

Anemier

Rolf Billström, Kärnsjukhuset, Skövde
Karin Björkegren, Flogsta Vårdcentral, Uppsala

Inledning

Nyupptäckt anemi är ofta en ledtråd till viktiga bakomliggande medicinska problem. All handläggning av anemi ska därför genomföras av ett etiologiskt tänkande: "Vad är det här för typ av anemi? Varför har den uppkommit hos denna patient?". Handläggningen underlättas av ett genomtänkt arbetssätt när det gäller laboratorieanalyser och annan utredning av anemi.

Vad är anemi?

Definitionsmässigt föreligger anemi om hemoglobin (Hb)-nivån ligger under referensgränsen för den analysmetod som används. Denna nivå är lägre för kvinnor (115–120 g/L) än för män (ca 130 g/L). Barn i åldern 1/2–3 år, äldre > 80 år och gravida har normalt något lägre Hb-nivåer. Man ser betydande interindividuella skillnader i Hb. Däremot brukar en enskild person följa sin "Hb-tunnel" genom livet med mycket små variationer.

Hb-mätning med moderna analysinstrument har hög precision, 98% eller mer. Den vanligaste felkällan till avvikande (oftast falskt låga) Hb-värden är bristfällig teknik vid kapillär provtagning.

Anemiorsaker

Såväl globalt som i Sverige är järnbrist den överlägset vanligaste orsaken till anemi. Näst vanligast är sekundäranemi. Övriga orsaker som hemolys, megaloblastanemi,

maligna hematologiska sjukdomar m m utgör bara 10% eller mindre av alla anemifall.

Anemisyntom

Eftersom erytrocyterna är syrgasleverantörer till kroppens vävnader ger anemi främst upphov till en nedsatt fysisk arbetsförmåga med ökad andfåddhet, trötthet, hjärtklappning och angina pectoris vid ansträngning. Vid grav anemi tillkommer ortostatisk hypotension och pulssynkront öronsus. Hastigt påkommen anemi (hemolys, blödning) ger uttalade symtom, medan biokemiska och kardiovaskulära adaptionsmekanismer leder till mindre uttalad symtomatologi vid långvarig och kronisk anemi.

I omvårdnadsrelaterad litteratur och i studier av s k fatigue vid cancersjukdom har det på senare år tillkommit uppgifter som talar för att en flora av andra symtom uppträder till följd av anemi. Det gäller depression, minskad sexuell lust, initiativlöshet, global trötthet m m. Möjligen ska således de traditionella begreppen angående anemisyntom delvis omvärderas. Siffermagin är stark när det gäller Hb – man har en tendens att må som sitt Hb-värde.

När det gäller sekundära anemier, bristtillstånd och vissa andra anemiformer spelar dessutom fysiska och psykosociala manifestationer av den bakomliggande sjukdomen ofta mycket stor roll för symtomatologin.

Klassifikation av anemi

Vid konstaterad anemi ska alltid kompletterande laboratorievärdering göras för att få ett underlag för fortsatt utredning och

Lämpligt baspaket av laboratorieanalyser för anemivärdering

- Hb med "indices" (blodkroppskonstanter, MCV, MCH/MCHC)
- Något av följande (lokala variationer i landet)
 - S-Fe och TIBC. Aldrig S-Fe enbart
 - S-Fe och S-transferrin
 - S-Ferritin
- B-LPK/B-Vita, B-Trombocyter, B-retikulocyter
- S-kreatinin, urinsticka, SR/CRP

behandling, om inte orsaken är självklar utifrån det medicinska sammanhanget. Ett lämpligt baspaket av analyser framgår av Faktaruta 1.

Blodkroppskonstanterna avgör om anemin är normocytär/normokrom, mikrocytär/hypokrom eller makrocytär/hyperkrom. Detta är i sin tur viktiga ledtrådar till anemiorsak och utgör tillsammans med anamnes och statusfynd ramverket för fortsatt utredning, se Faktaruta 2.

Det är ofta klokt att vid nyupptäckt anemi begränsa laboratorieanalyserna till det basala enligt Faktaruta 2. Järnbrist- och sekundäranemi har ofta helt karakteristiska profiler i grundutredningen. Först vid fortsatt oklarhet om anemityp är det lämpligt att göra kompletterande analyser. Detaljerna för den fortsatta utredningen styrs av den kliniska bilden och mönstret i de grundläggande provresultaten. Det som då i första hand är aktuellt är bestämning av S-B₁₂, folat, homocystein eller metylmalonat (speciellt vid makrocytär bild), S-ferritin, S-TSH samt S-LD, S-haptoglobin, S-bilirubin samt DAT (Coombs´ test) vid misstanke om hemolys.

Utredningsprocessen blir på ett stiliserat sätt som nedan:

- Är det järnbrist och i så fall varför?
- Om "Nej": Är det sekundäranemi och i så fall varför?
- Om "Nej", måste mer sällsynta anemiorsaker övervägas och utredas.

Klassning av några vanliga anemiformer utifrån blodkroppskonstanterna

Lågt MCV, lågt MCH/MCHC (mikrocytär, hypokrom)

- Järnbristanemi
- Talassem

Högt MCV, normalt eller högt MCH/MCHC (makrocytär, "hyperkrom")

- Megaloblastanemi (brist på B₁₂ och/eller folat)
- Cytostatikainducerad anemi
- Primär benmärgsstörning, t ex myelodysplastiskt syndrom
- Svår leversjukdom
- Hemolytisk anemi

Normalt till lätt sänkt MCV, normalt eller lätt sänkt MCH/MCHC

- Sekundäranemi

Anemi i akutsammanhang

Vid nyupptäckt uttalad anemi väcks ofta tanken på om blodtransfusion behöver ges, eller om akutremiss för sjukhusvård är aktuell. Den viktigaste faktorn för att styra sådana beslut är hur patienten mår – inte vad det numeriska Hb-värdet anger. En opåverkad och i vila symtomfri person kan således i lugn och ro bli föremål för initial värdering enligt ovan även om Hb skulle vara ner mot 60–70 g/L.

Akut eller halv akut transfusion blir aktuell först om respiratoriska eller kardiovaskulära symtom föreligger. Om blodtransfusion aktualiseras, ska alla relevanta blodprover tas innan blod ges. I annat fall kan klassifikation av anemiorsak äventyras. Benmärgsprov behöver inte göras före blodtransfusion. Om transfusion överhuvudtaget behövs ska man nöja sig med det antal enheter som leder till symtomfrihet i vila.

Järnbrist

Den karakteristiska laborieprofilen vid järnbrist är sänkt MCV, MCH och MCHC parat med lågt S-Fe och förhöjt transferrin/TIBC, alternativt sänkt S-ferritin. Retikulo-

När ska benmärgsundersökning göras?

- Benmärgsundersökning typ crista-punktion ska övervägas om anemin har oklar genes efter basal klassifikation och åtföljs av avvikande nivåer av vita och/eller trombocyter.
- Vid entydig järnbrist, sekundäranemi, hemolys med fastställd orsak eller anemi beroende på B₁₂- och/eller folatbrist finns inget skäl att undersöka benmärgen morfologiskt.

cyter är oftast normala eller låga, men kan vara ökade vid nyligen genomgången större blödning. Ofta föreligger en antydd trombocytos. Mot denna bakgrund kan man utan ytterligare hematologisk utredning fastslå att patienten har järnbrist.

Endast i sällsynta och mer svårvärderade fall krävs komplettering med analys av lös- lig transferrinreceptor i serum (förhöjd vid järnbrist och påverkas inte av inflammatoriska tillstånd) eller benmärgsundersökning med järnfärgning. Detta gäller framför allt i situationer då järnbrist och sekundäranemi kan föreligga samtidigt, t ex hos en reumatiker med NSAID-relaterad blödningsanemi.

Järnbrist är inte en sjukdom utan ett symtom. När väl järnbrist har konstaterats ska därför orsaken till denna alltid eftersökas. I regel ska man överväga gastrointestinal utredning med gastroskopi, koloskopi och/eller kolonröntgen + rektoskopi, någon gång även kompletterad med tunntarmsröntgen. Detta gäller dock inte med strikt automatik. Exempelvis kan man avstå från gastrointestinal utredning på en kvinna med kraftiga menorragier och/eller uppenbart bristande kostintag av järn exempelvis strikta veganer, måhända parat med bruk av ASA/NSAID. Det är dock absolut nödvändigt att i sådana fall verkligen slå fast att inga symtom, anamnesuppgifter (inklusive hereditet) eller statusfynd föreligger som skulle tala för malignitet, inflammatorisk tarmsjukdom eller annat utredningskrävande tillstånd.

Man kan/ska också avstå från utredning på svårt sjuka eller skröpliga patienter, där tänkta undersökningar skulle innebära en medicinsk risk och obehag för patienten och

eventuella fynd inte skulle kunna gå att åtgärda eller kan ändra den övergripande handläggningen.

Vid okomplicerad järnbrist utan pågående blodförluster eller malabsorption ska en signifikant stegvis Hb-ökning ses vid provtagning 2 och 4 veckor efter insatt järnbehandling.

Vid säkerställd men oförklarad järnbristanemi utgår man från att ockulta blodförluster från mag-tarmkanalen förelegat och tar ställning till endoskopisk eller röntgenologisk utredning utan att invänta eller ens ordinera provtagning för feces-Hb. Risken med överanvändning av "Feces-Hb x 3" i detta sammanhang är att negativ provserie kan invägga i falsk trygghet och styra mot att avstå från gastroskopi och kolorektal undersökning. Vid gastroskopi på indikationen järnbrist är det tillrådligt att utföra duodenalbiopsi, eftersom defekt järnabsorption är en vanlig men sen manifestation vid celiaki – glutenenteropati.

Behandling vid järnbristanemi

Järnbehandling ska ske peroralt med förhållandevis låga doser, järnsulfat motsvarande 100–200 mg Fe/dag, och under lång tid, minimum 3 månader. Det finns mycket sällan anledning att ge järnsubstitution parenteralt. De enda patientgrupper där intravenös järnbehandling regelmässigt blir aktuellt är dialyspatienter, som har nedsatt järnabsorption från tarmen, och patienter med inflammatorisk tarmsjukdom som sällan tolererar peroralt järn.

Parenteralt kan järn ges som järnsackaros (Venofer) intravenöst eller som järndextrankomplex (Cosmofer) intravenöst eller intramuskulärt med individuell dosering (se Fass). Allvarliga biverkningar är sällsynta, men som vid all intravenös behandling måste beredskap finnas för att handlägga anafylaktoida reaktioner. Vid parenteral behandling får peroralt järn inte ges samtidigt eftersom den järnbindande kapaciteten i plasma då kan överskridas. Det saknas övertygande dokumentation för att Hb skulle stiga snabbare med parenteral än med peroral järntillförsel. Intravenös järnterapi är dyrt – 10 injektioner à 100 mg kostar ca 20 gånger mer än järntabletter i 3 månader.

Vid gastrointestinala biverkningar av peroralt järn ska den första åtgärden vara att minska dosen och försöka fortsätta behandlingen. Dessa besvär är nämligen ofta dosberoende. Det är ofta en bra investering att informera patienten ordentligt om syfte och biverkningar med järn vid terapistart. Bristande följsamhet är en vanlig orsak till "behandlingsrefraktär" järnbristanemi. Andra orsaker till dålig behandlingseffekt av järn är pågående ockult blödning samt att anemin inte orsakas av järnbrist.

Järnrik föda är kött, blodmat och gröna grönsaker. C-vitamin och protein från kött och fisk gör att kroppen lättare tar upp järn. Fytater i teer och fullkornsbröd hämmar järnupptaget. När väl järndepåerna i kroppen tömts till den grad att järnbristanemi uppstått brukar sällan enbart kostråd räcka som behandling.

Sekundäranemi

Vid långvariga inflammatoriska processer (mer än några veckor) och vid cancer uppstår en anemi som beror på en cytokinmediad blockering av järnutnyttjandet i benmärgen och minskad känslighet för erythropoietin (EPO). Anemin är oftast av måttlig grad och karakteriseras av kraftigt sänkt S-järn parat med normalt eller sänkt S-transferin/TIBC. MCV och MCH/MCHC är i de lägre normalområdena eller lätt sänkta. S-ferritin är ofta förhöjt eftersom ferritin delvis fungerar som en akutfasreaktant som svar på inflammationen. B-retikulocyter är normala eller sänkta. Ofta föreligger förhöjda inflammationsparametrar (CRP, SR, inflammatorisk aktivitet på S-elfores).

Ibland är orsakssammanhangen uppenbara såsom vid känd aktiv reumatoid artrit. Om så inte är fallet utgör fynd av en sekundäranemi en viktig inkörspport till diagnostik av exempelvis polymyalgia rheumatica, njurcancer och andra viktiga behandlingsbara tillstånd.

Vid behandling av sekundäranemi är den viktigaste faktorn att åtgärda det bakomliggande sjukdomstillståndet. Järnterapi har ingen effekt (hur lågt S-järn än är!). Vid cancerrelaterad anemi kan EPO vara ett värdefullt tillskott till den tumorspecifika behandlingen, med t ex cytostatika. Sådana

fall ska dock handläggas av eller i samråd med specialistvården för hematologi/onkologi. Detta mot bakgrund av att indikationer, dosering, behandlingstid och säkerhetsaspekter huruvida EPO kan ges utan risk för ogynnsam inverkan på grundsjukdomen hänger intimt samman med diagnos, sjukdomsbild, sjukdomsfas och vilken typ av behandling som ges mot tumorsjukdomen (1). Det är extremt viktigt att göra en grundläggande anemivärdering före insättning av EPO för att uppdaga bristtillstånd eller andra specifika anemiorsaker som är kausalt behandlingsbara.

Det finns vissa specialfall av sekundäranemi. En sådan är anemi vid njursjukdom, "renal sekundäranemi" eller "nefrogen anemi". Anemin uppstår till följd av minskad EPO-insöndring vid nedsatt njurfunktion, eventuellt förstärkt av inflammatorisk process i njurarna. Det är inte ovanligt att signifikant njursjukdom har anemi som första symtom/laboratoriefynd. Det är därför viktigt att S-kreatinin är med i den initiala värderingen av anemin. Renal anemi kan framgångsrikt behandlas med EPO, se vidare i kapitlet Njursjukdomar, s 405.

En annan, mer sällsynt variant av sekundäranemi är "endokrin anemi". Exempelvis kan hypotyreos och hypofysinsufficiens ge en måttlig anemi som går i regress vid korrekt endokrinologisk behandling.

Megaloblastanemier – brist på vitamin B₁₂ och folat

Brist på vitamin B₁₂ (kobalamin) leder till en defekt DNA-syntes. Detta leder därför till mognadsrubbing och cellbrist i snabbväxande vävnader som benmärg och slemhinnor samt rubbad myelinisering i nervbanorna. Så småningom utvecklas den klassiska megaloblastiska anemin, även om den kommer sent i sjukdomsförloppet.

B-vitaminerna B₁₂ och folat är tätt samverkande eftersom B₁₂ tjänstgör som kofaktor i den normala folatomsättningen. Detta förklarar uppkomsten av makrocytär anemi vid brist på antingen B₁₂ och/eller folat.

De hematologiska avvikelserna är identiska vid brist på vitamin B₁₂ och folat: MCV är förhöjt liksom MCH/MCHC. S-LD är oftast kraftigt förhöjt. S-bilirubin kan

vara förhöjt och S-haptoglobin sänkt till följd av ineffektiv erythropoes ("benmärgshemolys"). Retikulyocyttallet är oftast lågt. Lätt leukopeni och trombocytopeni kan ses. Om benmärgsundersökning görs (vilket i regel inte är nödvändigt) ses megaloblastiska förändringar inom samtliga cellutvecklingslinjer. Det är viktigt att känna till att neuropsykiatriska symtom kan föreligga utan att det finns samtidiga hematologiska tecken på B₁₂-brist. Bristssymtom kan vara neurologiska som t ex domningar och stickningar i armar och ben och kuddkänsla under fötterna samt psykiska symtom som t ex trötthet, oföretagsamhet, förstämning, minnesluckor och bristande orientering. (Se vidare kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, s 837, och Demens, s 968.) Anemi beroende på B₁₂-brist är ett tämligen ovanligt tillstånd i dagens sjukvård. Isoleerad folatbrist som anemiorsak är ännu ovanligare.

Perniciös anemi och andra orsaker till B₁₂-brist

Brist på vitamin B₁₂ uppkommer nästan uteslutande pga allmän eller specifik malabsorption. Undantag är veganer och vegetarianer med ofullständigt kostintag som kan utveckla brist eftersom B₁₂ finns i animaliska födoämnen. Nyfödda barn till veganer löper risk att drabbas. Detta gäller även under amningsperioden då mjölken blir B₁₂-fattig.

Den vanligaste orsaken till B₁₂-brist är den klassiska perniciösa anemin med specifik B₁₂-malabsorption beroende på en autoimmun atrofisk gastrit, som i slutstadiet ger en upphävd bildning av "intrinsic factor" (IF) i magsäckens slemhinna.

Förekomsten av perniciös anemi brukar anges till en promille av befolkningen, men är mer frekvent bland de äldre. Kronisk atrofisk gastrit är betydligt vanligare. Efter partiell eller total gastrektomi kan man också få IF-brist. Magsäcksopererade på obesitasindikation kan utveckla B₁₂-brist. Miljön i magsäcken måste vara sur för att B₁₂ ska kunna tas upp. Långtidsbehandling med syrahämmande läkemedel som protonpumpshämmare kan ge ökad risk att utveckla B₁₂-brist, framför allt hos äldre. Malabsorption vid celiaki, Mb Crohn, efter ileocekalresektion och långtidsbehandling med

vissa läkemedel, t ex diabetesläkemedel (metformin), kan också påverka B₁₂-nivåerna negativt. Vid patologisk bakterieflora och infestation med vissa numera sällsynta tarmparasiter (den breda bandmasken eller mer specifikt fiskbandmasken) kan brist uppstå pga konsumtion av vitamin B₁₂ i tarmlumen. Någon generell rekommendation för förebyggande av alimentär B₁₂- eller folatbrist hos äldre föreligger dock inte.

Utredning av B₁₂-brist

Utredning av B₁₂-brist bör göras med S- eller P-kobalamin. Dessa värden speglar dock inte alltid tillgången till vitaminet intracellulärt. Serumkoncentrationen av B₁₂ styrs i hög grad av koncentrationen av B₁₂-bindningsproteinerna, vilka har akutfasegenskaper. Det är därför som serumnivåerna av B₁₂ kan vara falskt höga eller låga.

Vid myeloproliferativa sjukdomar som kronisk myeloisk leukemi samt vid lever-skador är S-B₁₂ falskt högt. Vid graviditet och vid intag av östrogenhaltiga p-piller kan falskt låga S-B₁₂-värden ses. Riktigt låga nivåer brukar inte vålla bekymmer. Det är svårare att bedöma värden i den nedre delen av normalområdet – man har nämligen kunnat konstatera brist i vissa fall trots S-kobalaminvärden på 200–250 pmol/L.

Vid brist på B₁₂ stiger metylmalonsyra (MMA) och homocystein (Hcy) i blodet och dessa kan därför användas diagnostiskt. Hcy ökar även vid folatbrist. Vid måttligt nedsatt njurfunktion kan MMA och Hcy vara förhöjda utan att brist föreligger.

Ett förhöjt MMA speglar en renodlad B₁₂-brist och kan därför vara ett föredra vid utredning av en misstänkt perniciös anemi/atrofisk gastrit. Diagnosen atrofisk gastrit sätts med hög säkerhet genom att mäta S-gastrin och/eller S-pepsinogen I, som brukar anses motsvara "en kemisk biopsi" av magslemhinnan. Gastrinet ligger högt pga aklorhydri och pepsinogenet ligger lågt pga atrofien. Hos äldre patienter krävs vanligen inte någon ytterligare utredning medan yngre patienter bör utredas vidare bl a med gastroskopi.

Folatbrist

Folat finns bl a i mörkt gröna grönsaker och förstörs till viss del vid upphettning och

Terapirekommendationer – Behandling av brist på vitamin B₁₂ och folat**Behandling av brist på B₁₂**

Remissionsbehandling	Vitamin B ₁₂ 2 mg peroralt 2 gånger dagligen i 1 månad eller Vitamin B ₁₂ 1 mg injiceras var-varannan dag i 7–14 dagar
Underhållsbehandling	Vitamin B ₁₂ 1 mg peroralt dagligen eller Vitamin B ₁₂ 1 mg injiceras var-varannan månad

Behandling av brist på folat

Remissionsbehandling	Folsyra 5 mg peroralt 1 gång dagligen i 7–14 dagar
Underhållsbehandling	Folsyra 5 mg peroralt ½ tablett dagligen eller 1 tablett 3 dagar per vecka

varmhållning av föda. Många äldre personer är hänvisade till mat från storkök vilken hållits varm eller återuppvärmts. Folatbrist ses vid malnutrition (åldringar, alkoholmissbrukare), malabsorption (celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom), vid ökad förbrukning och/eller ökade förluster (graviditet, Mb Crohn, hemolytisk anemi, aktiv leversjukdom samt vid vissa maligna tumörer).

Behandling med trimetoprim, metotrexat, sulfasalazin, SSRI-preparat och anti epileptika (fenytoin, primidon, barbiturater) ger en störning av folatmetabolismen, som även högt etanolintag gör. Inom reumatologin ger man vid metotrexatbehandling ofta folsyra samtidigt. Bestämning av S-folat har fördelen av att vara enkel och robust ur laboratoriesynpunkt. En stor nackdel är dock att några dagars malnutrition påverkar serumnivån, vilket kan försvåra anemivärdering och bedömning av "egentlig" folatbrist. Nivån i erythrocyter (B-folat) är mer stabil över tid, men denna analys är besvärligare och svårare för laboratoriet att standardisera.

Brist på B₁₂ påverkar S-folatnivån som kan vara normal eller till och med förhöjd pga B₁₂-brist, trots att brist på folat kan föreligga. Detta beror på att folat ansamlas i serum om det råder brist på kofaktorn B₁₂, den så kallade metylfolatfällan. Omkring 10% av befolkningen har en homozygot mutation av enzymet metylentetrahydrofolat-reduktas (MTHFR). Bland kvinnor i den här gruppen finns en ökad risk för återkommande spontanaborter, samt att föda barn med ryggmärgsbräck. Man anser att dessa personer har en funktionell folatbrist och bör ha folsyratillskott för att upprätthålla

en normal enzymfunktion, framför allt inför och under graviditet.

Hos patienter med misstänkt folatbrist eller som tillhör någon riskgrupp kan folat i serum kompletteras med S-Hcy vid sub- eller lågnormala värden. Då ett normalt Hcy utesluter såväl folat- som B₁₂-brist kan S-Hcy utnyttjas som initialt test, särskilt vid låg klinisk misstanke.

Behandling med B₁₂ och/eller folsyra

En etiologisk diagnos bör eftersträvas innan behandling initieras. Vid klassisk pernicios anemi kan behandling ske med enbart B₁₂, annars ges ofta både B₁₂ och folsyra. Vid rätt behandling normaliseras S-MMA och/eller S-Hcy. Det är meningslöst att kontrollera S-B₁₂ efter insatt behandling. Det hamnar högt över referensgränsen. Däremot kan ett nytt MMA- eller Hcy-prov efter 4 veckor utnyttjas för att säkerställa behandlingseffekten. Har man valt att endast behandla med B₁₂ bör S-folat kontrolleras på nytt om S-Hcy inte har bestämts.

I Sverige har vi varit ganska unika och behandlat B₁₂-brist med tabletter, vilket är den enklaste behandlingsformen. I andra delar av världen har man av tradition använt injektionsbehandling. Tabletterna innehåller 1 mg cyanokobalamin som passivt diffunderar in genom tarmslemhinnan, även utan tillgång till IF. För remission ges 2 tabletter 2 gånger/dag i 1 månad och sedan 1 tablett/dag.

Enligt tradition injektionsbehandlar vi patienter med neurologiska eller psykiska symtom samt vid uttalad megaloblastanemi, för att snabbt fylla på förråden. Dosen 1 mg ges då intramuskulärt (alla rekommenderade preparat) eller subkutant (endast Behe-

pan) var eller varannan vardag i någon vecka och därefter 1 gång var–varannan månad. Vid god följsamhet bör övergång till tablettbehandling övervägas.

Behëpan och Betolvex tabletter kan lösas upp i vatten när patienten har svårt att svälja.

Då nyare studier har visat att både högt och lågt S-folat kan vara associerade med olika cancerformer, samt att en lägre folsyrados än vi traditionellt behandlat med räcker för att normalisera S-folatnivåerna, är rekommendationen att för remissionsbehandling av folatbrist ge folsyratabletter 5 mg 1 gång/dag i 1–2 veckor och därefter ½ tablett dagligen eller 1 tablett 3 dagar per vecka (2, 3).

Sammanfattning av terapirekommendationerna se s 210.

Utsättning av B₁₂ och/eller folsyra

Om en yngre patient står på B₁₂ och/eller folsyrabehandling med oklar indikation, kan utsättning av preparaten övervägas. Brist på B₁₂ tar lång tid (flera år) att utveckla. Folatbrist kan däremot utvecklas inom 1–4 veckor. Utsättningen följs enklast med att S-Hcy mäts innan behandlingen avslutas och därefter varje halvår under minst 2 år om det är B₁₂ som följs, eller efter 1 månad om det är folsyra som satts ut. Vid stigande S-Hcy görs en ny kontroll enligt ovan och vid patologiskt värde bör behandlingen snarast återinsättas och ställningstagande till utredning enligt tidigare rekommendation utföras. S-gastrin och S-pepsinogen I kan mätas under pågående vitaminstitution.

Hemolytiska anemier

Hemolys som orsak till anemi ska övervägas om påtaglig retikulocytökning föreligger utan hållpunkter för aktuella blödningsförluster. Man kompletterar då utredningen med ”hemolysprover” (se ovan under ”Klassifikation av anemi”). Sänkt eller icke mätbart S-haptoglobin samt eventuellt förhöjt S-LD och bilirubin tillsammans med retikulocytos talar för hemolytisk anemi. Retikulocytos kan saknas dels vid samtidig benmärgshämning t ex pga malignitet, dels tidigt i förloppet vid en hastigt uppträdande hemolys.

En patient med nyupptäckt hemolytisk anemi eller misstänkt sådan är remissfall till medicinklinik/hematolog – akut om det rör sig om uttalad anemi eller snabbt Hb-fall. DAT (direkt antiglobulintest, Coombs´ test) är ett viktigt led i den fortsatta utredningen. Positiv DAT anger att det rör sig om autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), ett tillstånd som är angeläget att snabbt karakterisera ytterligare för insättande av adekvat terapi. DAT med Ig-klass-specifika och komplementspecifika antisera avgör om det rör sig om IgG- (”varm”) eller IgM- (”kall”) medierad hemolys, vilket har stor betydelse för medikamentell terapi och övrig handläggning.

Medfödd ärftlig sfärocytos

Den vanligaste icke-immunologiska hemolytiska anemiformen i Sverige är medfödd ärftlig sfärocytos. Dessa patienter går genom livet med lindrig eller måttlig anemi, som kan förvärras av infektioner eller annan sjukdom. Aplastisk kris kan ses hos barn, speciellt i samband med Parvo B19-infektion. Mjälten är alltid mer eller mindre förstörd. S-bilirubin är ofta oproportionerligt förhöjt i förhållande till graden av aktuell hemolys. Ofta föreligger gallsten (bilirubinstenar). Vid granskning av blodutstryk ses riklig förekomst av mikrosfärocyter. DAT är negativ. Diagnosen säkerställs med flödescytometrisk analys, där membrandefekten i erytrocyterna kan påvisas. Ärftlig sfärocytos behandlas effektivt med splenektomi.

Trombotisk trombocytopen purpura

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är ett ovanligt, potentiellt livshotande tillstånd karakteriserat av patologisk trombocyt-aggregation som leder till mikrotrombotisering. Kliniskt ses hemolytisk anemi tillsammans med varierande grad av njurpåverkan, neurologiska symtom, trombocytopeni och feber. Diagnosen bekräftas genom fynd av fragmenterade erythrocyter i blodutstryk. TTP behandlas med upprepade plasmafereser och tillförsel av stora mängder färskfrusen plasma, vilket förbättrar prognosen avsevärt (se även kapitlet Blödningstillstånd, s 228).

Folsyratillskott

Vid alla hemolytiska anemier ska patienten förses med extra folsyratillskott, t ex 5 mg/dag, för att möta det extra folatbehov som uppstår vid kraftigt ökad erythrocytproduktion.

Hemoglobinopatier – talassemi

De allvarliga formerna av talassemi är ovanliga och upptäcks nästan alltid i tidiga barnaår via fynd av grav anemi eller tillväxtrubbningar och nutritionsproblem och berörs därför inte närmare här.

Talassemi minor, anlagsbärare för talassemi, hittas ofta accidentellt vid provtagning på personer härstammande från östra medelhavsområdet eller Sydostasien. De uppvisar en lindrig anemi med uttalat lågt MCV/MCH/MCHC och normala järnförhållanden. Eventuellt kan en lätt till måttlig retikulocytos ses. Blodmikroskopi visar karakteristiska men inte patognomona förändringar i röda blodkroppar i form av target cells och basofil punktering.

Diagnosen beta-talassemi minor säkerställs i regel med hemoglobinelektrofores, där en ökning av HbA₂ ses. Lindriga former av alfa-talassemi är svårare att få laboratoriemässigt bekräftade. Hb-elfores är då ofta normal. Säker diagnos kräver speciella molekylärbioologiska analyser. Båda dessa huvudvarianter ska ses som ett anlagsbärarskap – om än med inte helt normal fenotyp – snarare än en sjukdom. Det är viktigt att inte medikalisera tillstånden, vilka kan anses asymtomatiska. Järnbehandling ska inte ges. Provtagning av partner och genetisk rådgivning kan bli aktuell om graviditet planeras.

Myelodysplastiskt syndrom

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) är en grupp benmärgssjukdomar som karakteriseras av cytopenier trots cellrik benmärg pga utmognadsstörning (dysplasi) i en eller flera ”poeser”, alltså bildningen av erythrocyter, trombocyter och granulocyter/monocyter. Sjukdomsgruppen är heterogen, med variation i förloppet alltifrån mångårig stillsam anemi till regelrätt preleukemisk bild med utveckling mot akut myeloisk leu-

kemi. Se även kapitlet Hematologiska maligniteter, s 507.

Anemin vid MDS är ofta makrocytär och kan felaktigt tolkas bero på B₁₂-folatbrist om låga serumnivåer eller förhöjda markörer på dessa ämnen hittas. MDS-anemin svarar dock inte på B₁₂ eller folsyra.

Behandlingen är i grunden symtomatisk. Allogen stamcellstransplantation övervägs ibland på den minoritet av MDS-fall som är < 60 år. Vid de allvarliga formerna ges cytotatikabehandling som vid akut myeloisk leukemi. I övrigt har flera studier visat vissa gynnsamma effekter av behandling med höga doser EPO och filgrastim (G-CSF), dock utan säkra effekter på förlopp och överlevnadstid.

Aplastisk anemi

Aplastisk anemi är en mycket sällsynt sjukdom, med mindre än 100 nya fall/år i Sverige. Den karakteriseras av hastigt utvecklande pancytopeni beroende på benmärgssvikt med cellfattig, fettrik benmärg. Orsaken anses oftast vara immunologiskt betingad. Sjukdomen har högre incidens hos barn än hos vuxna. I flertalet fall kan ingen säker utlösande faktor identifieras.

Vissa läkemedel kan i sällsynta fall ge upphov till svår aplastisk anemi. Bland sådana finns både äldre och välkända medel som kloramfenikol och nyare preparat som epilepsiläkemedlet felbamat. Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1119.

Ett specialfall av aplastisk anemi är pure red cell aplasia (PRCA). Även här anses immunologiska mekanismer vara inblandade. En grav anemi med bevarade nivåer av vita och trombocyter uppstår. Antalet retikulocyter i blodet är sänkta och vid benmärgsundersökning hittas inga eller mycket få röda förstadier. Med prednisolon erhålls remission hos 50% av patienterna. Vid parvo B19-virusinfektion ses en övergående PRCA-bild, ibland med andra cytopenier.

Hematologiska maligniteter

Anemi är en framträdande manifestation vid flertalet maligna blodsjukdomar. Dels utgör anemin ofta en del av den kliniska bilden

vid diagnos, dels induceras ofta transfusionskrävande anemi av den terapi som ges i form av cytostatika. Anemiproblem är dessutom snarast regel i progressiva faser av akuta och kroniska leukemier, myeloproliferativa sjukdomar och myelom.

Blodtransfusioner anpassas så gott det praktiskt låter sig göras till patientens behov. Vid kroniskt transfusionsbehov blir det oftast aktuellt med blodtransfusion när Hb når < 80 g/L. Behandling med EPO kan i vissa fall minska eller upphäva transfusionsbehovet. Insatt EPO-terapi måste dock omprövas fortlöpande i det enskilda fallet, med utvärdering av om önskad effekt uppnåtts. Doserna av EPO är högre i dessa sammanhang än vid nefrologisk indikation.

Vid kroniskt transfusionsbehov är det viktigt att beakta risken för hemosideros, vilket kan leda till svåra hjärtsviktsproblem, endokrina störningar och leverskada. Järnmobiliserande terapi med regelbunden parenteral tillförsel av deferoxamin kan förebygga utveckling av transfusionshemosideros om behandlingen sätts in i tid. Som andrahandsalternativ finns flera perorala järnkelatbindare. Behandling ska övervägas innan patienten sammanlagt erhållit 50 blodtransfusioner (motsvarande ca 12 g tillfört järn). S-ferritin > 1 000 mikrog/L och /eller S-ALAT > 1,0 mikrokat/L är indikatorer på att behandlingskrävande järnöverskott finns. Grundsjukdomens prognos (förväntad överlevnadstid) måste vägas in i beslutet om järnmobiliserande behandling.

Referenser

1. Behandlingsrekommendation erythropoietin och cancerrelaterad anemi. Information från Läke-medelsverket 3:2007.
<http://www.lakemedelsverket.se>
2. Kim Y-I. Folate: a magic bullet or a double edged sword for colorectal cancer prevention? Gut. 2006;55:1387–9.
3. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GMJ, Blom HJ, van der Put NMJ, Spaans AP, et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels. Vascular Biology 1998;18:356–61.

Preparat¹

Medel vid järnbristanemier

Perorala järnpreparat

Ferroglycinsulfat

Niferex Erol, enterokapslar 100 mg Fe²⁺, orala droppar 30 mg/ml

Ferrosulfat

Duroferon AstraZeneca, depottabletter (Duretter) 100 mg Fe²⁺

Parenterala järnpreparat

Dextriferron

Ferinject Renapharma-Vifor, injektions-/infusionsvätska, lösning 50 mg Fe/ml

Järnsackaros

Venofer Renapharma, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska 20 mg Fe³⁺/ml

Järndextrankomplex

Cosmofer Q-Med Injektions-/infusionsvätska, lösning 50 mg/ml

Järn och vitaminer

Järn + multivitaminer

Ferritamin Abigo Medical, oral lösning

Medel vid megaloblastanemier

Vitamin B₁₂ (kobalaminer)

Cyanokobalamin

Behapan Pfizer, tabletter 1 mg

Betolvex Actavis, tabletter 1 mg

Medetolvidon Abigo Medical, tabletter 1 mg

Cyanokobalamin-tanninkomplex

Betolvex Actavis, injektionsvätska 1 mg/ml

Hydroxokobalamin

Behapan Pfizer, injektionsvätska 1 mg/ml

Folsyra (folater)

Folacin

Folacin Pfizer, tabletter 5 mg

Övriga läkemedel

Deferasirox

EXJADE Novartis, dispergerbar tablett 125 mg, 250 mg, 500 mg

Deferipron

Ferriprox Swedish Orphan, oral lösning 100 mg/ml, tabletter 500 mg

Deferoxamin

Desferal Novartis, pulver till injektions-/infusionsvätska 500 mg

Erythropoietin

Se kapitlet Njursjukdomar, s 417.

Prednisolon

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 602.

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.