faktorer ha betydning for utvikling av manifest sykdom. Arvegangen er autosomt dominant, men den kliniske penetrasjonen er ca. 10–40%. Anfall med akutte symptomer kan utløses av en rekke faktorer, slik som infeksjoner, stress, faste, alkohol, hormonelle forhold og medikamenter. Ofte er det kombinasjonen av to eller flere faktorer som til sammen virker utløsende.

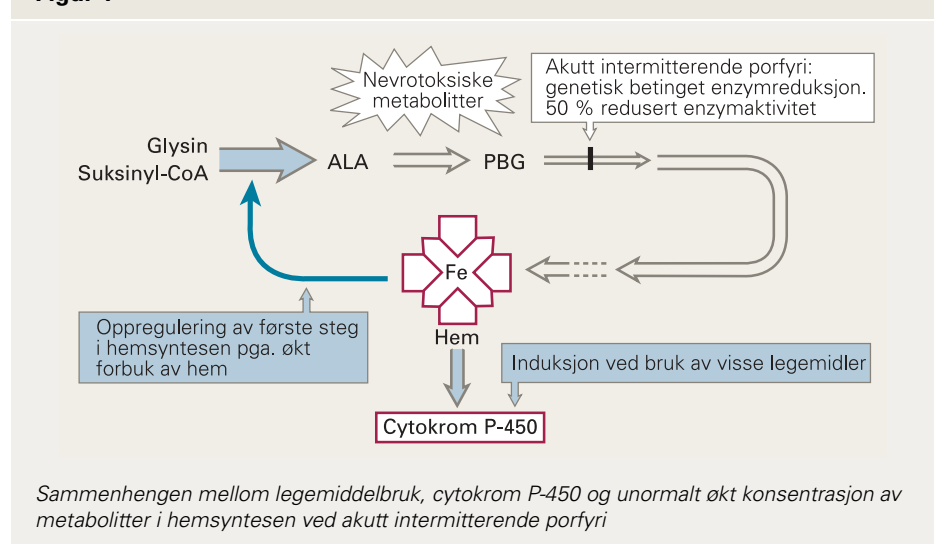
Det biokjemiske nøkkelfunnet ved akutte porfyri anfall er økt konsentrasjon i urinen av metabolittene δ -aminolevulininsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG), og symptomene ved anfall oppstår mest sannsynlig på grunn av at noen av disse porfyri metabolittene er nevrotoksiske (4).

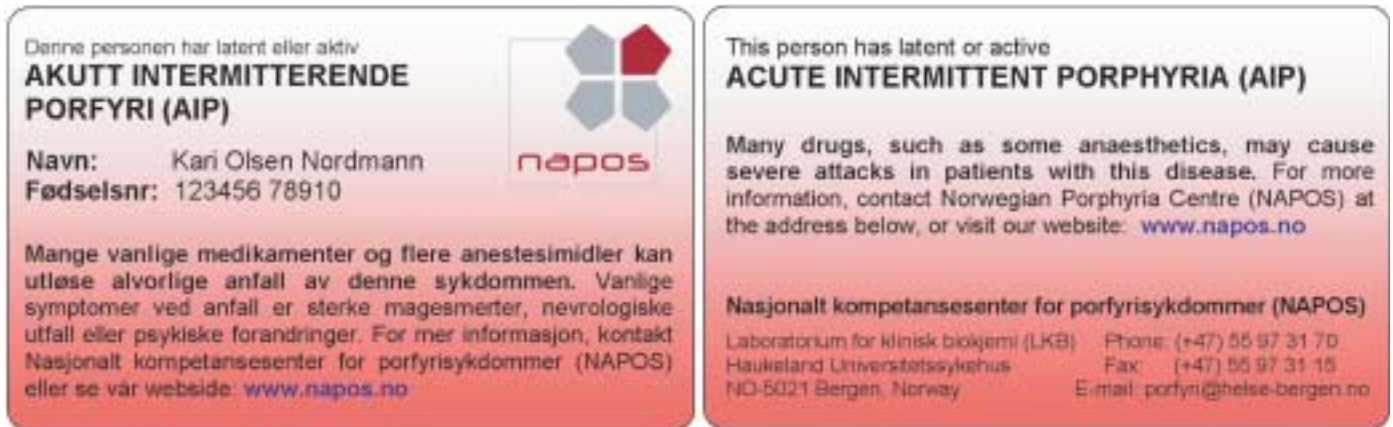
Hovedbudskap

- 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 porfyrier
- En medikamentdatabase på Internett, etablert av Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS), er en ressurs for valg av trygge legemidler til denne pasientgruppen

Ved akutt intermitterende porfyri skjer overproduksjonen av metabolittene i leveren på grunn av nedsatt aktivitet i enzym nummer 3 i hemsyntesen (fig 1). En betydelig andel av det hem som produseres i leveren, går til cytokrom P-450-systemet, som står sentralt i metabolismen av en lang rekke legemidler. Inntak av visse medikamenter vil, blant annet ved induksjon av cytokrom P-450-enzymet eller irreversibel hemning, føre til økt forbruk av hem og behov for økt hemproduksjon i leveren (5, 6). Hemproduksjonen er normalt regulert ved at den frie hempool i cellene har en negativ feedback på det første og hastighetsbegrensende enzymet i syntesen (3). På denne måten kan inntak av visse legemidler føre til økt mengde og aktivitet av dette enzymet (fig 1). I tillegg kan enkelte legemidler indu-

Figur 1





Figur 2 Identitetskortet for sykdommen akutt intermitterende porfyri opplyser om intoleranse overfor mange vanlige legemidler og angir informasjonsressurs på Internett

sere økt produksjon av dette første enzymet via hittil udefinerte mekanismer som er uavhengig av hemforbruket til cytokrom P-450-systemet (5, 6).

Fellestrekket for alle legemidler som kan utløse et anfall, uavhengig av mekanismer, er at de resulterer i økt aktivitet av det første og hastighetsbestemmende enzymet i hemsyntesen. Ettersom personer med akutt intermitterende porfyri har 50 % nedsatt aktivitet i enzym nummer 3 (porfobilinogen deaminase), vil dette representere en flaskehals i hemsyntesen og føre til at de nevrotoksiske metabolittene δ -aminolevulinsyre (ALA) og porfobilinogen (PBG) øker så mye i konsentrasjon at et anfall kan utløses (fig 1).

Det er viktig å være klar over at de legemidlene som innebærer en høy risiko for porfyrianfall, i stor grad er vanlige midler som til daglig utskrives i allmennpraksis. Eksempler på slike er: erytromycin, pivmecillinam og sulfametoksazol blant de antibakterielle midlene, hydroklortiazid, nefedipin, verapamil, enalapril og simvastatin blant hjerte- og kretsløpsmidlene, piroksikam og diklofenak blant de antiinflammatoriske midlene, samt alle antikonsepsjonsmidler som bygger på tilførsel av kvinnelige kjønnshormoner.

Felleskatalogen gir som regel ingen opplysninger om at slike legemidler er kontraindisert hos personer med disposisjon for akutt porfyri sykdom, og uten tilgang på slik informasjon står legen i fare for å starte behandling med et middel som kan utløse et alvorlig porfyrianfall. Pasienter som kommer fra familier med flere tilfeller av akutt porfyri sykdom, vil som regel selv ha kunnskap om at spesielle hensyn bør tas når det gjelder medikamenter og formidle dette i sin kontakt med helsevesenet.

Forebygging av anfall

Forebyggende tiltak er den viktigste behandlingsstrategien. Ved tilstrekkelig gode kunnskaper både hos helsepersonell, pasienter og familie om hvilke faktorer (medikamenter, infeksjoner, stress osv.) som kan utløse anfall,

har det vist seg at både anfallshyppighet og alvorlighetsgraden av anfall er blitt betydelig redusert. For å imøtekomme kunnskaps- og informasjonsbehovet har Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS) nylig utarbeidet en informasjonsbrosjyre som nå distribueres til alle med akutt porfyri sykdom. Et porfyri-identitetskort utstedes også av NAPOS (fig 2). På dette kortet opplyses det at svært mange vanlige medikamenter og anestesimidler kan utløse et akutt anfall. Kortet har også en engelsk tekst med henblikk på reiser til utlandet. På ID-kortet er nettadressen til kompetansesenteret (www.napos.no) oppgitt, og denne nettsressursen inneholder, i tillegg til generell informasjon om porfyri sykdommer, en link til en egen database for valg av legemidler (7).

Hvordan velge trygge medikamenter?

Dersom det er et klart behov for å bruke et legemiddel hos en person som er disponert for akutt porfyri, må man alltid først avklare om midlet er trygt å bruke eller kan utløse et anfall. Slik informasjon finnes i spesielle legemiddellister (8). For å øke tilgjengeligheten av denne spesielle legemiddelinformasjonen har NAPOS, gjennom et nordisk samarbeid, etablert en legemiddeldatabase for akutt porfyri på Internett (www.drugs-porphyria.org). Databasen har et brukervennlig grensesnitt der søk kan gjøres både på handelsnavn og generisk navn. I motsetning til andre legemiddellister for porfyri på Internett (9, 10) fungerer databasen som en søkemotor. Dette gir den fordelen at dersom det legemidlet som man i utgangspunktet hadde tenkt å bruke, viser seg å være klassifisert som kontraindisert eller utrygt, kan søkemotoren enkelt vise de mest nærliggende behandlingssalternativer.

I visse situasjoner kan man bli tvunget til å bruke legemidler som er klassifisert som utrygge eller kontraindiserte. Dette kan skje hvis pasienter med disposisjon for akutt porfyri får andre sykdommer av alvorlig karakter som krever medikamentell behandling med et legemiddel som er klassifisert som

utrygt eller kontraindisert mht. anfall, samtidig som alternative midler ikke finnes. Det har vist seg å være store interindividuelle forskjeller hos personer med akutt porfyri når det gjelder toleransen for ett og samme legemiddel. Mange pasienter har vært behandlet med potensielle anfallsutløsere uten å ha fått anfall (5, 6, 11). Det anbefales derfor at risikoen knyttet til medikamentbruk i hvert enkelt tilfelle må veies opp mot nytteverdien. I vanskelige tilfeller bør denne vurderingen skje i samråd med lege med spesialkompetanse om porfyri, for eksempel ved kontakt med NAPOS. Hvis et usikkert medikament må brukes, anbefales det å monitorere utskillingen av δ -aminolevulinsyre og porfobilinogen i urinen.

Litteratur

- Sandberg S. De forunderlige porfyrier – en utfordring for diagnostikk og behandling. I: Almind G, Hjortdahl P, red. Medicinsk aarbog. København: Munksgaard, 2000: 121–32.
- Tollåli G, Nielsen EW, Brekke O-L. Akutt intermitterende porfyri. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1102–5.
- Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. I: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7. utg. New York: McGraw-Hill, 1995: 2103–59.
- Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RLP. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. Semin Liver Dis 1998; 18: 43–52.
- Gorschein A. Drug treatment in acute porphyria. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 427–34.
- James MFM, Hift RJ. Porphyrias. Br J Anaesth 2000; 85: 143–53.
- Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS): The drug database for acute porphyria. www.drugs-porphyria.org (6.3.2003).
- Riksföreningen mot porfyri sjukdomar: Läkemedel farliga vid akut porfyri. Huddinge: Porfyricentrum Sverige, 2000.
- Liver Clinic and Porphyria Clinic, University of Cape Town: Drug safety in porphyria. <http://web.uct.ac.za/depts/liver/page%20porphyria%20drug%20intro.htm> (6.3.2003).
- Moore MR. Porphyria – a patient's guide. Acute porphyria – drug list – diagnosis management & therapy. www.uq.edu.au/porphyria (6.3.2003).
- Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors and associated diseases. Medicine 1992; 71: 1–13.