

# Leitlinie zur Durchführung von Anästhesien bei Patienten mit Porphyrie\*

## 1. Einführung

Porphyrien stellen eine heterogene Gruppe von Stoffwechselerkrankungen dar, die charakterisiert sind durch eine exzessive Produktion von Porphyrinen oder Porphyrinpräkursoren (Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen). Bedingt ist diese exzessive Akkumulation durch partielle Enzymdefekte im Stoffwechselweg der Häm-Biosynthese. Abhängig vom jeweiligen Defekt findet sich eine charakteristische Form der Porphyrie (Abb. 1). Relevanz für den Anästhesisten besitzen nur die akuten hepatischen Formen, nämlich die akute intermittierende Porphyrie, die hereditäre Koproporphyrinurie und die Porphyria variegata. Eine vierte, extrem seltene Form der akuten hepatischen Porphyrie, die Plumboporphyrie (im deutschen Sprachraum auch Doss-Porphyrie genannt), könnte ebenfalls anästhesierelevant sein. Die chronischen Porphyrien, wie z.B. die Porphyria cutanea tarda, welche für den Dermatologen von Interesse sind, spielen für den Anästhesisten eine untergeordnete Rolle.

Die drei ersteren akuten hepatischen Formen werden autosomal dominant vererbt. Mit Hilfe der Gendiagnostik läßt sich heute der zugrunde liegende Gendefekt der jeweiligen Porphyrie identifizieren, z.B. liegt der Defekt bei der akuten intermittierenden Porphyrie auf dem langen Arm von Chromosom 11. Porphyrien haben generell eine geringe Inzidenz, wobei regional jedoch ein gehäuftes Auftreten vorkommen kann. Die akute intermittierende Porphyrie beispielsweise tritt in Europa mit einer Häufigkeit von 1 : 20.000 auf, in Lappland jedoch liegt die Inzidenz bei 1 : 1.000. Die Porphyria variegata kommt unter der weißen Bevölkerung Südafrikas mit einer regionalen Häufigkeit von bis zu 1 : 300 vor.

Die primäre Kontrolle der Häm-Biosynthese wird durch das erste Enzym, die Delta-Aminolävulinsäure-Synthase, ausgeübt. Dieses regulierende Enzym unterliegt einer direkten Feedback-Regulation durch Häm, dem Endprodukt dieses Stoffwechselweges. Je mehr freies Häm vorliegt, um so stärker wird die Aktivität der Delta-Aminolävulinsäure-Synthase inhibiert. Umgekehrt wird eine Reduktion des freien Häm-Pools eine Aktivitätssteigerung und Induktion dieses Enzyms bewirken. Normalerweise werden 65 - 68% des in der Leber entstehenden Häms zur Synthese von Cytochrom P450 genutzt. Dies bedeutet, daß Altera-

tionen im Cytochrom-P450-System Effekte auf die Häm-Biosynthese ausüben können. Durch eine Induktion von Cytochrom P450 beispielsweise kann der freie Häm-Pool akut reduziert werden und der Häm-Biosynthese-Weg eine akute Steigerung erfahren.

## 2. Akuter Schub und akute hepatische Porphyrien

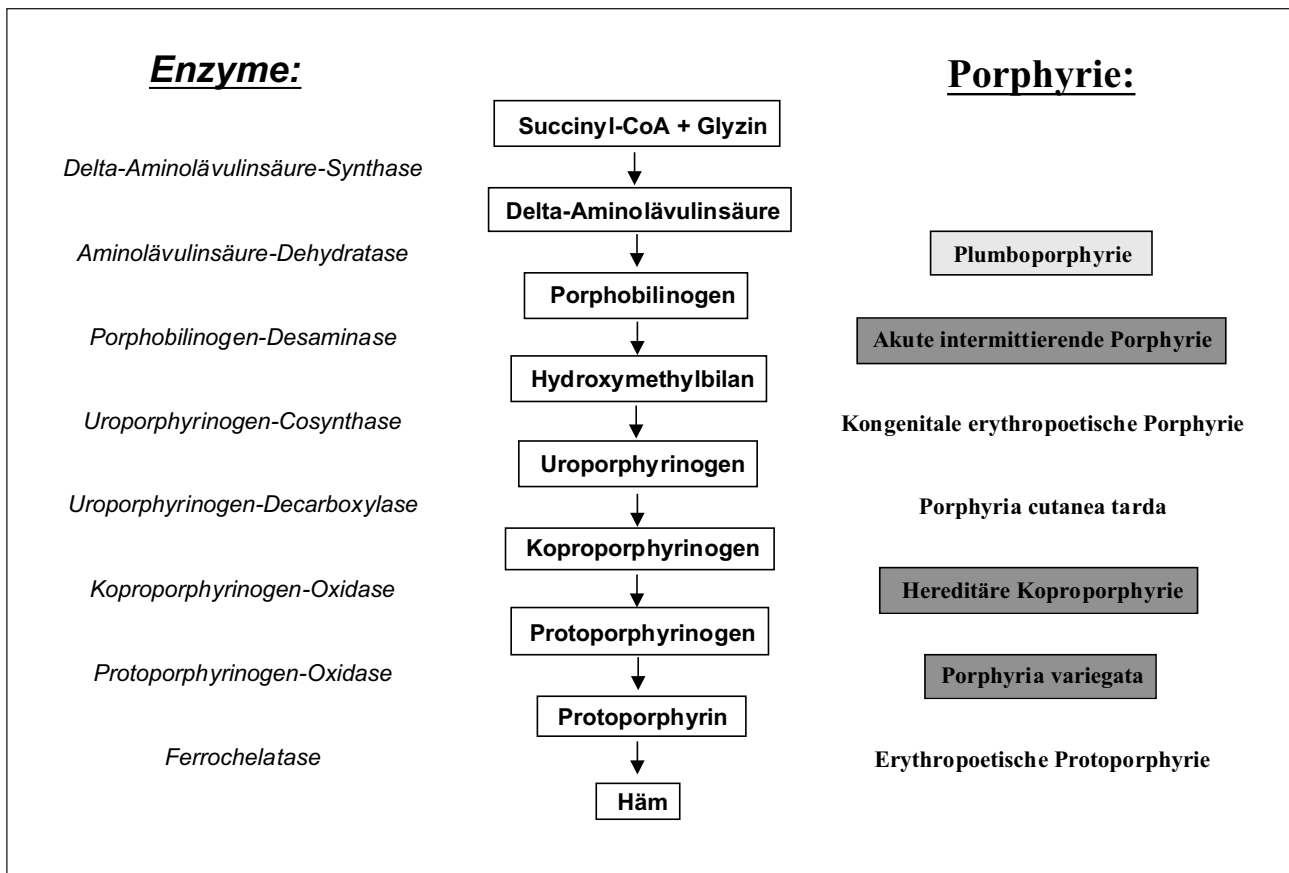
Den akuten hepatischen Formen der Porphyrie ist gemeinsam, daß die latente Phase, in der sich der Patient ohne klinische Symptomatik befindet, in einen akuten Schub übergehen kann. Bedingt ist ein solcher akuter Schub durch die akute Steigerung der Aktivität der Delta-Aminolävulinsäure-Synthase (z.B. aufgrund einer akuten Cytochrom-P450-Induktion nach Barbituratgabe), wobei insbesondere Delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen akkumulieren (Tab. 1). Der akute Schub stellt für den Porphyriepatienten die primäre Determinante seiner Morbidität und Letalität dar. Eine Enzephalopathie und eine Neuropathie liegen der akuten Attacke zugrunde, wobei letztere auf einer segmentalen Demyelinierung oder einer axonalen Degeneration beruht und die peripher motorischen, sensorischen oder autonomen Anteile des Nervensystems betrifft. Eine hieraus resultierende Imbalanz des autonomen Nervensystems verursacht die im akuten Schub charakteristische gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptomatik.

Kolikartige Bauchschmerzen sind in bis zu 90% der Patienten das vorherrschende Symptom akuter Schübe. Unnötige Laparotomien bei diesen Patienten sind keine Seltenheit. Motorische Ausfälle können bis zu einer aufsteigenden Paralyse vom Typ Guillain-Barré führen, so daß die Patienten beatmungspflichtig werden. Parästhesien sind Zeichen der sensorischen Neuropathie. Manifestationen der Enzephalopathie sind Unruhe- und Verwirrheitszustände, Psychosen und Krampfanfälle. Eine Tachykardie und eine Hypertension, die in 75% aller akuten Attacken vorliegen, werden im Sinne der autonomen Neuropathie interpretiert.

## 3. Triggerfaktoren des akuten Schubes

Die Auslösung akuter porphyrischer Attacken kann durch verschiedene Faktoren getriggert werden. Hormonelle Faktoren können akute Schübe auslösen, so daß die Inzidenz bei Frauen deutlich höher liegt als

\* Beschluß des Engeren Präsidiums der DGAI vom 02.03. 2002.



**Abbildung 1:** Häm-Biosynthese. Die beteiligten Enzyme sind in der linken Spalte aufgeführt. Die Porphyrie, die mit einem Defekt des entsprechenden Enzyms korreliert, findet sich in der rechten Spalte. Die akuten hepatischen Porphyrien sind grau unterlegt (modifiziert nach 11).

bei Männern. Auch Hunger, Infektionen, Alkohol und Streß zählen zu den Triggerfaktoren des akuten Schubes. Rauchen und Alkoholgenuß werden ebenfalls angeschuldigt.

Zahlreiche Medikamente können akute Attacken verursachen. In vielen Übersichtsartikeln zur Porphyrie finden sich Medikamentenlisten mit der Einordnung diverser Substanzen in sichere, mäßig sichere und gefährliche Gruppen (Tab. 2). Zu den gefährlichen Substanzen mit bekannter Schubausslösung gehören Barbiturate, Phenytoin, Diclofenac und andere, wobei allerdings eine große interindividuelle Variabilität besteht. Die Vermeidung porphyrinogen wirkender Medikamente gehört somit zu den Grundsätzen der Therapie bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie.

## 4. Anästhesie bei akuter hepatischer Porphyrie

### 4.1 Präoperatives Procedere

Da akute porphyrische Attacken durch exogene Faktoren wie Streß und Hunger ausgelöst werden können, ist eine adäquate präoperative Vorbereitung des gefährdeten Patienten nötig. Zur Vermeidung einer Hypoglykämie erscheint das Anlegen einer glukose-

haltigen Infusion am Vorabend des Operationstages sinnvoll. Nach Beurteilung der psychischen Situation des Patienten sollte eventuell auf eine pharmakologische Prämedikation verzichtet werden oder eine sichere Substanz wie z.B. Promethazin zur Anwendung kommen. Da keine kausale Therapie akuter porphyrischer Attacken zur Verfügung steht, ist die Vermeidung porphyrinogen wirkender Medikamente äußerst wichtig, d.h. die gesamte perioperative Medikation muß überwacht werden.

### 4.2 Bevorzugung von Lokal- bzw. Regionalanästhesie

Das Auftreten von zentralen und peripheren neuropathologischen Läsionen führte ursprünglich zu der Ansicht, daß Lokal- bzw. Regionalanästhesien bei Porphyriepatienten zu vermeiden seien, insbesondere da bei perioperativer Verschlimmerung der Neuropathie mit juristischen Bedenken zu rechnen sei. Inzwischen ist bekannt, daß Regionalanästhesien bei diesem Patientengut zumindest in der latenten Phase der Porphyrie problemlos durchgeführt werden können. Sollte sich also für einen operativen Eingriff die Möglichkeit einer Regionalanästhesie bieten, so ist diese trotz der inhärenten neurologischen Problematik der Allgemeinanästhesie vorzuziehen. Als Lokalanästhetika kommen Bupivacain, Prilocain und Procain in Frage. Zu Ropivacain liegen bisher keine

**Tabelle 1:** Laborbefunde bei den drei wichtigsten akuten hepatischen Porphyrrien.

	<b>Akute intermittierende Porphyrrie</b>	<b>Hereditäre Koproporphyrrie</b>	<b>Porphyria variegata</b>
Porphyrinpräkursoren (δ-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen) im <b>Urin</b>	erhöht	erhöht	erhöht
Porphyrine im <b>Urin</b>	mäßig erhöht	erhöht, insbes. Koproporphyrin	erhöht, insbes. Koproporphyrin
Porphyrine im <b>Stuhl</b>	normal	erhöht, insbes. Koproporphyrin	erhöht, insbes. Protoporphyrin
Porphobilinogen-Desaminase in den <b>Erythrozyten</b>	Aktivität erniedrigt	normal	normal

**Tabelle 2:** Versuch der Eingruppierung von Medikamenten anhand ihres porphyrinogenen Potenzials. Für einzelne Medikamente liegen häufig nur unvollständige Daten vor. Es besteht weiterhin eine große interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Porphyrinogenität.

<b>"Sichere" Medikamente</b>	<b>"Wahrscheinlich sicher"</b>	<b>"Unsicher"</b>
Propofol	Ketamin	Barbiturate Etomidat
Morphin Fentanyl Remifentanyl Buprenorphin Naloxon Acetylsalicylsäure Paracetamol	Alfentanil Sufentanil Pethidin	Pentazocin Diclofenac
Lachgas Halothan Xenon Succinylcholin Neostigmin	Isofluran Sevofluran Desfluran Atracurium Cisatracurium Vecuronium Rocuronium	Enfluran  Pancuronium
Promethazin	Midazolam	Flunitrazepam Clonazepam
Procain	Bupivacain Prilocain Ropivacain???	Lidocain
Penicilline Cephalosporine		Sulfonamide Erythromycin Griseofulvin
Betablocker Nitroglycerin Adrenalin Dopamin Glukokortikoide Oxytocin Thyroxin	Clonidin	Verapamil Nifedipin Phenytoin Theophyllin Östrogene Danazol
Heparin	Cimetidin	Sulfonylharnstoffe Äthanol

Daten vor; Lidocain ist aufgrund seines Triggerpotenzials zu vermeiden. Da die Blutspiegel des Lokalanästhetikums nach Spinalanästhesie wesentlich niedriger sind als nach Periduralanästhesie, wäre ersterer bei entsprechender Indikation die Präferenz zu erteilen.

#### 4.3 Allgemeinanästhesie

Für die Durchführung einer Allgemeinanästhesie bei diesem Patientengut steht der Einsatz von Substanzen ohne porphyrinogenes Potenzial im Vordergrund. Das ideale Anästhetikum, wenn man von nicht-metabolischen Einflußfaktoren wie Streß absieht, wäre Xenon. Als Edelgas unterliegt diese Substanz im Körper keiner Biotransformation und greift damit nicht in die metabolischen Prozesse der Leber ein. Bisher steht es allerdings nur für den experimentellen Gebrauch zur Verfügung. Theoretisch könnte man davon ausgehen, daß Substanzen mit primär extrahepatischem Metabolismus wie Remifentanil oder Atracurium ideale Substanzen für den Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie sind. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, daß einzelne Metabolite dieser Substanzen wie z.B. Laudanosin in der Leber metabolisiert werden.

##### 4.3.1 Barbiturate und Propofol

Barbiturate führen zu einer Induktion von Cytochrom P450. Sekundär kommt es hierdurch zu einer raschen Steigerung der Aktivität der Delta-Aminolävulin säure-Synthase. In den 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden nach Thiopentalgabe eine ganze Reihe von akuten Schüben beobachtet, die jeweils zu Paralyen mit hoher Letalität führten. Man weiß inzwischen, daß die Gabe von Thiopental nicht bei jedem Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie einen akuten Schub auslöst, sondern daß - im latenten Stadium verabreicht - die Triggerung einer akuten Attacke in der Mehrzahl der Patienten ausbleiben dürfte. Trotzdem muß die Gabe von Thiopental bei diesen Patienten als absolut kontraindiziert angesehen werden.

Zahlreiche Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie erhielten in den letzten beiden Jahrzehnten Propofol. Bei fast allen Patienten war diese Gabe problemlos, wobei in wenigen Einzelfällen über ungünstige Effekte nach Propofolgabe berichtet wurde. Da die Zuordnung zu Propofol in diesen Fällen höchst spekulativ war, schlagen wir als intravenöses Anästhesieeinleitungsmittel Propofol vor. Die intravenöse Dauer gabe von Propofol zur totalen intravenösen Anästhesie würden wir zur Zeit jedoch nicht favorisieren.

##### 4.3.2 Opiate / Opioide

Morphin und Fentanyl gelten bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie als sicher. Auch Buprenorphin kann als zentral wirkendes Analgetikum eingesetzt werden. Zu Remifentanil liegen bisher keine Daten vor; da die Metabolite von Remifentanil primär renal eliminiert werden, ist davon auszugehen, daß diese Substanz problemlos angewandt werden kann.

##### 4.3.3 Inhalationsanästhetika

Lachgas ist bisher bei Porphyriepatienten als anästhetisches Supplement in allen Fällen problemlos eingesetzt worden. Von den drei "klassischen" potenten Inhalationsanästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran gilt Enfluran aufgrund experimenteller Befunde als kontraindiziert. Von den neuen Substanzen besitzt Desfluran aufgrund der deutlich geringeren Metabolisierungsrate gegenüber Sevofluran Vorteile.

Die ROTE LISTE (Version 2001) enthält im Anhang einen Versuch, häufig eingesetzte Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Sicherheit bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie zu klassifizieren. Hier wird vor dem Einsatz von Halothan und anderen halogenierten Inhalationsanästhetika gewarnt, obwohl Halothan viele Jahre lang in Südafrika bei Patienten mit Porphyria variegata problemlos benutzt wurde.

##### 4.3.4 Muskelrelaxanzien

Substanzen mit Benzylisochinolin-Struktur dürften aus theoretischen Erwägungen den steroidkonfigurierten Substanzen vorzuziehen sein.

##### 4.3.5 Adjuvante Substanzen

Benzodiazepine müssen generell als eher problematisch bei akuter hepatischer Porphyrie gelten, wobei die Verabreichung von Midazolam sicherer sein dürfte als die von Flunitrazepam oder Clonazepam. Medikamente mit bekannter porphyrinogener Wirkung sind z.B. Phenytoin, Nifedipin, Theophyllin, Sulfonamide, Erythromycin oder Diclofenac (Tab. 2).

## 5. Therapiemöglichkeiten bei auftretendem akutem Schub

### 5.1 Symptomatische und supportive Therapie

#### *Schmerztherapie:*

Für viele Patienten stehen abdominelle Schmerzen im Vordergrund. Manche Patienten sind in der Lage, ihre Schmerzsymptomatik mit Paracetamol oder Acetylsalicylsäure zu therapieren, bei ausgeprägten Schmerzzuständen wird die Gabe von Morphin sinnvoll. Auch Buprenorphin kann als Analgetikum eingesetzt werden.

#### *Kardiovaskuläre Therapie:*

Der akute Schub wird in der Regel von Hypertension und Tachykardie begleitet. Mittel der Wahl sind hierbei insbesondere Beta-Rezeptoren-Blocker, wobei die meiste Erfahrung mit Propranolol vorliegt.

#### *Antikonvulsive Therapie:*

Die antikonvulsive Therapie des Porphyriepatienten stellt ein bisher ungelöstes Problem dar, da die üblichen Antikonvulsiva potenziell porphyrinogen wirken. Insbesondere kann die Gabe von Barbituraten bei einem nicht erkannten Porphyrieschub die Symptomatik lebensgefährlich verschlimmern. Als neuere Substanzen, die bei Porphyriepatienten sicher sein sollen, bieten sich Gabapentin und Vigabatrin an.

## 5.2 Spezifische Therapiemaßnahmen

### *Hochdosierte Kohlenhydratgabe:*

Es wird empfohlen, die Therapie eines akuten porphyrischen Schubes mit der Applikation von Glukose zu beginnen (400 g/d), da bekannt ist, daß eine hohe Glukosezufuhr die Induktion der Delta-Aminolävulinäure-Synthase verhindert bzw. vermindert.

### *Therapie mit Häm-Derivaten:*

Der Mechanismus hierbei beruht auf der Feedback-Regulation der Häm-Biosynthese, wobei das Endprodukt Häm das erste Enzym der Synthese supprimiert. Dies funktioniert auch mit exogen appliziertem Häm, das aktiv von der Leber aufgenommen wird und so die exzessive Porphyrin-Synthese verringert. Normosang<sup>®</sup>-Ampullen enthalten Häminarginat, wobei im akuten Schub 3 mg/kg als intravenöse Infusion einmal täglich über vier Tage verabreicht wird. Zu den Nebenwirkungen zählen Thrombophlebitis, ein Abfall des Gerinnungsfaktors X, die Zunahme von Fibrinogenspaltprodukten, Kopfschmerz und Übelkeit sowie bei Überdosierung Nieren- und Leberfunktionsstörungen.

### **Literatur**

1. *Ashley EM:* Anaesthesia for porphyria. Br J Hosp Med 56 (1996) 37-42
2. *Böhrer H, Schmidt H, Martin E:* Anästhesie und akute hepatische Porphyrien. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 27 (1992) 131-141

3. *Dover SB, Plenderleith L, Moore MR, McColl KE:* Safety of general anaesthesia and surgery in acute hepatic porphyria. Gut 35 (1994) 1112-1115
4. *Elder GH, Hift RJ, Meissner PN:* The acute porphyrias. Lancet 349 (1997) 1613-1617
5. *Gorchein A:* Drug treatment in acute porphyria. Br J Clin Pharmacol 44 (1997) 427-434
6. *Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ:* Anaesthesia for the porphyric patient. Anaesthesia. 48 (1993) 417-421
7. *James MF, Hift RJ:* Porphyrias. Br J Anaesth 85 (2000) 143-153
8. *Kunitz O, Frank J:* Anästhesiologisches Management bei Patienten mit akuten Porphyrien. Anaesthesist 50 (2001) 957-969
9. *Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ:* Propofol as an i.v. anaesthetic induction agent in variegated porphyria. Br J Anaesth 66 (1991) 60-65
10. *Petrides PE:* Die akute intermittierende Porphyrie. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-3407-3412
11. *Thadani H, Deacon A, Peters T:* Diagnosis and management of porphyria. Br Med J 320 (2000) 1647-1651.

Erarbeitet von:

- Prof. Dr. *H. Böhrer*, Bad Mergentheim  
Prof. Dr. *D. Olthoff*, Leipzig  
Prof. Dr. *N. Roewer*, Würzburg  
Prof. Dr. Dr. h.c. *J. Schulte am Esch*, Hamburg