

Empfehlung zur Durchführung von Anästhesien bei Patienten mit Porphyrie*¹⁾

Die aktualisierte Empfehlung zur Durchführung von Anästhesien bei Patienten mit Porphyrie ersetzt die entsprechende Leitlinie aus dem Jahr 2002²⁾

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, umso 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 Alterationen 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 Demye-

* Beschluss des Engeren Präsidiums der DGAI vom 11.04.2008.

Erarbeitet unter maßgeblicher Mitwirkung von Prof. Dr. Thea Koch, Dresden, und Prof. Dr. Hartmut Bürkle, Freiburg.

¹⁾ Anästh. Intensivmed. 49 (2008) 612 - 615.

²⁾ Anästh. Intensivmed. 43 (2002) 485 - 489.

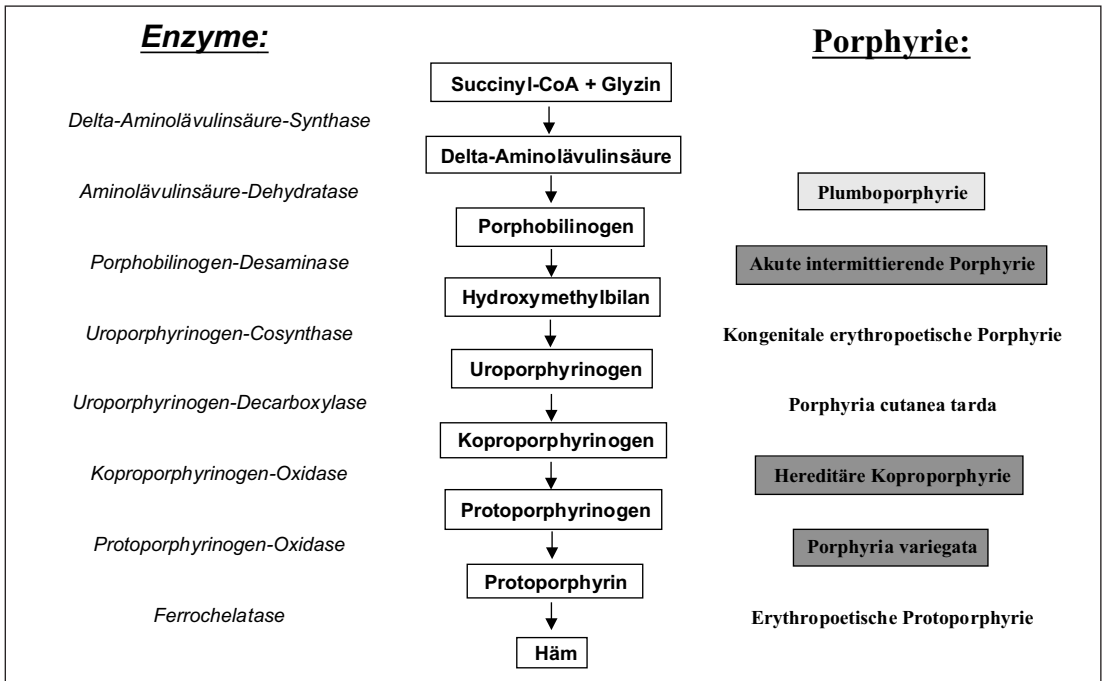


Abbildung 1: Häm-Biosynthese. Die beteiligten Enzyme sind in der linken Spalte aufgeführt. Der Porphyrie, die mit einem Defekt des entsprechenden Enzyms korreliert, findet sich in der rechten Spalte. Die akuten hepatischen Porphyrien sind grau unterlegt (modifiziert nach [11]).

linierung 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 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.

Tabelle 1: Laborbefunde bei den drei wichtigsten akuten hepatischen Porphyrinen.

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

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 glukosehaltigen 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 dahingehend überprüft 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 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 und praktisch kann man davon ausgehen, dass Substanzen mit primär extrahepatischem Metabolismus wie Remifentanyl oder Cis-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-Aminolävulinsäure-Synthase. In den fünfziger und sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden nach Thiopentalgabe eine ganze Reihe von akuten Schüben beobachtet, die jeweils zu Paralysen 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, wird als intravenöses Anästhesieeinleitungsmittel Propofol vorgeschlagen. Die intravenöse Dauergabe von Propofol zur totalen intravenösen Anästhesie sollte jedoch vermieden werden.

4.3.2 Opiate/Opioide

Morphin, Fentanyl und Remifentanyl gelten bei Patienten mit akuter hepatischer Porphyrie als sicher. Auch Buprenorphin kann als zentral wirkendes Analgetikum eingesetzt werden.

4.3.3 Inhalationsanästhetika

Lachgas ist bisher bei Porphyriepatienten als anästhetisches Supplement in allen Fällen problemlos eingesetzt worden. Von den Inhalationsanästhetika gilt Enfluran aufgrund experimenteller Befunde als kontraindiziert.

4.3.4 Muskelrelaxanzien

Substanzen mit Benzylisochinolin-Struktur könnten aus theoretischen Erwägungen den Stereokonfigurierten Substanzen vorzuziehen sein, es fehlt hierzu jedoch eine eindeutige Beweislage.

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 Nicht-Opioid-Analgetika oder Acetylsalicylsäure zu therapieren, bei ausgeprägten Schmerzzuständen wird die Gabe von Morphin oder retardierten Opioiden sinnvoll.
- 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. 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 porphyrinogenen Schubes mit der Applikation von Glukose zu beginnen (400 g/d), da bekannt ist, dass eine hohe Glukosezufuhr die Induktion der Delta-Aminolävulinsäure-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

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.

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

appliziertem Häm, das aktiv von der Leber aufgenommen wird und so die exzessive Porphyrin-Synthese verringert. Normosang®-

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, Kopfschmerzen 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 variegate porphyria. *Br J Anaesth* 66 (1991) 60-65
10. *Petrides PE*: Die akute intermittierende Porphyrie. *Dtsch Arztebl* 1997; 94: A-3407-3412
11. *Thadani H, Deacon A, Peters T*: Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J* 320 (2000) 1647-1651.