

Immun - Barriär - Infektion

VAD ÄR SPECIELLT MED EN INFEKTIONSPATIENT	8
INTRODUKTION	8
INFEKTIONSPATIENTEN OCH SAMHÄLLET	9
INFEKTIONSLÄKARENS PERSPEKTIV	9
ANAMNESENS VIKT	10
INFEKTIONSKONSULTENS ROLL	10
VAD ÄR SPECIELLT MED INFEKTIONSSPECIALITETEN?	10
TIPS INFÖR HANDLÄGGNING	11
SUBTIL HINT I FÖRELÄSNING	11
UTMANINGAR OCH FRAMTIDSPERSPEKTIV	11
ATT HITTA SIN SMITTA	11
HUR SKA VI HITTA SMITTAN?	11
MIKROBIOLOGISKA DIAGNOSTISKA METODER - ÖVERSIKT	12
BLODODLING OCH SEPSIS	12
BEDÖMNING AV BLODODLING	13
HUD OCH MJUKDELSINFEKTIONER	13
PROVTAGNING	14
LUFTVÄGSINFEKTIONER	14
DIAGNOSTIK AV FLER LUFTVÄGSINFEKTIONER	14
URINVÄGSINFEKTIONER	15
DIAGNOSTIK AV UVI	15
GASTROENTERIT	15
CNS-INFEKTIONER	16
HUR FUNGERAR ANALYSEN?	16
PCR	16
REALTIDS-PCR	16
RESISTENSBESTÄMNING MED DISKDIFFUSION	17
SIR-SYSTEMET	17
SEROLOGI	17
AVANCERAD MIKROBIOLOGI	18
BRA ATT TÄNKA PÅ FÖR FRAMTIDEN	18
BEGRÄNSA PROVTAGNING	18
ATT ANVÄNDA MER	18
VÅRDRELATERADE INFEKTIONER (VRI) OCH HUR DE FÖRHINDRAS	18
HUR BRYTER VI SMITTVÄGAR?	19
BASALA HYGIENRUTINER	19
STÄDNING OCH DESINFEKTION	19
HANTERING AV MATERIAL	19
UTNYTTJANDE AV LOKALER	19
RISKFAKTORER FÖR VRI	20
TIDIGARE TENTAFRÅGOR	20

ANTIBIOTIKA	20
BETALAKTAMANTIBIOTIKA	21
OLIKA LÄKEMEDEL	21
PENICILLINER	22
CEFALOSPORINER	23
KARBAPENEMER	24
ATT TÄNKA PÅ VID BEHANDLING MED BETALAKTAMANTIBIOTIKA	24
BIVERKNINGAR	24
ÖVRIGA ANTIBIOTIKAGRUPPER	24
AMINOGLYKOSIDER	25
KINOLONER	25
FOLSYRAANTAGONISTER	26
NITROFURANER	26
MAKROLIDER	26
TETRACYKLINER	27
LINKOSAMIDER	27
GLYKOPEPTIDER	27
IMIDAZOLDERIVAT	27
CLOSTRIDIEKOMPISAR	28
ANTIBIOTIKARESISTENS	28
HUR UPPSTÅR ANTIBIOTIKARESISTEN?	28
RESISTENSMEKANISMER	28
FÖRÄNDRADE MÅLPROTEINER	28
HYDROLYS/MODIFIERING AV ANTIBIOTIKUMETS STRUKTUR	29
ELLFUX	29
PENETRATIONSHINDER	29
RESISTENS GLOBALT	29
MULTIRESISTENTA BAKTERIER (MRB)	29
ANMÄLNINGSPLIKT	30
VAD KAN VI GÖRA ÅT ANTIBIOTIKARESISTENS?	30
ANTIBIOTIKA UR ETT KLINISKT PERSPEKTIV	31
EMPIRISK BEHANDLING	31
ANNAT ATT TÄNKA PÅ	31
FARMAKOKINETIK OCH FARMAKODYNAMIK	31
HEPATIT B	32
AKUT VS. KRONISK HEPATIT	32
FASER VID KRONISK HEPATIT B	33
UTREDNING	34
ANAMNES	34
STATUS	34
DIFFDIAGNOSER	34
PROVTAGNING	35
STANDARDPROVER	35
HEPATITPROVER	35
UNDERSÖKNINGAR	36

VIDARE HANDLÄGGNING	36
AKUT HEPATIT B	36
KRONISK HEPATIT B	36
BEHANDLING	37
PROGNOS	37
KRONISK HEPATIT B	37
INFORMATION	37
FÖRHÅLLNINGSGREGLER ENLIGT SMITTSKYDDSLAGEN	37
ATT BLI FÖRÄLDER	38
HEPATIT C - FRÅN HOT TILL BOT	38
HEPATIT I SVERIGE	38
HEPATIT GLOBALT	39
KLINISK BILD OCH SJUKDOMSFÖRLOPP	39
UTREDNING	39
SMITTFRIHET	40
BEHANDLING OCH UPPFÖLJNING	40
NEDRE LUFTVÄGSINFEKTIONER	40
PATOLOGISIOLOGI	40
SKYDDSAFAKTORER	41
RISKAFAKTORER	41
DIAGNOSTIK	41
DIFFERENTIALDIAGNOSER TILL PNEUMONI	41
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK	42
RADIOLOGISK UNDERSÖKNING	42
LOBÄR PNEUMONI	43
BRONKPNEUMONI	43
INTERSTITIELL PNEUMONI	43
FELKÄLLOR	43
ETIOLOGI	43
PRIMÄRPATOGENER - SAMHÄLLE	44
PNEUMOKOCKER	44
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	44
MYCOPLASMA PNEUMONIAE	45
INFLUENZA	45
SARS-COV-2	45
ÖVRIGA PATOGENER	46
SEKUNDÄRA - BAKTERIELLA PATOGENER	46
PATOGENES VID BAKTERIELL PÅLAGRING	47
PRIMÄR HANDLÄGGNING PRIMÄRVÅRDEN	47
HANDLÄGGNING PÅ SJUKHUS	47
FULLSTÄNDIG ORDINATION BARN (TENTA)	48
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID PNEUMONI	48
EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING DS-CRB-65 0-1	48
DS-CRB-65 2-3	48
DS-CRB-65 4-6 ELLER INTENSIVVÅRD	49

BEHANDLINGSTID	49
ÖVRIG POTENTIELLT NÖDVÄNDIG BEHANDLING	49
TILLÄGG AV STEROIDBEHANDLING?	49
BEHANDLING INFLUENSA	49
SJUKHUSFÖRVÄRVAD PNEUMONI (HAP)	49
UPPFÖLJNING	49
KOMPLIKATIONER EFTER EN PNEUMONI	50
PLEURAEMPYEM	50
LUNGABSCCESS	50
BEHANDLING	50
ASPIRATIONSPNEUMONI	51
HUD OCH MJUKDELSINFEKTIONER	51
HUDENS NORMALFLORA	51
IMPETIGO - YTLIG INFEKTION	52
EKTYMA - YTLIG	52
PARONYKI - YTLIG	52
FOLLIKULIT	52
ABSCESSES	53
HIDRADENITIS SUPPURATIVA	53
ERYSIPELAS - ROSFEBER	53
BEHANDLING	53
ÖVRIGA VIKTIGA PUNKTER ATT TÄNKA PÅ VID BEHANDLING:	54
FLEGMONE (CELLULIT)	54
BADSÅRSFEBER	54
NEKROTISERANDE FASCIIT	54
BEHANDLING	55
SAMMANFATTNING - ALLVARLIGA MJUKDELSINFEKTIONER	55
BETTINFEKTIONER	55
KATT	55
HUND	56
TENTAFALL	56
TETANUS	57
MRSA	57
SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK HOS VUXNA	58
EPIDEMIOLOGI	58
PATOFSYIOLOGI - TENTA	59
PROINFLAMMATION VS HÄMMANDE SYSTEM	59
KARDIOVASKULÄR PÅVERKAN VID SEPSIS	59
MORTALITET OCH MORBIDITET	60
SEPSIS I PRAKTIKEN	60
VÅRDFÖRLOPP SEPSIS	61
SYM TOM	61
FOKALA SYM TOM KAN SAKNAS	61
ANAMNES	62
STATUS - VAD BEHÖVER DU UNDERSÖKA?	62

AKUT HANDLÄGGNING (TENTA)	62
DIAGNOSTIK	63
BIOKEMISK DIAGNOSTIK	63
MIKROBIELL DIAGNOSTIK	63
ÖVRIG MIKROBIELL DIAGNOSTIK (ATT ÖVERVÄGA)	63
LAKTAT	63
ANTIBIOTIKAVAL	64
EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING VID OKÄNT FOKUS	64
EMPIRISK BEHANDLING VID MISSTÄNKT FOKUS	64
KOMBINATIONSBEHANDLING - TILL DE SVÅRAST SJUKA	65
ANTIBIOTIKA - EXTRADOS	65
EXTRA TAKE HOME	65
SOURCE CONTROL	66
ÖVERVAKNING PÅ VÅRDAVDDELNING	66
VAD MISSAS LÄTT	66
SAMMANFATTNING	67
UVI	67
PREKLIN-KUNSKAPER INCOMING	67
BEGREPPSFÖRVIRRING INCOMING	67
FEBRIL VS AFEBRIL	68
AFEBRIL	68
FEBRIL	68
OKOMPLICERAD VS KOMPLICERAD	68
SPORADISK VS RECIDIVERANDE	68
RECIDIVERANDE CYSTIT	69
SAMHÄLLSFÖRVÄRVAD VS VÅRDRELATERAD	69
ÄNNU FLER BEGREPP, CAUSE WHY THE HECK NOT!?	69
AFEBRIL UVI HOS KVINNOR (CYSTIT)	70
BEHANDLING	71
UVI HOS MÄN - GENERELLT	71
BEHANDLING AFEBRIL	72
VARFÖR GES INTE ALLTID ANTIBIOTIKA SOM KAN PENETRERA PROSTATA?	72
FEBRIL UVI	72
SYMPTOMATOLOGI	72
DIAGNOSTIK	72
BEHANDLING	72
NÄR BEHÖVS INNELIGGANDE VÅRD?	73
INTE ALLVARLIGT SJUK, MEN HÖG RESISTENSRISK	73
PNUVI	73
UVI HOS ÄLDRE	74
ASYMTOMATISK BAKTERIURI (ABU)	74
NÄR SKA VI DÅ MISSTÄNKA UVI HOS ÄLDRE?	74
AKUTA CNS-INFEKTIONER	74
AKUT SAMHÄLLSFÖRVÄRVAD BAKTERIELL MENINGIT (ABM)	74
SYMPTOM	74

ETIOLOGI	75
KORT OM NEUROBORRELIOS	75
PATOGENES	75
PRIMÄRT OMHÄNDERTAGANDE	76
ABCDE	77
LUMBALPUNKTION	77
LIKVORANALYS VID ABM	77
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK AV LIKVOR	78
BEHANDLING	78
STEROIDBEHANDLING	78
EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING	78
DT HJÄRNA - NÄR OCH VARFÖR?	79
NÄR RINGER VI IVA?	79
NÄR RINGER VI NIVA?	79
SMITTSKYDD	80
UPPFÖLJNING	80
PROGNOS	80
VIRALA CNS-INFEKTIONER	80
ETIOLOGI	81
HERPESVIRUS	82
TICK BORNE ENCEPHALITIS (TBE)	82
KLINISK BILD	82
HANDLÄGGNING	82
ETIOLOGISK DIAGNOSTIK VIA LIKVOR	83
EMPIRISK BEHANDLING	83
SMITTSKYDD	83
LITEN SAMMANFATTNING	83
SVAMPINFEKTIONER	84
ASPERGILLUS	84
ASPERGILLUSDIAGNOSTIK	84
SJUKDOMSPANORAMA	84
ALLERGISK BRONKOPULMONELL ASPERGILLOS (ABPA)	84
ASPERGILLOM	85
KRONISK PULMONELL ASPERGILLOS (CPA)	85
ASPERGILLUS I SAMBAND MED INFEKTION PÅ IVA	85
INVASIV ASPERGILLOS (IPA)	85
CANDIDA	85
INFLAMMATORISKT SVAR MOT INVASIVA SVAMPAR	86
UPPDELNING AV INVASIV CANDIDAINFEKTION	86
VEM DRABBAS?	86
INVASIVA CANDIDAINFEKTIONER PÅ IVA	86
PROFYLAX	86
DIAGNOSTIK	87
BEHANDLING	87
INVASIV SVAMPINFEKTION VID HEMATOLOGISK MALIGNITET	88

OKLAR FEBER	88
TROPISKA DIAGNOSER	89
DIARRÉ FRÅN TROPIKERNÄ	89
SPECIFIKA AGENS - KLINIK, DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING	89
ENTEROTOXINBILDANDE E. COLI (ETEC)	89
SALMONELLA	89
CAMPYLOBACTER	90
SHIGELLA	90
GIARDIA	90
ENTAMOEBA HISTOLYTICA	90
CRYPTOSPORIDIUM	90
DENGUEFEBER	91
DIAGNOSTIK VID DIARRÉ EFTER UTLANDSRESA - ÖVERSIKT	91
VACCINATIONSIMMUNOLOGI, VACCINER OCH RESEMEDICIN	91
VACCINATIONSIMMUNOLOGI	91
VIKTIGA BEGREPP	91
FÖRLOPP	92
DOSINTERVALL	92
IMMUNOGENICITETSFAKTORER	92
FLERA VACCIN SAMTIDIGT?	93
RESEMEDICIN	93
ALLMÄN RÅDGIVNING	93
VACCINERING	93
KONTRAINDIKATIONER TILL VACCINATION	94
BIVERKNINGAR FRÅN VACCINATION	94
MALARIA	95
PATOGENES	95
SYMPTOM OCH KLINISK BILD	95
DIAGNOSTIK	96
BEHANDLING	96
STÖDJANDE BEHANDLING	96
PROFYLAX	96
LÄKEMEDEL	96
RICKETTSIA	97
TENTAFALL	97
TUBERKULOS	98
PATOGENES	98
NEDSLAG	99
UTREDNING (AKTIV TBC)	99
ISOLERING VID MISSTÄNKT SMITTSAM TUBERKULOS	100
BEHANDLING (AKTIV TBC)	100
VILKA EGENSKAPER BÖR ETT TBC-LÄKEMEDEL HA?	100
FLERA BAKTERIEPOPULATIONER ATT BEHANDLA	100
LATENT TUBERKULOS	101
UTREDNING	101

TENTAFRÅGA	101
BEHANDLING	102
ENDOKARDIT (TENTAFALL)	102
VANLIGA FÄSTINGBURNA INFEKTIONER	102
BORRELIOS	102
PATOGENES, SYMTOM OCH DIAGNOSTIK	103
TIDIGT STADIUM (DAGAR-VECKOR)	103
TIDIG DISSEMINERAD INFEKTION (VECKOR-MÅNAD)	103
SEN DISSEMINERAD INFEKTION (MÅNADER-ÅR)	104
SEROLOGI - VÄRT ATT VETA	104
BEHANDLING	104
PROGNOS VID NEUROBORRELIOS	104
TBE	104
DIAGNOSTIK	105
BEHANDLING	105
PROGNOS	105
UNDVIKA INFEKTION OCH ALLVARLIG SJUKDOM	105
IMMUNBRIST	105
IMMUNFÖRSVARET	106
IMMUNBRISTSJUKDOMAR	106
PRIMÄRA IMMUNBRISTSJUKDOMAR (PID)	106
VARNINGSSIGNALER FÖR PID	107
SEKUNDÄRA IMMUNBRISTSJUKDOMAR	108
UTREDNING VID MISSTÄNKT PID	108
INITIAL UTREDNING	108
VID KONSTATERAD PID (SÄRSKILT CVID)	108
BEHANDLING	108
FRÅN TENTOR	109
FALL 1	109
FALL 2	109
HIV	110
SMITTVÄGAR OCH SMITTSAMHET	110
PRIMÄR HIV-INFEKTION	110
KRONISK HIV-INFEKTION	111
AIDS-DEFINIERANDE DIAGNOSER	111
DIAGNOSTIK	112
BEHANDLING	112
PREVENTION	113
UPPFÖLJNING	113

VAD ÄR SPECIELLT MED EN INFEKTIONSPATIENT

INTRODUKTION



Infektionssjukdomar är en spegling av det samhälle vi lever i, med stark koppling till faktorer som klimatförändringar, globalisering och antibiotikaresistens. För en infektionsläkare är det centralt att förstå inte bara patientens symtom utan även sjukdomens epidemiologi och samhällskontext (vad finns vart och när?).

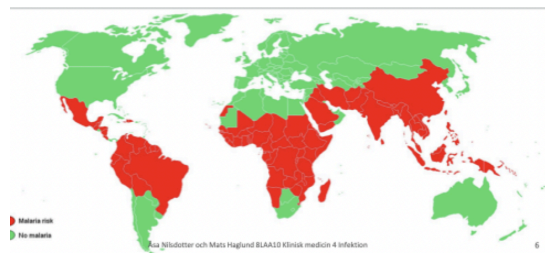
Vid infektionssjukdomar är det många spelare på plan - inte bara människan, genetik och immunförsvar - utan även behandlingar, vektorer och vaccinationer. Vi har även ett lagansvar för att minska smittorisen i samhället. Den lag som styr detta heter **smittskyddslagen**, vilken bland annat anger vissa patogener som anmälningspliktiga.

INFEKTIONSPATIENTEN OCH SAMHÄLLET

Infektionspanoramat är en direkt spegel av det samhälle vi lever i. Det skiljer sig mellan plats och plats och kan ändras snabbt → klimatförändringar ger nya infektionspanoraman. Det är även skillnad på samma sjukdom, men på olika platser. Ett exempel för att förstå detta är att jämföra Sverige och ett flyktingläger med krig och svält → det är skillnad på kolera och kolera helt enkelt



Klimatförändringar kan skapa nya infektionsmönster och ökad global mobilitet bidrar till att både smittämnen och vektorer sprids snabbare. Ett exempel på detta är att malaria, zika och dengue har fått större spridning i takt med förändrade klimathållanden i tidigare odrabbade länder. Den grönröda bilden till höger visar stora geografiska skillnader mellan utbredningen av malaria.

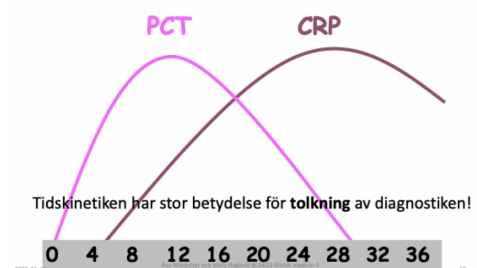


Ett annat exempel är att **antibiotikaresistenta bakterier** börjar få fäste i allt större delar av världen. Det är en av vår tids största utmaningar, vilket kräver ett ständigt arbete för att utveckla nya behandlingsstrategier och minska onödig antibiotikaanvändning. På den gulorangea bilden uppe till höger ses nuvarande resistensläge i Europa → helt klart skrämmande.

INFEKTIONSLÄKARENS PERSPEKTIV

En infektionsläkare måste ständigt tänka på **"tajming och loading"**:

- **Var befinner sig patienten i sjukdomsförloppet?** - anamnes är A och O, då alla infektioner har en specifik inkubationstid.
 - När var patienten senast frisk
 - Hur har förloppet sett ut
- **Hur stor är mängden mikrober?**
 - Vi kan minska load genom hygienrutiner och sterilitet
 - Dränering eller avlägsnande av främmande material är också bra sätt att minska load på



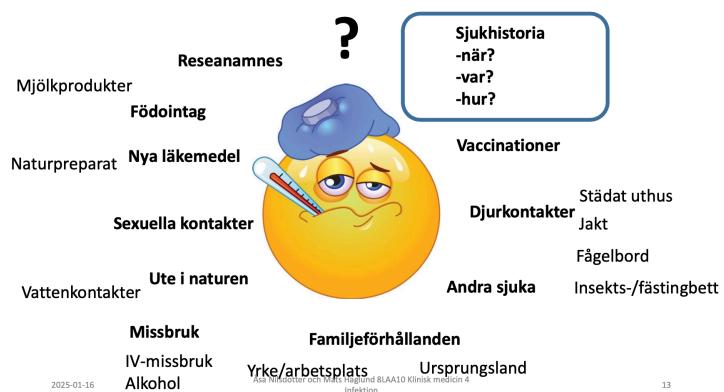
Diagnostik och behandling kräver en bred klinisk förståelse och snabb tolkning av **tidskinetik**, exempelvis förändringar i inflammationsmarkörer som CRP och procalcitonin (PCT). En patient med normalt CRP som insjuknat senaste dygnet → går inte att lita på värdet (risk för falskt negativt). PCT är tidigt tidigt i förloppet ett bättre prov!

Det så kallade "**etiologiska tänkandet**" innebär att förstå bakomliggande orsaker till infektionen, baserat på symtom, epidemiologi och anamnes. Detta är särskilt viktigt i akuta situationer, såsom vid en septiskt präglad patient. Även vid stark misstanke om särskild patogen är det viktigt, om livet står på spel, att börja med antibiotika med brett spektrum → vi har inte råd att missa. Detta kan sedan bytas till ett smalare efter odling och resistensbestämning.

OBS! En viktig tanke att ha i bakhuvudet är även om det, i det specifika patientfallet, finns **faktorer som försvårar** det hela.

ANAMNESENS VIKT

För en infektionsstudent är anamnesen en ovärderlig del av diagnostiken. En noggrann epidemiologisk anamnes kan ge ledtrådar till ovanliga infektioner. Vad gäller sjukhistoria ska vi alltid efterfråga; när, var och hur? För att närma oss potentiellt agens ses andra viktiga frågor i bilden till höger.



OBS! Glöm inte att fråga om ev. implantat (ex. pacemaker, protes mm).

INFEKTIONSKONSULTENS ROLL

Infektionsspecialiteten har breda kontaktytor med andra discipliner, som intensivvård, kirurgi, hematologi och vårdhygien. Många infektionspatienter vårdas inte på infektionskliniker utan hanteras i samarbete med andra enheter (alla kan drabbas av en infektion)..

Här spelar infektionsläkaren en viktig roll som konsult för att vägleda diagnostik och empirisk behandling, där tidsaspekten och tolkningen av förloppet är av största vikt.

Vad är speciellt för infektionspatienten?



VAD ÄR SPECIELLT MED INFEKTIONSSPECIALITETEN?

Infektionsmedicin omfattar både akuta och kroniska sjukdomar, från sepsis och meningit till hepatit och HIV. Detta innebär breda kontaktytor mot alla andra specialiteter, men vad mer är speciellt för specialiteten?

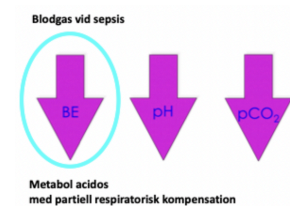
1. **Emerging infections** - uppkomsten av Covid-19, Ebola och Zika illustrerar vikten av att snabbt anpassa vården till nya utmaningar (nya infektionssjukdomar dyker ständigt upp).
2. **Vaccinationer** - är en central del av preventionen, där vi redan har eliminerat sjukdomar som smittkoppor och är nära att utrota polio.
3. Mycket kontakter med **utsatta grupper** i samhället - ex. missbrukare

TIPS INFÖR HANDLÄGGNING

Steg 1 - blododla hellre en gång för mycket än en gång för lite

Steg 2 - kontakta infektionskonsulten hellre en gång för mycket än en gång för lite

Steg 3 - underskatta inte blodgasen, för att följa ett sepsisförlopp. BE sjunker först, till följd av dålig syresättning i vävnaden. Detta leder till en hypoxisk miljö som orsakar en sänkning av pH. Detta försöker kroppen att kompensera genom hyperventilering, vilket slutligen resulterar i en sänkning av CO_2 . Är pH fortsatt lågt, trots respiratorisk kompensation kallas den partiell



SUBTIL HINT I FÖRELÄSNING

Förstå innebörden av:

1. **Source control** - minimera load
2. **Herd immunity** - genom att vaccinera en stor andel kan även sårbara grupper skyddas
3. **Tvätta/sprita händerna** - minimerar load

UTMANINGAR OCH FRAMTIDSPERSPEKTIV

Den ökande förekomsten av antibiotikaresistens och framväxten av nya infektionssjukdomar kräver kontinuerlig utveckling av diagnostiska metoder och behandlingar. Samarbete mellan olika vårdnivåer och samhällsinstanser är avgörande för att hantera komplexa infektionsfall och minska smittspridning.

ATT HITTA SIN SMITTA

HUR SKA VI HITTA SMITTAN?

Diagnostik av infektionssjukdomar kräver en strukturerad strategi för att identifiera infektionsfokus och mikrobiologiskt agens. Detta innebär att väga samman **anamnes, epidemiologi, kliniska tecken** och **laboratorieanalyser**:

1. **Är symtomen infektionsorsakad?** - viktig fråga att ställa sig
 - Hur ter sig patienten (klinisk bedömning)?
 - Vad visar prover (klinisk kemi)?
 - **OBS!** Stegrat CRP är inte likställt med infektion, då CRP är ett mått på inflammation. Det kan istället röra sig om autoimmunitet, malignitet, trombos eller trauma
 - Vad visar andra undersökningar (ex. radiologi)?
 - Hastigt insjuknande (när och hur)?
 - Epidemiologi?
2. **Misstänkt infektionsfokus?**
 - Luftvägar, urinvägar, sår, buk, annat?
 - Bakteriellt eller virus?
 - Oklart fokus i slutenvård ska föranleda "rundodling" → glöm heller aldrig att lyssna efter blåsljud, kolla i öronen samt undersöka tandstatus.
3. **Misstänkt mikrobiologiska agens?**
 - Bakterier och svampar ska i första hand odlas



- Virusdiagnostik utgörs av serologi eller PCR

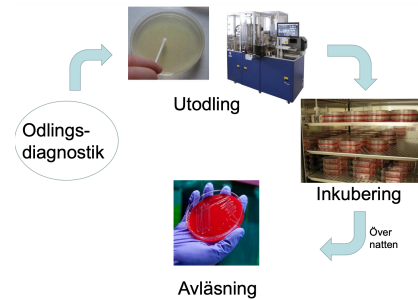
OBS! Vid oklara fokus

MIKROBIOLOGISKA DIAGNOSTISKA METODER - ÖVERSIKT

Det kommer mer ingående om diagnostiken för respektive fokus längre ned, men kontentan är att välja RÄTT analyser från RÄTT misstänkt infektionsfokus!

1. Traditionell mikrobiologi - hittar de flesta bakterier och svampar

- Mikroskopering - urskilja olika bakterier, svampar och parasiter
- Odling - möjliggör art- och resistensbestämning. Artbestämningen görs nästan uteslutande idag via en MALDI-TOF (efter odling).
- **OBS!** Atypiska luftvägsinfektioner, spiroketer och mykobakterier har inte cellvägg → kan inte växa på platta



2. Molekylärbiologi - samtliga smittämnen

- PCR används för snabb och känslig detektion av DNA/RNA, vilket kan detekteras från både levande OCH döda mikrober (kan hittas i efterförloppet hos frisk patient)

3. Serologi - påvisning av antikroppar används främst för bestämning av virus och för att skilja mellan aktuell infektion/immunitet (IgM stiger tidigt i infektionsförloppet, medan IgG påvisar längre gången infektion eller immunitet)

- ELISA-tekniker
- Immunokromatografi (snabbtester)

Odling		PCR/Molekylärbiologi		Serologi/antigen	
+	-	+	-	+	-
Icke-selektiv	Tar tid (oftast >24h)	Snabb	Viabilitet?	Immunitetskontroll	Ospecifik (ssk bakt)
Resistensbestämning	Subjektiv bedömning	Hög sensitivitet	Klinisk specificitet?	Hepatitdiagnostik	Tidsberoende
	Allt växer inte	Automatiserat	Selektiv	Automatiserat	Selektiv
	Manuellt		Ofta kostsamt		

BLODODLING OCH SEPSIS

Ett litet fall från föreläsningen: Du har varit jour på akuten och blir dagen efter sökt av en mikrobiologläkare som berättar att en av dina patienter från kvällen innan har en positiv blododling. På det preliminära svaret står det "grampositiva kocker". Viktigt att ta reda på i detta läge är:

- **Vilken sorts bakterie döljer sig bakom detta?** - ex. stafylokokker eller streptokocker
- **I hur många flaskor växer det?** - endast i en kan tala för en kontamination, medan växt i alla starkt talar för bakteriemi med risk för vidareutveckling till sepsis.



BEDÖMNING AV BLODODLING

Vanliga patogener, vilka i 2/3 av fallen motsvarar relevanta fynd, är:

- E. Coli,
- S. Aureus,
- Enterokocker,
- Streptokocker

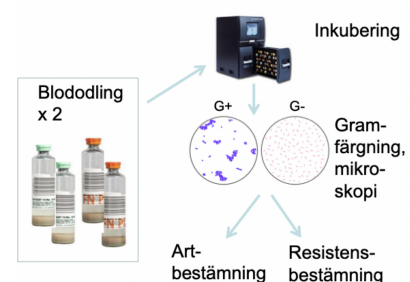
När bör vi istället misstänka kontamination?

- Vid enstaka flaska med lång larmtid (över 24h)
- Koagulasnegativa stafylokocker - KNS (vanligast)
- Corynebakterier
- Ev. alfastreptokocker (munhålebakterier, vilka dock kan orsaka endokardit)

Redan på vida indikationer, minsta misstanke om sepsis, bör vi blododla → måste göras **INNAN antibiotika sätts in**. Desinficera instickstället och använd ett slaskrör för att minska risken för kontamination. Ta sedan totalt fyra flaskor, två aeroba och två anaeroba, samt fyll dem ordentligt (volymen blod spelar stor roll för resultatet)!

Resultatet delas sedan in i **preliminära fynd** (mikroskopi) och **slutsvar** (art- och resistensbestämning). Avläsningen av blododlingarna sker kontinuerligt under 5 dygn av instrumentet och det tar oftast 6-12h innan en flaska blir "positiv". Allt som larmar inom **2 dygn** bör föranleda att vi drar öronen åt oss och 90% av alla flaskor av relevans larmar **INOM just 2 dygn!**

1. **Prelsvar 1** - mikroskopi ger svar inom minuter
2. **Prelsvar 2** - artbestämning tar 1-2h
3. **Prelsvar 3** - snabbresistens tar 6-8h
4. **Slutsvar** - art + resistens tar ca 24h



OBS! Bakteremi är INTE likställt med sepsis!

HUD OCH MJUKDELSINFEKTIONER

En patient ligger inlagd på din vårdavdelning på grund av erysipelas i vänster underben, behandlas med **Bensyl-PC** sedan ett dygn och har fortsatt hög feber. När du lyfter på täcket ser du att det finns ett sår på höger underben på ca 3-4 cm med omgivande rodnad och värmeökning. Vilka bakterier ger den kliniska bild och vilka odlingar ordinerar du?

Den mest troliga bakterien är *streptococcus pyogenes*, men även *stafylococcus aureus* bör misstänkas. Har patienten istället blivit katt- eller hundbiten bör vi misstänka *pasteurella multocida*. Endast på misstanke om infektion ska vi sår- OCH blododla. För att minimera risken för kontamination måste såret tvättas noggrant innan.

OBS! Flukloxacillin (heracillin) är en vanlig behandling vid hud- och mjukdelsinfektioner av staf. aureus, men det får absolut inte ges vid misstänkt infektion av pasteurella → täcker det inte. Behandlas istället med PcV eller PcG.

PROVTAGNING

Vid ytliga infektioner tas **pinnprov** ENBART om det förväntas påverka den kliniska handläggningen. Normalflora försvårar tolkningen, varpå det är viktigt med noggrann rengöring → tar bort kolonisatorerna. Till de vanliga **relevanta fynden** hör *grupp A-streptokocker* samt *staf. aureus* och vid bett/rivsår från djur är den vanligaste bakterien *pasteurella*. Vid fynd av *koliformer*, *enterokocker* eller *KNS* bör vi i första hand istället tänka **bifynd**.

Vid djupare infektioner rekommenderas mikrobiologisk diagnostik på sterila punktat eller vävnadsbitar, vilket kan fås genom exempelvis en **punktion** eller **debridering**. Vilka bakterier är då vanliga vart?

- **Nekrotiserande hud- och mjukdelsinfektion** - *grupp A-streptokocker*, *clostridium perfringens* och *gramnegativer*
- **Abscesser** - vanligt med en blandflora av tarmbakterier, streptokocker, anaerobier m.fl.
- **Osteit, osteomyelit och diskrit** - *s. aureus*, *KNS* och tarmbakterier. Kingella är vanligt hos barn

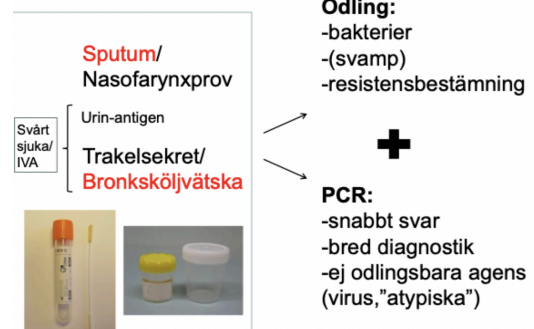
LUFTVÄGSINFEKTIONER

In på akuten med ambulans kommer en högfebril och uttalad andningspåverkan man i 60-år. Ingen utlandsvistelse. Pigg och uppegående under gårdagen. Snabbt insjuknande med AF 35, BT 85/40 och temp 39.8°C. **Vilka agens kan ge denna sjukdomsbild?**

- *Strep. Pneumoniae* - är den vanligaste patogenen bakom samhällsförvärd pneumoni. Då patienten inte varit utomlands rör det sig med största sannolikhet inte om någon resistent variant
- Överväg även andra pneumonipatogener (mer under luftvägsföreläsningen)

Vilka odlingar beställer du?

- Sputumodling (från nedre luftvägarna) - används för att identifiera pneumokocker och haemophilus influenzae. Fördelar med sputum är att vi kan resistensbestämma.
 - Om sputumodling inte går att få till är nasopharynxodling näst på tur. Dock sämre hos barn, då de ofta är positiva för lite allt möjligt.
- PCR från svalgsekret - ska användas vid misstanke om virus eller atypiska luftvägspatogener. Fördelar med PCR är att det ger ett snabbt svar på en bred diagnostik (kollar många agens).
 - Vid PCR är det vanligt att ta ett "luftvägsblock" → kolla upp vilka agens som ingår hos din lokala mikrobiolog
- (Urinodling) - kan hitta antigen från pneumokocker och legionella. Har dock låg specificitet → kan inte utesluta något om negativt
- (Trakealsekret eller bronksköljvätska) - aktuellt om intuberad på IVA



DIAGNOSTIK AV FLER LUFTVÄGSINFEKTIONER

- **Mediaotit och sinuit** - NPH-odling
 - Vanligaste patogenerna är pneumokocker, haemophilus influenzae och moraxella catarrhalis
- **Tonsillit** - antigen test vid ≥ 3 centorkriterier och NPH-odling vid negativt svar
 - Vanligaste patogenen är *grupp A-streptokocker* (GAS), men andra potentiella bakterier är GCS, GGS och fusobacterium necrophorum (kan ge jugularistrombos). Även virus kan vara orsaken

URINVÄGSINFEKTIONER

En äldre kvinna kommer in med sitt årliga urinprov på en vårdcentral och hävdar med bestämdhet att hon har UVI igen! Sköterskan skickar för odling och svaret kommer i din inkorg och visar en växt av blandflora. Hur går du tillväga för att tackla situationen?

Det är helt ofarligt att påträffa bakterier i urinen, där 30-50% av äldre kvinnor normalt har en positiv urinodling, och behandling sätts först in om patienten har symtom. Bilden till höger beskriver även på ett bra sätt när urinodling bör tas, vilket får oss att misstänka att urinodlingen i fallet ovan togs i onödan (på asymtomatisk patient).

Indikationer för urinodling med art- och resistensbestämning
Recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad UVI
UVI vid känd eller misstänkt resistensproblematik
Febril UVI
UVI hos män
UVI hos gravida kvinnor
Terapisvikt vid antibiotikabehandling av UVI
Screening för ABU under graviditet och inför vissa urologiska ingrepp
Indikationer för urinodling efter avslutad behandling
UVI hos gravida kvinnor
UVI orsakad av ureas-positiva bakterier

DIAGNOSTIK AV UVI

Vid urinodling är det mittstråleurin som används, då den i normala fall ska vara steril. I och med att detta dock sällan är fallet analyseras mängden bakterier per volymenhet i urinprovet → ger oss cut-off för vad som är UVI och inte. Patogener i urinvägarna kan delas in i två grupper:

- **Primärpatogener** - kräver en mindre mängd bakterier för att klassas som en UVI. Hit hör:
 - E.coli
 - Staf. saprophyticus.
- **Sekundärpatogener** - kräver en större mängd bakterier för att klassas som UVI. Hit hör:
 - Koliformer som Proteus, Klebsiella, Enterobacter m.fl.
 - Vid påträffning av enterokocker i urin är det oftast ett bifynd.

GASTROENTERIT

Nedan nämns de vanligaste patogenerna och hur diagnostiken utförs:

- **Virus** - diagnosticeras genom PCR ("blockpanel"). Vanliga virus som orsakar gastroenterit är:
 - Calicivirus (Noro och Sapo)
 - Rotavirus
 - Adenovirus
 - M.fl.
- **Bakterier** - diagnosticeras genom odling eller PCR ("blockpanel") → ta båda! Odlas fram under selektiva odlingsmedier. Vanliga bakterier som orsakar gastroenterit är:
 - Salmonella
 - Shigella
 - Yersinia
 - Campylobacter
 - EHEC (+ fler E.coli arter)
 - Clostridium difficile (behandlas enbart vid svåra symtom)
- **Protozoer/mask (parasiter)** - mikroskopering för cystor och maskägg. Tänkbara patogener är:
 - Entamoeba histolytica
 - Giardia lamblia
 - Blastocystis
 - Dientamoeba

CNS-INFEKTIONER

Vid misstänkt CNS-infektion ska lumbalpunktion alltid utföras, där det är ett flertal olika prover vi vill ta för att utreda potentiella differentialdiagnoser → fyra rör är nödvändiga, men det rekommenderas att ta ett femte och frysa in ifall något mer skulle behöva analyseras i efterhand. Till nödvändiga likvorprover hör:

- Celler och laktat
- PCR för HSV, VZV och enterovirus
- Odling eller PCR för bakterier
- (Blockdiagnostik för bakterier och virus, kallat **Luminex**)
- (Likvor/serum-kvot av antikroppar, för utredningen av borrelia)

Andra nödvändiga prover vid misstänkt CNS-infektion är blododling samt serologi för TBE (venöst prov).

Vanligare bakteriella patogener:

- | | |
|--------------------------|------------------|
| • Pneumokocker | • GBS |
| • Haemophilus influenzae | • Listeria |
| • Meningokocker | • Neuroborrelios |
| • E. coli | |

Vanligare virala patogener:

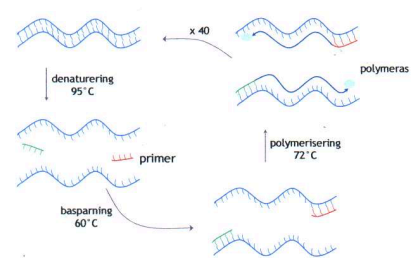
- | | |
|---------------|---------------|
| • HSV 1 och 2 | • Enterovirus |
| • VZV | • TBE |

HUR FUNGERAR ANALYSEN?

PCR

PCR (polymeraskedjereaktion) används för att framställa stora mängder av en viss DNA-sekvens. Detta sker genom en kemisk reaktion i flera steg, utförd med hjälp av ett enzym av typen DNA-polymeras. Det finns tre steg i PCR (**tenta**):

1. **Denaturering** - första steget i cykeln, vätebindningarna mellan DNA strängarna försvagas, de båda DNA-strängarna separerar från varandra vilket resulterar i enkelsträngat DNA.
2. **Hybridisering** - fäster primrar på passande ställe på DNA. T mot A, G mot C (oligonukleotidprimrar till DNA-templat). Har primern hittat en komplementär sekvens bildas en stabil bindning. Där fäster sedan polymeraset och börjar kopiera DNA-sekvensen.
3. **Förlängning** - DNA-polymeras kommer syntetisera nytt dubbelsträngat DNA. Endast de primers som bundit exakt med DNA-sekvensen kopieras.

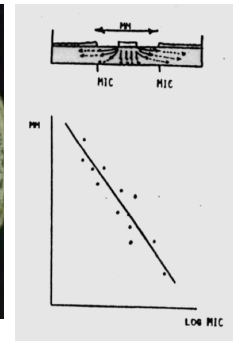
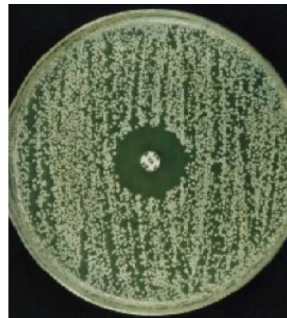


REALTIDS-PCR

Om målgenen finns i provet växer en fluorescens-kurva fram när DNA-sekvensen amplifieras (uppkopieras). Baserat på antalet cykler det tar för amplifieringen att nå tröskelvärde ("positivt" prov) kan vi även kvantifiera mängden målgen från början i provet → ger oss en bild av load.

RESISTENSBESTÄMNING MED DISKDIFFUSION

I odlingssvaret från mikrobiologen framgår, utöver vilken eventuell bakterie som påvisats, även huruvida denna bakterie är känslig eller resistent mot olika typer av antibiotika. Resistensbestämning görs effektivast idag med diskdiffusion (se bild till höger). En disk dränks med antibiotika och placeras sedan på en agarplatta med bakterier. Antibiotikan från disken kommer sedan att diffundera ut i plattan (lägre och lägre koncentration, desto lägre från disken), vilket gör att det blir en skarp gräns (hämningszon) runt disken, vars diameter sedan mäts för att beräkna **MIC-värde** (minsta inhibitoriska koncentration för ett antibiotikum). Värdet översätts sedan till någon av kategorierna i SIR-systemet.



- Lågt MIC = hög känslighet
- Högt MIC = resistent

OBS! Gränsvärdena för MIC är relaterade till art och speciella odlingsbetingelser (viktigt att alla odlas under samma förhållanden).

SIR-SYSTEMET

Enligt EUCAST:s riktlinjer!

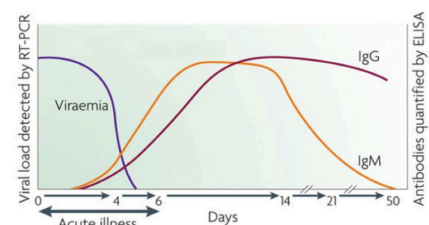
- **S = Känslig vid standarddos** - infektionen **kan förväntas svara** på behandling med detta antibiotikum vid standarddosering rekommenderad för denna typ av infektion. Bakterien har inga påvisade resistensmekanismer mot mediet.
- **I = Känslig vid ökad dosering** - behandlingseffekt **kan förväntas om antibiotikaexponeringen ökas** genom ändrad dosering eller koncentration vid infektionshärden. Bakterien har förväntat låggradig resistens mot medier eller har naturligt lägre känslighet mot mediet.
- **R = Resistent** - klinisk effekt av behandling med detta medel är **osannolik** även om dosen ökas. Bakterien har förvärvat betydelsefulla resistensmekanismer eller är naturligt resistent mot mediet.

SEROLOGI

Serologi innebär en identifiering av antikroppar, riktade mot specifika antigen. Provet tas vanligen i serum, men kan även tas i ex. likvor. En vanlig metod för att analysera virusserologi är ELISA.

Metoden går ut på att ett specifikt antigen binds till en plastyta (i botten på en brunn). Patientens serum späds och inkuberas med antigen. Eventuella antikroppar kommer då att binda till antigenen. Därefter tillsätts enzymkonjugerade antikroppar som är specifika för humant immunglobulin som binder till patientens antikroppar (om några fäst).

Därefter tillsätts substrat för det enzym som är konjugerat till anti-humanglobulinet, vilket leder till ett färgomslag. Styrkan på färgomslaget är proportionell mot mängden antikroppar och kan kvantifieras. ELISA är en objektiv metod som både detekterar samt kvantifierar mängden antikroppar.



I bilden till höger ses ett typiskt utseende för en virusinfektion, där den viremiska fasen (virus i blodet) anger hur länge och i vilken mängd virus finns kvar i blodbanan. Bilden visar även hur antikropsproduktionen dröjer några dagar innan den kommer igång → serologisk diagnostik kan inte utföras de första dagarna av en infektion.

AVANCERAD MIKROBIOLOGI

Tekniker som NGS (next generation sequencing), WGS (whole genome sequencing) och metagenomik är alla nya mikrobiologiska analyser som redan nu börjar öppna upp en helt ny värld vad gäller att finna okända smittämnen vid svårdiagnostiserade fall.

BRA ATT TÄNKA PÅ FÖR FRAMTIDEN

BEGRÄNSA PROVTAGNING

Att använda analyser med dålig träffsäkerhet riskerar att fördröja tiden till rätt diagnos och behandling. Vanliga tillstånd som lätt misstas för infektion är malignitet, autoimmuna sjukdomar och "andra" infektionssjukdomar är de den "dåliga analysen" uppvisar. Till analyser vi bör begränsa hör:

- Urinodling utan UVI-symtom
- Ytliga sårodlingar
- Borreliaserologi - kan varken bekräfta eller utesluta aktuell diagnos
- Cystor och maskägg
- Direktmikroskopi

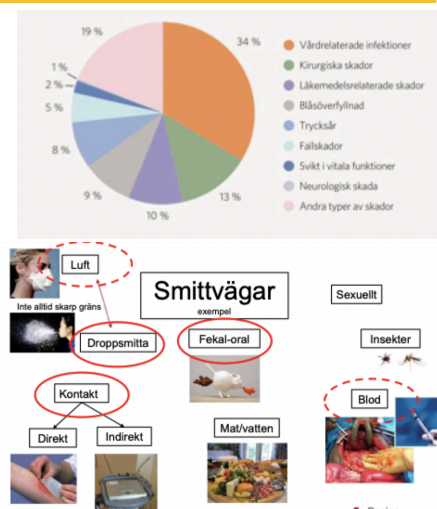
ATT ANVÄNDA MER

- ODLA ALLTID INNAN ANTIBIOTIKA!
- Smalna av behandlingen direkt vid positiv odling, även fast det är eftermiddag din latmask
- 16s rRNA i PCR
- Atypisk pneumoni PCR
- Sputum/(NPH) vid misstänkta pneumonier hos vuxna
- Mikrobiologkontakt - vid svåra fall och svårtolkade svar

VÅRDRELATERADE INFEKTIONER (VRI) OCH HUR DE FÖRHINDRAS

VRI är den vanligaste vårdskadan → orsakar lidande, ökade kostnader, brist på vårdplatser, ökad antibiotikaanvändning och dödsfall. Enligt Socialstyrelsen drabbas ca. 10% av patienter inom svensk somatisk slutenvård av en VRI. Detta kan undvikas genom att smittvägar bryts, där exempel på smittvägar är:

- **Droppsmitta** - ex. förkylningsvirus
- **Luft** - ovanlig inom vården. Ex. mässling, TB och vattkoppor
- **Kontakt** - direkt (mellan människor) eller indirekt (via föremål). Den vanligaste typen inom vården!
- **Fekal-oral** - ex. norovirus
- **Blod** - via ex. injektioner och sår
- **Insekter** - vektorer
- **Sexuellt**



OBS! VRI definieras enligt Infektionsverket som *en infektion kopplad till ett tidigare ingrepp eller behandling* ELLER en infektion som debuterar minst 48 timmar efter inskrivning inom slutenvård ELLER *en infektion som uppträder inom två dygn efter utskrivning från slutenvård.*

HUR BRYTER VI SMITTVÄGAR?

Fokusera på agens viktigaste smittväg - inte på ovanliga eller teoretiskt möjliga vägar!

BASALA HYGIENRUTINER

1. Handhygien

- Handsprit ska användas före och efter patientkontakt, vilket kan innebära flera gånger i ett patientmöte. Före och efter varje vård-/omsorgsmoment.
- Tvål och vatten vid synlig smuts eller kontakt med patienter med diarré/kräkningar. Viktigt att torka av händerna ordentligt efteråt!!
- Fri från klocka, smycken, bandage och förband.
- Naglar ska vara korta och fria från konstgjort material



2. Arbetsdräkt - kortärmad, byts dagligen och används endast på arbetsplatsen.



3. Skyddsutrustning

- Plastförkläde används vid risk för kontamination
 - Risk för stänk av kroppsvätskor
 - Kontakt med patientens bara hud eller sängkläder
- Skyddshandskar används vid kontakt med kroppsvätskor och slemhinnor. **OBS!** Ska bara användas under det momentet. Finns stor risk att sprida smitta om handskar används även vid andra tillfällen. Sprit ska användas FÖRE och EFTER handsanvändning.



STÄDNING OCH DESINFEKTION

- **Desinfektion** utförs med värme eller kemikalier.
- **Sterilisering** gör produkten fri från levande mikroorganismer
- **Rengöring** är en förutsättning för effektiv desinfektion och sterilisering.

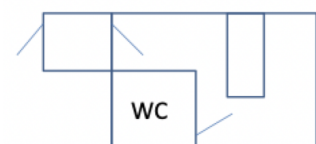


HANTERING AV MATERIAL

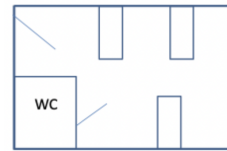
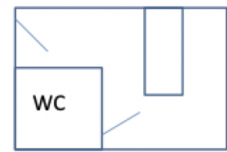
- **Rent och sterilt material** ska förvaras på rätt sätt och hanteras med god handhygien.
- **VIKTIGT** att komma ihåg att sterilt material ska förvaras bakom stängda dörrar OCH att händerna måste spritas innan du öppnar och kladdar. LÄTT att missa!

UTNYTTJANDE AV LOKALER

Det gäller att tänka på hela **flödet** - inklusive väntrummet. Arbeta för att undvika att exponera andra för patienter med misstänkt/konstaterad smitta. Vi kan utnyttja olika vårdrum för att förhindra spridning:



- **Isoleringsrum med sluss** - för luftburen smitta som ex. tuberkulos, mässling och vattkoppor (övre bilden).
- **Enkelrum** - för smittsamma luftvägsinfektioner, diarréer eller bärarskap av multiresistenta bakterier (mellersta bilden)
 - ESBL - endast om riskfaktorer för spridning
 - ALLTID vid ESBL_{CARBA}, VRE och MRSA oavsett riskfaktorer
- **Flerbäddrum** - för patienter utan smitta eller vid kohortvård (flera patienter med samma smitta). Ses på den nedre bilden.



RISIKFAKTORER FÖR VRI

- **Brott i hudbarriären**
- **Dålig nutritionsstatus**
- **Rökning**
- **Urinvägskateter** - ta ställning varje dag om KAD behövs.
- **Munhälsa, sväljförmåga, aspirationsrisk, mobilisering**
 - Sempel munhygien kan minska mängden pneumonier med 50%
- **Antibiotikabehandling** - tänk till vid val av antibiotika. Är patienten multisjuk → ökad risk för clostridium.

TIDIGARE TENTAFRÅGOR

1. Redogör för vad er slutsats blir, dvs. räcker det att avdelningspersonalen följer basala hygienrutiner och klädregler samt gällande rutiner för städning och rengöring av utrustning som vid känt MRB-bärarskap för att förhindra smittspridning till eller via vårdpersonalen.

Svar: Basala hygienrutiner och klädregler är tillräckliga för att bryta smittvägen för **kontaktsmitta**, som det ju handlar om i detta fall.

2. Vilka vårdhygieniska risker finns med att inte sprita händerna innan handskar tas på?

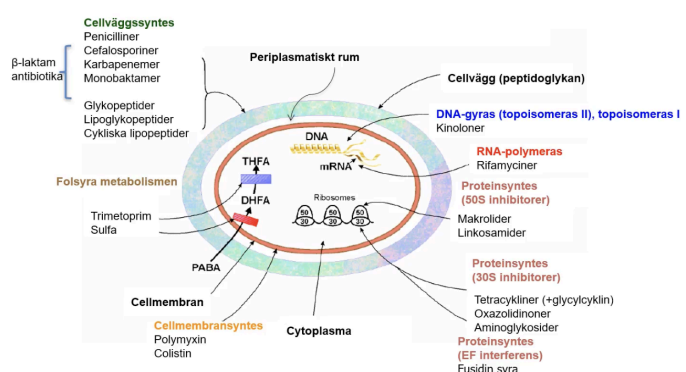
Svar: Om händerna inte spritas kommer handskarna som tas på att kontamineras och därmed inte vara rena vid kontakt med patienten. Dessutom finns risk att kontaminera handskar som är kvar i paketet och som då inte kommer vara rena när de ska användas.

ANTIBIOTIKA

Detta är helt taget från infektionsläkarnas egna hemsida hus75.se (bästa Johan Täng <3>)

Antibiotika och andra antimikrobiella läkemedel utnyttjar att mikroorganismer har en annan struktur än vi. De flesta bakterier har en cellvägg, vilket vi saknar → är tacksamt att utnyttja som mål för antibiotika. Antibiotika kan delas upp i två grupper, på flera olika vis:

- **Bred- vs. smalspektrum**



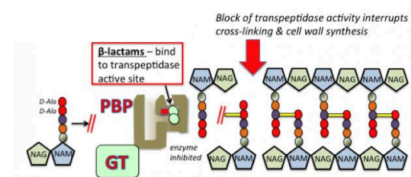
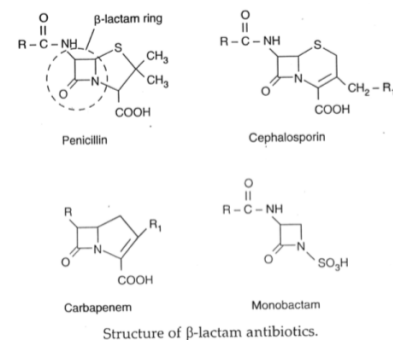
- **Baktericida** (dödar bakterien) vs. **bakteriostatiska** (förhindrar att bakterier delar sig, men låter immunförsvaret sköta själva dödandet)
- **Perorala** vs. **intravenösa**
- **Tid över MIC-** vs. **koncentrationsberoende**
- **Njur-** vs. **levereliminerade**
- **Betalaktam-** vs. **inte-betalaktamantibiotika**

Vi kan självfallet även dela in antibiotika i olika grupper baserat på deras verkningsmekanism, vilka är betydligt fler än två (se bild ovan till höger).

BETALAKTAMANTIBIOTIKA

Detta är vår viktigaste typ av antibiotika, och påstås vara **ryggraden vid behandling av många infektiösa tillstånd**. De finns i både smalt samt brett spektrum och har generellt **låg toxicitet**. Detta beror på att dessa läkemedel verkar på bakteriernas cellvägg, vilket är en struktur som de humana cellerna saknar → ytterst få biverkningar.

Grunden till dessa läkemedel är **“betalaktamringen”**, vilken i bilden till höger ses som en fyrkant. Betalaktamantibiotika verkar genom att binda in till **penicillinbindande proteiner (PBP)**, vilket hämmar cellväggssyntesen. PBP är enzymer, **transpeptidaser**, vilka är livsviktiga för bakterien då de katalyserar korslänkningen av cellväggens peptidoglykanlager. Betalaktamringen binder in i transpeptidasernas aktiva site och gör detta med en sån hög affinitet att de inte kan verka på cellväggen → bakterien lyserar, då cellväggen inte kan byggas på.



OBS! Dessa typer av antibiotika har **INGEN** verkan på mycoplasmabakterier, då dessa saknar cellvägg.

OLIKA LÄKEMEDEL

Betalaktamantibiotika kan vi sen dela in i tre huvudgrupper; **penicilliner**, **cefalosporiner** och **karbapenemer**.

β-laktamantibiotika

Grupp	Preparat	G+			G-			Myko-plasma	Anaerob	Indikation
		Streptokocker	S.aureus	Entero-kocker	H.i.	E.coli	Pseudo-monas			
1	PcV									Tonsillit, otit
2	Bensyl-Pc*									pneumoni, erysipelas
3	Amoxicillin									Pneumoni
4	Ampicillin*									Meningit
5	Flukloxacillin									Hudinf abscesser
6	Kloxacillin*									
7	Mecillinam									UVI
8	Piperacillin-tazobaktam*									Sepsis, bukinf
9	Cefotaxim*									Sepsis, UVI, pneumoni, meningit
	Ceftriaxon*									
	Cefuroxim*									
10	Ceftazidim*									Sepsis/UVI
11	Imipenem*									Svår sepsis, resistent bakterier
12	Meropenem*									

* = intravenösa

PENICILLINER**PENICILLIN V/PENICILLIN G**

- **Fenoximetylpenicillin** (PcV), kallas även för Kåvepenin
- **Bensylpenicillin** (PcG)

PcV och PcG är i princip samma preparat, men där den ena ges peroralt (PcV) och det andra intravenöst (PcG), Bra minnesregel för detta är: *PcV tas verbalt och PcG via en Grov infart*. De är främst bra mot streptokocker, som trots snart 100 år av mänsklig (över)användning inte utvecklat någon resistens. Detta bortsett från vissa pneumokocker (ex. i södra Europa), vilka utvecklat nedsatt känslighet för penicillin (PNSP). De flesta andra bakterier har genom åren utvecklat betalaktamaser (penicillinaser specifikt), vilka neutraliserar PcV/PcG.

Streptokocker finns i **munhålan** och på **huden** och orsakar tonsillit, pneumoni, otit, meningit och erysipelas. PcV/PcG är därför ofta förstahandsval vid dessa infektioner (utöver meningit), och speciellt om de är samhällsförvärvade. De har dock sämre distribution och halveringstid än amoxicillin OCH smakar äckligare → i patienter eller kroppsdelar där det är svårt att få in penicillin i, där är amoxicillin bättre.

OBS! PcG funkar på pneumokocker med nedsatt känslighet för PcV upp till MIC = 2 om det doseras 3g x 4, med undantag för pneumokockmeningit.

OXACILLINER

- **Flukloxacillin** (peroralt), kallas även för Heracillin

- **Kloxacillin** (intravenöst), kallas även för Ekvacillin

Oxacillinerna (egentligen isoxazolympenicillin) är stabila mot det betalaktamas som *S. aureus* producerar → det främsta läkemedlet mot stafylokocker. Om vi lägger till en **kloratom** får vi **kloxacillin** och om vi också lägger till en **fluoratom** får vi **flukloxacillin** (tänk att du tar fluorskölj peroralt).

S. aureus finns på huden och orsakar mest hud och mjukdelsinfektioner, men om den hamnar i blodet har den en tendens att slå sig ner lite överallt (ex. orsaka endokardit, septisk artrit och epiduralabscesser). Sen finns det de bakterier som kallas för **MRSA**, vilket står för "meticillinresistent *S. aureus*". Meticillin är en föregångare till de två ovannämnda oxacillinerna och har således samma verkningsmekanism → meticillinresistent = oxacillinresistent.

AMINOPENICILLINER

- **Amoxicillin** (peroralt), även känt som amimox. Ges vid pneumonier där lite bredare täckning behövs.
- **Ampicillin** (intravenöst). Används främst som tillägg till cefotaxim vid meningit, för att även täcka för *Listeria*.
- **Amoxicillin + klavulansyra** (peroralt), även känt som Spektramox. Är ett av de bredaste perorala antibiotikan vi har och liknar Pip/Tazo i täckning. Klavulansyra liknar penicilliner → kan inaktivera betalaktamaser (uppta deras uppmärksamhet) och därmed låta amoxicillin även döda bakterier såsom *S. aureus* och UVI-patogener. Används i huvudsak vid pneumoni och samtidigt UVI (med övervikt pneumoni).

Påminner mycket om PcV/PcG, men är liite finare och liite bättre. De har en extra aminogrupp (-NH₂) och kallas därför aminopenicilliner (aka Lidingö-penicilliner). De ger liite bättre effekt mot *H. influenzae*, vilket KOLare oftare får, och även mot enterokocker (i jämförelse med PcV/PcG). De smakar liite bättre och tar sig in i liite bättre in i vävnaderna.

PIPERACILLIN/TAZOKTAM - vill du fånga *Pseudomonas* med ditt lasso, då måste du sätta in pip/tazo

Finns endast som intravenöst och är ett av tre **bredspektrumantibiotika** (mitt emellan cefotaxim och meropenem) för sepsis och allvarliga infektioner utan känt fokus/agens. Pip/Tazo bör användas när täckning för ***Pseudomonas*** är ett måste, vilket exempelvis är fallet vid neutropen feber. Det är även liite bättre mot anaerobier vid bukfokus än Cefotaxim. Pip/Tazo **penetrerar dock CNS dåligt** → inte ett alternativ vid meningit

OBS! Nuförtiden rekommenderas ofta tillägg av Metronidazol (Flagyl) till både Cefotaxim och Pip/Tazo → täcka anaerobier.

MECILLINAM - the odd one out

Mecillinam, även känt som Selexid, är tillsammans med nitrofurantoin (Furadantin) go-to för nedre UVI/cystit. Det är den enda av nämnda penicilliner som inte slutar med -cillin, utan istället har det i mitten av namnet. Den utmärker sig också med att **inte alls verka på streptokocker** och annat som penicilliner ofta är bra på, utan **bara *E. coli* och andra UVI-patogener**. Funkar dock inte på hög UVI/pyelonefrit!

CEFALOSPORINER

Cefotaxim (intravenöst) är standard i Sverige, med både bra gramnegativ och grampositiv täckning, inklusive alla "five killers" → **grunden i empirisk bredspektrumbehandling**. Den täcker dock INTE *Pseudomonas*, anaerobier eller *Listeria* → en anledning till att växla upp (Pip/Tazo eller Meropenem) alternativt lägga till något annat i kombination för bredare täckning.

Det finns perorala cefalosporiner (Cefadroxil och Ceftibuten), vilka dock endast ses som reservpreparat för till exempel tonsillit och UVI. Det finns också en cefalosporin som faktiskt täcker *Pseudomonas* (Ceftazidim) och en annan som endast behöver administreras x 1 (Ceftriaxon) → poliklinisering. Generellt är dock **cefalosporin = Cefotaxim**.

OBS! Tyvärr stor risk för utveckling av Clostridier, då stor andel av tarmfloran slås ut.

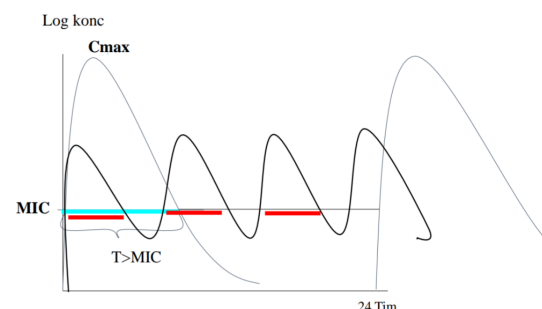
KARBAPENEMER

Det finaste och bredaste vi har! Meropenem är flaggskeppet och alla andra karbapenemer brukar beskrivas utifrån hur de skiljer sig från Meropenem → vid kontakt med begreppet Karbapenem, tänk då Meropenem. Det finns bara som **intravenöst** (mänskligheten skulle verkligen inte kunna hantera så breda tabletter) och är oftast en **ensamvarg** som klarar allt själv (behöver inte kombineras med annat). Det används vid septisk chock, meningit, andra komplicerade allvarliga infektioner, ofta på IVA och vid resistens mot andra bredspektrum (ex. vid ESBL). Dessa luriga bakterier kan dock även bli resistenta mot karbapenemer, så kallade ESBL_{CARBA} → inte kul!

Karbapenemerna skiljer sig strukturellt ganska mycket från penicillinerna, vilket gör att även de med uttalad penicillinallergi brukar tåla karbapenemer. Ertapenem fyller samma funktion som Ceftriaxon, dvs att poliklinisera patienter i vårt vårdplatsbristande land → administreras endast x 1 (en gång dagligen).

ATT TÄNKA PÅ VID BEHANDLING MED BETALAKTAMANTIBIOTIKA

Det är **tid över MIC-beroende** (öka antalet doser hellre än mängden per dos) och ges därför alltid minst x 3 i normalfallet, ibland ända upp till x 6(-12) eller i kontinuerlig infusion (allra bäst). Betalaktamer kräver att koncentrationen i blodet överstiger MIC 40-50% av doseringsintervallet för tillförlitlig effekt. En rejäl hästdos hade också kunnat få koncentrationen att överskrida MIC under lång tid, men risken för biverkningar är då hög.



De **utsöndras via njuren**, vilket innebär dosjustering efter njurfunktion. Dosjustering behövs dock oftast INTE första dygnet, och framförallt inte första dosen, då det viktigaste är att komma upp i "tid över MIC". Eventuell ansamling och toxiska effekter kommer långt senare. För att verkligen komma upp i effekt snabbt vid allvarlig infektion rekommenderas att ge en **extrados** mellan första och andra dosen, exempelvis efter 4 timmar om det är x 3.

BIVERKNINGAR

Gemensamma biverkningar inkluderar vanligen diarréer och mer sällan njurskada, allergiska reaktioner, CNS-biverkningar och i ovanliga fall benmärgspåverkan.

ÖVRIGA ANTIBIOTIKAGRUPPER

Har egentligen inte så mycket mer gemensamt än att de saknar betalaktamring → tyvärr inte samma fina namngivningslogik och inbördes ordning som hos betalaktamerna.

Övriga antibiotikagrupper

Grupp	Preparat	G+			G-			Myko-plasma	Anaerob	Indikation
		Streptokocker	S.aureus	Entero-kocker	H.i.	E.coli	Pseudo-monas			
1	Amino-glykosider									
	Gentamycin*									Svår sepsis, endokardit
2	Amikacin*									
3	Ciprofloxacin									Pyelonefrit
4	Kinoloner									
	Levofloxacin									Svår pneumoni
5	Moxifloxacin									
6	Folsyra-antagonister									UVI
	Trimetoprim-sulfa									
7	Nitrofurantoin									Cystit
	Nitrofurantoin									
8	Tetracykliner									Atypisk pneumoni
	Doxycyklin									
9	Makrolider									
	Erythromycin									
10	Linkosamider									Hudinf
	Klindamycin									
11	Glykopeptider									MRSA
	Vankomycin*									
12	Imidazolderivat									Clostridier, bukabscess
	Metronidazol									

* = intravenösa

AMINOGLYKOSIDER

Proteinhämmare!

Det mest klassiska exemplet på antibiotika som är **koncentrationsberoende** och ges därför endast EN gång per dag och ofta bara EN gång totalt. Ett exempel på läkemedel är **Tobramycin**, även kallat Nebcina. Det har däremot blivit mer och mer opopulärt i Sverige → används möjligen som tillägg till Cefotaxim eller Pip/Tazo vid gramnegativ urosepsis (meropenem klarar sig självt).

OBS! Kan verka ototoxiskt (irreversibelt) och nefrotoxiskt (ofta reversibelt).

KINOLONER

DNA-replikationshämmare!

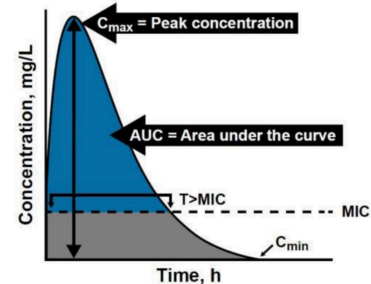
Tillsammans med amoxicillin-klavulansyra är kinolonerna de **bredaste perorala preparaten** och är generellt väldigt **effektiva mot gramnegativa bakterier**. De finns även som intravenöst, men biotillgängligheten peroralt är så bra att det sällan behövs. Det finns två typer av kinoloner:

- **Urinvägskinolonen (Ciprofloxacin)** - används främst för hög UVI/pyelonefrit, då det i princip täcker alla gramnegativer inkl. Pseudomonas. Det penetrerar även prostatan. Ett observandum är att resistensen ökar mot detta preparat.
- **Luftvägskinoloner (Moxi- och Levofloxacin)** - används till mer komplicerade pneumonier (tänk VAP i en äcklig IVA-säng), då det även (utöver gramnegativa bakterier) täcker streptokocker och

mykoplasma → därmed i princip alla luftvägspatogener. Observera dock att Moxifloxacin inte täcker *Pseudomonas*.

OBS 1! Likt aminoglykosiderna begränsas dessa läkemedel av sina biverkningar. Dit hör främst **bindvävspåverkan** (rupturerade hälsenor och aortaaneurysm), **CNS-biverkningar** (agiterade gubbar, psykotiska symtom), **clostridiumtillväxt** och **förlängd QT-tid**.

OBS 2! Kinoloner är, också likt aminoglykosiderna, **koncentrationsberoende antibiotika** → bättre effekt, desto högre koncentrationen i blodet är och den farmakokinetiska/farmakodynamiska parametern som bäst korrelerar till effekten är AUC/MIC och maximal serumkoncentration (C_{MAX}) i relation till MIC.



OBS 3! I kombination med **rifampicin** (hämmar bakteriellt RNA-polymeras) är ciprofloxacin ett behandlingsalternativ vid protesinfektioner (vid DAIR).

FOLSYRAANTAGONISTER

Hämmar, inte konstigt nog, folsyrametabolismen!

Ett alternativ vid både nedre och övre UVI, men får endast ges efter resistensbestämning eftersom många (20-30%) av *E. coli* är resistenta. Ger en **övergående kreatininstegring** (upp till 25%), som inte innebär njurskada utan att de kompetitivt tävlar om att utsöndras via njuren (trim-sulfa tränger sig före kreatinin i kön).

Det preparat som är av värde att känna till är **Trimetoprim-Sulfametoxazol** (Trim-Sulfa), även kallat Bactrim. Det ges framförallt mot hög UVI, men är även ett alternativ vid pneumoni och samtidigt UVI (med övervikt UVI).

NITROFURANER

Hämmar bakteriella enzym och skadar bakteriellt DNA (verkningsmekanism inte helt känd)!

Nitrofurantoin är, tillsammans med mecillinam (Selexid), go-to för **nedre UVI/cystit**. Vid frekventa cystiter är det vanligt att växla mellan mecillinam och nitrofurantoin för att förhindra resistens och förbättra effekten. Har effekt på enterokocker men inte *Klebsiella*, *Enterobacter* och *Proteus*, till skillnad från mecillinam. **Funkar inte på hög UVI/pyelonefrit**, men väl på nedre eftersom koncentrationen i urinen blir så hög. Kan även användas som profylax mot UVI!

MAKROLIDER

Bakteriostatiska proteinsynteshämmare!

Makrolider används vid **atypisk pneumoni** (*Legionella* och *Mykoplasma*) och mot streptokocker vid riktig penicillinallergi. De täcker dock INTE *H. Influenzae*. Finns både i peroral och intravenös beredning. Ger QT-tidsförlängning ("maxar" QT-tiden).

- **Azitromycin**, även kallat Azitromax, har en lång halveringstid → kan ibland räcka med 5 dagars behandling istället för 7.
- **Erytromycin**, även kallat Ery-Max, har kortare halveringstid och används ofta som iv-tillägg till betalaktam vid misstanke om mykoplasma.

TETRACYKLINER

Bakteriostatiska proteinsynteshämmare!

Doxycyklin är alla infektionsläkares favoritantibiotika och har fått dess namn från dess kemiska struktur, inte helt olikt Audi → audibiotika? Det finns ett flertal tetracykliner, men det är nästan alltid Doxy som används. Det är bra mot **mykoplasmapneumoni** OCH täcker dessutom streptokocker och *H. influenzae* om patienten har en ful pneumoni. Det är även bra mot exotiska saker som **borrelia** (och andra spiroketer) och dessutom så antiinflammatoriska att de används av hudläkarna mot **akne och rosacea**. Detta är viktigt att komma ihåg vid behandling, då de flesta upplever sig förbättrade av lite Doxy "oavsett om de har t ex borrelia eller inte".



LINKOSAMIDER

Bakteriostatiska proteinsynteshämmare!

Linkosamider är synonymt med **Klindamycin**, vilket finns både per oralt och intravenöst. Det är bra mot streptokocker, stafylokocker och anaeroba, dvs hudbakterier och abscesser. Det kan användas istället för oxacillinerna **vid allvarlig penicillinallergi** och ibland som **tillägg till Meropenem (!) vid nekrotiserande fasciit** och även nekrotiserande infektioner som inte tagit sig ner så långt (myosit och cellulit). Tanken med det är att Klindamycin hämmar proteinsyntes och stoppar toxinproduktionen, som ofta står för en betydande andel av nekrosen (synergistisk effekt). Meropenem må vara bäst på att spränga cellväggar, men inne i bakteriecellen finns ju då massa toxin som flyter ut. Bättre då att ha minskat den mängden och dessutom attackera från två håll.

GLYKOPEPTIDER

Cellväggshämmare!

Vancomycin är just glykosylerade peptider som förhindrar byggandet av cellväggen, men på annat sätt än betalaktamer. Väldigt effektiva mot grampositiva och används när **resistens föreligger mot förstahandspreparat**, t ex vid MRSA → ofta last resort/rescue-terapi. Detta medför att extra tråkiga bakterier är Vancomycin-Resistenta Enterokocker (VRE) eller *S. aureus* (VRSA).

Det administreras intravenöst, då dess upptag är väldigt dåligt. Det är även svår doserat med ganska smalt terapeutiskt fönster, vilket kräver upprepade koncentrationsbestämningar. Det finns dock perorala kapslar, vilka är ett av förstahandsvalen vid *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) → effekten ska bara verka i tarmen.

IMIDAZOLDERIVAT

Metronidazol, även kallat Flagyl, har bara effekt på anaeroba och en del tarmparasiter. Det används ofta som tilläggsbehandling för att även täcka anaeroba, t ex vid abscesser eller sepsis med bukfokus, tillsammans med primär behandling med Cefotaxim eller Pip/Tazo. Användes förut mot CDI, men anses nu vara för dåligt. Verkar även likt antabus → alkohol måste helt avstås under behandling

CLOSTRIDIEKOMPISAR

De preparat som har störst risk att ge *Clostridioides* (inte *Clostridium* längre) *difficile*-infektion (CDI) är:

- Cefotaxim
- Klindamycin
- Kinoloner
- Karbapenemer
- Pip/Tazo

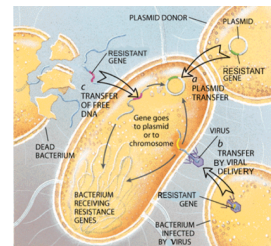
Behandlas i de flesta fall endast med god vårdhygien (klorbaserade desinfektionsmedel). Vancomycin kan sättas in vid besvärliga symtom och faecetransplantation kan behövas vid recidiv.

ANTIBIOTIKARESISTENS

HUR UPPSTÅR ANTIBIOTIKARESISTEN?

Det finns tre förklaringar till att antibiotikaresistens uppkommer:

1. **Genetik** - spontana mutationer → förvärvade av resistensgener. Dessa har vi störst respekt för, då det kan uppkomma en "öväntad resistens" som det ännu inte finns något antibiotika mot.
2. **Selektion (antibiotiketryck)** - vid behandling med antibiotika sätts ett tryck på bakteriepopulationen → några muterar, vilket kan ge en överlevande resistent population trots att den största andelen stryker med. Det är av denna anledning vi inte ska behandla med antibiotika i onödan, då vissa bakterier kommer att "lära sig" överleva behandlingen.
3. **Spridning** - om resistent isolat (kloner) eller resistensgener (via genetiskt utbyte) sprider sig kan svårbehandlade infektioner uppkomma. Resistensgener kan överföras genom konjugation, transduktion, transformation samt via transposoner.



OBS! En fjärde aspekt, men som inte har direkt med resistensutveckling att göra, är behandling med antibiotika i onödan. På detta sätt kan en patients normalflora i tarmen slås ut, vilket möjliggör för eventuella patogener att adherera. Ett praktexempel på en sådan bakterie är *Clostridioides difficile*. Patogener har i vanliga fall inte haft en chans att adherera till följd av normalfloras skyddande effekt.

RESISTENSMEKANISMER

FÖRÄNDRADE MÅLPROTEINER

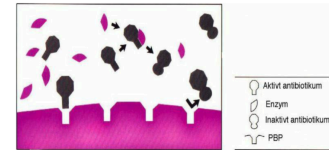
En vanlig resistensmekanism är att bakterierna förändrar de målproteiner som vårt antibiotika binder in till, vilket både kan vara receptorer och enzymer.

Penicillinresistens hos pneumokocker kan uppkomma genom att gener som kodar för deras PBP förändras genom **homolog rekombination** med andra streptokocker i ex. munhålan → **mosaikgener** uppstår, vilket leder till nedsatt känslighet för ALLA betalaktamantibiotika. En bakterie har fler än en PBP och ju fler av dessa som förändras, desto högre blir MIC.

Kinoloner (DNA-synteshämmare) är också en typ av antibiotika som tappas dess effekt till följd av förändrade receptorer. Kinoloner binder i vanliga fall in till DNA-gyras eller topoisomeras IV, vilka vid mutationer blir resistent mot denna inbindning.

HYDROLYS/MODIFIERING AV ANTIBIOTIKUMETS STRUKTUR

Bakterierna förvärvar gener som kodar för enzymer (penicillinas och betalaktamas) som kan hydrolysera betalaktamringen → vid närvaro av dessa är betalaktamantibiotika verkningslösa. Penicillinas bryter ned betalaktamringen hos bl.a. bensylpenicillin (PcG) och fenoximetylpenicillin (PcV).

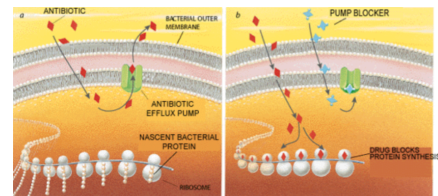


Viktigt begrepp att känna till är **ESBL**, vilket är betalaktamaser (enzymer) med utvidgat spektrum. Genen som kodar för ESBL finns på **plasmider**, vilka kan överföras mellan bakterier. Speciellt med dessa betalaktamaser är att de, förutom att inhibera penicillin, ÄVEN inhiberar cefalosporiner och i vissa fall även karbapenemer. Vanligast förekommande är dessa enzymer hos **gramnegativa** tarmbakterier, såsom *E.coli* och *K. pneumoniae*, och förekomsten av dessa ESBL-producerande bakterier ökar för varje år.

I kombination med ett antibiotika kan en **betalaktamas-inhibitor**, ex. **klavulansyra**, ges, vilka då binder till bakteriernas resistensenzym → antibiotikumet kan utföra dess verkan.

ELLFUX

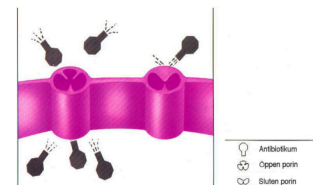
Bakterier (både G+ och G-) har en del proteiner som de använder som pumpar för att få ut ämnen, och genom förändrad struktur kan effluxen av antibiotika överstiga inflödet → antibiotika kan inte ackumuleras inuti bakterien, vilket bland annat ger tetracyklinresistens.



OBS! Har mindre betydelse än de två översta.

PENETRATIONSHINDER

I de gramnegativa bakteriernas yttre membran finns det poriner, vilka har i uppgift att frakta in och ut ämnen genom membranet (däribland antibiotika). Formen på dessa poriner kan dock förändras → antibiotika kommer inte in.



OBS! Har mindre betydelse än de två översta.

RESISTENS GLOBALT

Antibiotikaresistensen stiger för var dag som går världen över, och den främsta anledningen till detta är att det skrivs ut i onödan. I Europa idag har 25% av alla pneumokocker utvecklat resistens eller är mindre känsliga mot våra förstahandspreparat (penicilliner) vid infektioner med dessa. I Sverige är dock fortfarande en relativt låg andel av *S. Pneumoniae* resistent, men det blir desto vanligare bland *H. Influenzae*.

OBS! Patienter som nyligen varit utomlands har ökad risk för både legionella-pneumoni eller pneumoni orsakad av bakterier med antibiotikaresistens/nedsatt känslighet för antibiotika.

MULTIRESISTENTA BAKTERIER (MRB)

Ökad risk att smittas av MRB ses vid:

- **Hudsjukdom** - ex. psoriasis, sår eller eksem → skadad hudbarriär
- **Utländsvård**
- **Lång utlandsvistelse** - speciellt i områden med högre prevalens av MRB

- **Immunosuppression**
- **Vårdorsakat** - infarter, kateter, sonder, tuber mm.

En patient har diagnostiserats med septisk artrit, där *S. aureus* är den vanligaste etiologin → behandling med kloxacillin. Patienten har dock ett flertal riskfaktorer för att ha smittats med MRB. **Bör patienten därför behandlas med annat antibiotikum?**

Vid misstanke om MRSA, som inte är känsliga för kloxacillin, bör den empiriska antibiotikabehandlingen kompletteras med **vancomycin** iv. eller **linezolid** po.

Vad står förkortningen MRSA för och vilka egenskaper kännetecknar patogenen ur resistenssynpunkt?

Meticillinresistent *S. aureus*, som har förvärvat resistens mot så gott som alla betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer). MRSA som förvärvats i Sverige är sällan multiresistenta, men de som förvärvats via utomnordisk sjukvårdskontakt är ofta multiresistenta → resistenta mot flera olika antibiotikagrupper vid sidan av betalaktamantibiotika.

Beskriv verkningsmekanismen för vancomycin och varför den resistensmekanism som MRSA alltid har, inte ger resistens mot just vancomycin.

Vancomycin är ett glykopeptidantibiotika, som genom bakteriostatisk eller långsamt baktericid effekt hämmar grampositiva bakteriers cellväggssyntes. Då vancomycins verkan på cellväggsupbyggnaden inte är att hämma de penicillinbindande enzymerens aktivitet (som betalaktam), utan att istället verka som ett hinder så påverkas inte dess effekt vid närvaro av PBP2.

När du ringer för att rapportera inläggningen undrar avdelningssköterskan vilken typ av vårdrum patienten bör med misstänkt MRB bör ligga på i väntan på svar på MRB-screeningen?

Patienten bör vårdas på enkelrum med egen WC, eftersom den huvudsakliga smittväg vi vill förhindra i det här fallet är kontaktsmitta → krävs inte sluss!

ANMÄLNINGSPLIKT

Enligt smittskyddslagen är särskilda resistenta bakterier anmälningspliktiga:

- **MRSA** - Meticillinresistenta (särskilt penicillin) *S. aureus*
- **ESBL** - ESBL-producerande gramnegativa tarmbakterier
- **PNSP** - *S. pneumoniae* med nedsatt känslighet för penicillin G
- **VRE** - Vancomycinresistenta enterokocker (G+)

OBS! Ökad risk att smittas med multiresistenta bakterier ses vid trach, V-sond och KAD.

VAD KAN VI GÖRA ÅT ANTIBIOTIKARESISTENS?

FÖRHINDRA SMITTSPRIDNING

1. Minska smittspridningen på sjukhus
2. Basala hygienrutiner ska alltid tillämpas

MINSKA BEHOVET AV ANTIBIOTIKA

3. Vårdrelaterade infektioner måste begränsas
4. Samhällsförvärvade infektioner ska förebyggas

OPTIMERA INFEKTIONS-DIAGNOSTIK



5. Bakteriologisk odling ska tas före antibiotikabehandling
6. Mikrobiologiska laboratoriet måste övervaka det epidemiologiska läget (nuvarande resistens) och bistå behandlande läkare, vårdhygien, smittskydd samt lokala Stramagrupper (S)

ANVÄND ANTIBIOTIKA RATIONELLT

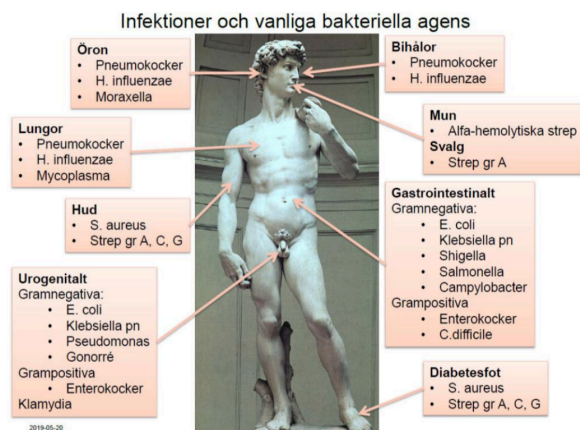
7. Lokala förskrivnings- och resistensdata måste analyseras ihop och återkopplas
8. Riktlinjer skall finnas och följsamheten mätas
9. Antibiotikaproylax ska ges på rätt sätt
10. Antibiotika ska användas rationellt (i rätt läge samt i rätt dos)

ANTIBIOTIKA UR ETT KLINISKT PERSPEKTIV

EMPIRISK BEHANDLING

Val av empirisk antibiotika bör baseras på:

1. **Misstänkt infektionsfokus?** - ex. CNS, lungor, buk, urinvägar, hud/mjukdelar
 - Undersök HELA kroppen!
Lokalisationer som frekvent missas är munnen, öron och huden.
2. **Vilken patogen?** - börja att fundera över vilka som är vanligast och farligast (five killers)
3. **Vilket antibiotikum?** - vårt val ska rimligen täcka vår starkaste misstanke, men ju sjukare patienten är desto fler av de mindre vanliga patogenerna måste täckas in → har inte råd att missa
4. **Anledning att misstänka resistensproblematik?** - ex. utlandsvistelse i södra Europa ökar risken för att patienten drabbats av PNSP (pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin).

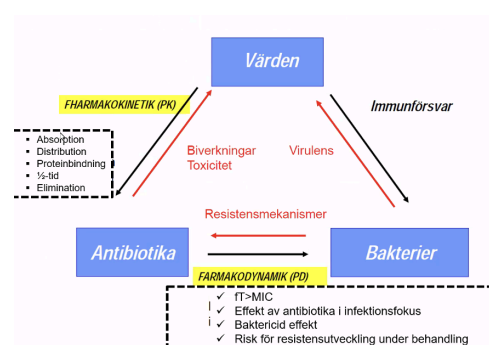


ANNAT ATT TÄNKA PÅ

- **Hur ska jag dosera?**
 - Njurfunktion
 - Svåråtkomligt infektionsfokus (penetrans)
 - Tids- eller koncentrationsberoende antibiotika
- **Har vi möjlighet att ta bort/dränera källan till infektionen (source control)?**
- **Har patienten nedsatt immunförsvar?**
 - Läkemedelsinducerat av annan behandling
 - Primär immunbrist
- **Allergi?**

FARMAKOKINETIK OCH FARMAKODYNAMIK

Vid administrering av läkemedel i vanliga fall är det endast två aktörer vi behöver ta hänsyn till, men när det kommer till antibiotika har vi tre aktörer med i spelet (se bild). Utöver hur antibiotikan påverkar oss som värdar, behöver vi även ha koll på att det har effekt på bakterien.



OBS! "Alla bakteriostatiska läkemedel kan bli baktericida vid tillräckligt höga doser", dock överkurs för oss.

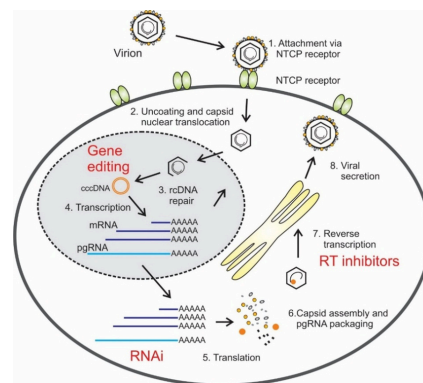
HEPATIT B

Hepatit B är ett dsDNA med en bit enkelsträngat DNA i relaxerad cirkulär form. Kapseln är av **ikosaederal formation**, och omges av **ett yttre hölje**.

Sjukdomen kan vara av både akut eller kronisk karaktär, särskilt beroende på om patienten blivit smittad som nyfödd genom **mor-barnsmitta** eller senare. Om patienten smittas redan vid födseln är risken mycket hög att sjukdomen utvecklas till ett kroniskt tillstånd. **2 miljarder** människor är seropositiva och ca 400 miljoner är kroniska HBV bärare. Södra Afrika, Kina och norra Nordamerika är framförallt hårt drabbade. De flesta smittas innan 2 års ålder.

Viruset kommer efter inträde i cellen att kvickt transporteras till cellkärnan där replikation kan påbörjas. vPolymeras kommer till att börja med att reparera den enkelsträngade delen av DNAt och bilda cccDNA. cccDNA kan lägga sig som en episom i kärnan, extrakromosomalt, vilket gör att det inte kan upptäckas av immunförsvaret. Utifrån cccDNA kommer RNA att bildas. RNA kommer därefter att transporteras ut ur kärnan och bilda nya viruspartiklar, med hjälp av omvänt transkriptas (gör RNA till DNA). Det färdiga virala DNAt paketeras sedan i vesikler (assembly) innan de lämnar cellen (egress). Viktiga HBV-proteiner att känna till är:

1. **HBsAg** - ett ytprotein som nyttjas i vaccin.
2. **HBcAg** - ett kärnprotein som bygger upp den ikosaedrala kapsiden.
3. **HBeAg** - ett höljantigen ("envelope")

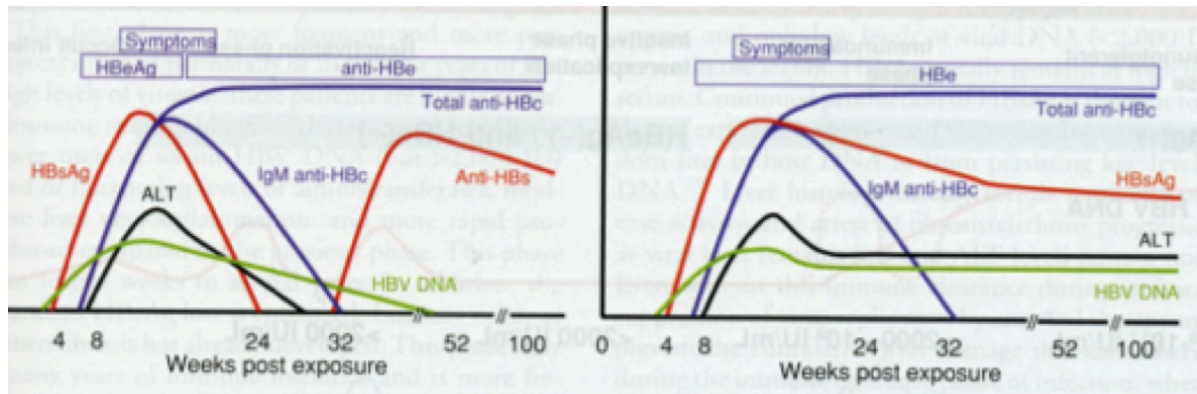


AKUT VS. KRONISK HEPATIT

Vid insjuknande i en HBV-infektion stiger primärt **HBsAg**, **HBeAg** och **HBV-DNA** (mäts dock inte initialt, utan är en markör på behandlingssvar). Vid akut HBV försvinner de med tiden, till skillnad från kronisk HBV där nivå istället är den samma över tid (se bild). **Anti-HBc** (IgM) stiger initialt och ersätts med tiden av (IgG), varpå (IgM) med tiden minskar och försvinner efter ca. 32 veckor. Vid närvaro av IgM talar det således för en infektion i närtid.

OBS 1! Under hela tiden som patienten är infekterad av HBV kommer **HBsAg** kunna påvisas vid provtagning, vilket sedan försvinner och ersätts med antikroppar vid utläkt infektion. De kroniska bärarna utvecklar därav aldrig antikroppar mot HBsAg.

OBS 2! Bilden snett ned till höger är aningen missvisande vad gäller HBeAg, då det i ett senare skede vid en kronisk HBV kommer bli negativt och anti-HBe kommer påvisas UTAN att infektionen är utläkt.



OBS 3! En vaccinerad patient kommer ENBART uppvisa anti-HBs, då det är vad vaccinet är baserat på.

Infektionsform	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM
Hepatit B i inkubationsfas	+	-	-	-
Akut hepatit B	+	-	+	+
Kronisk hepatit B	+	-	+	-
Utläkt hepatit B	-	+	+	-
Vaccinerad mot hepatit B	-	+	-	-

FASER VID KRONISK HEPATIT B

Sjukdomsförloppet för kronisk hepatit B har genom åren delats upp på ett flertal olika vis.

Numera delar vi in kronisk hepatit B i

HBeAg-positiv och **HBeAg-negativ**, båda med undergrupperna kronisk infektion och kronisk hepatit. Således:

- **HBeAg positiv kronisk infektion**
 - HBsAg - högt
 - HBV DNA $>10^7$ IU/mL (= höga nivåer)
 - ALAT - normalt
 - Leverpåverkan - ingen/minimal
- **HBeAg positiv hepatit**
 - HBsAg - högt/medelhögt
 - HBV DNA - 10^4 - 10^7 IU/mL
 - ALAT - förhöjt
 - Leverpåverkan - medelsvår/svår
- **HBeAg negativ infektion**
 - HBsAg - lågt
 - HBV DNA < 2000 IU/mL
 - ALAT - normalt
 - Leverpåverkan - ingen
- **HBeAg negativ hepatit**
 - HBsAg - medelhögt
 - HBV DNA > 2000 IU/mL
 - ALAT - förhöjt

Chronic hepatitis B Chronic HBV infection	HBeAg positive		HBeAg negative		Phase 5 Resolved HBV infection
	Phase 1 Chronic HBV infection	Phase 2 Chronic hepatitis B	Phase 3 Chronic HBV infection	Phase 4 Chronic hepatitis B	
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate	Negative
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/mL	10^4 - 10^7 IU/mL	$<2,000$ IU/mL*	$>2,000$ IU/mL	<10 IU/mL [†]
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated [†]	Normal
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe	None [§]
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis	HBeAg negative /anti-HBc positive

- Leverpåverkan - medelsvår/svår

OBS! Dessa faser motsvarar i stort de äldre faserna, men skiljer tydligt på infektion och hepatit, varav endast "hepatiten" för närvarande anses behöva behandling.

UTREDNING

ANAMNES

Viktiga frågor att belysa är:

- Fördjupad anamnes avseende symtom/tidsduration.
- Tidigare sjukdomar
- Rese-/vaccinationsanamnes
- Läkemedel/naturläkemedel
 - Flukloxacillin kan verka levertoxiskt (akut hepatit) → reversibelt om det sätts ut
- Alkoholkonsumtion
- Episod av ikterus (gulsot) tidigare i livet?
- Möjliga smittvägar
 - Blodtransfusioner?
 - Intravenöst missbruk?
 - Tatueringar?
- Sexualanamnes
- Känd kronisk Hepatit B inom den egna familjen eller hos syskon/föräldrar?
- Hereditet för HCC?

OBS! Smittvägarna för Hepatit B är olika former av blodkontakt samt sexuellt. Mor-barn smitta, i samband med födelsen, är den vanligaste smittvägen vid kronisk hepatit B i endemiska länder.

STATUS

Värdera förekomst av:

- Ikterus
- Stickmärken
- Lymfkörtlar - kan svullna upp rejält vid EBV (i ovanliga fall även orsaka ikterus)
- MoS
- Bukstatus
 - Hepatomegali
 - Splenomegali
- Hud - synbara stickmärken
- Leverstigmata
 - Spider naevi
 - Palmarerytem
 - Ascites
 - Caput medusae
 - Encefalopati

DIFFDIAGNOSER

- Akut virushepatit?

- Läkemedelsbiverkan?
- EBV/CMV?
- Autoimmun hepatit
- Metabola ärftliga leversjukdomar (ex. Wilsons)?
- Kirurgisk orsak/malignitet?

PROVTAGNING

STANDARDPROVER

Till höger ses en bild på typiska prover som vill kontrolleras vid misstänkt hepatitinfektion (från **tenta**). Dessa tolkades som att patienten har en hepatopati med transaminasstegring, men utan kolestatisk bild → tyder på en inflammation i leverparenkymet, vilket även kan ge en lättare stegring av LD. En måttlig trombocytopeni föreligger, vilket gör att begynnande (F3) eller manifest (F4) levercirros kan föreligga och måste misstänkas. Värdena avseende albumin, PK samt bilirubin är normala → talar emot en mer allvarlig cirrosutveckling. Vid en lindrig cirros kan dessa parametrar dock fortfarande vara normala.

Analys	Svar	Referensvärde
Hb	135 g/L	134-170 g/L
LPK	4,5 x10 ⁹ /L	3,5 - 8,8 x10 ⁹ /L
TPK	105 x10 ⁹ /L	140 - 350 x10 ⁹ /L
Kreatinin	95 µmol/L	60-105 µmol/L
Albumin	38 g/L	36-45 g/L
ALAT	2,5 µkat/L	<1,1 µkat/L
ASAT	1,5 µkat/L	0,25-0,75 µkat/L
ALP	1,7 µkat/L	0,6-1,8 µkat/L
Bilirubin	23 µmol/L	<26 µmol/L
LD	4,0 µkat/L	1,8-3,4 µkat/L
Protrombinkomplex	1,2 INR	0,9-1,2 INR

Fundera även över andra leverassocierade prover såsom PeTH.

OBS! Höga leverprover tyder på en aktuell inflammation i levern → svullnar och kan ibland palperas vid bukstatus. Lägre leverprover tyder på att infektionen är mer under kontroll, talar mer för kronisk hepatit (i lugnare skede).

HEPATITPROVER

Vid misstänkt virushepatit bör en panel med virusprover tas:

För hepatit B

- **HBsAg** - positivt svar tyder på infektion (påvisar virus i kroppen). Om ensamt (=allt annat negativt) → hepatit i inkubationsfas.
- **Anti-HBsAg** - positivt svar tyder på att patienten antingen är vaccinerad eller har en utläkt hepatit B
- **Anti-HBc IgM** - positivt svar tyder på akut hepatit
- **Anti-HBc IgG** - positivt svar kan ses vid både akut, kronisk och utläkt hepatit
- **HBeAg** - används för att fasindela HBV-infektion
- **Anti-HBe** - används för att fasindela HBV-infektion
- **HBV-DNA** och **kvantitativt HBsAg** - tas på patienter med kronisk hepatit som markörer för prognos och kliniskt svar på antiviral behandling.

För övriga hepatiter

- **Anti-HAV** - positivt talar för utläkt eller vaccinerad
- **Anti-HCV** - positivt behöver utredas vidare med HCV-RNA
- **Anti-HEV**

För tänkbara infektiösa tillstånd

- HIV
- Anti-CMV IgM
- Anti-CMV IgG
- Anti-EBV IgM
- Anti-EBV IgG
- EBNA-antikroppar

För tänkbara inflammatoriska/autoimmuna tillstånd

- Autoantikroppar (ANA, SMA, LKM-1) - utredning autoimmun hepatit

OBS 1! Om vi får ta ETT prov för att avgöra om patienten har HBV eller inte → HBsAg.

OBS 2! När det kommer till screening för blodsmitta ska vi alltid vara generösa med provtagning, både vid misstänkt exponering eller uppväxt i annat land med ökad prevalens.

UNDERSÖKNINGAR

Vid misstänkt påverkan på lever, gallvägar och/eller pankreas kan ett **ultraljud** enkelt utföras. Detta bör även göras vid misstanke om malignitet. Vid kronisk hepatitinfektion, med långvarig inflammation, är risken stor att patienten utvecklar fibros (som över tid kan vidareutvecklas till en cirros). Detta ses då som en formförändrad lever (ojämn yta) och sänkt blodflöde i portavenen.



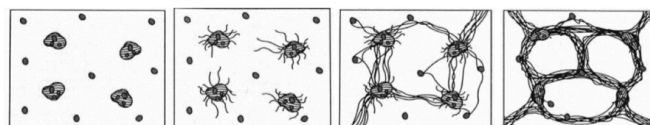
Cirros - dekomensation



HCC

Den viktigaste parametern för prognos vid kronisk leversvikt är fibrosstadium, vilket i dagsläget undersöks med **fibroscan** (ultraljud som mäter tryckvågens rörelse i levern). Låga värden vid en fibroscan utesluter med hög sannolikhet cirros (under 8 kPa), samtidigt som höga värden starkt talar för cirros (över 15 kPa). Värden mellan 8-15 kPa ses dock som en gråzon, där **biopsi** krävs för att veta säkert (golden standard). Vid värden över 20 kPa föreligger med största sannolikhet en kliniskt signifikant portal hypertension (dekompenenserad levercirros), vilket det inte behöver göra vid värden mellan 15-20 kPa (kan då enbart föreligga kompenserad cirros).

OBS 1! En potentiell felkälla är sampling error, vilket innebär att vi undersöker en del som inte är drabbade.



Stadium 1

Stadium 2

Stadium 3

Stadium 4

OBS 2! På bilden till höger ses spridningen av fibros histologiskt vid olika fibrosstadium.

VIDARE HANDLÄGGNING

AKUT HEPATIT B

Värdera risken för akut leversvikt och patientens allmäntillstånd. Föreligger eventuella nutritionsproblem till följd av illamående eller kräkning? Dessa patienter är av värde att lägga in för att kunna följa förloppet och de (troligen) förhöjda laboratorieparametrarna.

KRONISK HEPATIT B

Inför vidare handläggning vid diagnostiserad kronisk HBV bör vi:

- Smittspåra inom familjen
- Ta hänsyn till ultraljudssvar - finns eventuella tecken på cirros eller HCC?
 - Överväg regelbunden HCC-screening framöver. Riskfaktorer är manligt kön, ung ålder för insjuknande, ursprung från Sydostasien, hereditet för HCC, hög virusmängd och övervikt.
- Boka återbesök med provtagning och fibroscan för diskussion kring start av suppressionsbehandling

BEHANDLING

PROGNOS

De flesta vuxna som utvecklar en akut hepatit B läker ut den spontant utan någon antiviral behandling (rätt klappkass i sammanhanget) → utvecklar aldrig någon kronisk hepatit B. De flesta som istället utvecklar en kronisk hepatit B smittas vid födseln av sin mor → kan behöva behandling för att hålla infektionen i schack (de flesta behöver dock ingen behandling). Viktigt att känna till är även att en kronisk hepatit kan ge påverkan på levern → risk för levercirros och levercancer.

Ålder	Kronisk infektion
Nyfödd	90 %
1 år	50 %
2-4 år	20 %
Vuxna och barn > 7 år	< 5 %

OBS 1! Du läker ALDRIG helt ut en HBV, trots att du endast haft en akut hepatit B. Detta beror på att viruset lägger sig latent i våra celler (ccc-DNA). Det kan dock reaktiveras senare i livet vid kraftig immunosuppression och ge klinisk hepatit B, varpå reumatologen/hematologen alltid screenar inför sådan behandling. Detta för att behandling mot HBV ska kunna sättas in i preventivt syfte för att förhindra reaktivering.

OBS 2! Oavsett akut eller kronisk, om patienten inte är vaccinerad mot HAV kan det erbjudas gratis.

KRONISK HEPATIT B

Det finns ingen enkel, snabb eller botande behandling för kronisk hepatit B. Målet blir således att:

- Minska risken för fortsatt leverskada
- Minska risken för senkomplikationer som cirros och HCC
- Minska smittsamheten (= minskad virusmängd)

Behandling erbjuds endast de som bedöms ha "höga virusnivåer" och kan göras genom:

- **Injektioner med interferon-alfa** - förstärker det immunologiska svaret mot HBV-infektionen
- **Antiviral suppressionsterapi** - nukleosidanaloger som påverkar HBVs replikationscykel

OBS! Person som blivit kontaminerad av blod från en patient med känd HBV → ge profylaktiska IgG-antikroppar.

INFORMATION

Vid upptäckt infektion med hepatit B behöver vi informera patienten om en hel del (finns ett smittskyddsblad).

FÖRHÅLLNINGSGREGLER ENLIGT SMITTSKYDDSLAGEN

1. Du måste komma på återbesök när din läkare kallar dig till det.
2. Du måste berätta för den person du ska ha sex med att du har hepatit B.

3. Du måste använda skydd/kondom vid sex om din partner inte är immun, det vill säga har haft hepatit B eller är vaccinerad mot hepatit B.
4. Du måste berätta att du har en "blodsmitta" när du söker tandvård eller sjukvård där personal kan komma i kontakt med ditt blod vid t.ex. provtagning eller kirurgi/operation.
5. Du får inte lämna blod, donera sperma, ägg, organ eller vävnad för transplantation.
6. Du måste också berätta att du har en "blodsmitta" om du vill tatuera dig, pierca dig, ta håll i öronen eller få annan behandling där det kan bli en hudblödning.
7. Du får inte dela toalettartiklar som rakhyvel eller tandborste med andra, och om han injicerar narkotika måste han ha egna sprutor och kanyler och inte låta andra använda dessa.
8. Om någon får ditt blod i hudsår, ögon, näsa eller mun måste du berätta att blodet är smittsamt med hepatit B. Uppmana personen att omgående skölja med vatten. Hen ska snarast kontakta vården för att snabbt få gratis vaccination mot hepatit B.
9. Berätta för din läkare om du har en sexpartner eller familjemedlem som kan behöva vaccination mot hepatit B.

ATT BLI FÖRÄLDER

Hepatit B är inget hinder för att få barn eller bli förälder. Det är dock viktigt att din sexpartner är immun mot hepatit B innan ni försöker skaffa barn. Om du blir gravid finns det sätt att hindra hepatit B-viruset från att föras över till barnet. Du kan få hepatit B-behandling under slutet av graviditeten och barnet kommer att få hepatit B-vaccin direkt när det fötts och sedan ytterligare vaccindoser vid flera tillfällen under sitt första år.

HEPATIT C - FRÅN HOT TILL BOT

Hepatit C är en globalt spridd virusinfektion som orsakas av ett RNA-virus. Viruset sprids huvudsakligen genom **blodsmitta**, exempelvis via injektionsmissbruk, transfusioner och otillräckligt steriliserade medicinska instrument. Risken för sexuell eller vertikal smitta är relativt liten.

Hepatit C-virus är ett enkelsträngat RNA-virus som infekterar leverceller och orsakar en immunmedierad inflammatorisk reaktion → kan orsaka leverskada på lång sikt. De senaste decennierna har utvecklingen av Direct Acting Antivirals (DAA) revolutionerat behandlingen, där DAA verkar genom att hämma virusets nyckelenzymer:

- **NS5B-polymeras** - centralt för viral replikation
- **NS5A** - pleiotropa (många) funktioner involverade i virusets livscykel
- **NS3/4A-proteas** - viktigt för klyvning av virala polyproteiner

HEPATIT I SVERIGE

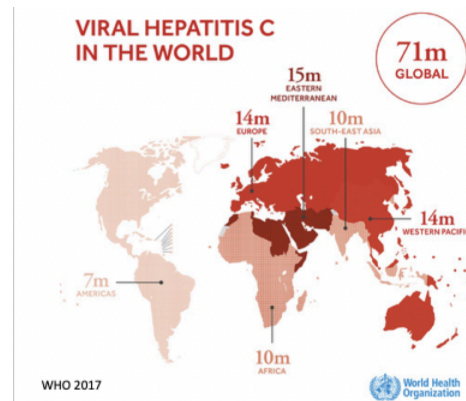
I Sverige har injektionsmissbruk varit den främsta spridningsvägen för hepatit C. Sverige och Finland sticker ut och har högst prevalens av HCV hos missbrukare → uppemot 60-70% och därmed har vi en av de högsta dödligheterna bland iv. missbrukare.

För att nå elimineringsmålet måste svårnådda grupper, såsom unga injektionsmissbrukare och socioekonomiskt utsatta individer, identifieras och behandlas. Utökade samarbeten med kommunala verksamheter, psykiatri och primärvård är avgörande för att hitta och behandla dessa patienter. Ett holistiskt angreppssätt krävs där patienten möts "där de är", med låg tröskel för behandling.

HEPATIT GLOBALT

Troligen har smittan funnits länge i delar av Afrika och Asien, varifrån de utvecklats som en iatrogen epidemi genom injektioner, transfusioner och operationer.

Hepatit C har 1 miljon nya fall årligen och står för 240 000 dödsfall/år. Enbart 21% känner till sin diagnos och av dessa är endast 62% behandlade.



KLINISK BILD OCH SJUKDOMSFÖRLOPP

Akut hepatit C har en inkubationstid på 8-10 veckor, men de allra flesta (80%) är asymtomatiska. Hos 20% kan dock ospecifika symtom som trötthet, ledvärk, illamående och ibland ikterus förekomma.

Omkring 70-80% av infekterade utvecklar med tiden en **kronisk hepatit C**, där majoriteten till en början är helt symtomfria (ev. trötta) → brukar fångas upp genom att i varierande grad uppvisa transaminasstegring. En kronisk infektion med HCV kommer INTE att läka ut spontant, det kan den enbart göra "akut". Över tid kan en kronisk HCV-infektion leda till progressiv leverskada, där upp till **30% utvecklar levercirros inom 30 år**. Vid cirros ökar risken för dekompenenserad leversjukdom (leversvikt) samt hepatocellulärt carcinom (HCC, vars årliga risk är 2-4%). Viktigt att känna till dock är att det är cirrosen, och inte själva viruset, som är den huvudsakliga orsaken till cancerutveckling → HCC-screening bör utföras vid utvecklad cirros (ultraljud var 6e månad).

UTREDNING

Var frikostig med blodsmittescreening inom alla verksamheter!

Utredningen rent anamnestiskt, statusmässigt och blodprovsmässigt liknar den vid misstänkt HBV.

1. Vid misstanke om hepatit C bör screening med **HCV-serologi utföras först**
2. Positiva prover **verifieras med HCV-RNA**
 - Detta för att bekräfta aktiv infektion (om negativt talar det för en utläkt HCV). Om patienten tidigare varit positiv för HCV-ak kan RNA testas direkt vid ny screening → en genomgången infektioner ger INTE immunitet...
 - **HCV-genotypning** kan också tas → används för att styra behandlingsval, även om detta blivit mindre centralt i och med de bredspektriga DAA-preparaten.
3. Patienten ska **smittskyddsanmälas** samt informeras om smittsamhet.
4. Remiss skickas till infektionsklinik för bedömning av leverskada (fibroskan) och behandling.
 - Även patienter med pågående missbruk bör erbjudas behandling, eftersom det inte längre är en kontraindikation.
5. Vid utläkt HCV ska patienterna, efter behandling, fortsätta med HCC-screening OM cirros förelåg innan behandling. Detta även om värdet vid fibroskan förbättras under behandlingstiden. Om påtaglig cirros bör även regelbunden screening med gastroskopi genomföras avseende esofagusvaricer.

TOLKA PROVSVARET (TENTA)

- | | | |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| ● HBsAg: neg | ● anti-HBs: pos | ● anti-HAV IgM: neg |
| ● anti-HBc: neg | ● anti-HAV IgG: pos | ● anti-HCV: pos |

- HCV-RNA: 32 000 IU/ml

Svar: En aktuell och smittsam hepatit C-infektion, som sannolikt är kronisk. Han är vaccinerad mot hepatit B och är antingen vaccinerad eller har en genomgången (utläkt) hepatit A.

SMITTFRIHET

HCV-antikroppar finns ofta kvar hela livet efter att en patient blivit exponerad, men ger som ovan nämnt inte immunitet mot infektionen. Påvisade HCV-antikroppar och negativt HCV-RNA indikerar dock utläkning. Vid exponering (smittad) får individen följas i upp till 6 månader innan de betraktas som smittfria. Behandlingsperioden varar vanligen i 2-3 månader, där det 12 veckor efter behandlingens slut tas ett HCV-RNA. Om detta då är negativt betraktas individen som utläkt och kontakten avslutas OM ej cirros förelåg innan behandling → fortsätter med HCC-screening.

BEHANDLING OCH UPPFÖLJNING

Tidigare behandlingar med interferon och ribavirin var långvariga, biverkningstungda och hade begränsad effekt. Med införandet av DAA har behandlingen blivit enklare, effektivare och nästan biverkningsfri.

Standardbehandlingen är nu 8–12 veckors peroral behandling, vilket leder till utläkning hos över 95 % av patienterna. Viktigt för att behandlingen ska fungera är compliance!!!

Tabell 1. Direktverkande antivirala läkemedel (DAA) mot HCV-infektion som är godkända inom EU och tillgängliga i Sverige, för användning vid interferonfri behandling. Behandling med DAA ska alltid bestå av en kombination av minst två substanser.

Tillgänglig	Preparat	NS5B-polymeras-hämmare	NS5A-hämmare	NS3/4A-proteas-hämmare	Rek. för genotyp
Jan 2014	Sovaldi* 1x1	sofosbuvir (NUC)	--	--	1 - 6
Nov 2014	Harvoni 1x1	sofosbuvir	ledipasvir	--	1 och 4
Höst 2016	Epclusa 1x1	sofosbuvir	velpatasvir	--	1 - 6
Höst 2016	Zepatier 1x1	--	elbasvir	grazoprevir	1 och 4
Aug 2017	Maviret 3x1	--	pibrentasvir	glekaprevir	1 - 6
Aug 2017	Vosevi 1x1	sofosbuvir	velpatasvir	voxilaprevir	1 - 6

* Kombineras alltid med DAA ur annan grupp

Fram till att patienten är förklarad smittfri är det i princip samma förhållningsregler, enligt smittskyddslagen, som vid hepatit B som gäller. Viktigt att patienten blir informerad gällande detta.

OBS! ALLA patienter med hepatit C, oavsett missbruk eller ej, ska i Sverige erbjudas behandling.

NEDRE LUFTVÄGSINFEKTIONER

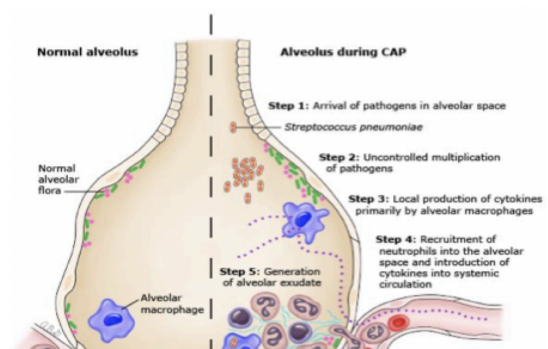
Pneumoni definieras som en infektion i lungparenkymet med symtom och statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion och med radiologiska förändringar som talar för pneumoni. Vanliga symtom är feber, hosta, dyspné, nytillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta.

Viktiga begrepp att känna till är:

- **Samhällsförvärd pneumoni (CAP)**
- **Sjukhusförvärd pneumoni (HAP)** - >48h efter inläggning eller i anslutning till slutenvård
- **Ventilatorassocierad pneumoni (VAP)** - vanligt förekommande på IVA
- **Viral pneumoni kallas ibland pneumonit** - men ganska förläp och inget strikt begrepp

PATOFYSIOLOGI

1. **Inhalation av smittämne** - oftast leder detta INTE till en infektion
2. Bakterien får fäste i lungan och förökar sig



3. **Lokalt inflammationssvar** - cytokin utsöndring, i huvudsak från alveolära makrofager
4. **Neutrofiler rekryteras till platsen** - sker ofta samtidigt som cytokinerna når systemcirkulationen → systemisk inflammation
5. **Alveolärt ödem** → slembildning, atelektaser och försämrat gasutbyte
6. **Genombrott till kapillärer** → invasiv infektion
7. **Genombrott till lungsäcken** → pleural smärta

SKYDDSAKTÖRER

För att skyddas mot infektionerna har vi självklart en andel skyddsfaktorer för att förhindra att patogenerna får fäste i alveolerna, vars totala yta uppskattas till 90 kvadratmeter. **Näshåret** står för det första försvaret, genom att filtrera bort grövre partiklar. I början av luftvägsträdet (trakea, bronker samt större bronkioler) har vi ett **mukociliärt system** → partiklar fastnar i mukuset och cilierna knuffar det i riktning mot mun och näsa så att vi kan andas/hosta ut dem. Nere i alveolerna har vi dessutom en **normalflora** (tar plats) samt **alveolära makrofager** (del av den medfödda immuniteten). Allt eftersom vi under livet stöter på nya agens utvecklas vår **humorala immunitet**, vilken även kan påverkas genom vaccin.

RISKAKTÖRER

I vanlig ordning:

- **Ålder** - immunförsvaret blir sämre med åldern (immunsenesens)
- **Rökning** - påverkar slemhinnorna
- **Lungtumor/KOL**
- **Cystisk fibros** - segt slem vilket ökar risken för sekretstagnation → paradis för bakterier
- **Neurologisk sjukdom** - om vi inte kan hosta ökar risken för sekretstagnation och om vi inte kan svälja ökar risken för aspiration, vilka båda går hand i hand med risken för infektion
- **Immunbrist** - primär (CVID) eller sekundär (ex. hematologisk sjukdom eller onkologisk behandling)
- **Kirurgi + sängläge** - påverkad hostförmåga och ökad risk för aspiration

DIAGNOSTIK

1. **Den klassiska infektionsanamnesen** - epidemiologi + förlopp

○ När, var och hur? ○ Symtom - feber, frossa, hosta, bröstsmärta? ○ Omgivning? ○ Resor?	○ Läkemedel/naturläkemedel? ○ Andra sjukdomar? ○ Vaccinationer? ○ Yrkesanamnes? ○ Rökare?
--	---
2. **Status**

○ Allmäntillstånd ○ MoS ○ Hjärta/lungor	○ Lymfkörtlar ○ Buk ○ Med mera!
---	---
3. **Blodprover** - kompletterar bilden
4. **Mikrobiologiska prover** - kan i vissa fall hoppas över
5. **Radiologisk undersökning**

DIFFERENTIALDIAGNOSER TILL PNEUMONI

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Lungembolisering • Lungblödning • Hjärtsvikt/lungödem | <ul style="list-style-type: none"> • Malignitet • Tuberkulos |
|---|--|

- Inflammatorisk lungsjukdom (ex. sarkoidos, systemisk vaskulit och allergisk alveolit)

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK

- **Odling**
 - Sputum - i första hand
 - Nasopharynx - i andra hand
 - BAL - via bronkoskop
 - Blod - alltid vid dålig patient
- **PCR**
 - Luftvägsblock - framförallt för svårödlade bakterier som kikhosta, legionella och mykoplasma. Tar även vissa virus; influensa, Covid, RS med flera.
- **Antigen**
 - Legionella + pneumokocker - ses i urinen (kan bekräfta, men inte utesluta agens)
 - Aspergillus - kan ses i BAL
- **Mykobakteriediagnostik** - vid misstänkt tuberkulos och andra mykobakterium. Bygger på trippeldiagnostik bestående av:
 - Direktmikroskopi
 - PCR - negativt svar utesluter INTE TBC
 - Odling
- **Mikroskopi**
 - Tuberkulos
 - Aspergillus
 - Pneumocystis
- **Indirekt diagnostik**
 - Betaglukan - tas vid misstanke om svamp och pneumocystis (också en svamp)

RADIOLOGISK UNDERSÖKNING

- **Slätröntgen** - kan vara normal tidigt i förloppet av en pneumoni. Auskulteras dock dämpade andningsljud är rekommendationen att göra om slätröntgen om några dagar alt. gå vidare med DT.
- **DT** - vid uttalad pneumoni eller på misstanke om lungemboli (då i kombination med angio)
 - Dyspne och låg syresättning kan diffdiagnostiskt vara en lungembolisering
- **Ultraljud** - vid misstanke om pleuraempyem och ev. behov av dränage

Begrepp som kan förekomma på röntgensvaret är:

- **Alveolära förtätningar** - ses vid neutrofil invasion och slembildning, misstänk bakteriell pneumoni
- **Luftbronkogram** - luftfyllda bronker/bronkioler blir synliga mot en bakgrund av tät lungkonsolidering
- **Interstitiella förtätningar** - förtätningar mellan alveoler och bronker
- **Ground-glass förändringar** - ser ut som frostat glas, vilket INTE är patognomont för covid
- **Tree-in-bud** - ser ut som ett träd, kan ses vid flera olika tillstånd
- **Konsolidering** - områden där det är tätare
- **Kavitering** - en hålighet, kan ex. uppkomma vid TBC eller stafylokocksepsis

OBS 1! Den radiologiska bilden kan INTE ge oss entydiga svar vad gäller mikrobiologisk etiologi, MEN den kan ge oss en liten hint.

OBS 2! Vid bilaterala lungförtätningar utan infektionstecken bör vi tänka i banor av **pneumokonios**, vilket kan fås efter långvarigt arbete med stendamm → viktigt att fråga om yrkesanamnes.

LOBÄR PNEUMONI

En lobär pneumoni innebär att en eller flera lober är engagerade. Detta kan ses som täta förtätningar (ses i höger ovanlob i bilden), vilket med ett finare ord kallas **konsolidering**. Ibland ses även **luftbronkogram**, vilket på högra bilden ses som mörka förgrenade linjer inom ett vitt, konsoliderat område. Kan ses både på slätröntgen och DT.

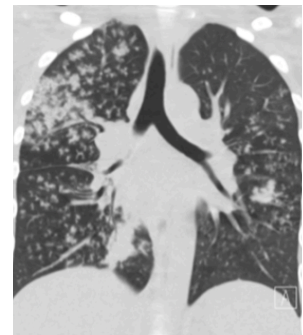
Klassiskt ses detta radiologiska fynd vid en bakteriell infektion, där den vanligaste bakterien är *S. Pneumonie*.



BRONKOPNEUMONI

Karakteriseras av **fläckvisa, nodulära förtätningar** som sprider sig bilateralt, till skillnad från en lobär pneumoni som vanligen håller sig till en/två lober. På bilden till höger kan vi, i höger ovanlob, se **tree-in-bud**, vilket är ett radiologiskt tecken som kan på **DT** av lungorna. Det indikerar närvaron av fyllda eller dilaterade små luftvägar (bronkioler) med omgivande inflammation eller slem.

En bronkopneumoni drabbar ofta patienter med **nedsatt immunförsvar, äldre personer och de med underliggande lungsjukdomar (t.ex. KOL)**. I dessa fall rör det sig oftast om bakterierna *S. Aureus*, *H. Influenzae* och TBC.



INTERSTITIELL PNEUMONI

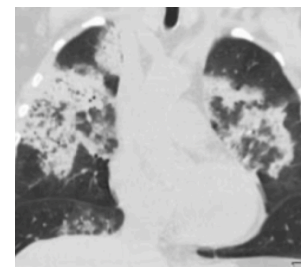
Oftast mer diskret utseende, med ljusare inslag på röntgen som är spritt i parenkymet. Denna **diffusa, något fläckiga ökade attenuering** kan även kallas ground-glass förändringar.

Detta utseende ses oftast vid infektion av *mykoplasma*, *virus* eller *pneumocystis*. Det kan även röra sig om något icke-infektiöst som *lungfibros*, *autoimmuna/autoinflammatoriska sjukdomar* eller *hypersensitetspneumoni (Farmer's lung)*.



FELKÄLLOR

Det vi ser på bilden, rör det sig om en pneumoni? Patienten presenterar sig med ett lågt Hb, CRP på 83 och krea på 512. I detta fall rör det sig om lungblödningar, vars utseende kan liknas med broccolibuketter. Sannolikt har patienten en vaskulitsjukdom, vilket förklarar det skyhöga kreavärdet.



ETIOLOGI

Baksidan med diagnostik av misstänkt bakteriell pneumoni är att 30-50% ger negativa svar, samtidigt som det med största sannolikhet föreligger en underdiagnostik av viruspneumoni. Detta beror främst på att vi sällan letar efter virala agens, då PCR kostar en hel del och de virala behandlingarna är begränsade.

OBS 1! Bra att känna till är att en tresiffrigt CRP inte bara behöver betyda bakteriell infektion, även fast det är den troligaste tanken. Även influensan och covid-19 kan ge kraftiga CRP-stegringar.

OBS 2! Det kan vara svårt att med säkerhet förutsäga etiologin baserat på den kliniska bilden, men den kan ändå ge oss en stark vägledning. Pneumokocker orsakar vanligen det hastiga insjuknandet, medan de atypiska pneumonierna snarare är förknippade med längre insjuknande.

PRIMÄRPATOGENER - SAMHÄLLE

1. Streptococcus pneumoniae
2. Haemophilus influenzae
3. Mycoplasma pneumoniae
4. Influensa
5. SARS-CoV-2

PNEUMOKOCKER

Pneumokocker är en G+ diplokok som kan orsaka en drös olika infektioner, där de vanligaste är i luftvägarna (pneumoni, sinusit och otit). Pneumokocker kan även orsaka meningit → pneumokockmeningit är den vanligaste meningiten.

Bakterien har en invasiv potential och kan orsaka septisk sjukdom (snabbt insjuknande med frossa och feber). Fördelen är dock att de allra oftast är penicillinkänsliga → ett ypperligt läge att använda sig av Bensyl-PC eller Kåvepenin. I och med dess invasiva potential så är den **anmälningspliktig** om den ger upphov till en **invasiv infektion ELLER är penicillinresistent**. Definitionen av "invasiv" är växt av bakterien i sterila lokaler såsom blod, likvor och ledvätska.



Oftast är det personer över 65 år som insjuknar i pneumokocker, ofta hastigt med avsaknad av hosta initialt. Som tidigare nämnt brukar en pneumokockpneumoni visa sig med ett lobärt mönster på röntgen. I dagsläget kan riskgrupper vaccineras med ett polysackaridvaccin som är konjugerat och sedan några år tillbaka vaccineras även barn, i syfte att skydda vuxna. Detta kallas för **herd immunity**.

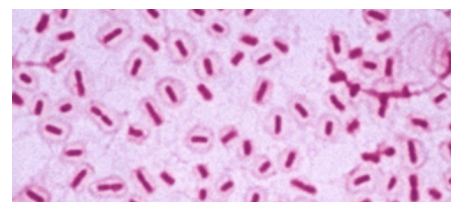
EN TYPISK PATIENT

En 63-årig tidigare frisk man insjuknar med frossa och hög feber och inkommer till akutmottagningen dagen därpå. Har hållsmärta i höger thoraxhalva. Takypne och hypoxi. I labsvaren har han leukocytos och förhöjt CRP. Lungröntgen visar tätt infiltrerat höger lunga. Läggs in och får Bensyl-PC efter genomodling. Förbättras närmaste dygnet med sjunkande temp och syrgasbehov. I nasopharynx och i sputum växte pneumokocker (typisk lågoddshare).



HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Haemophilus influenzae är en gramnegativ stav som oftast drabbar patienter med en underliggande KOL, aktiva rökare eller de med primär immunbrist. Problematiken med *H. Influenzae* är att 15% är betalaktamasbildande och 20-40% amoxicillinresistenta. Oftast kan dock behandling med högdos **PcG/Bensyl-PC** fungera, men INTE **PcV** (det perorala alternativet).



OBS! Makrolider ska inte ges vid *H. influenzae* på grund av att skyhöga doser skulle krävas.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Om man snarare möts av en patient med långsamt insjuknande med torrhosta som sträcker sig över 1-2 veckor, oftast subfebrila, kan det röra sig om en mycoplasma - en atypisk pneumoni. Bakterien kan utsöndras i många veckor, men smittbärarskap blir aldrig kroniskt. I åldersgruppen 20-30 år är mykoplasma den vanligaste orsaken till lunginflammation.



På provsvarslappen är vita oftast låga, en måttlig CRP-stegring men en hög SR. Bakterien har en intracellulär mekanism och saknar cellvägg → är därmed svårödlad. Radiologiskt ses **interstitiella infiltrat**, oftast bilateralt.

Patogenen dyker upp i cykler, med 4-7 års mellanrum (topp vintern 2025). De flesta är självläkande, men 10% tar sig chansen att utvecklas till en fulminant pneumoni. När en fulminant pneumoni utvecklas blir patienten ofta väldigt dålig → kan ibland leda till IVA-vård. Vid pneumoni bör dock antibiotika ges enligt nedan (slår på proteinsyntesen)

- Makrolid = Erytromycin
- Tetracyklin = Doxycyklin

OBS! To stir things up ännu mer så kan denna bakterie även ge neurologisk påverkan, vilket sedan går över när infektionen läker ut.

INFLUENZA

Influensa är för tydlighetens skull ett virus, men som också kan orsaka pneumoni. Typ A och B är de vanligaste, men typ C kan orsaka mild sjukdom och D kan drabba djur. Typiskt sätt drabbas patienten av **hög feber, muskelvärk, huvudvärk, torrhosta** och **retrosternal smärta**. Även diarré och kräkningar kan förekomma.

Tittar vi på provsvaren ses snarare en **leukopeni** samt **trombocytopeni**, men ett **kraftigt stegrat CRP** (alltså inte en vattendelare mellan bakterier och virus).

De flesta mår bara skrot i en veckas tid, men äldre, lungsjuka och gravida bör vaccineras. I dagsläget ges det även till de flesta medelålders med privat sjukförsäkring eller som jobbar på ett någorlunda stort techföretag).



Risken med influensa är att patienten ådrar sig en **sekundär bakteriell infektion** med ex pneumokocker, HI eller Staph. Aureus. Särskilt aureus vill vi se till att täcka vid misstanke om bakteriell pålagring, då den är betydligt vanligare som sekundärpatogen än primärpatogen.

För att diagnostisera influensa genomför vi PCR-diagnostik och är patienten tidigt i förloppet kan antiviralbehandling, för de allra sköraste, vara indicerat → neuraminidashämmare ex **Tamiflu**.

SARS-COV-2

Ett betacoronavirus ligger till grunden för det vansinne vi levde igenom 2020-2023. Virusnet orsakar en utbredd lunginflammation, ger **ground-glass förtätningar** och ställvis konsolideringar. Ett vanligt fenomen hos en covidpatient är »**tyst hypoxi**«, vilket innebär att patienten har sänkt syremättnad i blodet utan att känna av det.

På nästan alla sjukhus runt om i Sverige hittade vårdpersonalen patienter som fallit ihop i badrummen då de själva inte hade märkt hur dåligt syresatta de var. Viruset ger dessutom **ökad risk för tromboembolism**.

Vid misstänkt Covid är vi intresserade av:

- Blodstatus med diff
- Elstatus
- Leverstatus
- CRP/procalcitonin
- D-dimer
- B-glukos
- Arteriell blodgas

Typiska provsvar är låga lymfocyter (ses i diff). Även lätt förhöjt D-dimer kan ses, vilket i dessa fall speglar inflammation (inte tromboembolisk komplikation). Kom ihåg att CRP kan bli tresiffrigt trots att det rör sig om ett virus.

Primär behandling är antiviral behandling, men det viktigaste vi har är det profylaktiska vaccinet. Fundera även kring tromboprofylax och kortisonterapi (om uttalat syrgasbehov).

OBS! Vid svår covid 19 är förloppet ofta bifasiskt (**tenta**).

ÖVRIGA PATOGENER

- **Legionella** - bakterien är **hydrofil** och bör misstänkas hos en patient som jobbat mycket med **trädgårdsjord** eller varit på spa och befunnit sig i en **hot tub**. Bakterien orsakar hyponatremi, leverpåverkan och konfusion → patienten blir alltså rätt rejält sjuk. Bakterien är intracellulär och kan därmed INTE behandlas med betalaktamer. Tillhör de **atypiska pneumonierna** och är **anmälningspliktig**.
- **Chlamydomydia pneumonia (TWAR)**
- **Chlamydomydia psittaci** - är en ornitos, vilket innebär att den kommer från fåglar
- **Övriga potentiella luftvägsvirus** - RS, hMPV, parainfluenza, rhinovirus

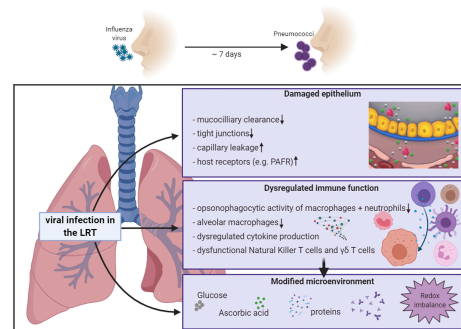
SEKUNDÄRA - BAKTERIELLA PATOGENER

De sekundära bakteriella patogenerna är inte de vi i första hand misstänker vid en samhällsförvärd pneumoni. Vi bör dock tänka i dessa banor när det finns något annat som komplicerar situationen, till exempel sjukhusinläggning, tidigare virusinfektioner eller dylikt.

- **S. Aureus** - inte en primärpatogen, utan kan dyka upp:
 - Efter influensa (vanligaste)
 - Som septisk embolisering efter endokardit
 - I en lungabscess
 - Vid sjukhusförvärd pneumoni (HAP)
 - Hos patienter med cystisk fibros
- **Pseudomonas aeruginosa** - drabbar den som redan är sjuk i lungan
 - Cystisk fibros
 - Immunosuppression
 - Lungsjukdom
 - VAP
- **G- tarmbakterier**
 - HAP
 - VAP
 - Hematogent sjuk

PATOGENES VID BAKTERIELL PÅLAGRING

Influensa har en rad virulensfaktorer (ex neuraminidas, hemagglutinin, M2-protein, NS1-protein m.fl) som tillsammans med det inflammatoriska svaret medverkar till att luftvägsepitelet infekteras och förstörs (nekros/apoptos). Detta medför att flimmerhårsaktiviteten försämras, vilken utgör en viktig del av det ospecifika skyddet av de nedre luftvägarna → ökar risken för sekundära bakteriella infektioner.



PRIMÄR HANDLÄGGNING PRIMÄRVÅRDEN

När en patient inkommer till VC med misstänkt pneumoni ska vi självklart ta anamnes, epidemiologi, status, lab, ev lungröntgen och ev mikrobiologisk diagnostik. Detta tänker jag att vi har koll på vid detta laget, men det som tillkommer är att vi även måste ta ställning till **vårdnivån**. Detta gör vi med hjälp av **DS-CRB 65** (se bild till höger). Den nedre bilden visar vilken vårdnivå som rekommenderas vid de olika poängen.

- ** - öppenvård kan övervägas. Hypoxi, hög andningsfrekvens, lågt blodtryck eller förvirring innebär i allmänhet behov av inläggning, liksom förekomst av allvarlig grundsjukdom.
- *** - intensivvård ska övervägas vid allvarlig svikt i andning eller cirkulation.

D	Diagnos	Allvarlig grundsjukdom*
S	Saturation	<90%
C	Confusion	Nytilkommen förvirring
R	Respiration	AF >30
B	Blodtryck	Systoliskt <90 eller diastoliskt <60
65	Ålder	>65 år

En poäng för varje uppfyllt markör

Om en patient får mellan 3-4 poäng bör vi bredda den empiriska behandlingen från Bensyl-PC eller Kåvepenin till åtminstone Cefotaxim, för att få bättre täckning för de atypiska pneumonierna.

0	1	2-3	4-6
Öppenvård	Öppenvård eller sjukhusvård**	Sjukhusvård i normalfallet***	Intensivvård bör övervägas

HANDLÄGGNING PÅ SJUKHUS

Vid DSCRB-65 2 poäng eller uppåt **bör** patienten behandlas med sjukhusvård i normalfallet (och redan vid 1 poäng bör det övervägas). Väl inne på sjukhuset genomför vi:

- **Bredare provtagning** - artärblodgas och laktat → viktig info för utredning av ev. sepsis
- **Odla** - sputum (nasopharynx om ej möjligt) och blod. Vid osäker lokal för infektionen, säkra även andra odlingar (rundodla) inför antibiotikabehandling
- **Snabbtest** - trippelpinne (influenza/RS/covid), ofta inte nödvändig info för själva sjukdomen utan mer för ställningstagande huruvida de kan dela rum med andra eller inte
- **PCR** - helst på sputum.
- **(Pneumokock och legionellaantigen i urin)** - kan påvisas en halv till en vecka efter insjuknande.
- **Radiologisk undersökning** - om stark klinisk misstanke är det inte alltid nödvändigt, görs sällan akut utan kan avvakta.

TENTAFRÅGA: Vilken provtagning ordinerar du akut?

1. CRP
2. Blodgas
3. Trippelpinne (om du tänker att inläggning blir aktuellt)

FULLSTÄNDIG ORDINATION BARN (TENTA)

Ge fullständiga ordinationer till avdelningen för natten (4p)

1. Smärtlindring i form av paracetamol 15mg/kg var 6:e timme.
2. Kontinuerliga inhalationer med koksalt var 4 timme. Inhalation med adrenalin (2ml adrenalin 1mg/ml) 1+1 min via Maxin, alternativt 2 ml (1 ml Adrenalin 1mg/ml + 1 ml NaCl 0,9 mg/ml) via Ailos, aeroneb vb.
3. Flickan orkar ej amma och behöver sond för sondmatning.
4. Höglöde . Med tanke på hennes andningspåverkan, stigande pCO₂ och låga saturation rekommenderas höglöde. Startinställning 14L (2ml/kg) med 30% O₂.
5. Pews kontroller regelbundet, tex var 3:e timme. Du vill följa hennes förlopp med ny kontroll av blodgas efter tex 6h. Skulle flickan bli sämre får man höra av sig till jouren.

ANTIBIOTIKABEHANDLING VID PNEUMONI

Vid empirisk behandling av **samhällsförvärd pneumoni ska pneumokocker** alltid täckas, då detta är vanligast och ger betydande mortalitet. Eftersträva p.o. behandling vid icke-allvarlig pneumoni (pcV 1 g x 3). Vid **KOL bör H. influenzae täckas** → **amoxicillin 750 mg x 3**. Bensyl-pc 3 g x 3-4 täcker pneumokocker inklusive PNSP och de flesta H. influenzae.

I anslutning till **influenza ses ökad förekomst av S. aureus, varför cefotaxim** bör övervägas vid i.v.-behandling och amoxicillin-klavulansyra vid p.o. behandling. Tillägg med **erytromycin eller kinolon ges vid kritisk sjukdom**. Vid debut efter 4 dygn på sjukhus bör pseudomonastäckning övervägas mha **Piperacillin-Tazobactam**.

OB! Kan man detta kan man väldigt mycket ute i praktiken! Nedan är egentligen exakt detta fast lite mer uppstylat.

EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING DS-CRB-65 0-1

För att dela upp det ytterligare kan vi enligt schema från DS-CRB-65 bestämma den empiriska behandlingen utifrån vilken poäng patienten får → vi börjar med **0-1 poäng (öppenvårds nivå)**:

- PcV 1g x 3
- PcG 3g x 3
- Vid kronisk lungsjukdom - Amoxicillin 750 mg x3 (täcker in haemophilus)
- Vid misstänkt atypisk agens eller penicillinallergi (något av nedanstående):
 - Erytromycin 1g x2
 - Doxycyklin 200 mg x 1 första dagen och därefter 100 mg x 1

DS-CRB-65 2-3

- Vid "normal patient" ges Bensyl-Pc 3g x 3-4
- I anslutning till influensa ges Cefotaxim 2g x 3
- Vid samtidig KOL: Bensyl-PC 3g x 4
- Vid misstänkt atypisk agens (något av nedanstående):
 - Erytromycin 1g x2
 - Doxycyklin 200 mg x 1 första dagen och därefter 100 mg x 1

- Allvarlig PC-allergi - Cefotaxim 2g x 3 (låg risk för korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner)

DS-CRB-65 4-6 ELLER INTENSIVVÅRD

Läs under sepsis!

BEHANDLINGSTID

Rent generellt så behandlas patienterna i 5-7 dagar, om det inte rör sig om något atypiskt agens som *legionella* eller *C. Psittaci* → oftast behandling i 10-14 dagar. Även en allvarlig *S. Aureus* med bakteriemi kräver 2 veckors behandling

ÖVRIG POTENTIELLT NÖDVÄNDIG BEHANDLING

Stötta upp där det behövs: Grimma, mask, höglödesgrimma, mini-PEP, VIKTIGT med mobilisering, vätskebehandling, CPAP, ev steroider (gås också igenom under sepsis)

TILLÄGG AV STEROIDBEHANDLING?

I de nyligen publicerade rekommendationerna för behandling av allvarlig samhällsförvärd pneumoni rekommenderas tillägg med kortikosteroid vid samtidig **septisk chock**, med undantag för patienter med okontrollerad diabetes, pågående kortisonbehandling eller vid infektion med SARS, MERS eller influensa.

BEHANDLING INFLUENSA

- **Tamiflu (Oseltamivir) 75 mg x 2** i fem dagar (om immunsupprimerade ges det i 10 dagar)

Behandlingen ska påbörjas så snart som möjligt, men kan ges upp till fem dagar efter symtomdebut. De personer vi bör ha lite extra koll på är personer över 65 år, gravida/nyförlösta, de med kroniska hjärt- och lungsjukdomar, njur- eller leversvikt, svår fetma, immunosuppression eller diabetes mellitus.

OBS! Vid utbrott av influensa på sal kan profylaxdos Tamiflu (75 mg x 1 i tio dagar) ges till övriga patienter i närheten.

SJUKHUSFÖRVÄRVAD PNEUMONI (HAP)

Misstänker vi att en patient dragit på dig en **sjukhusförvärd pneumoni**, dvs insjuknat 48 h efter ankomst till sjukhus ELLER inom 48h från utskrivning bör vi täcka fler patogener än när vi misstänker samhällsförvärd (kan ju dra på sig vad som helst i en äcklig IVA-säng). Riskfaktorer för att drabbas av HAP är framförallt hög ålder, malnutrition, immobilisering, enteral nutrition och neuromuskulär sjukdom (aspirationsrisk).

Då vill vi täcka *G- tarmbakterier* och *S Aureus* → **Piperacillin/Tazobactam 4g x 4** alternativt **Cefotaxim 2g x 3** (som dock inte täcker pseudomonas).

UPPFÖLJNING

Efter att en patient har vårdats ineliggande på sjukhus bör vi följa upp dessa genom telefonsamtal eller mottagningsbesök, efter 6-8 veckor, om vårdförloppet varit komplicerat. Om patienten är rökare (över 40 år) eller tidigare rökare (över 50 år) bör även kontrollröntgen genomföras. Detta gäller även de med recidiverande pneumonier, nedsatt immunförsvar eller malignitetsmisstanke på röntgen initialt.

Glöm inte att prata om vaccination (finns för pneumokocker för riskgrupper), rökstopp samt uppföljning om misstänkt KOL (inom primärvården).

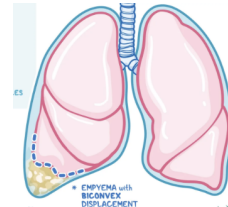
KOMPLIKATIONER EFTER EN PNEUMONI

PLEURAEMPYEM

Pleuraempyem är ett fenomen som dyker upp efter en "smältning" och innebär en ansamling av pus i pleurarummet (vätskeutträde). En smältning är ett radiologiskt fynd som är relativt allvarligt och talar för en svår pneumoni, då detta kan ge upphov till progress av en bakteriell infektion. Vid sådana fynd bör vi misstänka:

1. **Streptococcus Anginosus**
2. **Pneumokocker**
3. **S. Aureus**

Detta bör behandlas med dränage i kombination med pleurolys-behandling →
Actilyse + pulmozyme



LUNGABSCCESS

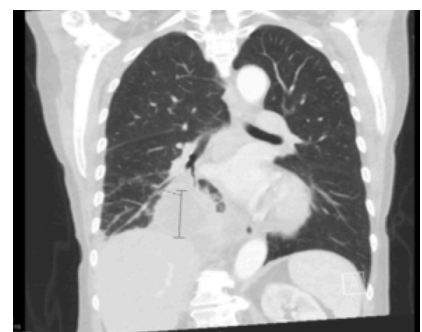
Lungabscess kan uppkomma vid en nekrotiserande infektion i lungparenkymet och leder till en **kaviterad lesion** med varbildning. Tillståndet uppstår oftast sekundärt till **aspiration av orofaryngealt sekret**, men kan även orsakas av:

- Periodontal sjukdom
- Bronkiektasier
- Lunginfarkt (t.ex. vid septisk embolisering)
- Bronkobstruktion (tumör, främmande kropp)
- Intraabdominella infektioner med hematogen spridning

Mikrobiologi

Lungabscesser orsakas oftast av bakterier från de **övre luftvägarnas normalflora**, där **anaeroba bakterier dominerar**. Vanliga patogener inkluderar:

- **Anaerober** - prevotella spp, fusobakterier, peptostreptokocker, Bacteroides spp
- **Aerober** - s. aureus, s. pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa
- Ofta en **blandinfektion** av flera bakterier



BEHANDLING

Lungabscess behandlas primärt med antibiotika under 6–8 veckor. Dränage undviks på grund av risk för fistelbildning.

Förstahandsbehandling (intravenös)

1. **β-laktam/β-laktamashämmare**

- **Piperacillin/tazobactam (iv)** - börja brett och smalna sedan av
 - Efter regress av feber kan behandling övergå till **peroral amoxicillin/klavulansyra**
2. **Alternativ behandling:**
- **Cefalosporin (generation 2 eller 3) + klindamycin/metronidazol**

Peroral behandling efter IV-terapi

- **Amoxicillin/klavulansyra**
- **Klindamycin**
- **Moxifloxacin** (i monoterapi, enligt studier lika effektivt som β -laktam/ β -laktamshämmare)

ASPIRATIONSPNEUMONI

Aspirationspneumoni är en heterogent tillstånd både avseende patientrelaterade faktorer och mikrobiologisk etiologi. Antibiotikaval och behandlingstid är bristfälligt studerat, men rekommendationen är:

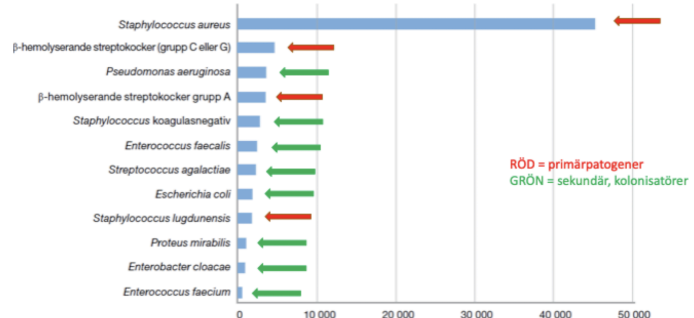
- Vid samhällsförvärd aspirationspneumoni riktas i första hand antibiotikan mot munhåleflora → PcG 3g x 3
- Gramnegativ täckning kan motiveras om misstanke på aspiration av tarminnehåll → cefotaxim 2g x 3 alternativt pip/tazo 4 g x 3.
- Expektans är ett alternativ för aspirationstillbud med milda symtom och avsaknad av radiologiska fynd

HUD OCH MJUKDELSINFEKTIONER

Hud och mjukdelsinfektioner kan delas in i:

- **Ytliga**
 - Impetigo - Ektyma - Paronyki - Follikulit
- **Djupa**
 - Abscesser - Erysipelas - Flegmone - Nekrotiserande fasciit/myositis
- **Traumatiska**
 - Bettinfektioner

När vi talar om hud- och mjukdelspatogener kategoriseras de i **primärpatogener** samt **sekundära kolonisatörer**. Även de sekundära patogenerna kan orsaka sjukdom, men är inte alls lika vanliga. Som vi kan se i diagrammet är den stora boven **S. Aureus**.



HUDENS NORMALFLORA

Många av de bakterier som orsakar infektioner återfinns också som kolonisatörer på huden, även utan en pågående infektion. Detta påverkar ibland vår värdering av odlingsfynd, i synnerhet från sterila lokaler så som blod eller vid ledpunktion. Vanliga kolonisatörer på huden är nedan uppdelade baserat på deras patogenicitet:

- **Signifikanta fynd** - S. aureus och betahemolytiska streptokocker
- **Mindre sannolik orsak till infektion** - pseudomonas aeruginosa, enterococcus spp och enterobacteriaceae (G-)
- **I princip aldrig signifikant (kräver att patienten är immunsupprimerade)** - KNS (dock är S. lugdunensis mer patogen), corynebacterium spp, cutibacterium acnes, bacillus spp och micrococcus spp

IMPETIGO - YTLIG INFEKTION

Impetigo är en vanlig hudinfektion hos barn som ofta sätter sig i ansiktet och på extremiteter, men kan såklart finnas över hela kroppen. Infektionen ger oftast en **bullös form**, dvs såriga ytor som ses på bilden övre bilden (nedre bilden påvisar ett mer atypiskt utseende). Detta beror i majoriteten av fallen på **toxinproducerande S. Aureus** eller **betahemolyserande streptokocker** (S. Pyogenes - grupp A), men även grupp C och G.



Behandling:

1. **Lokalbehandling med tvål och vatten**
2. **Om ej effekt** → **fusidinsyra** lokalt
3. **Om ej effekt eller uttalad infektion** → systemisk behandling med flukloxacillin peroralt (täcker både alfa-/beta-streptokocker och staph. Aureus)



EKTYMA - YTLIG

Ektyma är en ulcerös form av impetigo och har samma bakteriella fynd, men med ett mer utstansat mönster.



PARONYKI - YTLIG

Paronyki är en avgränsad infektion i en nagelvall eller nagelband på tår eller fingrar, som oftast orsakas av Staphylococcus aureus. Kan dock även induceras av annan bakteriell hudflora som grupp A, C och G streptokocker - återigen samma patogener som för de två tidigare ytliga infektionerna. Orsaken till att dessa bakterier hittar sig in är oftast en felaktig nagelklippning.



Behandling:

- **Lindriga fall** - alsolomläggning (tar ned svullnaden)
- **Om ej effekt** - partiell evulsio (mekaniskt borttagande av nageln med besparat nagelanlag) alternativt Königs operation (kemiskt borttagande av nagelanlag)
- Undvik systemisk antibiotika om ej påverkad patient



FOLLIKULIT

En follikulit är en ytlig eller djupare infektion i anslutning till en hårfollikel. Den kliniska bilden skiljer sig ofta beroende på om follikuliten är ytlig eller djup.

- **Ytliga follikuliter** drabbar enbart den översta delen av hårsäckarna och föranleder vanligen lindriga besvär andra än rent kosmetiska.
- **Djupa follikuliter** kan orsaka inflammation i hela hårsäcken och omgivande dermis (kan utvecklas till abscesser - så kallad furunklar), vilket oftare leder till smärta/obehag, suppuration (varbildning) och ärrbildning.



Även här är staf. Aureus den vanligaste patogenen, men sällan är det indicerat med antibiotika.

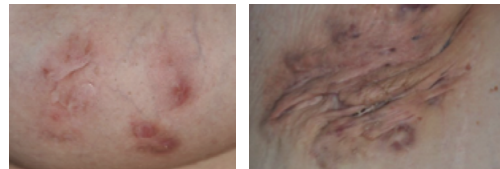
ABSCESSSES

Abscesser är framförallt orsakat av hudflora (S.Aureus viktigast) hos både barn och vuxna. Precis som vid annan infektion är source control väsentligt, varvid vi i första hand behandlar med **incision och spolning**, ev dräninläggning (viktigt att hålla öppet så det får läka inifrån och ut. Om patienten däremot är allmänpåverkad eller har en lokal spridning som lymfangit, flegmone eller sekundär erysipelas bör vi behandla med antibiotika. S. Aureus är den stora boven i leken → ger **iv. Kloxacillin** alternativt **Flukloxacillin** peroralt. Om känd typ 1- PC allergi ges klindamycin.

Ska vi inte odla då? Nja, bara vid komplicerade faktorer så som recidiv, MRSA, immunosuppression, avvikande klinik eller ineliggande vård. Men om du väl beställer en odling måste du uppge abscess i odlingsbeställningen.

HIDRADENITIS SUPPURATIVA

Skulle en abscess dyka upp och dessutom recidivera i axiller, ljumskar eller i kroppsveck (apokrina områden) så ska man tänka **hidradenitis suppurativa**. Detta betyder varig svettkörtelinflammation och bör indikera en dermatologremiss.



ERYSIPELAS - ROSFEBER

En erysipelas diagnos är en klinisk diagnos som karakteriseras av en **febril patient, med en avgränsad ilsken rodnad och hudinfektion**. Detta med en samtidig tydlig inflammatorisk bild med **höga neutrofila, högt CRP och allmänpåverkan**.

Det absolut vanligaste agenset är **grupp A-Streptokocker** (S. Pyogenes), men även grupp G kan förekomma i nedre extremiteter. Liknande symtom kan även uppstå vid en S. Aureus infektion eller gramnegativa bakterier inklusive badsårsfeber (orsakat av Vibrio, Shewanella, Aeromonas på sensommaren).

Riskfaktorer för att få en erysipelas är venös insufficiens, lymfödem (cancerpatienter vars lymfkörtlar utrymts), obesitas eller kroniska sår (räcker med små sår).



OBS! För att diffa mellan erysipelas och stas → lägg patienten ned och höj benet. Vid stas bleknar benet, vilket det inte gör vid erysipelas.

BEHANDLING

En streptokockergenes är alltså absolut vanligast, vilka väldigt sällan är resistent! Därav är **Bensyl-PC** eller **fenoximetylpenicillin** ett första handsval. Vid en septisk bild kan tillägg med klindamycin användas för att minska endotoxinfrisättningen från streptokocker (hämmar den ribosomala aktiviteten).

Rör det sig istället om en **S. Aureus** så är vi återigen på **Kloxacillin eller flukloxacillin**, och **klindamycin (600mgx3)** tas till vid typ-1 allergi. Om misstänkt sepsis som inte går åt rätt håll kan vi även överväga en dos aminoglykosid (**tenta**).

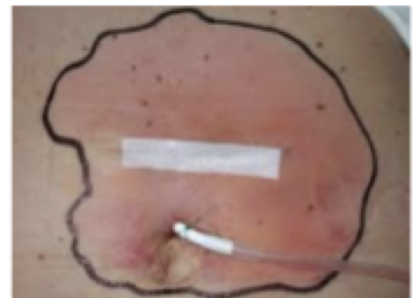
Om det är **en gramnegativ genes** då (uppstått efter bad i tempererat vatten)? Då går vi in med det bredare alternativet → **Cefotaxim** eller **Piperacillin-tazobactam (tenta)**.

ÖVRIGA VIKTIGA PUNKTER ATT TÄNKA PÅ VID BEHANDLING:

- **Ödembehandling** - högläge av extremitet/lindning/kompressionsstrumpa förbättrar ev. lymfödem
- **Viktnedgång**
- **Blodsockerkontroll**
- **Sårvård/fotvård vid fotsvamp** - många äldre når inte att göra rent sina fötter)

FLEGMONE (CELLULIT)

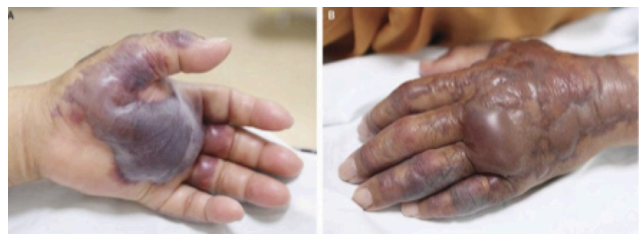
En flegmone eller cellulit är en djupare hudinfektion med engagemang av subkutan vävnad → *S. Aureus* letar sig in i högre utsträckning än vid erysipelas. Ibland förekommer även ett gramnegativ genes. Ofta förekommer en varbildning som kan kräva dränage. Behandlas med iv **Kloxacillin eller flukloxacillin** - och samma veva här som vid erysipelas - vid gramnegativ genes ges **Cefotaxim** eller **Piperacillin-tazobactam**.



Men vad är skillnaden då mellan **flegmone och en abscess**? Flegmone är en mer **diffus infektion** som INTE är inkapslad som en abscess är. När vi trycker på ett infekterat område kommer det att vara rött, svullet och värmeökat MEN **fluktuerande** om det är en abscess.

BADSÅRSFEBER

Badsårsfeber är en allvarlig infektion orsakad av **Vibrio vulnificus**, en bakterie som trivs i varmt, (över 20 grader) bräckt eller salt vatten. Även *Shewanella* och *Aeromonas* kan orsaka infektionen. Infektionen kan vara livshotande, särskilt för personer med nedsatt immunförsvar, bensår eller kroniska sjukdomar (t.ex. leversjukdom, diabetes).



En klassisk smittväg är via **ostron**. Patienten skär sig när hen öppnar skalet och får in bakterierna i händerna → sårinfektion. **Kliniskt** är det inte möjligt att särskilja från vanliga sårinfektioner, varpå vi behandlar med Cefotaxim, alternativt ciprofloxacin, på misstanke

NEKROTISERANDE FASCIIT

Detta dyker upp lite överallt, men för att knyta ihop säcken står det viktigaste här och sen får resten ses som repetition.

Nekrotiserande fasciit är en sällsynt, men allvarlig mjukdelsinfektion som snabbt förstör hud, underhud och fascia. Tillståndet kan leda till sepsis och har hög dödlighet om det inte behandlas omedelbart.



Infektionen orsakas ofta av bakterier som **grupp A-streptokocker**, **Staph. aureus**, **Escherichia coli** eller **anaeroba bakterier** som *Clostridium perfringens*. Typiska symtom:

- Intensiv smärta i det drabbade området
- Snabbt spridande rodnad och svullnad
- Blåsbildning och missfärgning av huden
- Allmänpåverkan med feber och chock

BEHANDLING

Omedelbar **kirurgisk intervention** för att avlägsna död vävnad är avgörande! Antibiotikabehandling med bredspektrumantibiotika, både **betalaktamantibiotika** OCH **klindamycin**, rekommenderas → DUBBELT UPP. Vid misstanke om streptokockinfektion kan även intravenöst immunglobulin övervägas. Tidigt insatt behandling är avgörande för att förbättra prognosen vid nekrotiserande fasciit.

SAMMANFATTNING - ALLVARLIGA MJUKDELSINFEKTIONER

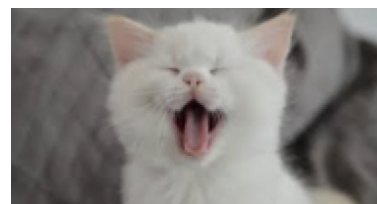
Alla dessa tillstånd är **allvarliga och potentiellt livshotande infektioner i mjukdelar!**

Tillstånd	Nekrotiserande fasciit/myosit	Svår cellulit	Fourniers gangrän	Gasgangrän
Lokal	Extremiteter vanligast, men även buk, ansikte/hals	Extremiteter vanligast, men även buk, ansikte/hals	Ofta utgången från anogenitala området	Postoperativt efter tarmoperation eller i bukvägg vid tarmskada
Bakteriefynd	Betahemolytiska streptokocker	<i>S. aureus</i> , streptokocker, Gramnegativa	Gramnegativa & anaeroba, ofta blandinfektion	Gramnegativa & anaeroba, tarmflora (<i>Clostridium perfringens</i>)
Presentation	Sepsis, svår smärta (ibland paradoxal jmf med hudstatus), hastigt förlopp	Olika beroende på agens. Anamnes!	Ofta predisponerande besvär anogenitalt, nekrosbildning. Immunsupprimerade.	Sepsis + hemolys. Svullna hudområden med palpatoriska krepitationer
Empirisk behandling	Karbapenem + Klindamycin	Cefotaxim + klindamycin (OBS <i>Pseudomonas</i> → P/T)	Karbapenem+klindamycin+ ev aminoglykosid	Karbapenem+klindamycin+ ev aminoglykosid
Övrig behandling	Kirurgi (får ej fördröjas av diagnostik vid misstanke) + IVIG	Ev. kirurgi, dränage vid abscess	Kirurgi	Kirurgi

BETTINFEKTIONER

KATT

Katter har en polymikrobiell flora, men de viktigaste patogenerna vid kattbett är **Pasteurella** och **Staphylococcus aureus**. Eftersom risken för senrupturer och djupa infektioner är stor, är noggrann rengöring och kirurgisk revision avgörande vid behandling (låg tröskel för antibiotika vid bitt nära sena).



Om inflammatoriska symtom uppstår inom **2 dygn** efter bittet är **Pasteurella** den mest sannolika patogenen. Behandling ges då med **penicillin peroralt eller intravenöst i 10 dagar**.

Vid längre duration innan inflammatoriska symtom uppkommer, över **2 dygn**, är det mer sannolikt att **Staphylococcus aureus** är orsaken. Då rekommenderas **amoxicillin/klavulansyra peroralt** i första hand, men vid allvarigare fall ges **intravenös bensylpenicillin och kloxacillin (alt. cefotaxim)**.

Vid kattbett i **ansiktet, nära leder eller hos personer med nedsatt immunförsvar** bör antibiotikaproxylax ges enligt ovan i **3 dygn** → var frikostig! Dessa små rackares tänder går ner ruggigt djupt utan att egentligen behöva se så illa ut. För patienter med **typ-1-penicillinallergi** kan behandling ske med **trimetoprim/sulfa eller doxycyklin**.

HUND

Bettinfektioner från hund kan orsakas av en flora liknande den hos katt, i huvudsak **Pasteurella** och **Staphylococcus aureus**. Det är dock viktigt att misstänka även **Capnocytophaga canimorsus (gramnegativ)**, särskilt hos immunsupprimerade personer.

C. Canimorsus är en infektion vi inte ska skoja bort då de kan ge en septisk infektion → bilden till höger visar Livedo Racemosa, ett fenomen som uppstår till följd av stort blodflöde till huden som kan uppstå vid svår mjukdelsinfektion eller oklar sepsis) Bakterien är ofta känslig för **penicillin**, men empirisk behandling bör anpassas efter infektionens svårighetsgrad.



Okomplicerade bettinfektioner behandlas med **amoxicillin/klavulansyra** eller **intravenöst penicillin kombinerat med kloxacillin**. Vid typ-1-penicillinallergi ges trimetoprim/sulfa som alternativ. Antibiotikaproxylax i tre dagar rekommenderas vid bett i ansiktet, lednära bett samt hos immunsupprimerade patienter.

TENTAFALL

Under gårdagens kvällen blev Marie biten av grannens katt i handleden, när hon skulle rädda den ner från ett träd. Det gick håll på huden och blödde lite, men det slutade snart och Marie tänkte inte mer på det då. När hon vaknade i morse var hela handen svullen och röd. Hon hade också frossa så att hon skakade och hackade tänder. Hon har inte så förskräckligt ont i vila, men när hon känner kring bettstället så ömmar det.

Vilken eller vilka bakterier tror du kan vara orsak till Maries infektion?

Pasteurella multocida eller en betahemolytisk streptokock (t ex GAS), stämmer bra med tanke på kattbett och klinisk bild (utbredd rodnad och snabbt förlopp). Capnocytophaga canimorsus, S. aureus och anaeroba bakterier skulle kunna vara möjliga, men vara mer troliga om infektionstecknen uppstod några dagar efter bettet. Capnocytophaga hade också varit mer troligt om det rört sig om bett av hund.



Vilken eller vilka intravenösa antibiotika skulle du vilja behandla Marie med?

Bensylpenicillin har god effekt mot både P. multocida och betahemolytiska streptokocker och är intravenöst förstahandsmedel vid infektioner orsakade av kattbett, med debut inom det första dygnet efter bettet. Vid senare debut bör även S. aureus täckas in, då kan cefotaxim vara ett alternativ.

Om Maries tillstånd hade medgivit att behandlingen startades peroralt, vilket eller vilka antibiotika hade du då valt att behandla med?

Penicillin V (PcV) har god effekt mot både *P. multocida* och betahemolytiska streptokocker och är peroralt förstahandsmedel vid infektioner orsakade av kattbett, med debut inom det första dygnet efter bittet. Vid senare debut bör även *S. aureus* täckas in och då kan amoxicillin/klavulansyra vara ett alternativ. Flukloxacillin och klindamycin saknar effekt på *P. multocida* och är därför inte ensamt några behandlingsalternativ.

Om det i stället hade varit en hund med okänt ursprung som bitit Marie, hade ytterligare åtgärder varit nödvändiga. Vilken patogen bör man ha i åtanke vid ett sådant scenario och vilka åtgärder skall då vidtagas?

Vid bitt av hund där dess exponering för rabies är okänd (eg. ursprung/vistelse utanför Sverige) och som inte med säkerhet är adekvat vaccinerad mot rabies, skall **postexpositionsprofylax** mot rabies ges på vida indikationer, då **mortaliteten vid etablerad rabiesinfektion är 100%**. Detta innebär alltid vaccination mot rabies och vid djupare exponering (hudpenetrerande bitt, saliv på skadad hud etc.) skall även specifika immunglobuliner mot rabies infiltreras runt sårskadan.



TETANUS

Tetanus orsakas av *Clostridium tetani*, en anaerob, sporbildande stavbakterie. Bakterien finns främst i jord, men förekommer även i tarmfloran hos flera djurarter. Den är dock extremt ovanlig i munfloran hos katter och hundar, om inte betten är exponerade för jord.



Grundvaccinationen i Sverige består av totalt **fem doser**:

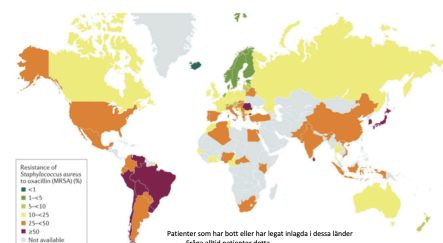
- Vid **3, 5 och 12 månaders ålder**, samt vid **5–6 år och 13–14 år**.
- Högriskgrupper inkluderar **kvinnor födda före 1950 och utlandsfödda** (enligt WHO:s riktlinjer för vaccinerbara sjukdomar).
- Vaccinet finns både som **singelvaccin** och i kombination med **difteri och/eller kikhosta**, särskilt vid boosterdos.
- **Immunglobulin (Tetagam)** ges endast vid exponering hos ovaccinerade individer och då samtidigt som primärvaccination påbörjas.
- Vid **exponering hos en fullvaccinerad individ** rekommenderas en **boosterdos** om det har gått mer än **20 år** sedan senaste vaccinationen.

MRSA

MRSA (Meticillinresistent *Staphylococcus aureus*) är en resistent variant av *S. aureus*. Dessa basilusker har en *MecA*-gen som kodar för ett penicillinbindande protein (PBP-2a) som bidrar till att penicilliner, cefalosporiner samt karbapenemer ej kan hämma cellvägssyntesen.

MRSA har olika grader av patogenicitet, där den särskilt fruktade är de MRSA som producerar PVL, vilket är ett exotoxin som orsakar nekrotiserande infektionshärdar.

Behandlingen ges ofta utefter odlingssvar, men innan detta är det viktigt att veta att flukloxacillin och andra betalaktamer EJ är effektivt!! Behandla därför med:



- **Per os** - Klindamycin, Tmp/sulfa, kinoloner och makrolider
- **IV behandling** - Vancomycin

Kartan visar länder med högre andel MRSA → fråga ALLTID patient om reseanamnes ifall det finns risk för bärarskap eller infektion av MRSA.

SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK HOS VUXNA

Sepsis per definition är en livshotande organ dysfunktion som orsakas av ett dysreglerat värdsvar på infektion. Kliniskt definieras detta som en **infektion** med en akut försämring som resulterar i en SOFA-poäng ≥ 2 (se bild till höger). De organsystem vi tar hänsyn till enligt SOFA är:

- Respiration
- Koagulation
- Lever
- Cirkulation
- CNS
- Njure

Organsystem	Poäng				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ (kPa)	≥ 53.3	< 53.3	< 40	< 26.7	< 13.3
Koagulation					
Trombocyter, $\times 10^9/L$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Lever					
Bilirubin, ($\mu\text{mol/L}$)	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Cirkulation					
Blodtryck/katekolamin	MAP ≥ 70 mm Hg	MAP < 70 mm Hg	Dopamin $< 5^*$ el. dobutamin (oavsett dos)	Dopamin 5.1–15* el. adrenalin $\leq 0.1^*$ el. noradrenalin $\leq 0.1^*$	Dopamin $> 15^*$ el. adrenalin $> 0.1^*$ el. noradrenalin $> 0.1^*$
CNS					
Glasgow Coma Scale eller RLS-poäng	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Njure					
Kreatinin, ($\mu\text{mol/L}$) och/eller Diures, (ml/dygn)	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440

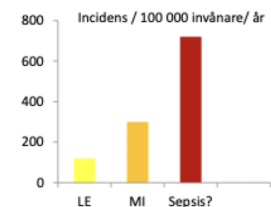
Förkortningar: FIO₂, fraktion inandad oxygen; PaO₂, partialtryck oxygen i artärblod; MAP, mean arterial pressure (medelartärtryck)

Septisk chock är per definition en undergrupp av sepsis med särskilt allvarlig cirkulatorisk, cellulär och metabol svikt som är extra starkt korrelerad till hög mortalitet. Klinisk innebär detta kvarstående hypotension med behov av vasopressor för att upprätthålla MAP över 65 mmHg tillsammans med p-laktat över 2 mmol/liter, trots adekvat vätskeresucitering. En person som ännu inte behandlats med vätska kan per definition INTE ha diagnosen septisk chock.

Sepsis är betydligt vanligare än både hjärtinfarkt och lungemboli TILLSAMMANS. Är även en väldigt vanlig orsak till inläggning på vårdavdelning och akutavdelning.

OBS 1! Sepsis utgör 10% av alla IVA-inläggningar, 10% av de som behandlas på sjukhus för sepsis avlider och 40% av drabbade avlider i septisk chock.

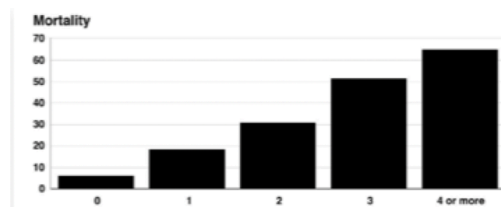
OBS 2! MAP beräknas som $\frac{2}{3}$ DBT + $\frac{1}{3}$ SBT.



EPIDEMIOLOGI

Incidensen av sepsis ökar och orsakas i högre grad i dag av gramnegativa bakteriemier och svamp, detta framförallt genom sjukhusförvärvade infektioner bland patienter med riskfaktorer. Till riskfaktorerna hör:

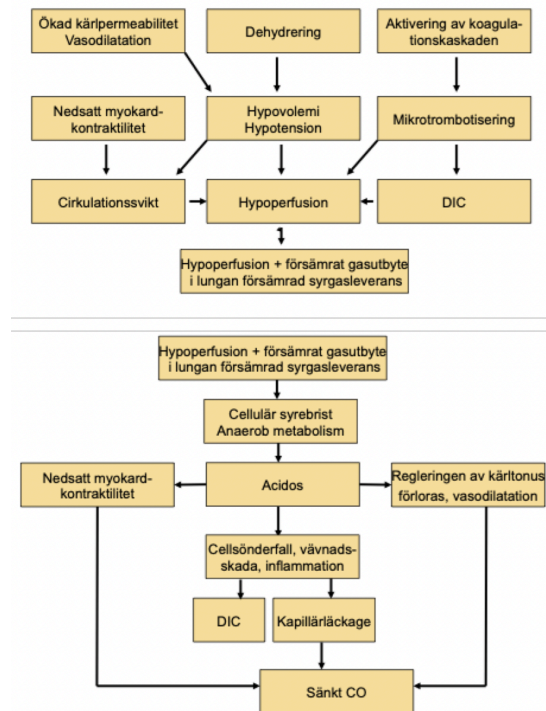
- Ålder
- Kön (män)
- Socioekonomi
- Komorbiditeter - ex. hjärtsvikt, lungsjukdom, njursjukdom, leversjukdom, malignitet, immunosuppression och diabetes mellitus.
 - 10-30% saknar komorbiditeter



Mortaliteten i sepsis är korrelerad till **komorbiditeten, graden av organsvikt** (antal organ som ger upp) samt **tiden till behandling med resuscitering samt antibiotika** (det vi i det akuta läget främst kan påverka). Målet är att första dosen AB ska sättas in inom 2h från ankomst till akuten. Om vid dock misstänker att meningarna är drabbade bör AB ges inom 15 minuter.

PATOFYSIOLOGI - TENTA

1. Bakterier kommer in i kroppen och aktiverar vårt medfödda immunförsvar (neutrofiler och makrofager).
2. Ökad produktion och frisättning av inflammatoriska cytokiner (tex TNF-alfa, IL-1 och IL-6) som bl.a. bidrar till vasodilatation.
3. De aktiverade neutrofilerna börjar rulla mot kärlväggen och adhererar, vilket leder till en ökad kärlpermeabilitet. Detta leder vidare till vävnadsödem.
4. Bakterietoxiner och inflammationen bidrar till vävnadsskada, som ytterligare underhåller inflammationen.
5. Vävnadsskadan aktiverar komplementsystemet, som bidrar både till bakterieavdödning (via MAC och opsonisering) och kemotaxi. Vävnadsskadan bidrar också till en aktivering av koagulationssystemet, vilket kan ge mikrotrombotisering och i svåra fall DIC.
6. Hypovolemi, hypotension, mikrotrombotisering och kardiell påverkan (ses ibland) bidrar till hypoperfusion. Detta tillsammans med vävnadsödem (både i lungan och i "mottagande" organ) försvårar gasutbytet → anaerob metabolism och laktatproduktion.
7. Vävnadshypoxi, tillsammans med bakterietoxiner och inflammatoriska mediatorer ger upphov till organdysfunktion/organskador.



PROINFLAMMATION VS HÄMMANDE SYSTEM

Balansen mellan proinflammation och hämmande systemen styr symtombilden.

Aktiveringsgraden av inflammation påverkas av:

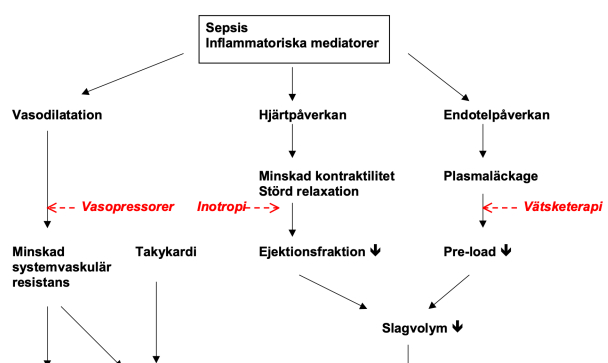
1. Bakteriernas antal och virulens
2. Genetisk predisposition
3. Underliggande sjukdomar - ex. blodmalignitet
4. Läkemedel - immunsupprimerande
5. Nyligen opererad, graviditet, trauma etc.



KARDIOVASKULÄR PÅVERKAN VID SEPSIS

Vid sepsis frisätts inflammatoriska mediatorer, vilka påverkar flera delar av det kardiovaskulära systemet:

- **Vasodilatation** - leder till minskad systemvaskulär resistans, vilket bidrar till ett sänkt medelartärtryck (MAP). Som



kompensatorisk mekanism uppstår ofta takykardi, där den ökade hjärtfrekvensen tillfälligt kan öka hjärtminutvolym.

- Behandling - utgörs av **vasopressorer**, vilka motverkar vasodilatation och höjer blodtrycket
- **Hjärtpåverkan** - inflammationen leder till minskad kontraktilitet och störd relaxation i hjärtat, vilket sänker hjärtats ejektionsfraktion (andel blod som pumpas ut per hjärtslag). Följden blir minskad slagvolym samt minskad hjärtminutvolym.
 - Behandling - **inotropa läkemedel** ges för att förbättra hjärtats kontraktilitet
- **Endotelskada** - leder till plasmaläckage ut ur kärlen → minskad preload (fyllnad av hjärtat före kontraktion), vilket i sin tur minskar slagvolym samt hjärtminutvolym
 - Behandling - **vätsketerapi** för att öka preload

MORTALITET OCH MORBIDITET

Det finns två typer av mortalitet när vi pratar om sepsis;

1. Akut kardiovaskulär kollaps

- Sker tidigt i förloppet, oftast inom 1-2 dygn. Motverkas med cirkulationsstödande terapi, vilket vi idag är bra på → blir mer ovanligt. Orsakas av immunologiska och cirkulatoriska rubbningar som är påverkbara i det akuta skedet

2. Multipel organsvikt

- Sker ofta senare i förloppet och är det idag vanligare sättet att avlida på. Kräver understödande terapi till de organen som sviktar. De tidigare immunologiska och cirkulatoriska rubbningarna ligger även här bakom svikten, men är ej möjliga att påverka i ett senare skede

Mortalitet definieras som död inom 30 dagar från ankomst till sjukhuset, medan begreppet morbiditet syftar på de efterföljande komplikationerna såsom hjärtsvikt, nedsatt kognitiv funktion eller nedsatt lungkapacitet. Det akuta omhändertagandet syftar till att minska mortaliteten tidigt och sedan understödja sviktande organ för att minska morbiditeten på sikt.

SEPSIS I PRAKTIKEN

Sepsis är som ovan nämnt en infektion + organpåverkan, vilket föranleder att det kan vara **massa olika besvär som får oss att tänka sepsis**. Lägena där vi bör dra öronen lite extra åt sig är vid frossa, kräkningar, kort anamnes på kraftigt insjuknande och en äldre som blivit hittad på golvet.

Alla som kommer in på akuten triageras → fångar oftast upp många. Det är dock viktigt att omtriagera, då 1 mätpunkt inte säger något om förloppet!! En triagering säger heller inget om samtliga organsystem som ingår i SOFA.

Vid vilka värden ska vi tänka oss att en sepsis kan föreligga → **RETTS röd och/eller NEWS2 ≥ 7**.

Algoritmen för vitalparametrar i RETTS

A=LUFTVÄG	Ofri luftväg Stridor			
B= AF och POX%	SpO2 <90% med O2 AF >30 eller <8/min	SpO2 <90% utan O2 AF >25/min	SpO2 90-95% utan O2	SpO2 >95% utan O2 AF 8-25
C= PULS och BT	RR>130, ORR >150 SBT <90 mmHg	Puls >120 eller <40	Puls >110 eller <50	Puls 50-110
D= RLS eller GCS	Medvetstlös RLS >3 GCS <8 Pågående krampfall	Somnolent RLS 2-3 GCS 8-12	Akut oklar	Alert
E= TEMP		Temp >41 eller <35	Temp >38,5	Temp 35-38,5

- **RETTS ≥ orange:** Sens 85%, spec 55%
- **RETTS röd:** Sens 34%, spec 95%
- **NEWS 2: 5-6:** OR 1,72
- **NEWS 2: 7-8:** OR 2,17

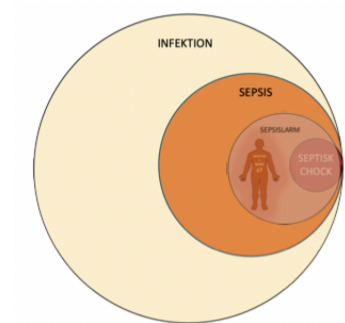
OBS! För att få utslag på RETTS och NEWS2 krävs det att kroppen "orkar" att producera symtom/avvikande vitalparametrar.

VÅRDFÖRLOPP SEPSIS

Vårdförlopp sepsis ("sepsislarm") omfattar vuxna patienter som på akutmottagningen uppfyller något av:

1. Infektionsmisstanke
2. RETTS röd eller NEWS2 ≥ 7 i ambulans eller på akutmottagning

Detta avser att fånga en subgrupp av de svårast sjuka sepsispatienterna, där den tidiga handläggningen är avgörande. Glöm dock förtusan inte att en patient kan ha sepsis utan att vara en vårdförloppspatient → kan mycket väl ha det utan att ha rätt scoring som krävs för att halka in i vårdförloppet.



SYMPTOM

Allmänna symtom:

- Feber och frossa (eller väldigt låg kroppstemp)
- Andningspåverkan
- Illamående, kräkningar diarree
- Muskelsvaghet
- Smärta - huvudvärk, led- och muskelsmärta eller akut lokal smärta
- Mental påverkan

Fokala symtom

- Pneumoni - hosta, sputa och andfåddhet
- Buk - buksmärta, illamående, kräkningar och diarré
- Pyelonefrit - UVI-symtom och dunkömhet över njurlogerna
- Hud/mjukdelar - erysipelas, abscess, sår, nekrotiserande fasciit, rodnad, svullnad, värmeökning och oproportionerlig smärta → viktigt att studera hudkostymen
- Meningit - nackstelhet, ljud- och ljuskänslighet och medverkandepåverkan
- Gyn

FOKALA SYMPTOM KAN SAKNAS

Fokala symtom kan dock saknas, särskilt...

- **Vid infektioner med väldigt högvirulenta bakterier**
 - Pneumokocker
 - S. Aureus
 - Meningokocker
 - Betahemolyserande streptokocker (GAS)
 - Haemophilus influenzae
 - Vissa enterobakterier, till exempel E. Coli
- **Hos äldre och immunsupprimerade** - ex. regagerar sällan hematologpatienten med neutropen feber med varken lokalsymtom, feber eller labpåverkan → kräver hög grad av misstänksamhet från oss som behandlare.

ANAMNES

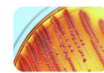
- **Hur var insjuknandet?**
 - Aktuella symtom och tidsförlopp
- **Epidemiologi**
 - Andra sjuka i omgivningen
 - Utlandsvistelse - ev vaccinationer/profylax
 - Risk för resistenta bakterier
- **Tidigare och nuvarande sjukdomar**
- **Aktuella läkemedel**
 - Finns det läkemedel som påverkar patientens symtom och immunförsvar eller som inte bör ges vid sepsis? Ex blodtryckssänkande, njurtoxiska läkemedel eller betablockad (kan inte höja hjärtfrekvensen)
- **Allergier**

STATUS - VAD BEHÖVER DU UNDERSÖKA?

Det korta svaret är **ALLT**. Vi behöver undersöka hela patienten för att leta efter eventuella inkörsportar, speciellt om de är dåliga och inte kognitivt kan medverka i det anamnestiska. Undersökningen syftar till att (1) **bedöma hur svårt sjuk patienten är samt organpåverkan** och (2) **leta infektionsfokus**. Kontentan är att sepsis kan se väldigt olika ut, så det gäller att ha ett brett fokus.



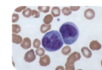
Fokus



Agens



Ålder



Immunförsvar



Samsjuklighet



Var i förloppet

AKUT HANDLÄGGNING (TENTA)

1. **Se till att luftvägarna är fria och ge syrgas vid behov**
 - Sug slem? Kräkning?
 - Hur sitter patienten (höj till 30°)?
2. **Ta ställning till vätskebehandling**
 - Utvärdera cirkulation, pulsar, perifer kyla, marmorering och kapillär återfyllnad
 - Två infarter och blododlingar x2
 - Behandlingsmål MAP över 65
 - Sätt KAD → timdiures över 0,5ml/kg/h
3. **Påbörja empirisk antibiotikabehandling (efter odling!!)**
 - Helst i samråd med infektionsbakteriolog
 - Använd Röda kortet
4. **Provtagning och odlingar enligt sepsispaketet**
 - Genomför EKG
 - Laktat - kontrolleras igen om 2-4h
5. **Ordinera kontroller**
 - Var 30 minut
 - Konkreta mål



Empirisk antibiotikabehandling vid intensivvårdskrävande infektioner hos vuxna 2023

6. Samråd med infektionsbakkjour
7. Om patienten inte snabbt stabiliseras eller vid stigande/oförändrat laktat trots vätskebehandling kontaktas intensivvårdsläkare för fortsatt handläggning
8. Överväg andra undersökningar
 - Urinvägsfokus - ta ställning till UL/DT buk med frågeställning avstängd pyelit.

DIAGNOSTIK

BIOKEMISK DIAGNOSTIK

- **Blodgas**
- **Laktat** - en förhöjd laktatnivå > 3 mmol/liter bör följas upp med förnyad provtagning inom 2-4h
- **Blodstatus** - Hb, LPK, TPK och venös diff
- **Na, K, Krea**
- **Leverstatus** - bilirubin och ALAT
- **CRP** - procalcitonin om TIDIGT
- **PK INR**
- **Glukos**

MIKROBIELL DIAGNOSTIK

- **Blododling x 2**
 - Både central och perifer odling om patient har en central kärlkateter (PAC; CVK; CDK)
 - Om det växer fortare i den centrala blododlingen kan misstanke om inkörsport riktas dit → måste avlägsnas
 - Blododla x3 vid endokarditmisstanke
- **Rundodla** - urin och sputum/NPH, ev sår eller annat misstänkt fokus
- **Urinsticka**

ÖVRIG MIKROBIELL DIAGNOSTIK (ATT ÖVERVÄGA)

- **Antigen i urin** - legionella och pneumokocker
- **PCR** - virus och bakterier i luftvägar samt likvor (kan även påvisa avdödade)
- **Strep A** - sår och svalg
- **Urinsticka** - skiljer ej mellan infektion och bakteriuri!!!

OBS! Ingen analys har 100% sensitivitet och 100% specificitet → inget prov friar någon egeeeentligen.

LAKTAT

Laktat skall mätas hos alla patienter med misstänkt sepsis och bör följas. En förhöjd laktatnivå ≥ 3 mmol/l bör följas upp med förnyad provtagning inom 2–4 h. Det kan mätas både i arteriellt och venöst blod och ligger generellt ca 10 % högre vid perifer venös provtagning.

Förhöjt laktat kan ses vid:

- Hypoperfusion
- Fysisk aktivitet
- Stress - en biprodukt i glykolysen

- Försämrad lever- och njurfunktion minskar elimineringen
- Nedbrytning av protein, tillförsel av glukos och ökade adrenalinnivåer ökar produktionen
- Läkemedel, t.ex. Metformin

Alla patienter med sepsis har inte förhöjt laktat MEN:

- Förhöjda värden → prognostiskt dåligt (sämre än hypotension)
- Sjunkande laktat som behandlingssvar → ökad överlevnad

ANTIBIOTIKAVAL

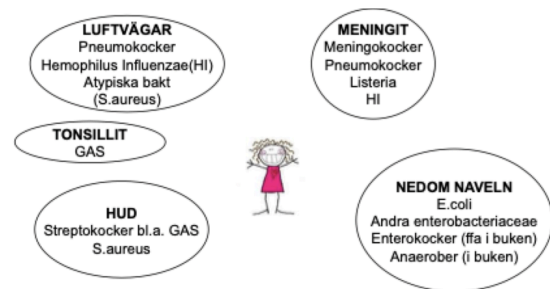
Hur väljer vi antibiotika? Mycket utgår ifrån att vi vill ha ett **misstänkt fokus**, för att därefter titta på vilka bakterier som kan finnas där. Därefter måste vi ta hänsyn till huruvida det finns misstanke om **resistenta bakterier**, till exempel om patienten varit utomlands, är sjukhusvårdad eller är en känd bärare. En nyligen genomgången antibiotikabehandling för oss också in på de tankarna.

Sen måste vi ta hänsyn till värdfaktorer såsom om **allergier föreligger**, **gravitet** (vilken trimester), **immunosuppression** (AB måste täcka för pseudomonas, då den risken ökar vid neutropen feber), **hemodialys** (risk för S. Aureus, finns access in i blodet), **urologiskt problematik/KAD** (ofta mer resistenta bakterier, ofta till följd av flera tidigare AB-kurer) eller **riskfaktorer för candida** (tidigare bukkirurgi eller parenteral nutrition)?

I korta drag kan man säga att gramnegativerna ofta håller till nedom naveln, medan grampositiva håller sig över.

Bilden till höger visar de bakterier vi i första hand tänker på vid olika fokus. Glöm heller inte de five killers:

1. Staphylococcus Aureus
2. Streptococcus Pneumoniae
3. Streptococcus Pyogenes (GAS)
4. Escherichia coli
5. Neisseria Meningitidis (meningokocker)



EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING VID OKÄNT FOKUS

Om vi misstänker att infektionen är samhällsförvärd går vi in med något av följande:

- **Cefotaxim 2g x 3-4 +/- Metronidazol (Flagyl)**
 - Kan nästan inte överdosera Cefo → kan ge höga doser med täta intervall (6x första dygnet) ÄVEN till en njursjuk patient
 - Tillägg med Metronidazol för att täcka strikt anaeroba bakterier
- **Piperacillin-Tazobaktam 4g x 4**
- **Meropenem 1g x 3-4**

EMPIRISK BEHANDLING VID MISSTÄNKT FOKUS

- **Pneumoni**
 - Förstahandsval:
 - Cefotaxim 2 g x 3-4 eller
 - Meropenem 1 g x 3-4
 - Tillägg (för att täcka atypiska):
 - Azitromycin 500 mg x 1 eller erytromycin 1 g x 3-4 eller

- Moxifloxacin 400 mg x 1 eller levofloxacin 750 mg x 1

- **Bukinfektion**
 - Piperacillin-tazobaktam 4 g x 4
 - Cefotaxim 2 g x 3–4 + metronidazol 500 mg x 3
 - Meropenem 1 g x 3–4
- **Akut bakteriell meningit (ABM)**
 - Cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4
 - Meropenem 2 g x 3

OBS! Vid misstanke om sepsis orsakad av Covid, pneumocystis, mycoplasma eller övriga agens vid svår sjukdom som kräver IVA, IMA eller mekanisk invasiv eller noninvasiv ventilation ska tillägg av **kortison** alltid övervägas.

KOMBINATIONSBEHANDLING - TILL DE SVÅRAST SJUKA

De vi bedömer har en septisk chock kan må bra av lite extra stöttning:

- **Aminoglykosider**
 - Kan övervägas som tilläggsbehandling när gramnegativ septisk chock, framförallt när urinfokus misstänks och annat betalaktamantibiotika ges än karbapenem.
 - Vid misstanke om ESBL-producerande bakterier eller kinolonresistenta
- **Klindamycin**
 - Vid streptokockorsakad septisk chock
- **Makrolid (erytromycin) eller luftvägskinolon (moxifloxacin)**
 - Vid pneumoni
 - Ger både effekt i sig (dvs bättre överlevnad även vid pneumokocker) samt utökat antimikrobiellt spektrum mot atypiska agens (Legionella, mykoplasma, Chlamydia)

OBS! Det finns stöd för att kombinationsterapi, framförallt kombinationen betalaktam och makrolid, ökar överlevnaden vid invasiva pneumokockinfektioner (**tenta**).

ANTIBIOTIKA - EXTRADOS

Vid sepsis ökar distributionsvolym! Den ökade mängden interstitiellt vatten gör att koncentrationen av det vattenlösliga antibiotika blir för låg, varpå vi bör ge en extra dos tidigt i förloppet (gäller främst betalaktamantibiotika). Att patienten dessutom har ökad elimination genom Augmented Renal Clearance (fenomen som ökar renal clearance vid svårt sjuk patient) samt försämrade vävnadsgenomblödning minskar antibiotikans effekt ytterligare → en till motiv till extrados initialt

EXTRA TAKE HOME

- Du behöver inte dosreducera första dygnet vid lever- och njursvikt
- Vid kraftig immunosuppression - glöm inte ovanliga agens
- Trots PC-allergi funkar oftast meropenem
- Ta höjd för tänkbara fokus, cefotaxim löser inte allt (fan...)
- Ge extrados vid progredierande sepsis eller septisk chock
- Ge dubbelbehandling vid allvarlig pneumoni
- Ge dubbelbehandling vid nekrotiserande fasciit/hud och mjukdelsinfektion (NSTI) → sällan så tydligt som på denna bilden, oftare väldigt subtilt tidigt i förloppet



- Dessa är luriga då de går djupt, kan spridas fort och behöver inte synas på huden. Vi kan inte lita på det vi ser.
- Kombinera betalaktamantibiotika (meropenem) och proteinsynteshämmare (klindamycin)

SOURCE CONTROL

Inte att förglömma är source control och hur viktigt det är att göra något åt platsen som infektionen tagit fäste i → finns något att dränera? Abscesser kan dyka upp på de allra flesta lokaler i kroppen.

ÖVERVAKNING PÅ VÅRDAVDELNING

- **Vitalparameter** - ska tas minst 1x/timme de första 6h. Vi ska även alltid sätta upp behandlingsmål → USK/SSK ska veta när de ska kontakta oss!
 - BT
 - Andningsfrekvens och saturation
 - Hjärtfrekvens
 - Medvetandegrad
 - Temp
 - Urinproduktion (KAD)
- **Vid laktat över 3 mmol/liter** → förnyad provtagning inom 2-4h.

Tydlig planering för fortsatt övervakning och behandling är A o O. Viktigt att planera för **åtgärd av infektionskälla** (ex. ab, dränering eller båda?). Glöm heller inte att stämma av läkemedelslistan (ev. BT-sänkande, nefrotoxiska eller Cordarone som korsreagerar med många typer av antibiotika?). Om inte patienten stabiliseras snabbt är det viktigt att vi omgående pratar med intensivvårdsläkaren, så denne kan bedöma organsvikten, förloppet samt vad intensivvården kan tillföra om det blir aktuellt.

VAD MISSAS LÄTT

Lite extra repetition!

Anamnes

- Reseanamnes, epidemiologi, allergi?
- Funnen på golvet/fallskador kan vara orsakat av sepsis

Status

- Hela hudkostymen. Infektionsfokus?
- Andningspåverkan – inte alltid pneumoni
- Feber förekommer inte alltid
- Nyttillkommen konfusion kan misstolkas som stroke
- Gastroenterit och influensa är ibland sepsis istället

... men framför allt missas sepsistillståndet som sådant, dvs man förstår inte att det är sepsis patienten har.

Provtagning

- Laktat
- Prover som avspeglar organdysfunktion
- Uppföljande prover (laktat, Hb etc)

Läkemedel

- Antibiotika → extrados!

- "Kryssa" läkemedel som inte behövs i akutsituationen (antibiotika brukar vi sällan glömma)
- Steroider till dem som står på kortisonbehandling (annars risk för sekundär binjurebarkssvikt)

Plan

- Fortsatt vätskekoordination
- Larmgränser
- Vad är nästa steg?
- Behov av source control?

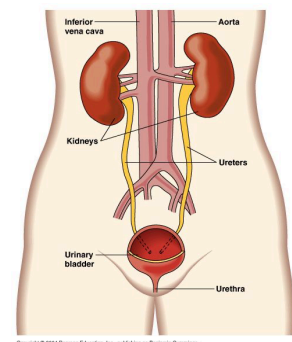
SAMMANFATTNING

- Sepsis är ett livshotande tillstånd med organsvikt som konsekvens av infektion.
- Det finns INGA diagnostiska test → sepsis är en klinisk diagnos!
- Behandla både organsvikten och infektionen!
- Sepsis är ett förlopp → monitorera och omvärdera!
- Sätt upp behandlingsmål och arbeta snabbt!



UVI

Urinvägsinfektion är en av de vanligaste indikationerna för antibiotikabehandling i primärvården. Termen omfattar olika infektioner, men oftast är det dem bakteriella som drabbar urinvägarna (från njurarna till uretra, prostatan inkluderad). I och med att det är ett ganska stort område som kan drabbas är symtomatologin och svårighetsgraden skiftande, från banal till livshotande. Gemensamt är dock att bakterier vid UVI alltid tillväxer i urinen (bakteriuri), för att sedan i varierande utsträckning invadera omgivande vävnader.



OBS! I begreppet UVI inkluderas inte sexuellt överförbara sjukdomar.

PREKLIN-KUNSKAPER INCOMING

Ange 3 viktiga virulensfaktorer som E. coli använder sig av. Beskriv också funktionen för den av dessa virulensfaktorer som du tror är viktigast i Görans fall, dvs vid en uppåttstigande infektion i urinvägarna.

- Adhensionsfaktorer (adhesiner, p-fimbrier, typ 1-fimbrier)
- O-antigen (LPS)
- K-antigen (kapsel) - hämmar fagocytos
- Hemolysin - kan ge njurskador
- Allmänt membranförstörande exotoxiner
- Sideroforer

Den viktigaste i Görans fall är sannolikt p-fimbrie, (pyelonefritassocierade pili) som binder till gal-gal-innehållande glykolipid, främst celler i urinvägs- och blåsepitel och är viktigt hos bakterier som orsakar pyelonefrit (finns hos 90% av isolat som orsakar pyelonefrit, men endast hos 20% av cystitisorsakande isolat)

BEGREPPSFÖRVIRRING INCOMING

För att beskriva olika typer av UVI finns det en drös olika dikotomier/begrepp:

1. Afebril vs. febril
2. Cystit vs. pyelonefrit (anatomisk lokalisation)
3. Okomplicerad vs. komplicerad
4. Sporadisk vs. recidiverande
5. Samhällsförvärd vs. vårdrelaterad

FEBRIL VS AFEBRIL

Denna dikotomi är den mest väsentliga!

AFEBRIL

En afebril UVI engagerar **urinblåsans och/eller urinrörets slemhinnor** och ger akuta miktionsbesvär som miktionsveda, trängningar och frekventa miktionser, men **INTE feber och allmänpåverkan**. Detta motsvarar begreppen **cystit och/eller uretrit, blåskatarr eller nedre UVI**.

FEBRIL

En febril UVI däremot är en infektion som utgår från urinvägarna, men som även ger ett systemiskt inflammatoriskt svar. Detta engagerar oftast **parenkymatös vävnad i njure och/eller prostata**. Ibland kan även bakteriemi förekomma. En febril UVI kännetecknas i allmänhet av systemiska symtom såsom feber och/eller allmänpåverkan, med eller utan miktionsbesvär, flanksmärta eller perkussionsömheter över njurloger. Detta motsvarar begreppen **njurbäckeninflammation, pyelonefrit, hög UVI eller akut prostatit**.

OKOMPLICERAD VS KOMPLICERAD

Utomlands är detta ett ganska luddigt begrepp, men i Sverige har vi tagit fasta på vissa riktlinjer. En **okomplicerad UVI** är en infektion i urinblåsan hos en frisk icke gravid kvinna utan abnormaliteter i urinvägarna. En **komplicerad UVI** är en urinvägsinfektion hos en person med strukturella eller funktionella avvikelser. Graviditet, manligt kön och avflödes hinder är komplicerande faktorer och ligger någonstans mellan de två, men klassas mer åt det komplicerade hållet.

Okomplicerad

En infektion i urinblåsan hos en frisk icke gravid kvinna utan abnormaliteter i urinvägarna

Manligt kön?

Graviditet?

Avflödes hinder?

Komplicerad UVI

En komplicerad UVI är en urinvägsinfektion hos en person med strukturella eller funktionella avvikelser i urinvägarna

SPORADISK VS RECIDIVERANDE

En **sporadisk UVI** innebär **högst en UVI de senaste 6 månaderna ELLER ≤ 2 UVI de senaste året**. **Recidiverande** innebär **minst två antibiotikabehandlade UVI de senaste halvåret eller $\geq$ med 3 behandlade UVI det senaste året**.

Nästa fråga blir då naturligt, är det en relaps eller reinfektion? En **reinfektion** innebär en ny infektion orsakad av en **annan organism** än den som orsakade den förra infektionen. Alternativt samma organism MEN med en negativ odling tagen mellan episoderna och om mer än 2 veckor gått efter behandling. En **relaps** å andra sidan innebär recidiv med **samma organism** som den föregående infektionsepisoden OM det inträffar inom 2 veckor från behandling. En relaps är således en dåligt behandlad infektion som inte helt läkt ut.

RECIDIVERANDE CYSTIT

Detta är ett vanligt fenomen hos för övrigt friska kvinnor. Mellan 25-50% av kvinnor som drabbas av en UVI kommer att få ytterligare minst en infektion de närmaste året. Vanligast är att drabbas igen inom 3 månader från första UVIn. Det finns teorier om att en asymtomatisk bakteriuri eventuellt skyddar mot symptomgivande UVI → behandla INTE asymtomatisk bakteriuri!



Det finns två patofysiologiska modeller:

1. Uppåstigande infektion från reservoar av uropatogener i uretra och vagina, där en markant ökning av periuretrala bärarskap av E. Coli har påvisats innan UVI
2. Persisterande infektion i blåsepitelet stöds av studier som visar hur bakterier undgår antibiotikan genom intracellulär invasion av blåsepitelet och där utgör fokus för reinfektion.

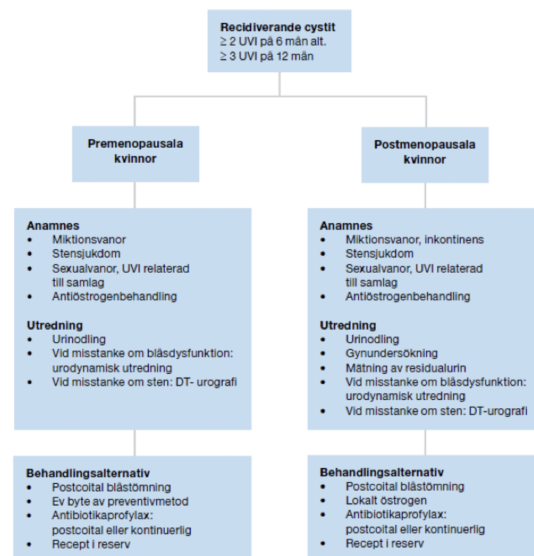
Figur 1. Handläggning av recidiverande cystit hos icke-gravida kvinnor.

Även om det är väldigt vanligt finns det en del **riskfaktorer** för recidiverande cystit som; diabetes, obesitas, ny sexualpartner, frekventa samlag samt användning av spermicida medel.

Hos postmenopausala kvinnor medför även fysiologiska förändringar av hormonnivåer och vävnader riskfaktorer som:

- Blåsprolaps
- Residualurin
- Inkontinens

I bilden till höger ses handläggningen av recidiverande cystiter hos pre- och postmenopausala kvinnor, vilka både utreds och behandlas på liknande sätt!



SAMHÄLLSFÖRVÄRVAD VS VÅRDRELATERAD

En **vårdrelaterad infektion** är i grunden samma tänk som vid andra vårdrelaterade infektioner, dvs en som debuterar 48 timmar efter inläggning på sjukhus eller en infektion som uppstår i en vårdssituation. En KAD-relaterad UVI räknas i princip alltid som vårdrelaterad, även om den används i hemmet. En samhällsförvärvad är kort och gott en infektion som **inte är vårdrelaterad**.

ÄNNU FLER BEGREPP, CAUSE WHY THE HECK NOT!?

Asymtomatisk bakteriuri innebär att patienten får positivt på en urinodling, men INTE har symptom → ska INTE behandlas.

Primärpatogener att ha koll på:

1. E. coli
2. S. Saprophyticus



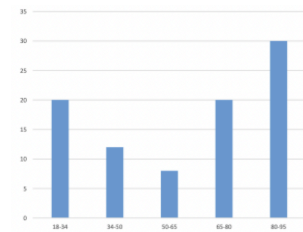
Sekundärpatogener (vårdrelaterade oftast) - saknar själva virulensfaktorer för att kunna leta sig upp i urinvägarna → kräver anatomiska avvikelser eller vårdorsakade (ex. via KAD).

1. Enterobakteriales → E. Cloacae, Proteus mirabilis, Klebsiella spp
2. Enterokocker
3. Pseudomonas spp

Ytterligare kategorier inom UVI är drabbade grupper: äldre, män, kvinnor, barn och gravida. Detta har betydelse för vilka patogener vi misstänker samt behandling vi väljer att sätta in, kommer nedan.

AFEBRIL UVI HOS KVINNOR (CYSTIT)

Detta är otroligt vanligt - hälften av alla kvinnor får UVI någon gång i livet. Hur vanligt det är beror på vilken ålder vi tittar på, där 18-34 samt de riktigt gamla och skräliga toppar listan.



Det är rätt besvärligt med trängning och sveda, men ofarligt. 1/3 läker ut inom en vecka UTAN antibiotika. E. Coli dominerar i alla åldrar, men är det någon curveball så är det i de yngre åldrarna som S. Saprophyticus dyker upp hos ca. var tionde.

Symtom:

- Nyttillkommen sveda
- Tåta trängningar
- Ökad frekvens av vattenkastning

OCH

- Samtidigt bakteriuri

OCH

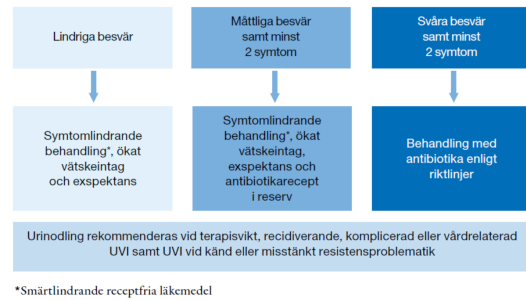
- Frånvaro av feber och flanksmärta
- Frånvaro av vaginala symtom
- (Ibland förekommer även **makroskopisk hematuri**)

Symtomen är viktigast för diagnostiken, men vill vi ha hjälp av något kan urinstickor och odling tas. Det föreligger dock en konsensus kring att vi inte behöver odla vid typiska symtom. Vid vidare utredning tas:

- **Urinsticka**
 - **Nitrit**
 - Kräver att urinen inkuberats i blåsan > 4h
 - Endast G-negativa bakterier ger utslag (dvs täcker inte för Saprophyticus)
 - Sensitivitet ca. 60%
 - Specifitet ca. 90% (kan fastställa men inte utesluta)
 - **Leukocytesterastest**
 - Sensitivitet 90-100%
 - Specifitet 4-60% (kan utesluta men inte fastställa)
- **Odling**
 - **Indikationer för urinodling hos kvinnor med okomplicerad cystit i öppenvård (tenta):**
 - Recidiverande eller vårdrelaterad akut cystit
 - Akut cystit hos gravid kvinna
 - Terapisvikt vid behandling med empirisk antibiotika
 - Vid misstanke om komplicerad eller övre UVI
 - UVI vid känd eller misstänkt resistensproblematik

BEHANDLING

Behandling vid akut cystit görs enbart med antibiotika för att korta symtomdurationen, då risken för att en cystit utvecklas till en febril UVI är **mycket låg**. Vi baserar således behandlingen (antibiotika eller inte) på hur besvärliga problemen är. Vid lätta besvär ges information i form av expektans, råd om smärtstillande (NSAID) och riklig dryck. Vid måttliga besvär ges samma information samt ett "recept i reserv" (plocka ut om det inte ger sig).



Den antibiotika vi förskriver vid svåra besvär är peroralt, i vanligen 5 dagar och är någon av nedanstående två:

1. **Pivmecillinam 200 mg x3 (Selexid)**
 - Rekommenderas vid lokal smärta
 - Ges ofta i första hand!
2. **Nitrofurantoin 50 mg x 3**
 - Nyttillkomna miktionsbesvär utan feber eller flanksmärta
 - Likvärdig effekt som Selexid



OBS 1! Kinoloner, ex. ciprofloxacin, skall inte användas vid icke febril UVI pga risk för resistensutveckling.

OBS 2! Det finns ingen evidens för tranbärsjuice (men rikligt med vätska är bra och helt ofarligt att prova).

UVI HOS MÄN - GENERELLT

UVI hos män är ovanligt innan 60 års ålder och beroende var på infektionen sätter sig kan det bli ett mer komplicerat förlopp, framförallt vid infektion i närhet till prostata och genitalia. Detta beror på att det bildas ett relativt flödeshinder (ex. förstorad prostata), som gör att bakterierna kan tillväxa och varandra uppåt. Diffdiagnostiskt bör vi även överväga LUTS och STD, vilka båda kan likna UVI.



Vid febril UVI, oavsett kliniska tecken på akut pyelonefrit, ses i mer än 90 % av fallen en övergående stegring av S-PSA → tyder på att prostata är involverad i infektionen. Även när infektionerna är recidiverande bör vi misstänka att prostatan är engagerad, då bakterier finns i biofilmer och förkalkningar i prostata och skyddas därigenom mot såväl infektionsförsvar som antibiotikas effekt → svårt att få dem eliminerade. Bakterier som frigörs ur biofilm och förkalkningar kan orsaka akut inflammation i prostata med feber och CRP-stegring (febril UVI). De kan vidare utsöndras i urinen och ibland i blodet.

- Nyttillkommen sveda
- Tåta trängningar
- Ökad frekvens av vattenkastning samt
- samtidigt bakteriuri och
- frånvaro av feber och flanksmärta

Symtombilden vid afebril UVI är densamma som hos kvinnor (se grön ruta). Diagnostiskt ska vi dock ALLTID odla för att kunna skilja mot **LUTS**.

BEHANDLING AFEBRIL

Det saknas randomiserade studier, avseende preparatval och duration, men erfarenheten talar för nedanstående rekommendationer. Målet med behandlingen är att eliminera bakterier i urinen, ej nödvändigtvis i prostata.

1. **Nitrofurantoin 50mg x3**
 - Vid lokal smärta
2. **Pivmecillinam 200 mg x3 (selexid)**
 - Vid nytillkomna miktionsbesvär utan feber eller flanksmärta

OBS! Notera att det är tvärtom indikationer mellan de två alternativen jämfört med för kvinnor.

VARFÖR GES INTE ALLTID ANTIBIOTIKA SOM KAN PENETRERA PROSTATA?

Vid turbulent urinflöde i urinröret tar sig biofilmbildande bakteriet via reflux upp i utförsgångarna till prostatas perifera delar och genom bildning av biofilm etablera en kronisk infektion. I biofilmerns djupare skikt är bakterierna metaboliskt lågaktiva och skyddas mot såväl infektionsförsvar som antibiotikas effekt och låter sig därmed inte elimineras. När bakterier frigörs ur biofilmen kan dessa orsaka **akut inflammation** i prostata med **feber** och förhöjt **CRP**. Vid UVI utan feber vinner vi inget med preparat som når in i **prostata, då biofilmen inte kan elimineras**.

FEBRIL UVI

SYMPTOMATOLOGI

- Feber och/eller frossa
- Allmänpåverkan
- Flanksmärta
- Illamående, kräkning
- Symtom från nedre urinvägarna saknas hos 1/3 → gör det lite lurigt ibland

Klassiskt kliniskt tecken är dunkömheter över njurlog(er).

DIAGNOSTIK

- **Alltid urinodla**
- **Blododla** - vid behov av inläggande vård?
- **UL njurar** - vid misstanke om avstängd pyelit
 - Avstängd pyelit misstänks vid patienter med stenanamens, väldigt tydlig dunkömheter eller inte svarar på given behandling.
- **Resurin (Bladderscan)** - finns behov av KAD?
 - Alla män med febril UVI får KAD → säkerställa source control genom att ha ett bra flöde av urin

OBS! De två sistnämnda är för att fastställa om det finns behov av source control.

BEHANDLING

Huvudbudskapet från föreläsningen var att:

1. Febril UVI ska alltid antibiotikabehandlas
2. Beakta risken för resistenta bakterier - en 70-årig man har 20% risk för resistens...
3. Bedöm allvarlighetsgraden av infektionen
4. Ta alltid prov för urinodling före behandling

Förstahandsval vid empirisk behandling:

- **Parenteralt**
 - **Cefotaxim 1g x 3**
 - **Piperacillin/Tazobactam 4g x 3-4**
 - Vid misstanke om ESBL-producerande bakterier ska vi välja pip-tazo, såsom vid reseanamnes eller tidigare bärarskap
 - Nästan alla som reser till Sydostasien blir ESBL-bärare, men de flesta blir naturligt av med detta OM de inte får antibiotika inom 6 månader som selekterar fram dessa bakterier
 - Vi väljer oftast detta empiriskt, eftersom cefotaxim ökar risken för clostridier!
- **Peroralt**
 - **Ciprofloxacin 500 mg x 2**



OBS! Vid septisk chock ges en extra dos, efter halva dosintervallet (av båda läkemedel) och dosen av cefotaxim ökas dessutom upp till 2 g per dos.

NÄR BEHÖVS INNELIGGANDE VÅRD?

Framförallt är det **allvarlighetsgraden** och **komplicerande faktorer** såsom tecken på sepsis, hög ålder och graviditet som avgör. Även **resistens** eller andra **problem med antibiotika per os**, såsom att patienten är illamående/kräks, kan ge indikation för inneliggande vård. Resistens misstänker vi vid:

- Känt bärarskap av eller tidigare infektioner med resistenta urinvägs patogener
- Känd urologisk problematik
- Recidiverande UVI
- Nylig (senaste 3 månaderna) vistelse i länder med hög andel resistenta G-neg baktier

INTE ALLVARLIGT SJUK, MEN HÖG RESISTENSRISK

Om en patient inte är allvarligt sjuk (och ex. inte vill stanna på sjukhus), men har en anamnes som styrker risk för resistensutveckling, kan vi välja att behandla patienten polikliniskt med per os antibiotika + en singeldos av långverkande intravenös antibiotika (antingen med **ceftriaxon** eller **ertapenem**) samt följa upp patienten noggrant. När odlingssvar sedan kommer kan vi rikta in behandlingen ytterligare.

PNUVI

Ett begrepp som dyker upp titt som tätt är pnuvi, vilket inbegriper misstanke om både pneumoni och UVI. Detta förekommer ibland hos gamlingar, vilka kommer till akuten och ter sig septiska men där vi är osäkra på fokus. På tentor har det dykt upp att vi ska välja antibiotika till dessa damer/herrar samt resonera kring vårt val. Bra val i dessa lägen är **Cefotaxim 2g x 3** → täcker både gramnegativa E. Coli samt pneumokocker.

UVI HOS ÄLDRE

Hos äldre blir det givetvis lite lurigare, men take home message är att ospecifika symtom oftast INTE är en urinvägsinfektion. Det är snarare en patientsäkerhetsrisk att bortse från andra, mer troliga orsaker, bara för att en gamling har en ful sticka (vilket 50% av alla med ospecifika symtom har). Vid nytillkommen förvirring krävs därför det en helhetsbedömning:

1. Kan förvirringen vara läkemedelsrelaterad?
 - Biverkningar? Interaktioner? För höga doser?
2. Förstoppning?
3. Sömnbrist?
4. Förändringar i omgivningen?
5. Dehydrering?
6. Andra sjukdomar?

Summa summarum, såvida du inte misstänker en urosepsis eller febril UVI, handlägg inte en misstanke om asymtomatisk bakteriuri på jourtid → det kräver nämligen en ordentlig genomgång och helhetsbedömning!

ASYMTOMATISK BAKTERIURI (ABU)

Det finns hos en stor del sjukhemsboende kvinnor och män. En ABU är oftast orsakad av "snällare bakterier" och är snarare ett skydd mot UVI med mer virulenta bakterier. Att behandla dessa med antibiotika ökar snarast risken för symtomgivande UVI, resistent bakterier och biverkningar.

- Kvinnor:
 - 20-50 år 2-5%
 - 50-70 år 5-15%
 - >70 år 15-20%
 - Sjukhemsboende 25-50 %
- Män:
 - "Yngre" män < 1 %
 - >60 år 5- 10%
 - Sjukhemsboende 15-40 %

NÄR SKA VI DÅ MISSTÄNKA UVI HOS ÄLDRE?

Den klassiska symtombilden kan skilja sig hos äldre → fokala symtom kan saknas och feber/allmänpåverkan kan mycket väl bero på en annan infektion. Vid en annan infektion är det också vanligt med en ABU. Så, hur i allsin dar ställer vi diagnos på äldre när varken symtombilden eller provtagning ger oss säkert svar?

På detta svarade föreläsaren inte mer än att det är svårt och mer blir i form av en uteslutningsdiagnos, om "allt annat" är uteslutet!

AKUTA CNS-INFEKTIONER

AKUT SAMHÄLLSFÖRVÄRVAD BAKTERIELL MENINGIT (ABM)

Bakteriell meningit är en mycket allvarlig infektion som kan drabba människor i alla åldrar, med högst incidens hos nyfödda, barn och ungdomar samt **äldre**. Snabb och korrekt initial handläggning är avgörande för en god prognos och bör därför kännas till av alla läkare, turligt nog inte så vanligt!

SYMPTOM

Det brukar talas om **en triad**:

1. Huvudvärk
2. Feber
3. Nackstelhet

Detta är en väldigt typisk triad, MEN 50% har inte alla dessa symptom. Om vi dock adderar akut

Klinisk presentation		
Feber (%)	1086 (88.4)	70 (87.5)
Huvudvärk (%)	713 (58.1)	50 (62.5)
Nackstyvhet (%)	575 (46.8)	37 (46.2)
Septisk chock (%)	86 (7.0)	6 (7.5)
Kramper (%)	109 (8.9)	11 (13.8)
Extremitetspares (%)	58 (4.7)	4 (5.0)
Kranialnervspares (%)	70 (5.7)	5 (6.2)
Annan neurologi (%)	311 (25.3)	24 (30.0)
RLS vid ankomst (median [IQR])	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 3.0]
RLS värsta dag 1 (median [IQR])	2.0 [1.0, 3.0]	2.0 [1.0, 3.0]
GCS vid ankomst (median [IQR])	13.0 [10.0, 15.0]	13.0 [10.0, 15.0]
GCS värsta dag 1 (median [IQR])	11.0 [8.0, 14.0]	11.0 [8.0, 13.5]
Infektionsfokus*		
Svalg (%)	53 (4.3)	4 (5.0)
Öron (%)	339 (27.6)	32 (40.0)
Sinus (%)	123 (10.0)	14 (17.5)
Lungor (%)	131 (10.7)	3 (3.8)
Hud (%)	37 (3.0)	1 (1.2)
Hjärta (%)	13 (1.1)	0 (0.0)

medvetandepåverkan bland de typiska symtomen har >95% minst 2 av dessa 4 symtom → ska då absolut misstänka ABM och vara kvick med behandling (*"bättre att agera som om det vore ABM och sedan backa än tvärtom"*).

OBS 1! Många med bakteriell meningit har en samtidig sepsis → svårt sjuka patienter!

OBS 2! Klassiska inkörsportar för bakterier att orsaka meningit är via kroppsöppningar nära hjärnan, såsom öron och sinus.

ETIOLOGI

Den absolut vanligaste patogenen vid ABM är **pneumokocker**, vilka står för 50% av misären (ger både hög mortalitet och morbiditet). Trenden är dock i sjunkande till följd av vaccinering mot pneumokocker → minskar andelen i munfloran. Detta skapar en viss flockimmunitet, vilket hjälper till att skydda sårbara och äldre. Efter pneumokocker kommer en drös som delar på andraplatsen, däribland betastreptokocker (pyogenes), *S. aureus*, meningokocker (*neisseria meningitidis*) och *h. Influenzae* → tänk **the five killers** så kommer du riktigt långt.

Frekvensen av **meningokocker** varierar och drabbar framförallt yngre vuxna. Vissa individer har meningokocker i deras normalflora i mun, medan andra har en känslighet. *Neisseria meningitidis* (meningokocker) bör därför misstänkas som agens vid anamnes på lägervistelse (young love och lite utbyte av saliv). ABM med meningokocker kan uttrycka sig på två vis:

- Meningit med fulminant bakteremi, nekros och petekier (tänk direkt meningokocker vid petekier) → hög mortalitet
- Kliniskt "enbart" en meningit → har betydligt bättre prognos

Listeria drabbar i huvudsak sårbara grupper, såsom immunsupprimerade → viktigt att täcka vid misstanke, då denna lilla rackare annars kan ställa till med en aggressiv infektion.

KORT OM NEUROBORRELIOS

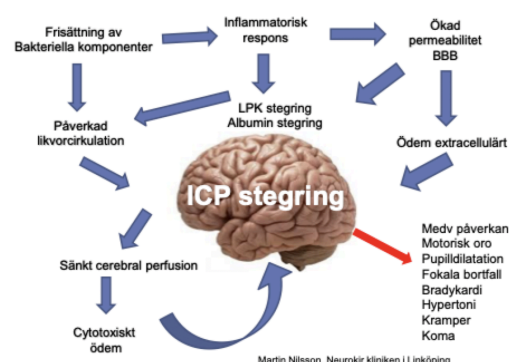
Neuroborrelios ter sig ur ett symptomatiskt perspektiv olik andra samhällsförvärvade bakteriella meningiter. Klassiska symtom på samhällsförvärvad meningit, såsom kraftig huvudvärk, medvetandepåverkan, feber och tydlig nackstyvhet förekommer sällan eller aldrig hos patienter med neuroborrelios (en mer subakut samhällsförvärvad bakteriell meningit).

De mest karakteristiska symtomen är **radikulit**, särskilt hos vuxna, samt perifer **uni- eller bilateral facialis pares** ofta i kombination med **huvudvärk** och **nackvärk**. En radikulit betecknar inflammation i en nervrot, vilket ofta resulterar i smärta längs denna nervrots utbredningsområde. Radikulitbesvären förvärras ofta under natten och lindras inte av paracetamol eller inflammationsdämpande läkemedel (NSAID).

PATOGENES

Patogenesen bakom tillståndet involverar flera steg som tillsammans kan orsaka ett ökat intrakraniellt tryck (ICP-stegring) och neurologisk påverkan.

1. **Frisättning av bakteriella komponenter** - när bakterier når subaraknoidalrummet (vanligen via blodbanan eller direkt spridning från intilliggande infektioner) frigörs komponenter som



lipopolysackarider (LPS), peptidoglykaner och teikonsyra → är starkt inflammatoriska.

2. **Inflammatorisk respons** - de bakteriella komponenterna triggas en kraftig immunologisk reaktion → cytokiner som TNF- α , IL-1 β och IL-6 frisätts, vilket leder till rekrytering av leukocyter (främst neutrofiler) till CNS. Detta resulterar i en ökad mängd vita blodkroppar (LPK-stegring) och albumin i cerebrospinalvätskan (CSF).
3. **Ökad permeabilitet i blod-hjärnbarriären (BBB)** - inflammationen påverkar även blod-hjärnbarriärens integritet och gör den mer genomsläpplig. Det möjliggör passage av proteiner, vätska och celler från blodet till hjärnvävnaden → ödem.
4. **Ödemutveckling** - två typer av ödem kan uppstå:
 - Vasogent ödem - till följd av ökad permeabilitet i BBB, med ansamling av vätska extracellulärt.
 - Cytotoxiskt ödem - sekundärt till hypoxi och energibrist p.g.a. försämrade cerebral perfusion, vilket leder till intracellulär svullnad.
5. **Påverkan på likvorcirkulationen** - inflammationen kan dessutom blockera det normala likvorflödet genom ökad viskositet (pga fler immunceller), minskad absorption och eventuellt hydrocefalusutveckling.
6. **Sänkt cerebral perfusion** - ödem och störd likvorcirkulation ökar det intrakraniella trycket (ICP), vilket försämrar den cerebrala perfusionen ytterligare genom tryck på blodkärl i hjärnan.
7. **ICP-stegring och dess konsekvenser** - ett förhöjt ICP kan leda till:
 - Medvetandepåverkan
 - Pupildilatation (inklämningstecken)
 - Motorisk oro
 - Fokala neurologiska bortfall
 - Kramper
 - Bradykardi, hypertension och takypné (Cushing-reflexen)
 - Koma

Vid akut bakteriell meningit aktiveras inte bara immunförsvaret utan även **kroppens olika kaskadsystem** (koagulation, fibrinolys och komplementsystemet). Den inflammatoriska responsen triggas tissue factor och startar koagulationskaskaden, vilket kan leda till **disseminerad intravasal koagulation (DIC)** → risk för både trombos, som kan orsaka ischemiska hjärnskador, och blödningar, till följd av konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter. Komplementsystemets aktivering bidrar samtidigt till ökad **kärlpermeabilitet och ödem**, vilket förvärrar det intrakraniella trycket. Tillsammans förvärrar dessa processer den **cerebrala påverkan** och ökar risken för allvarliga komplikationer som hjärnödem, medvetandepåverkan och hjärninklämning.

PRIMÄRT OMHÄNDERTAGANDE

Som tidigare nämnt så måste det primära omhändertagandet ske mycket snabbt! Mortaliteten ökar med ca 30% för varje fördröjd timme utan behandling... (i paritet med stroke och STEMI). Insamlar lite kort och riktad anamnes, oftast från ambulanspersonal eller anhöriga då patienten själv ofta svårt att lämna autoanamnes. Fråga då om:

- **Infektionsanamnes** - mående senaste veckan/dagarna?

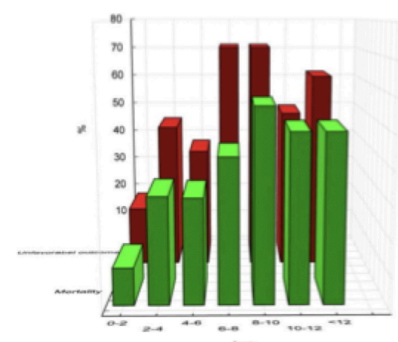


Figure 2 Rate of mortality and unfavourable outcome according to the treatment delay in time interval in acute bacterial meningitis.

- **Pågående AB-behandling?**
- **Utlandsvistelse?** - känd resistensproblematik (ex. koloniserad med ESBL eller dyl)
- **Immunsuppression?**
- **Predisponerande faktorer som shunt eller CNS-trauma**

ABCDE

Dessa patienter handläggs alltid enligt ABCDE då de ofta är medvetandepåverkan och har svårt att hålla fri luftväg → inte helt ovanligt att de måste intuberas på akutrummet. Det är viktigt att se till att de har bra syresättning, då de har en ökad metabolism och påverkade nervceller (samt ofta sänkt cerebral perfusion).

1. **Luftväg** - utvärdera aspirationsrisk, hypoxirisk och hyperkapni
2. **Andning** - säkerställ adekvat oxygenering/bibehållen PO_2 , vilket är associerat med god effekt på cerebralt blodflöde.
3. **Cirkulation** - oftast är de septiskt påverkade ELLER har hypertension sekundärt till oro, agitation och Cushing → surviving sepsis campaign (innefattar nedanstående)!
 - **Central ventryck (CVP) över 8-10 mmHg**
 - **MAP över 65 mmHg** - är bra perifert, men för en patient som redan har ett stegrad tryck i hjärnan behövs ännu högre MAP → sikta mer åt 70-75.
 - Stöd upp med kristalloider, kolloider och vasopressorer.
4. **Medvetandegrad**
 - Bedöm medvetandepåverkan med RLS/GCS
 - Fokalneurologi inklusive översiktlig kranialnervsstatus genom att titta på pupiller, ögonmuskelpareser och hörselbortfall
 - Undersök även nackstyvhet, ljuskänslighet och huvudvärk som stöd i din misstänka diagnos
5. **Exponering**
 - Titta på hela hudkostymen efter sår och petekier
 - Potentiella infektkällor är **öron**, bihålor, svalg, lungor och sår → **UNDERSÖK!**



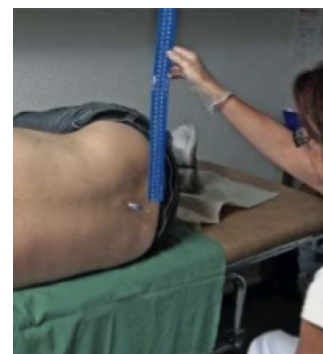
LUMBALPUNKTION

Lumbalpunktion har ett diagnostiskt och terapeutiskt värde då vi snabbt kan ställa diagnos, dränera/tryckavlasta samt sällan farligt. Bakteriell meningit kan fastställas direkt om vi ser att vätskan är **grumlig och trögflytande**. LP kan utföras **omedelbart** trots att vi misstänker högt ICP, förutsatt att **insjuknandet varit akut och utan fokal neurologisk påverkan**. Tidigare har vi fått lära oss att vi ska titta i ögonbotten för att se tecken på förhöjt tryck innan man sticker, det gäller dock INTE vid akut insjuknande i misstänkt ABM.

- **Omedelbar LP** ska göras vid $RLS \leq 3$
- **Fördröjd** (dvs inte på akutrummet) görs med $RLS \geq 4$. Då ska patienten först tas till IVA/NIVA, **ges kortison + AB och stabiliseras**. Därefter DT huvud och **“TILL SIST”** genomförs en LP.

LIKVORANALYS VID ABM

- **Grumligt** - diagnos om bakteriell meningit ställs direkt
- **Tryckmätning**
 - Patienten måste ligga ned
 - Viktigt rent prognostiskt - är det högt är det illavarslande. Är patienten kraftigt medvetandepåverkad misstänks det redan ett väldigt högt ICP.
 - Normalt tryck 8-18 cmH₂O



- **Pleocytoz > 1000 x 10⁶/liter** - innebär en polydominans
 - Tecken på bakteriellt agens är pleocytoz med neutrofil dominans
 - Tecken på viralt agens pleocytoz med leukocytär dominans
- **Förhöjt laktat > 3,5 mmol/liter**
 - Bästa sättet att diffa mellan bakteriell och viral infektion
 - Detta beror på öka metabolism, vilket orsakar en sur miljö i CNS
- **Kraftig albumin/proteinstegring**
 - Över 1g tyder på barriärskada, då det vanligen inte tar sig över BBB
- **Lågt likvorkglukos <2 mmol/liter** - beror av ökad glukosmetabolism
- **Låg glukoskvot <0.4**

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK AV LIKVOR

- **Blododling aerob + anaerob**
- **Likvorodling aerob** - i princip aldrig en G- bakterie
- Likvor direktmikroskopi
- Likvor PCR för bakterier

I övrigt kan vi även **odla från misstänkta fokus** → NPH, svalg, hörselgång, urin och sår. Går till och med att odla från petechier, genom stansbiopsi. Vi kan heller inte alltid veta säkert att det rör sig om en bakterie, arbeta därför parallellt med virusdiagnostik:

- Likvor-PCR för neurotrofa virus (EV, HSV 1/2 och VZV)
- Luftvägs PCR (influenza och Covid)
- TBE-IgM (snabbtest) samt IgM/IgG i serum
- Pneumokock Ag i urin + likvor

OBS! Odling är viktigt för resistensbestämning.

BEHANDLING

STEROIDBEHANDLING

Högdos steroider (betapred eller dexametason) ska ges initialt till alla vuxna patienter med ABM oavsett sannolik etiologi! Detta ska ges strax innan eller samtidigt som första antibiotikadosen och ska fortsätta i fyra dagar, med/utan nedtrappning. Steroidbehandlingen kan avslutas tidigare vid fynd av Listeria eller vid snabb klinisk förbättring, dvs RLS 1 och inga neurologiska symtom.

Detta har visat sig ge minskad mortalitet, mindre risk för hörselskada samt färre neurologiska/kognitiva sekvele vid pneumokock och HI meningit. Anledningen till att kortison är viktigt kan härledas till att antibiotikan får bakterier att lysera, vars kvarvarande "innehåll" kommer fortsätta dra den inflammatoriska kaskaden i CNS → dämpar denna med kortison!

EMPIRISK ANTIBIOTIKABEHANDLING

Kärnan i behandlingen!

Initialt är det svårt att veta etiologin till en samhällsförvärd ABM och vi har inte råd att chansa → använder det bredaste vi har (någon av nedanstående två)!

- **Cefotaxim** 3g x 4 + **ampicillin** 3g x 4
- **Meronem** 2g x 3

OBS 1! Glöm inte tillägg av ampicillin för att täcka listeria → glömdes av många på tidigare tentor!

OBS 2! Andra omständigheter såsom immunsuppression,

OBS 3! Efter odlingssvar används riktad antibiotikabehandling, där olika agens kräver olika lång behandlingstid (ex. 10-14 dagar iv för pneumokocker och 7 dagar för meningokocker). Listeria kan kräva upp till 21 dagars IV-behandling.

OBS 4! Om patienten inte har grav njursvikt skadar det heller inte att lägga till **aciklovir**, för att även täcka för en eventuell herpesinfektion.

DT HJÄRNA - NÄR OCH VARFÖR?

Vid svårigheter att förklara orsaken till en medvetslös patient är DT indicerat, men även vid bekräftad ABM ska vi vara liberala med DT-hjärna. Då inte för att diagnosticera högt ICP eller meningit, utan för att kunna påvisa/avskriva eventuella **ödem**, **blödningar** eller **masseffekter** såsom abscesser, empyem och infarkter. **Öronen** har vi ovan konstaterat är en vanlig infektionslokal som kan orsaka till till meningerna → en DT öra/sinus kan därför ge oss information om det föreligger en oupptäckt sinuit/mastoidit och ifall vi har source control.



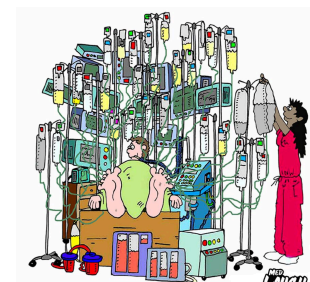
När det gäller barn med misstänkt akut intrakraniellt tillstånd är vi också mer liberala med DT, då de har mindre subarachnoidal rum → ökad risk för inklämning tidigare i förloppet.

OBS! Patient bör ALLTID vara genomodlad och erhållit kortison + AB innan transport till röntgen → förlorar annars värdefull tid!!

NÄR RINGER VI IVA?

Generellt sett vid svårigheter att upprätthålla vitala funktioner:

- Cirkulatorisk påverkan/chock
- Kramper av epileptisk natur
- Snabbt sjunkande medvetandegrad
- Progredierande fokala cerebrala symtom
- RLS3 eller sämre, GCS 10 eller lägre
- Psykomotorisk oro/agitation/konfusion
- Lumbalt likvortryck >40cmH2O



OBS! 50-60% av alla patienter med ABM vårdas på IVA.

NÄR RINGER VI NIVA?

På NIVA kan de koppla upp patienten med externa ventrikeldrän och intraparenkymatösa tryckmätare för att följa ICP. Detta kan bli aktuellt vid:

1. Medvetslös patient med högt ICP
2. Vaken patient med pågående försämring och högt ICP
3. Svårbehandlade kramper

4. Pupildilatation
5. Cushing reflex

OBS! IVA är oftast bättre på att behandla den septiskt sjuka patienten.

SMITTSKYDD

Alla etiologiska agens i likvor (invasiva infektioner) är anmälningspliktiga och smittspårning kan bli aktuellt i särskilda fall, såsom vid meningokocker och listeria. Vid meningokockorsakad ABM ges antibiotikaproylax i form av ciprofloxacin till alla hushållsnära kontakter → för att ta bort den orala kolonisationen hos familjemedlemmarna.

UPPFÖLJNING

Dessa patienter följs upp 4-6 veckor efter utskrivning och vi bör då ta ställning till följande:

1. **Vaccination** - pneumokocker, HI och Neisseria Meningitidis
2. **Immunbristutredning**
 - **Alltid indicerat vid invasiva infektioner orsakade av kapselförsedda bakterier som Pneumokocker, HI och Neisseria Meningitidis → finns svackor i immunförsvaret?**
3. **Neurorehab**
4. **Hörseltest**
5. **Behov av epilepsiprofylax** - sköts av neurologen
6. **Körkortsprövning**
7. **Fortsatt sjukskrivning**

PROGNOS

Prognostiska faktorer:

1. **Tid till adekvat behandling**
2. **Den kliniska bilden** - medvetandegrad, kramper, fokalneurologi, hypotension vid inkomst, lågt antal LPK i likvor
3. **Etiologi** - olika agens har olika mortalitet/morbiditet
4. **Hög ålder**
5. **Underliggande sjukdomar** - alkohol, immunosuppression

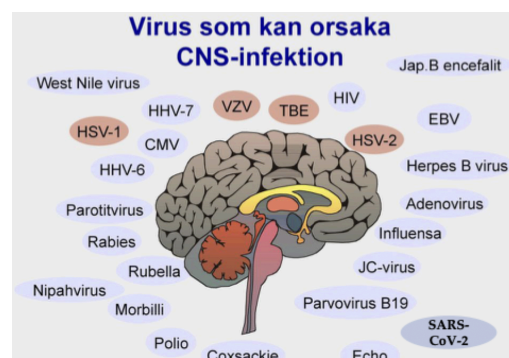
Variabel	2012-2022	2023
Antalet patienter	1228	80
Glasgow outcome scale (median [IQR])	5.0 [4.0, 5.0]	5.0 [4.0, 5.0]
Sekvele		
Hörselnedsättning (%)	179 (14.6)	11 (13.8)
Total dövhet (%)	6 (0.5)	0 (0.0)
Kognitiv defekt (%)	112 (9.1)	8 (10.0)
Epilepsi (%)	14 (1.1)	1 (1.2)
Pares (%)	14 (1.1)	2 (2.5)
Annat (%)	126 (10.3)	12 (15.0)
Fullt återställd (%)*	553 (45.0)	29 (36.2)
Avliden under vårdtiden (%)	122 (9.9)	5 (6.2)

Som bilden visar, inte skitlyckliga siffror... Endast 1/3 blir fullt återställda medan en stor majoritet får neurologiska sekvele.

VIRALA CNS-INFEKTIONER

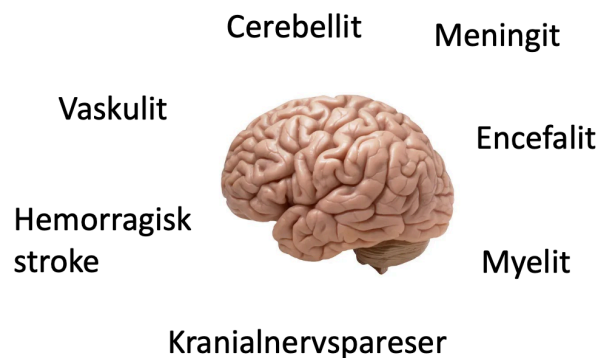
Virus är den vanligaste orsaken till infektioner i CNS. Vanligast är det hos bebisar under 1 år samt i 30-40 års ålder. Till virala infektioner i CNS innefattas:

- **Viral meningit (vanligast)** - vad talar för:
 - Symtom/statusfynd förenliga med meningit är ex. medvetandepåverkan, feber, huvudvärk, nackstiv och ljud- och ljuskänslig



- Avsaknad av encefalitsymtom
- Bakteriell orsak bedöms osannolik
- Pleocytos i likvor (lymfocyter/monocyter dominerar)
- **Encefalit**
 - Status som talar mer för hjärnegeamng är ex. desorientering, personlighetsförändring, medvetandepåverkan, påverkan på högre funktioner som tal, syn eller motorik och kramper
 - Feber
 - Pleocytos (lymfocyter/monocyter dominerar)
 - Neuroradiologiska fynd
- **Myelit**
 - Statusfynd talande för ryggmärgspåverkan med pareser, radikuloneuropati (smärta i en nervs försörjningsområde och sensibilitetsnedsättning)
 - MRT-fynd
 - Pleocytos
- **Kranialnervspareser**
- **Hemorragisk stroke**
- **Vaskulit**
- **Cerebellit**

Gränsdragningen mellan meningit och encefalit är inte alltid enkel eftersom det föreligger ett kontinuerligt spektrum av symtom, alltifrån enkel meningit till svår encefalit med blandformer såsom meningoencefalit eller meningomyelit.



ETIOLOGI

En viral CNS-infektion kan ses vid både **primärinfektion** eller vid en **reakivering** (herpesvirus)

- **Meningit**
 - **Enterovirus** - är det absolut vanligaste agenset! Har oftast ett bifasiskt förlopp → viktigt att vi backar bandet till gamla infektioner, då patienter själva sällan ser detta samband. Tenderar att primärt ge en influensaliknande bild, blir sedan bättre (några dagar) och sekundärt kommer sedan kraftig huvudvärk, feber och meningeala symtom
 - **HSV (ffa typ 2)** - kan recidivera (Mollarets meningit)
- **Meningoencefalit**
 - **TBE** - är den vanligaste virusencefalit i Sverige
 - **HSV typ 1** - ovanligt, men livshotande tillstånd → det vi fruktar!
 - VZV - med/utan blåsor, Ramsay-Hunt syndrom
 - CMV och EBV - drabbar främst immunsupprimerade
 - Coronavirus
 - Humant herpesvirus 6 - ffa stamcellstransplanterade
 - Influenzavirus - leta tidssamband, hittas sällan i likvor
 - Puumalavirus - sorkfeber, nefropathia epidemica

HERPESVIRUS

I denna grupp ingår HSV 1/2 samt VZV. Dessa lägger sig latent i patientens nervceller och kan i senare skede reaktiveras. De vanligaste av dessa är:

- **HSV typ 1** - förknippat med orala blåsor. Kan vid reaktivering orsaka encefalit, vilket är ett livshotande tillstånd just med detta agens → anledning varför vi i många fall både sätter i antibiotika OCH aciklovir vid okänt agens
- **HSV typ 2** - förknippat med genitala blåsor. Kan vid reaktivering främst orsaka meningit.

TICK BORNE ENCEPHALITIS (TBE)

Ca. 75 % av patienterna har en bifasisk infektion ("dubbelinsjuknande"), medan äldre och de som tidigare vaccinerats mot TBE tenderar att ha mer monofasiska infektioner (utan ett symtomfritt intervall).

Den **första viremiska fasen** varar ungefär en vecka. Vanliga symtom under denna fas är sjukdomskänsla och trötthet, feber och kroppsvärk. Efter den första fasen följer ofta ett symtomfritt intervall (ca. 3–21 dagar), innan den **andra fasen** karaktäriseras av meningit, encefalit och/eller myelit → oftast vid debut av dessa symtom som patienten söker sjukvård.

KLINISK BILD

Symtomen och allvarlighetsgraden varierar beroende på graden av CNS-engagemang, men presenterar sig ofta ett bifasiskt förlopp med en prodromalfas (ex. feber, huvudvärk och sjukdomskänsla) som åtföljd av typiska meningit/encefalit-symtom (läs ovan).

HANDLÄGGNING

Omedelbar handläggning vid misstanke om CNS-infektion (svårt att diffa mellan viral eller bakteriell genes initialt) → värdera vårdnivå. Konfusion och kramper är vanligare vid virala agens. Om möjligt, ta en kort anamnes parallellt med status enligt ABCDE. Vid misstanke om CNS infektion bör vi undersöka (**tenta**):

- **MoS** - ev svalginfektion, tonsillit eller slemhinneförändringar?
- **Öronstatus bilat** - mediaotit?
- **Hud** - utslag, bettmärken, petekier eller sår?
- **Neurologi** - RLS, pupillstorlek och ljusreaktion bilat, nackstyvhet, kranialnerv, talförmåga, koordinationsförmåga, extremitetsreflexer, grov kraft i extremiteter

Vi är även intresserade av provtagning tidigt i förloppet

(**tenta**), liknar utredningen vid ABM:

- **Blodprover** - för att differentiera mellan bakteriell respektive viral infektion → LPK, v-diff, CRP, procalcitonin och laktat (arteriellt eller venös).
- **Lumbalpunktion** - för differentiera mellan bakteriell respektive viral genes samt utreda pleocytos. Genomför analys av celler med cellräkning (mono/poly), laktat, albumin och glukoskvot
- **Mikrobiologisk diagnostik** - för att identifiera etiologiskt agens i ex. blod-, svalg-, nasofarynx- och likvor (samma som vid meningit)

Cerebrospinalvätska
Cellräkning + diff
Laktat, albumin, glukoskvot
PCR (neurotrop virus)
Filmmarray + odling (bakterier)
Intratekala antikroppar (Borrelia, TBE, neurotrop virus)

Blodprover
Klin kem (CRP, LPK, v-diff, TPK, Hb)
TBE snabbtest + IgM och IgG
Antikroppar neurotrop virus + Borrelia

Övrig provtagning
F-PCR (enterovirus)
NPH-prov (influenza, enterovirus, SARS-CoV-2, mycoplasma, adenovirus)
Bläsekret (VZV, HSV-1/-2)

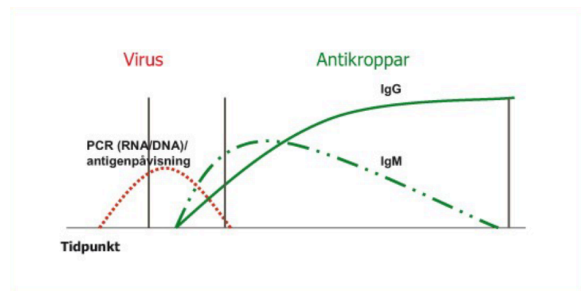
DT hjärna
MRT hjärna
Angiografi
EEG
Eneg/EMG

Något som skiljer utredningen av ABM mot misstänkt viralt agens är neuroradiologiska undersökningar med **DT-hjärna med IV-kontrast** och/eller **MR**. Med DT-hjärna kan vi diffa mot andra tänkbara genoser vid ex. personlighetsförändring och med MR hjärna/ryggmärg kan vi utreda en myelitmisstanke (förekomst av ödem). Även EEG är av intresse vid krampor och/eller misstänkt viral encefalit, då en ökad temporal aktivitet är typiskt för HSV-1 infektion.

OBS! Tillkalla narkosen i ett initialt skede!

ETIOLOGISK DIAGNOSTIK VIA LIKVOR

Vid analys av likvor är det inte alltid säkert att vi hittar det vi söker, varpå det är viktigt att alltid tänka/ta reda på vart patienten är i infektionsförloppet → PCR vs. antikroppsanalys (se bild)? PCR i likvor är viktigast i akutdiagnostiken, MEN svaret vi får är först trovärdigt efter minst tre dagar med neurologiska symtom. Om du därför får en negativ PCR dag 1 SKA ny lumbalpunktion utföras efter tre dygn. Är även denna negativ, först då kan vi avskriva virus som orsak.



Vid en viral CNS-infektion är likvor **klar**, trycket är **normalt eller lätt förhöjt**, en mononukleär pleocytoz ses, albumin och laktat är ofta normala och **glukoskvoten är normal** → skiljer sig från bakteriell meningit!

OBS! För att kunna påvisa serologi (antikroppsutveckling) dröjer det ofta två veckor.

EMPIRISK BEHANDLING

Arsenalen av antivirala medel är långt från lika stor som vårt antibiotikautbud. Vid minsta misstanke att det kan röra sig om en virusinfektion (främst herpes vi fruktar):

- **Aciklovir** 10 mg/kg x 3 iv (**valaciklovir** 1g x 3 är det perorala alternativet)
- Högdos kortison vid misstänkt myelit eller kranialnervspares.
- Ev. annan antiviral behandling sätts in efter infektionskonsult.

SMITTSKYDD

En viral meningoencefalit är anmälningspliktig!

LITEN SAMMANFATTNING

Precis som vid ABM är det viktigt med uppföljning, vilket görs i olika utsträckning baserat på hur mycket sekvele patienterna utvecklar (se bild).

Rimliga differentialdiagnoser till akut CNS-infektion är bakteriell sinusit (feber+ huvudvärk), viros ("sommarinfluensa"), neuroborrelios, neurosyfilis, Listeria ME och botulism (**tenta**).

Etiologi	Bakteriell	Viral
Insjuknande	Akut	Prodromalfas (i vissa fall bifasiskt)
Infektionsfokus	Meningit	Meningit-meningoencefalit
Likvorutseende	Oftast grumlig	Klar
Likvor-celler	Pleocytoz, poly dominans, mkt celler	Pleocytoz, mono dominans, högst måttligt celler
IVA-vård/NK-vård	Ofta	Sällan
Ökat ICP	Ofta	Sällan
Behandling	Kortison + antibiotika	Symtomatisk/antiviral beh, vid myelit kortison
Vårdförlopp	Flera veckor-månader	Kort vid meningit, flera veckor-mån vid encefalit
Sekvele	Ofta	Sällan vid meningit, ofta vid encefalit
Behov av neurorehab	Ofta	Sällan vid meningit, ofta vid encefalit

OBS! Viktigt att ha i bakhuvudet är även att det kan röra sig om icke-infektiösa diffdiagnoser också, såsom MS, ADEM, vaskulit och sarkoidos!

SVAMPINFEKTIONER

De vanligaste svampinfektionerna vi inom vården stöter på är orsakade av jästsvampar (candida) och mögel (aspergillus).

ASPERGILLUS

Det finns än 100 st olika aspergillusarter, där *a. fumigatus* orsakar ca. 80% av de humana infektionerna. Andra vanliga arter vi kan stöta på är *a. flavus* och *a. niger*. Aspergillus kan hittas bland annat i matjord, kompost, husdamm och livsmedel. Vi andas även ständigt in mögelsporer, men blir sällan sjuka tack vare vår cellulära immunitet (makrofager och neutrofiler). Vid frekvent och långvarig exponering kan vissa dock utveckla **hypersensitivitet** → Farmers lung.

Aspergillus har ett brett sjukdomsspektrum, främst beroende på immunstatus. Har generellt låg virulens, men hög dödlighet vid infektion till följd av underliggande sjukdom → kan bli invasiv. Riskfaktorer för invasiv aspergillos är:

- Neutropeni
- Stamcellstransplanterad
- Intensivvårdad
- KOL
- Arbetsmiljö på gård eller byggsplats (förekomst av fukt)

ASPERGILLUSDIAGNOSTIK

- **Odling och resistensbestämning(!)** - görs företrädesvis på luftvägssekret, BAL (ca 50% sensitivitet), biopsi eller punktat. Odla ALDRIG efter aspergillus i blod. Som komplement till odling finns mikroskopi, dock låg sensitivitet på <50%.
- **Galaktomannan (= aspergillusantigen)** - detta kan vi leta efter i serum och i BAL.
- **(PCR)** - görs inte standardiserat
- **(Beta-glukan)** - allmän screening för svampinfektion → kan bli positiv för många olika svampar
- **(Antikroppstest)** - görs inte vid invasiv diagnostik
- **(HRCT)** - sällan indicerat med radiologi

SJUKDOMSPANORAMA

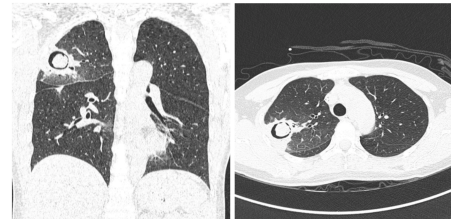
ALLERGISK BRONKOPULMONELL ASPERGILLOS (ABPA)

Dessa patienter har en **överkänslighet mot antigen från *A. fumigatus***, där vanligaste patientgruppen har en underliggande astma eller cystisk fibros → predisponerade med redan reaktiva luftvägar och för kolonisering av luftvägarna (icke-invasivt). Vid inhalering av mögelsporer utvecklar dem en allergisk reaktion som kan leda till bronkospasm, lunginfiltrat (kan ibland ses på DT), slemproblem och antikroppsutveckling (IgE och IgG) mot aspergillusantigen.

Behandling utgörs av **steroider**, **svampläkemedel** (azol) samt **anti-IgE (omalizumab)** som ges för att dämpa inflammationen.

ASPERGILLOM

Tillväxt av aspergillus i preformerat hålrum, exempelvis i **lunga** (efter TBC), **sinus** eller **öra**. Generellt är detta en icke-invasiv infektion som vanligen är symptomfri eller ger lindriga/ospecifika symtom under lång tid. Behandling utgörs av **kirurgi** (avlägsna skiten), inte sällan i kombination med **azol pre- och postoperativt**.



KRONISK PULMONELL ASPERGILLOS (CPA)

Drabbar patienter med underliggande strukturell lungsjukdom som KOL, sarkoidos eller TBC. En CPA kan utvecklas till en kronisk kaviterande pulmonell aspergillo (CCPA) där infektionen först blir kaviterande och därefter fibrotiserande. Bästa analys för att fånga en CPA är odling från sputum (fångar 50%), galaktomannen från BAL (bra analys) och aspergillusserologi (90% positiva). Påträffning av antikroppar och förändringar vid DT talar starkt för CPA som diagnos. Behandling utgörs av **långvarig azolbehandling** → 75% blir helt bra, medan 25% får relaps.

ASPERGILLUS I SAMBAND MED INFEKTION PÅ IVA

En patient som vårdas inläggande på IVA till följd av Covid löper ökad risk att drabbas av sekundärinfektion med aspergillus, kallad Covid-associerad pulmonell aspergillo (CAPA). För patienter med influensa är det istället oftast en pålagring med aspergillus som är orsaken till att de blir IVA-krävande, kallat influensa-associerad pulmonell aspergillo (IAPA). Anledningen till att dessa luftvägsinfektioner ökar risken för aspergillo är då de skadar luftvägsepitelet och att deras behandling verkar hämmande på immunförsvaret (ex. kortison vid Covid-19).

INVASIV ASPERGILLOS (IPA)

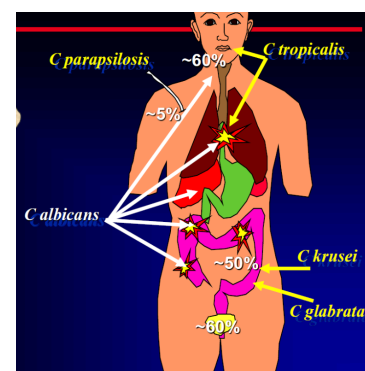
De patienter som utvecklar en invasiv aspergillo är oftast de med neutropeni (till följd av hematologisk malignitet) eller stamcellstransplanterade. En mycket underdiagnostiserad patientgrupp med hög mortalitet (har redan mycket i bagaget) som slår på lungorna först. Kan därifrån växa in i kärl (angioinvasiv) och orsaka hemoptys och lunginfarkt. För att inte missa detta tas S-galaktomannen på vissa hematologiska instanser 2 ggr/vecka. Diagnostiseras genom **odling** och **prov för just galaktomannen**. På DT ses ofta en ospecifik bild.

Behandlas i första hand med **Vorikonazol** i 6-12 veckor (beroende på underliggande behandling).

OBS! Flukonazol har INGEN effekt på mögel.

CANDIDA

Candida är ett släkte jästsvampar som koloniserar vår mag-tarmkanal, hud, munhåla och vagina (se bild). Den utgör i normala fall en väldigt liten andel av mikrobiomet (i förhållande till bakterier), men kan vid tillväxt orsaka sjukdom → endogen patogen (har det på/i oss). Infektion av candida är långt mycket vanligare än infektion av aspergillus.



INFLAMMATORISKT SVAR MOT INVASIVA SVAMPAR

Barriären av epitelceller bryts, vilket skapar en öppning för svampar att infektera. Immunförsvaret aktiveras av komplement och makrofager → rekrytering av neutrofiler. Proinflammatoriska mediatorer från neutrofiler → fagocytos och avdödning av svamparna. Makrofager aktiverar även T-celler, vilka ger ett långsammare och mindre aggressivt försvar.

UPPDELNING AV INVASIV CANDIDAINFEKTION

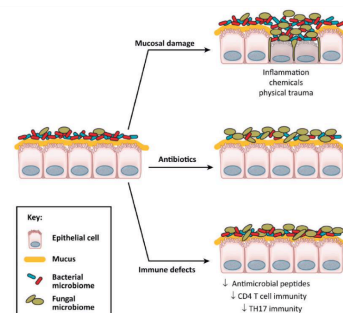
Den kliniska bilden varierar, från antibiotika-refraktär feber utan andra symtom till septisk chock. En invasiv infektion kan delas upp i tre typer:

- Candidemi utan involvering av andra organ (hittas bara i blod)
- Candidemi associerad med djup candidainfektion (hittas i blod och kommer från någon lokal)
- Djup candidainfektion utan candidemi (hittas i någon lokal, ex. i abscess)

OBS! Vanliga nedslag av candida är hjärtklaff och retina.

VEM DRABBAS?

Det är främst intensivvårdskrävande sjuka patienter och immunsupprimerade (långvarig neutropeni) som drabbas av invasiva candidainfektioner (barriär bruten och immunförsvaret inte på topp). Candida tar sig ex. in via tarmen om slemhinnan är trasig (till följd av mukositis, kirurgi, cytostatika) eller om en immunsupprimerad patient fått antibiotika som slått ut normalfloran. Via huden skapar även långvariga nålar ingångsportar för candida.



Bilden till höger beskriver på tre sätt hur candida kan leta sig igenom hud/mukosa:

- **Skada i barriären** - kan i slemhinnan uppstå efter cytostatika (skadar snabbt delade celler)
- **Antibiotika** - slår ut den normala bakteriefloran → ger mer plats på candida
- **Immunsuppression** - har inga neutrofiler som kan rekryteras

INVASIVA CANDIDAINFEKTIONER PÅ IVA

Det kan vara svårt att avgöra om patienter dör av candida eller om det bara är en markör för att en patient är allvarligt sjuk. Studier har dock visat att candidemi bidrar till mortaliteten hos svårt sjuka patienter. **Kort tid till terapi och source control** har visats sänka mortaliteten kraftigt, ffa vid septisk chock → antifungal behandling bör påbörjas inom 12h från odlingssvar. Viktigaste riskfaktorerna för candidemi:

- Kolonisation
- Kirurgi (framförallt i buken)
- Immunsuppression
- Antal sviktande organ

PROFYLAX

IVA-vårdade patienter som koloniserats med candida ska få **empiriskt antifungalt profylax** vid **riskfaktorer** och **feber**, trots samtidig antibakteriell terapi (se dock till att odla från blod och lokaler innan insättning av antifungal behandling). **Riktad terapi** ges sedan vid **odlingsfynd** av candida i blod eller annan steril lokal. Fynd av candida i odling från luftvägarna kräver sällan behandling, till skillnad från fynd från djup odling från

exempelvis nylagt drän hos patienter med abscess i buken eller peroperativa vävnadsodlingar → ska behandlas!

DIAGNOSTIK

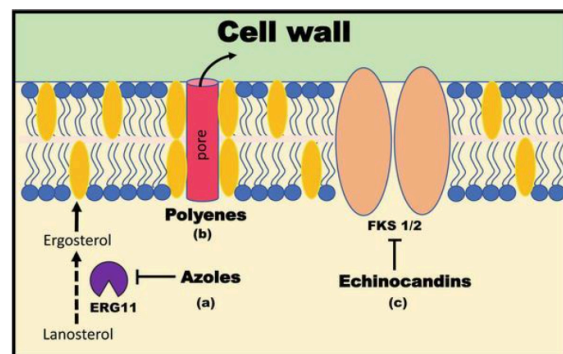
Blododla i särskilda blododlingsflaskor samt ta **djupa odlingar** från ex. peroperativa vävnader eller pus från perkutan dränering av abscess.

BEHANDLING

- **Empirisk behandling** - Echinocandiner (t.ex. Micafungin, Anidulafungin) är drug of choice vid misstänkt candidemi och ges i.v. → snabb fungicid effekt, brett spektrum och bra på biofilm. Den penetrerar dock dåligt i djupa kompartment pga stor molekyl.
- **Riktad behandling (efter odling och resistensbestämning)** - Azoler (t.ex. Fluconazol, Vorikonazol, Isavuconazol) eller Liposomalt amfotericin B → långsam effekt, men har bra penetrans in i ögon och djupa kompartment. Kan ges per os. Vissa arter har dock resistens eller nedsatt känslighet → viktigt med resistensbestämning.

Alla antifungala medel är på olika sätt riktade mot svamparnas cellvägg:

- **Azoler** - genom att hämma ett enzym i ergosterolsyntesen (den ja...?)
- **Polyener (t ex amfotericin B)** - interagerar med ergosterol i cellväggen och skapar porer (förstör cellväggen)
- **Echinocandiner** - inhiberar ett enzym i 1,3-β-d-glukan syntesen och orsakar därmed upplösning av cellväggen



TANKESÄTT INFÖR BEHANDLING

1. Om patienten är septiskt präglad (och mikrobiologen signalerar att det rör sig om en jästsvamp), starta då med en echinocandin → ger snabb fungicid effekt
2. Eftersträv source control
 - Ta bort CVK
 - Dränera abscesser
3. Leta nedslag
 - Remiss till ögon för ögonbottenundersökning (inte akut), men vanligaste lokalen vid hematogen spridning
4. Bestäm tidpunkt för när fungemin är borta
 - Blododla efter 48 h och därefter varannan dag
 - Behandla (minst) 14 dagar efter första negativa blododlingen

När patienten är stabil och vi konstaterat att candidaarten är känslig för azol (ex. fluconazol) kan vi byta från en echinocandin till en azol (sker oftast på 4-7 dygnet av behandlingen).

OBS! Echinocandiner har inte tillräcklig penetration in i CNS och ögat, framför allt inte i ögats främre compartment. För effekt där krävs azol eller liposomalt amfotericin B

INVASIV SVAMPINFEKTION VID HEMATOLOGISK MALIGNITET

Candidemi har hög mortalitet vid långvarig neutropeni. Vid exempelvis stamcellstransplantation ges därför profylax med Flukonazol. Vid verifierad candidasepsis behandlas patienten som vid icke-neutropen infektion (likt ovan).

OKLAR FEBER

Genomsnittstemperaturen är 36,8°C, med en dygnsvariation. En morgontemperatur >37,2°C och en eftermiddagstemperatur >37,8°C räknas som förhöjd. Inom sjukvården anser vi att temperatur <38°C klassas som subfebrilitet och en temperatur ≥38°C klassas som feber. Det finns dock andra faktorer som påverkar kroppstemperatur, såsom menstruationscykel, ålder, kön och ursprung.

Vid utredning av en oklar feber är det viktigt med en bred anamnes. Tänkbar etiologi radas upp nedan och ett tips är att basera de anamnestiska frågorna på dessa, för att lättare kunna orientera dig. Utför därefter ett gediget status.

INFEKTIONER

- **Endokardit** - lyssna noga efter blåsljud, SR och CRP behöver inte vara kraftigt förhöjda
- **EBV** - förekommer ibland som febril variant, utan påtagligt förstörade körtlar eller halsstatus
- **CMV** - kan förekomma hos tidigare seronegativa pappor eller far- och morföräldrar som smittats vid blöjbyte via barnets urin
- **Ockulta abscesser** - t ex lungabscess eller leverabscess. Ofta hos personer med nedsatt allmäntillstånd pga. t ex alkoholmissbruk
- **Osteomyelit** - brukar ge symtom från det drabbade området

MINDRE VANLIGA INFEKTIONER

- Andra akuta viroser som tex hiv, hepatit A, B, C och E, HHV-6 - efterfråga utlands- (hiv, hepatit A, B och E) och sexualanamnes (hiv, hepatit B och C). Ätit lokalproducerade charkprodukter (hepatit E)? Drogranamnes (hiv, hepatit B och C)
- Bartonella - fås ffa från rivsår av katter. Ger ofta förstörad lymfkörtel i anslutning till såret
- Brucellos - intag av opastöriserade mjölkprodukter under utlandsvistelse, t ex vid Medelhavet
- Leptospiros - kan fås av gnagare (oftast husdjur), där smitta sker genom kontakt med smittförande urin
- Fästingburen zoonos
- Malaria - efterfråga utlandsanamnes, malariaprofylax i samband med resa eller ej?
- Tyfoidfeber - är mer subakut, dvs. kortare symtomduration, och ger pulsus paradoxus, roseoler, mjältförstoring
- Denguefeber - utlandsanamnes
- Parasitsjukdomar - ex. schistosomiasis och tarmparasiter?

ICKE-INFEKTIÖSA INFLAMMATORISKA ORSAKER

- | | | |
|-------------------------|---------------------------|---|
| • Polymyalgia reumatica | • Granulomatös polyangit | • PFAPA (Periodisk Feber, Aftös stomatit, Pharyngit, cervikal Adenit) |
| • Jättecellsarterit | • SLE | |
| • Stills sjukdom | • Familjär medelhavsfeber | • Kawasaki sjukdom |
| • Sweets syndrom | | |
| • Gikt | • Sarkoidos | |

MALIGNITETER

- Lymfom
- Myelom
- Njurtumör
- Lungcancer
- Coloncancer

LÄKEMEDEL

- Angiotensin II-antagonister och ACE-hämmare
- Fenytoin och lamotrigin
- Rifampicin och furadantin, långvarig behandling med beta-laktamantibiotika
- Cytostatika
- Interferon
- Neuroleptika

ÖVRIGT

- Endokrina sjukdomar
- Tromboembolisk sjukdom
- Faktitia (sjukdomimitering)

TROPISKA DIAGNOSER

DIARRÉ FRÅN TROPIKERNÄ

Tropisk diarré drabbar främst resenärer ("turistdiarré") och är ofta orsakad av smittämnen som överförs via fekal-oral väg, vanligtvis via förorenat vatten eller livsmedel. Vanliga agens överlag, då de varierar från region till region, är:

- **Bakterier**
 - Enterotoxinbildande E. coli (ETEC) - bakomliggande patogenen i 30% av fallen (vanligast)
 - Salmonella, Shigella och Campylobacter
- **Parasiter**
 - Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica och Cryptosporidium spp.
- **Virus**
 - Norovirus och rotavirus (mer vanligt hos barn)

SPECIFIKA AGENS - KLINIK, DIAGNOSTIK OCH BEHANDLING

ENTEROTOXINBILDANDE E. COLI (ETEC)

- **Symtom** - vattentunn diarré (och kräkning), ofta utan feber
- **Inkubationstid** ~12 h
- **Toxiner:**
 - Värmestabilt toxin (ST)
 - Värmekänsligt toxin (LT)
- **Diagnostik** - feces-PCR, odling ofta negativ
- **Behandling** - Vätskeersättning! Antibiotika vid svåra fall → azitromycin eller ciprofloxacin (resistensproblem finns)

OBS! En annan E. coli-variant är EHEC (enterohemorragisk) → orsakar blodiga diarréer och kan utlösa hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)

SALMONELLA

- **Symtom** - feber, buksmärtor, diarré/konstipation och illamående



- Vid tyfoidfeber - utöver ovan är klassiska (men ej obligata) fynd mjältförstoring, bradykardi och roseoler (se bild)
- **Inkubation** - 1-3 dagar (för enterit) och 10-14 dagar (för tyfoidfeber)
- **Diagnostik** - fecesodling (ange smittland på remiss) samt blododling (vid feber och allmänpåverkan)
- **Behandling**
 - Vätskeersättning!
 - Enterit - oftast självläkande, antibiotika endast till riskgrupper.
 - Antibiotikaval varierar beroende del av världen patienten besökt (vanligen cefo, cipro eller azitromycin)
- **Smittskydd** - är anmälningspliktig! Smittspårning, hygienråd och ev. kontrollprover (om riskyrken). Barn kan återgå till förskola efter 1 vecka symtomfrihet.

OBS! Patienter smittas vanligen utomlands!

CAMPYLOBACTER

- **Symtom** - feber, buksmärtor och vattnig diarré
- **Diagnostik** - fecesodling
- **Behandling** - makrolider (erytromycin/azitromycin) om antibiotika behövs – kinoloner har hög resistensutveckling.

OBS! Vanligt i Sverige, särskilt sommartid (kyckling!)

SHIGELLA

- **Symtom** - blodig och slemmig diarré (typisk dysenteri), feber och buksmärtor.
- **Inkubation** - 1-8 dagar.
- **Komplikationer** - reaktiv artrit, HUS och toxisk megakolon (dess toxin liknar EHECs)
- **Behandling** - trimetoprim-sulfa (Bactrim) eller Amoxicillin

GIARDIA

- **Symtom** - buksmärtor, gaser, uppblåsthet, illamående, vattnig diarré. Sekundär laktosintolerans vanligt!
- **Inkubation** - 7-10 dagar (kan vara månader)
- **Diagnostik** - mikroskopi och PCR på feces
- **Behandling** - metronidazol

ENTAMOEBIA HISTOLYTICA

- **Symtom** - slem- och blodblandad diarré och leverabscesser
- **Inkubation** - dagar till år
- **Diagnostik** - PCR och mikroskopi på feces
- **Behandling** - metronidazol

CRYPTOSPORIDIUM

- **Symtom** - vattnig diarré och kräkningar. Långdragna besvär hos immunsupprimerade.
- **Diagnostik** - PCR och mikroskopi på feces
- **Behandling** - oftast självläkande

DENGUEFEBER

Denguefeber orsakas av **Flavivirus** och **sprids via myggor**.

- **Inkubation** - 5-10 dagar
- **Symtom** - feber, muskel- och ledvärk, huvudvärk, konjunktivit och ibland hudutslag (exantem)
- **Lab** - trombocytopeni, leukopeni och lätt stegring av både transaminaser och CRP.
- **Diagnostik** - serologi (IgM/IgG) om längre tids duration, PCR vid tidig fas.
- **Behandling** - adekvat vätsketillförsel!
- **Profylax** - myggskydd och vaccin (godkänt från 4 år)



DIAGNOSTIK VID DIARRÉ EFTER UTLANDSRESA - ÖVERSIKT

Grundutredning:

- Anamnes - resmål, mat- och vattenintag, kontakt med djur och inkubationstid
- Allmäntillstånd, feber, blod i avföring, dehydrering och sjukdomsvaraktighet

Prover:

- Feces:
 - Odling - Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia
 - Parasitmikroskopi - cystor, maskägg
 - PCR - giardia, ETEC, cryptosporidium, m.fl.
- Blododling - vid feber
- Blodprover - CRP, elektrolyter, leverstatus och Hb

VACCINATIONSIMMUNOLOGI, VACCINER OCH RESEMEDICIN

Vaccination is better than the treatment itself, as it saves you the labor of being sick!

Vaccinationer är ett av de mest kostnadseffektiva sätten att förebygga sjukdom, rädda liv och främja folkhälsa (tillsammans med tillgång till rent vatten). Globalt förhindras årligen miljontals dödsfall med hjälp av barnvaccinationsprogram, reseprofylax och riktade vaccinationsinsatser. I bilden till höger ses en uppsjö anledningar till VARFÖR vi ska vaccinera!

Vaccin gör i de allra flesta fall STOR nytta! Vad gäller regionens erbjudna influensavaccin beskrivs det dock bäst med intelligande bild.



Varför vaccinera?

- Skydda ovaccinerade
 - kikhosta
 - mässling
 - SARS-CoV-2
- Förebygga akut sjukdom
 - difteri
 - stelkramp
 - MPR
 - hepatit A
 - pneumokocker
 - Hib
 - SARS-CoV-2
 - m.fl.
- Förebygga kronisk sjukdom
 - hepatit B
 - HPV
- Utrota sjukdom
 - smittkoppor
 - polio?

...och resevaccinationer

VACCINATIONSIMMUNOLOGI

VIKTIGA BEGREPP

- Antigen - struktur på patogen som stimulerar immunsvar.
- Antikroppar - produceras av B-celler. Neutraliserar toxiner och virus samt aktiverar komplement.
- Antigenpresenterande celler (APC) - makrofager och dendritceller → presenterar antigen för T-celler.
- IgM - snabbt men ospecifikt antikroppssvar

- IgG - mer specifikt och långvarigt
- IgA - skyddar slemhinnor

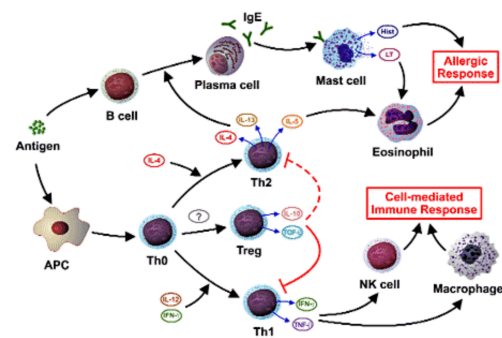
Immuniseringstyper:

- Passiv immunisering - tillförsel av färdiga antikroppar
 - Naturlig immunitet - bröstmjölksantikroppar (IgA) och placentaöverförda (IgG)
 - Artificiell immunitet - tillförsel av färdiga antikroppar oralt eller intravenöst
- Aktiv immunisering - kroppen stimuleras att själv bilda antikroppar/minnesceller (ex. vaccination)
 - Naturlig immunitet - asymtomatiska och symtomatiska infektioner
 - Artificiell immunitet - vaccination

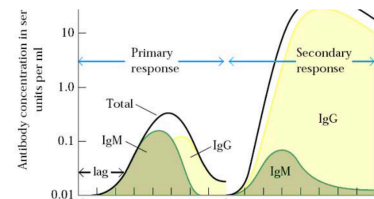
FÖRLOPP

Vid vaccination tillförs antigen, vilket leder till:

1. APC tar upp det och presenterar det för T-hjälparceller som aktiveras
2. Sekretion av cytokiner gör att nya T-hjälparceller mognar fram samt hjälper till att reglera reaktionen med hjälp av interleukiner
3. Beroende på antigen så mognar två typer av T-hjälparceller fram:
 - Th 1 → cellmedierad immunitet
 - Th 2 → hjälper till vid antikropsproduktion

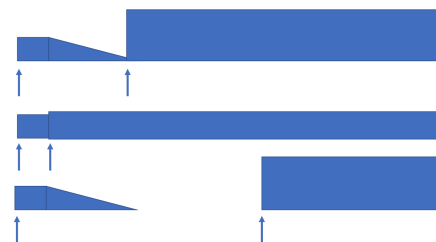


Det dröjer 7-10 dagar innan antikropsproduktionen (IgM) kommer igång efter första exponeringen för ett antigen. IgG/IgA bildas senare i förloppet! Vid andra exponeringen tar det oftast endast 4-5 dagar → snabbare och kraftigare reaktion, till följd av att det redan finns ett immunologiskt minne (B-minnesceller).



DOSINTERVALL

Det är viktigt att vaccinera mer rätt intervall, där det viktigaste är att inte ge andra dosen **för tidigt**. Om dos 2 ges för kort tid efter hinner immuniteten inte utvecklas → skyddet blir dåligt (mellersta tidsförloppet). Att ge dos 2 för lång tid efter medför sällan några problem rent immunologiskt, men risken finns att det glöms bort mm.



IMMUNOGENICITETSAKTÖRER

Immunogenicitetsfaktorer beskriver egenskapen hos en substans att ge upphov till ett immunsvär. Detta beror bland annat på:

- Dosstorlek
- Hur främmande antigenet är för immunsystemet → kan behöva adjuvans (se nedan)
- Likheten mellan vaccinet och riktiga smittämnet

Adjuvans kan ibland behöva läggas till för att öka vaccinets immunogenitet. Adjuvans är ett tillsatssämne som förstärker kroppen förmåga att bilda antikroppar och minnesceller mot smittämnet.

FLERA VACCIN SAMTIDIGT?

Idag finns det ingen absolut gräns för hur många vaccin som kan ges samtidigt → ta hänsyn till praktikaliteter och biverkningsmonitorering. Avdödade vaccin kan ges oberoende av varandra, men levande vaccin bör ges antingen samtidigt som annat eller med minst 3 veckor emellan (finns teori om sämre immunsvär veckorna efter vaccination).

RESEMEDICIN

Syftar till att reducera risken för sjukdom/skada vid resa, där beteendepåverkan är viktigast! Skräddarsy information till varje kund, då för mycket information kan göra en individ förvirrad. För att kunna göra detta på bästa sätt krävs en gedigen reseanamnes:

- **Resmål** - land
- **Miljö** - storstad, djungel eller glesbygd
- **Typ av vistelse/syfte med resan** - turism, volontär eller studier
- **Reslängd**
- **Boendeform** - hotell, homestay eller camping
- **Kontakt med djur eller lokalbefolkning**
- **Profylaktiska åtgärder** - profylax, vaccination, myggnät, myggmedel etc.
- **Grundsjukdomar, graviditet och vaccinationsstatus**



ALLMÄN RÅDGIVNING

- **Trafik** - olyckor är den vanligaste dödsorsaken hos yngre! Använd hjälp och bruka inte alkohol (trots lagligt)
- **Sexuell risk (ex. HIV och hepatit)** - avstå, använd annars kondom
- **Mat/vatten** - drick köpvatten, ät mat som är "well done" och från välbesökta restauranger
- **Flygning** - ökad risk för trombos/emboli → rör på dig och avstå långresa om du är gravid
- **Försäkringsskydd** - se över detta!!!

OBS! Personer som ska resa för att träffa kompisar eller familj (VFR) är mindre benägna att söka "resevård" (profylax/vaccin/råd) → ökad risk att drabbas av grundsjukdom samt sjukdomar som hade kunnat förhindrats.

VACCINERING

Baserat på studier är de mest kostnadseffektiva preventiva åtgärderna malariaprofylax, myggprevention, kondom och info om trafikrisker. Vad gäller vaccinering ska vi endast göra detta mot sjukdomar det finns en rimlig risk att kunden kan få, medan om en minimal risk är rekommendationen att avstå.

Grundskyddet alla SKA ha inför alla typer av resor är:

- Stelkramp
- Difteri
- Polio
- Hepatit A+B
- Mässling

Specifika vaccin (risk- och destinationsbaserade):

Sjukdom	Riskgrupp / Indikationer	Kommentarer
---------	--------------------------	-------------

Tyfoid (salmonella)	Lång vistelse i enkla förhållanden i Asien	Endast 50–70 % skydd
Gula febern	Subtropiska delar av Afrika, Sydamerika	Livslångt skydd. Obligatorisk vid inresa till vissa länder. Sprids via myggor (likt Dengue). Kan orsaka feber, huvudvärk, ikterus och blödningar
Japansk encefalit	Landsbygd i Asien under regnperioder	Sprids via grisar, fåglar och myggor → ökad risk på landsbygden. Ger bra skydd (95%)
Kolera	Sjukvårdspersonal, militär och VFR vid långvarig vistelse i katastrofområde	Dukoral i 2 doser med 1-2 veckors intervall
ETEC (turistdiarré)	Personer med annan sjukdom och de som har råd	Risken för turistdiarré är HÖG, där majoriteten orsakas av ETEC. Dukoral ger delvis skydd mot ETEC.
Meningokocker	Pilgrim till Mecka, långresa i Afrika-bältet, splenektomerad resenär	Akut insjuknande med feber, sepsis och/eller meningit
TBC (BCG)	Lång vistelse (>6 mån) i endemiska områden och barn <5 år	Stark koppling till fattigdom och HIV. Kan drabba alla kroppens organ, i huvudsak lungorna. Vaccinet tar 6-8 veckor att ge skydd.
Rabies	Djurkontakt, barn och långtidsvistelse	Virus som smittar via saliv från djur genom bett, rivning och slickning. Postexpositionsprofylax krävs även om smittad är vaccinerad → annars 100% mortalitet!
Malaria	Vistelse i Afrika (söder om Sahara)! Viss risk i Asien och Sydamerika	Profylax + myggskydd (myggmedel, klädsel, myggnät mm.) är viktigast! Vaccin finns ej ännu

KONTRAINDIKATIONER TILL VACCINATION

- Akut febersjukdom (relativ)
- Immunsuppression (levande vaccin kontraindicerade)
- Graviditet (levande vaccin kontraindicerade)
- Svår allergi – kräver övervakning

Komplettering hos nyanlända

- Saknas trovärdig vaccinationsdokumentation → börja om.
- Fokusera på skydd mot mässling, stelkramp, polio, difteri.
- HPV till och med 17 år. BCG och Hib upp till 5 år.

BIVERKNINGAR FRÅN VACCINATION

- Ömhet på stickstället
- Feber
- Vasovagal svimning

- **Anafylaxi** - ovanligt men allvarligt → klåda, rodnad och snabb puls. Möjlighet till akut behandling med adrenalin, kortison och antihistamin måste finnas på vaccinationsmottagningar
- **Hypoton hyporesponsiv episod (HHE)** - ett blekt, slapt och okontaktbart barn. Uppkommer några timmar efter vaccinationen och sitter i 5-30 minuter. Fullständig spontan återhämtning och drabbar endast enstaka fall per år.

MALARIA

Malaria är en livshotande parasitsjukdom som orsakas av **Plasmodium-arter** och **sprids via myggor**. Sjukdomen är endemisk i stora delar av tropikerna. De fem arter som orsakar malaria hos människor:

- Plasmodium falciparum - vanligast och farligast)
- P. vivax - vanlig, kan ge återfall)
- P. ovale - kan ge sena recidiv)
- P. malariae - mildare men långdragna symtom
- P. knowlesi

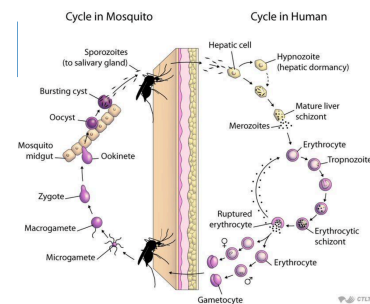


Årligen dör drygt 500 000 individer i malaria, varav knappt hälften är barn under 5 år. 90 % av dödsfallen sker i Afrika och i Sverige är fallen nästan uteslutande importerade från tropikerna.

PATOGENES

Likt ovan nämnt sprids parasiten via myggor (många olika arter) och genomgår en komplex livscykel med både **lever- och blodstadier** i människan. Detta leder till:

- **Immunologisk respons med cytokinpåslag** → feber och chock
- **Cytoadherens** (infekterade erythrocyter fastnar i kärlen och undgår på så vid clearance via mjälten) → parasiten kan tillväxa. Detta medför även ökad mikrotrombotisering → bidrar till cerebral malaria
- **Erythrocytdestruktion** → anemi, hemolys
- **Hypoglykemi** - till följd av parasitens energikrav och leverns påverkade glukoneogenes



OBS! Skyddande faktorer är hemoglobinopatier (ex. sickelcellssjukdom, thalassemi och G6PD-brist) → erythrocyter lever inte lika länge, vilket gör det svårare för parasiten att tillväxa.

SYMPTOM OCH KLINISK BILD

Inkubationstiden varierar beroende på art, från 7 dagar till flera månader. Den vanligaste P. falciparum orsakar i regel uppkomst av symtom inom 4 veckors tid. Klassiska symtom vid **okomplicerad malaria** är:

- Feber, frossa, svettningar
- Illamående, kräkningar, diarré
- Huvudvärk, muskelsmärter
- Trötthet

Vid **allvarlig malaria** (oftast orsakad av P. falciparum) kan symtomen dock bli mer uttalade:

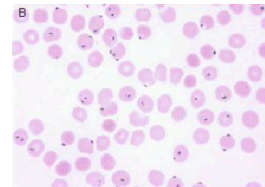
- **Medvetandepåverkan (cerebral malaria)** - orsakar cerebral hypoxi med mikrotrombotisering
- **Andningspåverkan** - lungödem och/eller ARDS
- **Cirkulatorisk kollaps** - systoliskt BT <80 mmHg
- **Makroskopisk hemoglobinuri ("svartvattenfeber")**

- **Ikterus**
- **Labb** - anemi, hypoglykemi, acidosis och laktatstegring
- **Parasitemi** >10 %

OBS! Misstänk ALLTID malaria om feber efter vistelse i endemiskt område. Viktiga diffdiagnoser är sepsis, pneumoni, influensa, dengue, tyfoidfeber och gastroenterit. Om tanken om malaria slagit dig, UTRED!

DIAGNOSTIK

1. **Tjock droppe + blodutstryk (golden standard)** → identifierar parasit och art samt bedömer parasitemi (% infekterade erythrocyter)
2. **Snabbtest** - detekterar antigener, men kan ge falskt negativt resultat vid låg parasitemi
3. **PCR** - hög känslighet, används främst i specialfall



BEHANDLING

- **Icke-allvarlig falciparum**
 - **Riamet** - dos beroende på kroppsvikt, ges 6 gånger under 3 dagar
- **Allvarlig falciparum**
 - **Artesunat** i.v.
 - Övergång till Riamet efter klinisk förbättring

OBS! Behandling av andra sorter → konsultera eller googla!

STÖDJANDE BEHANDLING

- **Paracetamol för feber**
- **Vätskebalans** - undvik övervätskning (risk för lungödem)
- **Behandla hypoglykemi** - intag och täta kontroller
- **Blodtransfusion** - om Hb <70–80 g/L
- **Cerebral malaria** - överväg IVA-vård och intubering
- **DIC** - trombocyter ges endast om blödningsbenägen

PROFYLAX

Förebyggande åtgärder mot myggbett är generellt:

- Aircondition
- Myggmedel (upprepade gånger)
- Täckande kläder
- Impregnerat myggnät

LÄKEMEDEL

Generell regel är att ge läkemedelsprofylax om risken att insjukna är > 1/ 10 000 resenärer → framförallt vid vistelse i Afrika, söder om Sahara (utom större delar av Sydafrika), vissa delar av Asien samt vissa djungelområden i Sydamerika. Det vanligaste profylaxet är **Meflokin (Lariam)** som tas 1x/veckan, 2-3v innan avfärd, fram till 4v efter hemkomst.

RICKETTSIA

Rickettsia är en gramnegativ, intracellulärt växande bakterie som överförs via vektorer (fästingar, loppor, löss mm.). De flesta infektioner har ett benigt förlopp med huvudvärk, muskelvärk, feber och utslag, men allvarliga fall förekommer. Inkubationstiden är vanligen ca. sju dagar.

Vid upptäckt av utslag/bett, kallat **eschar**, likt bilden till höger är diagnosen rickettsios ("African tick-bite fever") klar → klinisk diagnos. Om ottydligt kan vi verifiera infektionen genom serologi (tar dock några veckor) eller genom att skrapa bort koageln och ta PCR.



Möjliga differentialdiagnoser skulle t ex kunna vara denguefeber, malaria och tyfoid. Deras hudmanifestationer skiljer sig dock en aning åt:

- **Dengue** - diskret makulopapulöst utslag, men inte eschar
- **Tyfoid** - roseoler, dvs. septiska nedslag på ffa bålén
- **Malaria** - har inga hudmanifestationer, men däremot är övriga symtom i form av huvudvärk, muskelvärk och feber vanligt förekommande.

Rickettsios behandlas med **Doxycyklin** 200 mg x 1 i tio dagar.

TENTAFALL

Nils, 42 år, söker pga. 41 graders feber. Är tidigare frisk. Han insjuknade akut på kvällen 16/1 med 40 graders feber och frossa. Senaste dagarna har han börjat få lös avföring, som han inte noterat något blod i. Han har själv trott att det är influensa och har inte velat åka till sjukhus, men söker nu då febern ånyo stigit och han känner sig alltmer matt.

Hur kompletterar du anamnesen?

En infektionsanamnes skall förutom generella frågor om fördjupad symtomatologi, debut och duration, tidigare och aktuella sjukdomar, läkemedel, allergier, alkohol- och drog användning, debut och duration av symtom innehålla infektionsepidemiologiska frågor, såsom:

- Andra sjuka i omgivningen
- Vistelse på ort med annat infektionspanorama

Nils tar inga läkemedel och har inga allergier. När det gäller besvären från mag-tarmkanalen, så har han ca 2-3 lösa avföringar/dygn, har inte kräkts och har kunnat dricka, så han känner sig inte törstig. Han kom hem för fyra dagar sedan från en 3 veckor lång rundresa i Afrika. Vad han vet så har ingen annan i resesällskapet insjuknat. Sambon mår bra. Har tagit malariaprophylax!

Vilka två viktiga diagnoser vill du vara säker på att inte missa, med hänsyn taget till att patienten varit utomlands (feberinsjuknande efter vistelse i tropikerna)?

Malaria och tyfoidfeber skall alltid ingå som differentialdiagnoser vid handläggning av en patient med feber efter vistelse i tropikerna. Vi bör dock inte heller glömma bort att "det vanliga är det vanliga" → infektioner som UVI, pneumoni, bakteriell gastroenterit etc. är vanliga infektioner oavsett var i världen patienten varit

Vilka feberorsakande zoonoser eller vektorburna sjukdomar (utöver malaria) kan Nils ha exponerats för?

- **Myggbett i Östafrika** - tänk malaria, dengue och eventuellt zika
- **Fästingbett** - tänk rickettsios

- **Bad i sjö** - tänk schistosomiasis (katayamafeber)

Undersök hudkostymen!

Leta efter till exempel eschar (rickettsios), myggbett eller infekterade sår.

Du undersöker hela hudkostymen, och hittar lite sönderkladiade myggbett utan infektionstecken, men inget eschar-liknande sår, utslag eller infekterat sår. Sköterskan på akuten har tagit prover till kem. lab (blod-, el och leverstatus inklusive CRP) där några svar redan anlänt:

Hur vill du komplettera provtagningen för att komma närmare diagnos?

Viktigt att säkra odlingar från blod och urin och att ta mikrobiologisk faecesdiagnostik samt snabbtest för malaria, malariautstryk och tjock droppe. Överväg olika typer av luftvägsdiagnostik (NPH- eller sputumodling och luftvägs-PCR). Patienten neget dock helt symtom från luftvägar, varför detta inte ges samma tyngd som övrig diagnostik i detta fall.

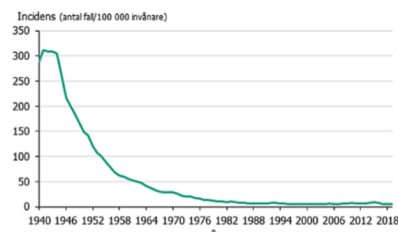
Medan du försöker hitta en plats till Nils återkommer svar på malaria snabbtestet, vilket utfallit positivt.

Utifrån Nils historia och symtombild, vilken malariatyp (art) är mest sannolik?

Plasmodium falciparum är den species som är mest sannolik i Nils fall, med tanke på i vilket område han rest (Afrika), avsaknaden av adekvat profylax, det snabba insjuknandet och hans allmänpåverkan.

TUBERKULOS

Tuberkulos (TBC) är en luftburen infektion orsakad av *Mycobacterium tuberculosis*. Sjukdomen har funnits hos människan länge och har en **växande resistensproblematik**. Sedan 40-talet har incidensen i Sverige minskat drastiskt. Detta kan inte helt förklaras med förbättrad behandling, utan även generellt förbättrad folkhälsa och mindre trångboddhet. Idag har vi nästan ingen smittspridning och de fall vi har är importfall. Därmed brukar antalet fall speglas i migrationsströmmarna. TBC-incidensen är som högst i **länder söder om Sahara**.

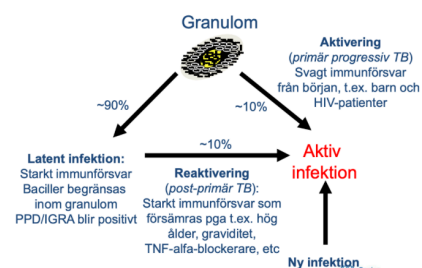


Något utmärkande för *M. tuberculosis* och andra mykobakterier är den **långsamma delningstakten** (var 25e timme). Den långa generationstiden kan ge effekter i form av svårigheter med diagnostisering och behandling eftersom bakterien generellt är ganska tålig mot viss antibiotika.

PATOGENES

Tuberkulos smittar genom **aerosol (hosta/nysning)** och letar sig ned i alveolerna där de fagocyteras av makrofager (60% undgår att bli sjuka). Om alveolärmakrofagerna inte lyckas få bakterien under kontroll sker en snabb tillväxt av bakterien inuti makrofagerna. Makrofagerna kommer till sist att dö → utsöndring av kemokiner och cytokiner, vilket inducerar en inflammation med efterföljande granulombildning. Neutrofiler och lymfocyter lockas till platsen och håller infektionen i schack → **20-30 % av smittade får latent infektion** (begränsad i granulom). En liten andel av patienter med

svagt immunförsvar från början (5-10%, ex. barn och HIV-patienter) har redan under primärinfektionen svårt att



hålla infektionen lokaliserad i granulomet → primär progressiv TB (även kallad miliär TB). Detta innebär att bakterien sprider sig via blodet och påverkar flera organ i kroppen (ex lever, CNS, skelett och njurar).

OBS! Av de 20-30% som utvecklar en latent TB får ca. 10 % inom några år ånyo en aktiv TBC, ofta vid försämrat immunförsvar till följd av ålder, graviditet eller immunsuppression.

NEDSLAG

Kliniskt kan vi se två primära nedslagsplatser för tuberkulos:

- **Lungtuberkulos** - drabbar majoriteten av fallen (70-80%)
- **Lymfkörteltuberkulos (i hilus)** - ca 20% av fallen → förstörad lymfkörtel på ffa hals och kring klaviklar

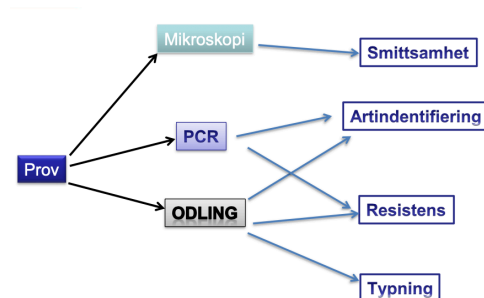
UTREDNING (AKTIV TBC)

Vi får klinisk misstanke om TBC vid:

- Ihållande hosta (>2 veckor)
- Viktnedgång
- Nattliga svettningar
- Hemoptys

Anamnestiska riskfaktorer som också får oss att höja på ögonbrynen är vistelse i högendemiskt område, känd exponering, immunsuppression eller tidigare TBC. Vid misstanke utreder vi enligt nedan:

- **Lungröntgen!!!** - viktigaste utredningen i det akuta skedet → ger vägledning i om patienten behöver läggas in för vidare diagnostik. Typiska tecken är kavernbildning, förstörade lymfkörtlar och infiltrat.
- **Allmänna blodprover** - blodstatus, CRP, SR, leverstatus, elektrolyter och HIV/hepatitserologi
- **Sputumdiagnostik** - ≥2 sputumprov (minst ett fastande morgonprov). Kan antingen tas spontant (hostar självmant), inducerat (inhalerar salt vid icke-produktiv hosta) eller genom BAL. Därefter undersöker vi sputat genom:
 - Mikroskopi (Ziehl-Neelsen) - går snabbt, men har låg sensitivitet. Letar efter rosa stavar
 - Molekylärbiologiskt (PCR) snabb identifiering av M-tuberculosis-komplexet
 - Odling (**golden standard**) - tar 3-8 veckor
- **Vikt**
- **Lungröntgen!!!** - viktigaste utredningen i det akuta skedet. Letar efter kavernbildning, förstörade lymfkörtlar och infiltrat.



Mikroskopi	PCR	Tolkning
Positiv	Positiv	M. tuberculosis-komplexet
Positiv	Negativ	Sannolikt atypisk mykobakterie
Negativ	Positiv	M. tuberculosis-komplexet
Negativ	Negativ	Annan diagnos?

Vid misstänkt extrapulmonell TBC görs:

- Alltid lungröntgen
- Riktad biopsi, punktat eller likvor beroende på fokus
 - Viktigt att skicka separata rör till PAD och mykobakterieodling/PCR!

OBS! Mykobakterier i direktpreparat (mikroskopi) hos en patient med tuberkulos betyder högsmittsam → isolering minst 14 dagar.

ISOLERING VID MISSTÄNKT SMITTSAM TUBERKULOS

Patienten ska vara isolerad till svar på direktmikroskopi och PCR på sputumprover kommer. Patienten vårdas då på **enkelrum med förrum och egen toalett**. När patienten är isolerad ska **slussteknik** användas. Begränsa antalet besök till patienten och avstyr att barn under 6 år besöker den smittsamma patienten. Isolering kan hävas vid klar förbättring samt efter minst 10-14 dagars effektiv behandling.

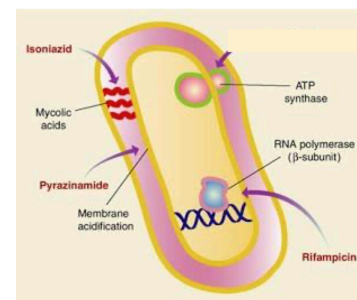
OBS! När vårdpersonal ska gå in och prata med patienten behöver vi använda andningsskydd FFP3 (**tenta**).

BEHANDLING (AKTIV TBC)

Behandling inleds med **tuberkulostatika**. Behandlingen ges under totalt **minst 6 månader** och har hög utläkningsgrad (> 90%) vid god compliance.

Utgörs av en kombination av:

1. **Isoniazid (INH)** - hindrar syntesen av mykolsyra i bakteriens cellvägg (baktericid)
2. **Rifampicin** - angriper RNA polymeras
3. **Pyrazinamid** - angriper i sura miljöer
4. **Etambutol** - hämmar cellväggssyntes (bakteriostatisk)



Rifampicin och isoniazid tas dagligen i 6 mån med tillägg av pyrazinamid under de första 2 månaderna. Etambutol används som ett 4:e preparat, i händelse av att resistens ändå skulle föreligga, fram tills att den odlingsbaserade resistensbestämning visar fullt känslig stam.

OBS 1! Vid TBC görs en begränsad s.k. smittspårning med lungröntgen och tuberkulinprovning alternativt quantiferontestning av den närmaste omgivningen.

OBS 2! Vid känslig stam kommer patienten med mycket hög sannolikhet kunna bli botad, men det förutsätter att hen är följsam till den långa behandlingen. Terapisvikt är ovanligt och återfallsrisken vid läkemedelskänslig tuberkulos är endast 1–2% i Sverige.

VILKA EGENSKAPER BÖR ETT TBC-LÄKEMEDEL HA?

- **Baktericid effekt**
 - Minskar snabbt smittsamheten
 - Minskar risken för resistensutveckling
 - Snabb klinisk förbättring
- **Steriliserande effekt**
 - Avdöda vilande eller inaktiva mykobakterier som annars kan orsaka återfall
 - Om denna population minskas snabbt kan behandlingstiden kortas

FLERA BAKTERIEPOPULATIONER ATT BEHANDLA

En tuberkulosinfektion består ofta av flera bakteriepopulationer → har olika egenskaper och därför svarar olika bra på olika antibiotika:

Population 1 - en stor population med snabbväxande, metaboliskt aktiva bakterier utanför cellerna → förorsakar smitta. Ibland är dessa primärresistenta → risk för sekundär resistens

- Vi behöver antibiotika som effektivt förhindrar smitta och att resistenta stammar uppkommer under behandlingen. Av denna anledning används flera läkemedel vid start

- Vi behöver även ta hänsyn till risken att resistenta stammar redan kan finnas när behandlingen börjar. Av denna anledning används ethambutol vid start

Population 2 - en liten population med långsamväxande, metabolt inaktiva bakterier lokaliserade inuti makrofagerna. Det är dessa som orsakar återfall i TBC efter avslutad behandling.

- För att minimera risken för återfall när behandlingen avslutas är behandlingstiden lång och pyrazinamid används

Population 3 - en liten population med långsamväxande bakterier i den ostiga vävnaden. Även dessa kan orsaka återfall i TBC efter avslutad behandling.

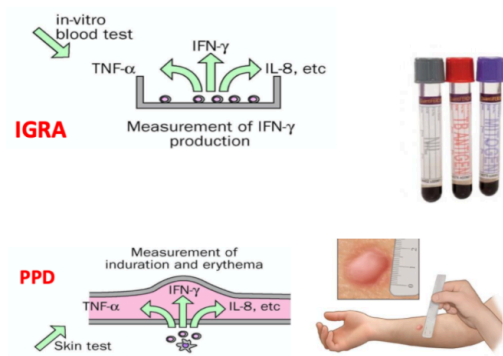
- För att minimera risken för återfall när behandlingen avslutas är behandlingstiden lång och pyrazinamid används

LATENT TUBERKULOS

En latent tuberkulos definieras som en person som saknar symtom på aktiv tuberkulos, men uppvisar immunoreaktivitet mot *M. tuberculosis*. Syftet med att behandla dessa personer är att förhindra progress till aktiv sjukdom, men innan behandling av latent TBC MÅSTE aktiv sjukdom uteslutas.

UTREDNING

- **Anamnes!**
- **Quantiferon-test (IGRA)** - ett immunologiskt test som mäter cellmedierat immunsvaret mot tuberkulos i venöst blod från patienten. Produktionen av T-cellsmedierat γ -IFN mäts efter stimulering med specifika antigen från *M. tuberculosis* under 24 timmar. Bra test för att se om människor blivit smittade (bättre än PPD), men som inte visar symtom → kan ge profylaktisk behandling.
- **Tuberkulintest/PPD** - 100 år gammal metod där proteiner från oskadliggjorda mycobacterium injiceras i huden → fördröjd hypersensitivitetsreaktion. Genom att mäta storleken på utslaget kan vi få en bild av immunsvaret respons. Nackdelen med detta är att vi inte 100% kan se om det är *M. tuberculosis* specifikt, då det även kan påvisa om patienten är vaccinerad eller utsatts för andra mykobakterier som inte orsakar tuberkulos.



TENTAFRÅGA

En sjuksköterska blir orolig att hon smittats av tuberkulos efter att ha varit inne hos en tubekulospatient utan adekvat skyddsutrustning. Du lugnar sköterskan att risken ändå är liten för att bli smittad vid kortare tids exponering. Trots detta vill SSK ta ett IGRA-test → utfaller negativt.

Hur tolkar du det negativa resultatet av IGRA-testet hos denna kärnfriska sköterska?

Eftersom det kan ta många veckor (upp till 12 veckor) för ett IGRA-test att bli positivt efter smittexposition säger detta test endast att sjuksköterskan inte sedan tidigare har latent tuberkulos infektion, men alltså inget om eventuell smitta kopplat till den aktuella expositionen.

BEHANDLING

Detta är knepigt och kräver erfarenhet → konsultera erfaren TBC-kollega efter att du uteslutit aktiv TBC.

ENDOKARDIT (TENTAFALL)

Lars berättar att han började få frossbrytningar på kvällarna för ca 4 veckor sedan, och började då kontrollera tempen x2. Temperaturen har varit över 38,3°C nästan varje kväll. För 2 dagar sedan fick han plötsligt ont i höger axel. Det är lite bättre nu, men inte helt borta. För övrigt neget har han symtom från urin- och luftvägar eller buken. Han har lite värk kring tänderna i underkäken, men menar "det är inget nytt". Han medger att han inte varit hos tandläkare sedan högstadiet, då han tycker att det är väldigt obehagligt. Vid undersökning noterar du följande avvikande fynd:

- **Tandstatus** - dåligt med svåra kariesangrepp i ett flertal av tänderna.
- **Ledstatus** - måttlig värmeökning och svullnad över vänster axel. Ingen rodnad. Palpationsömheter ventralt i axelleden. Rörelseomfånget begränsas av smärta.
- **Hud** - på vänster stortå ses en rund, 5 mm stor, blålig förändring. Förändringen är inte värmeökad, gör inte ont och försvinner inte vid tryck.

Baserat på Lars anamnes och din kliniska undersökning vad misstänker du att Lars drabbats av?

Med tanke på Lars dåliga tandstatus, som kan vara en ingångsport för en bakteremi orsakad av alfastreptokocker (vanligaste bakterien vid subakut endokardit) och fynd som talar för septisk embolisering till vänster tå och möjligen till höger axel, blir din preliminära diagnos subakut endokardit med misstänkt embolisering. Nyttillkommet blåsljud är ett vanligt, men inte ett obligat fynd vid endokardit.

Hur går du vidare med utredningen (provtagning, undersökningar) av Lars misstänkta endokardit?

Du blododlar x 3 och beställer en transthorakal ekokardiografi (TTE) med beredskap för transeosophageal undersökning (TEE). Punktion (UL-lett eller via ortopedkonsult) av höger axel och odling (+ laktat och LPK).

Du bestämmer dig för att lägga in Lars och även att starta antibiotikabehandling med bencylpenicillin 3 g x 4 i kombination med tobramycin (3 mg/kg x 1).

Om Lars i tillägg till given anamnes hade berättat att han emellanåt använder amfetamin intravenöst, hade det förändrat ditt val av antibiotikaterapi? På vilket sätt i så fall?

Vid endokardit, där intravenöst missbruk är ingångsport, är *S. aureus* vanligaste patogen och bör således täckas av den empiriska antibiotikabehandlingen, även om Lars anamnes är lång och snarast talar för streptokockgenes. Om *S. aureus* inte kan uteslutas är kloxacillin förstahandsmedel.

VANLIGA FÄSTINGBURNÄ INFEKTIONER

Det finns ett flertal fästingburnä agens, där de viktigaste för oss att hålla koll på är **borrelia** och **TBE**.

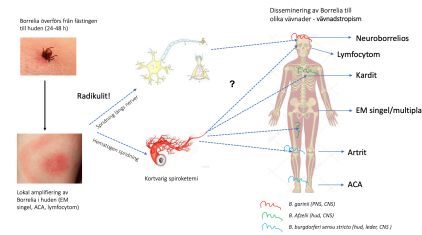
BORRELIO

Borreliabakterien är en atypisk gramnegativ bakterie (saknar LPS) som tillhör gruppen **spiroketer** (släkt med *T. pallidum* som orsakar syfilis). Det finns många subtyper och alla har förmågan att upp- och nedreglera specifika ytantigen → svårt att ta fram vaccin. Viktigt att känna till är att långt ifrån alla borreliaarter orsakar sjukdom hos människa → vanligt med asymtomatisk infektion. Den vanligaste arten som orsakar sjukdom är *B. burgdorferi*.

PATOGENES, SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK

Symtomen vid borreliainfektion uppkommer med varierande tidsförlopp beroende på vilken klinisk manifestation som utvecklas.

Den kliniska bilden utgör grund för val av diagnostik (indikation för provtagning, snarare än att avstå).



TIDIGT STADIUM (DAGAR-VECKOR)

Borreliabakterien överförs från fästingen till huden (inom 24-48 h) och kan då orsaka en lokal infektion i huden genom amplifiering, vanligen **erytema migrans**. Typiska symptom är ringformad, växande rodnad kring bittet, ibland med lätt ömhet eller klåda (se bild). Vid erythema migrans > 5cm är diagnosen klar → ingen provtagning!

Tidig, lokal
(dgr-veckor)



OBS! Ett typiskt symptom vid tidig hematogen spridning är lymphocytom, vilket är en blårod svullnad ofta på örsnibb, bröstvårta eller skrotum.

TIDIG DISSEMINERAD INFEKTION (VECKOR-MÅNAD)

Av de som insjuknar i borrelia får omkring 1/3 diagnosen **neuroborreliosis**. Bakterien sprids då till nervsystemet och kan orsaka:

Tidig, spridd
(veckor-mån)



- **Radikulit** - nattlig, brännande och utstrålade
- **Perifer facialis pares**
- **Meningitliknande symptom** - huvudvärk, trötthet och illamående

För diagnos krävs **lumbalpunktion**! Diagnoskriterierna för neuroborreliosis lyder:

1. **Typiska symptom talande för NB** - ex. föregående EM, nattlig terapiresistent radikulär smärta, parestesier och/eller pareser
2. **Mononukleär pleocytos** - förekommer ALLTID vid aktiv infektion!
3. **Intratekal borrelia-ak produktion (IgM och/eller IgG)** - ses hos >95% 8 v efter symptomdebut

Andra likvorfynd som stärker misstanke om neuroborreliosis är klar likvor, normalt laktat och glukoskvot och förekomst av oligoklonala band av IgG (tyder på inflammation).

OBS 1! Neuroborreliosis är vanligaste etiologin till **bakteriell meningit** i Sverige. Den skiljer sig dock avsevärt från andra bakteriella meningiter då de klassiska symtomen såsom kraftig huvudvärk, medvetandepåverkan, feber och tydlig nackstyvhet sällan eller aldrig hos patienter med neuroborreliosis. Det är en samhällsförvärd bakteriell meningit, men uppkommer **subakut (tenta)**.

OBS 2! Kraftigt förhöjt CXCL-13 och Borrelia-DNA i likvor ger ENDAST stöd för diagnos.

OBS 3! Absoluta kontraindikationer för lumbalpunktion är (1) kliniska tecken på pågående cerebral inklämning, (2) kliniska tecken på intrakraniell expansiv process och (3) lokal infektion på platsen för lumbalpunktionen.

SEN DISSEMINERAD INFEKTION (MÅNADER-ÅR)

I mer sällsynta fall sprider sig borrelia hematogent och kan orsaka en uppsjö med olika symtom, bland annat:

- **Artrit** - svullnad och värk i stora leder, vanligtvis knäleder. Ta borrelia DNA i ledvätska
- **Kardit** - kan orsaka rytmrubbningar. Ta EKG och lägg samman med övrig klinisk bild.
- **Akrodermatit (ACA)** - blårod hudförändring, ofta på extremiteter. Ta hudpiopsi och PCR för borrelia DNA från denna.

Sen, spridd
(mån-år)



SEROLOGI - VÄRT ATT VETA

- Ak-utveckling sker inte alltid vid lokala manifestationer (hud) och kan dröja några veckor från neurologisk symptomdebut innan detektion i likvor
- Isolrat IgM-svar i serum tillskriver INGEN betydelse för diagnos (korsreaktion, ospecifikt)
- Antikropparna kvarstår länge (mån till år) → **kan inte skilja mellan aktiv och genomgången infektion**
- Har högt negativt prediktivt värde vid frågeställning NB, ACA, artrit hos patient med långdragna symtom → **utesluter infektion om symtomen pågått >8 v och Borrelia IgG i serum ej detekterbart**
- Antikropparna är **ej säkert skyddande** mot reinfektion

BEHANDLING

Skiljer sig baserat på kliniska fynd:

- **Solitära EM** - **kåvepenin** 1g x 3 i 10 dagar
- **EM + feber** - **doxycyklin** 100 mg x 2 i 10 dagar
- **Neuroborrelios** - **doxycyklin** 200 mg x 1 i 14 dagar
- **Lymfocytom** - **doxycyklin** 200 mg x 1 i 14 dagar
- **ACA** - **doxycyklin** 200 mg x 1 i 14-21 dagar
- **Artrit** - **doxycyklin** 200 mg x 1 i 28 dagar

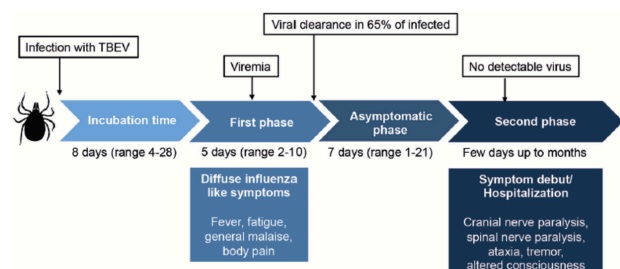
PROGNOS VID NEUROBORRELIOS

De allra flesta är symptomfria avseende radikulit, huvudvärk och parestesier inom veckor. Majoriteten blir helt återställda. Det finns dock en viss andel (30%) som besvärar av kvarstående trötthet, kognitiv påverkan och nedsatt livskvalitet > 6 månader efter behandling. De allra flesta förbättras dock med tiden → försvinner inom några år.

TBE

Är ett RNA-virus som vanligen sprids via fästingar. Ca. 75 % av patienterna har en bifasisk infektion ("dubbelinsjuknande"), medan äldre och de som tidigare vaccinerats mot TBE tenderar att ha mer monofasiska infektioner (utan ett symptomfritt intervall).

Den **första viremiska fasen** varar ungefär en vecka. Vanliga symtom under denna fas är sjukdomskänsla



och trötthet, feber och kroppsvärk. Efter den första fasen följer ofta ett symtomfritt intervall (ca. 3–21 dagar), innan den **andra fasen** karaktäriseras av meningit, encefalit och/eller myelit → oftast vid debut av dessa symtom som patienten söker sjukvård.

OBS! Symtombilden och vårdbehovet skiljer sig mycket mellan individer

DIAGNOSTIK

- **Blod**
 - Snabbtest för specifika TBE-antikroppar
 - Direktpåvisning av TBE-RNA
 - Antikroppar mot virusproteinets NSP1 (ingår inte i vaccinet → talar för pågående infektion)
- **Urin** - direktpåvisning av TBE-RNA
- **Likvor** - letar efter specifika neutraliserande antikroppar. Lätt förhöjda leukocyter (mononukleära pleocyter), albuminstegring (inflammation) och stegrat IgG (intratekala oligoklonala band).

BEHANDLING

Specifik behandling saknas och kortisoneffekt saknar evidens (motstridiga uppgifter i studier), dock värt att prova vid svår encefalit (hjärnödemed) och myelit (pareser). **Viktigast är rehabilitering och andra stödsatser!**

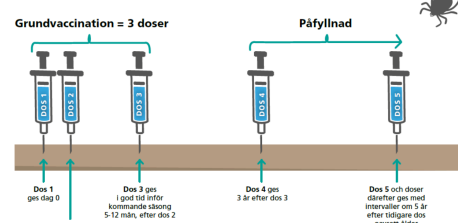
PROGNOS

Majoriteten utvecklar en måttligt svår sjukdom, men trots detta tillfrisknar de flesta inom några månader. Vissa får dock ett mer långdraget förlopp (kan vara flera år) med kognitiv påverkan och neurologiska restsymtom.

UNDVIKA INFEKTION OCH ALLVARLIG SJUKDOM

- **Primärprofilax**
 - Daglig inspektion av huden
 - Heltäckande klädsel vid vistelse i naturen
 - Dusch efter potentiell exponering
 - Vid upptäckt av fästing → ta bort omedelbart och inspektera bottenområdet
 - Vaccin mot TBE
- **Sekundärprofilax**
 - Adekvat utredning och antibiotikabehandling vid manifest borreliainfektion

Schema för TBE-vaccination



IMMUNBRIST

Primära immunbrister (PID) utgör en heterogen grupp av medfödda defekter i immunsystemet. Över 400 gener har hittills identifierats som kan ge upphov till PID. Dessa sjukdomar kan drabba både det medfödda (innate) och det adaptiva immunsystemet. PID debuterar ofta i barndomen (medfödd immunbrist), men mildare former kan upptäckas i vuxen ålder (latent form).

IMMUNFÖRSVARET

Vårt immunförsvar kan delas in i två komponenter:

- **Medfödda (innate) försvaret** - agerar snabbt (inom timmar) och ospecifikt (känner ingen PAMP/DAMPs snarare än specifika antigen). Inkluderar barriärer, fagocyter (t.ex. neutrofiler), komplementsystemet, cytokiner och interferoner
- **Adaptiva (specifika) försvaret** - aktiveras långsamt och verkar antigenspecifikt. Hit inkluderas B- och T-lymfocyter, vilka efter genomgången infektion skapar ett immunologiskt minne. Det adaptiva försvaret är även viktigt för tolerans mot kroppsegna antigen

IMMUNBRISTSJUKDOMAR

PRIMÄRA IMMUNBRISTSJUKDOMAR (PID)

Vid immunbrist kan fel uppstå på samtliga nivåer (genetiska varianter) → sjukdomsbilden varierar beroende på vilken/vilka celler som är drabbade av den genetiska avvikelser. Exempel på sjukdomar:

- **Antikroppsbrister** - differentiering till minnes-B-celler och antikroppsproducerande plasmaceller är en komplicerad process med flera celltyper inblandade (bristande funktion någonstans i processen kan leda till låga nivåer av antikroppar). Antikroppsbrist är den vanligaste PID (ca. 70%) och misstänks vid upprepade infektioner, främst luftvägsinfektioner, samt uttalad trötthet.
 - X-kromosombunden agammaglobulinemi (XLA, Brutons sjukdom) - drabbar endast pojkar och resulterar i en avsaknad av B-celler → avsaknad/mycket låga nivåer av IgG, IgA och IgM. Ger inte häpnadsväckande återkommande infektioner och ökad risk för sepsis. Kräver livslång behandling med immunglobuliner.
 - Vanlig variabel immunbrist (CVID) - debuterar vanligast i 20-30 års ålder och baseras på nedanstående kriterier (alla fem behöver uppfyllas):
 - Minst 1 av följande kliniska tecken: infektioner, autoimmunitet eller lymfoproliferation
 - IgG under laboratoriets nedre referensvärde vid upprepade tillfällen
 - IgA eller IgM under laboratoriets nedre referensvärde
 - Nedsatt antikroppssvar efter vaccinationer
 - Andra orsaker till antikroppsbristen är exkluderade
 - IgA-brist
 - IgG-subklassbrist
- **Kombinerade immundefekter** - SCID står för "svår kombinerad immunbrist" och innebär en avsaknad/dysfunktion av både B- och T-celler. Ibland även avsaknad av defekt NK-cellsfunktion. Debuterar tidigt och visar sig som:
 - Hudutslag
 - Diarré
 - Bristande vikt- och längdutveckling
 - Kronisk hosta
 - Recidiverande candidainfektion i mun och blöjregion
 - Många infektioner samtidigt

Sedan 2019 screenas SCID i PKU-provet. Dessa individer är i behov av transplantation/genterapi.

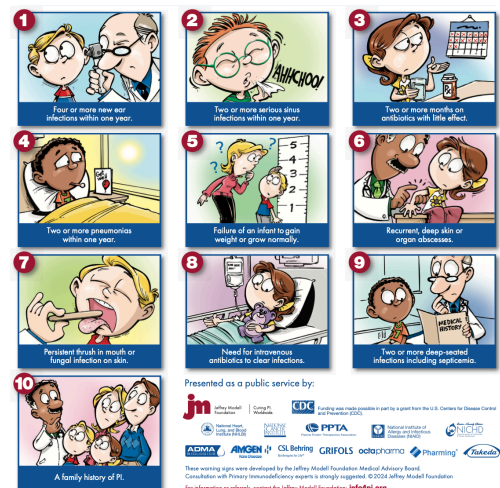
- **Fagocytdysfunktion**

- Kronisk granulomatös sjukdom (CGD) - defekt i NADPH-oxidaset → utebliven/nedsatt produktion av syreradikaler i aktiverade neutrofiler. Medför upprepade bakteriella och svamprelaterade infektioner. Behandlas med antibiotika- och svampprofylax. Benmargstransplantation övervägs.
- Svår medfödd neutropeni (SCN) - detta är en kvantitativ neutrofildefekt → saknas eller är få till antalet. Neutrofiler är våra viktigaste effektorceller i försvaret mot bakterier och svampar → vanligt med återkommande bakteriella infektioner och smärtsamma icke-herpetiska aftae i munhålan. Behandlas med **G-CSF** (tillväxtfaktor) och antibiotikaprofylax
- **Komplementdefekter**
 - C2-brist - infektionskänslighet, särskilt pneumokocker
 - C3-brist - infektionskänslighet
 - C5-C9-brister - känslighet för invasiva infektioner med meningokocker

VARNINGSSIGNALER FÖR PID

Hos barn:

1. Upprepade antibiotikakrävande otiter ($\geq 4/\text{år}$), sinuiter ($\geq 2/\text{år}$) eller pneumonier ($\geq 2/\text{år}$)
2. Infektioner som inte läker på förväntat sätt med adekvat antibiotikabehandling
3. Återkommande hud- och mjukdelsinfektioner, organabscesser eller icke-infektiösa granulom
4. Infektioner med ovanlig lokalisation eller orsakade av ovanliga agens
5. ≥ 1 invasiv infektion såsom osteomyelit, meningit eller sepsis
6. Uttalad kronisk oral eller kutan candidos
7. Multipla autoimmuna sjukdomar eller mycket tidig debut av autoimmun sjukdom (≤ 3 år)
8. Omfattande hudförändringar, erythrodermi eller eksem som inte svarar på behandling
9. Spädbarn som inte växer som förväntat
10. Känd primär immunbristsjukdom i familjen



Hos vuxna:

1. ≥ 4 antibiotikakrävande helst odlingsverifierade luftvägsinfektioner per år under 2 år, exempelvis otitis media, sinuit, bronkit eller pneumoni. **OBS!** Inte alltid feber och CRP-stegring men ofta uttalad generell orkeslöshet
2. Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika och/eller snabba recidiv
3. ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
4. ≥ 2 röntgenverifierade sinuiter och/eller pneumonier under en period av 2 år liksom utveckling av bronkiektasier
5. Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens
6. Förekomst av autoimmunitet kombinerat med infektionsproblematik
7. Känd primär immunbristsjukdom i familjen

OBS! Dessa har kommit på **tentor**.

SEKUNDÄRA IMMUNBRISTSJUKDOMAR

Innan du påbörjar en utredning av primära immunbrister är det viktigt att utesluta sekundära. Kan exempelvis infektionskänsligheten bero på:

- KLL/ lymfom
- Myelom
- Vissa infektioner - ex. HIV
- Läkemedelsbehandling - ex. kortison eller rituximab
- Bortopererad mjälte

UTREDNING VID MISSTÄNKT PID

Det finns en korrelation mellan var en patient har brist och vilken typ av infektion de får. Viktiga frågor att ställa oss själva vid utredning är således *vilken typ av infektioner patienten haft samt vilken del av immunsystemet som mest troligt är dysreglerad?*

INITIAL UTREDNING

- **Blodstatus + diff** - bedöma ev. -penier. Kan uppkomma vid förekomst av bakteriell/viral infektion samt vid immunbrister
- **CRP/SR** - bedöma ev. aktuella symtom på infektion/inflammation
- **Dokumentation av infektionsmönster** - t.ex. via infektionsdagbok
- **Mikrobiologisk diagnostik av pågående infektion** - från fokus

Baserat på vår primära misstanke, baserat på anamnesen, riktar vi vår provtagning mot olika typer av PID:

- **Immunglobuliner** - IgG, IgA, IgM + subklasser (IgG1-4) → utreda antikroppsbrist. Förekomst av hypogammaglobulinemi/IgG-subklassbrist och infektionskänslighet?
- **Lymfocytprofil** - T-, B-, NK-celler via flödescytometri → utreda SCID och vidareutredning vid antikroppsbrist (**tenta**)
- **Komplementfunktion** - både klassisk + alternativ väg → utreda komplementdefekter

VID KONSTATERAD PID (SÄRSKILT CVID)

- **DT thorax/övre buk** - patologiska förändringar i tymus Igll, lever eller mjälte?
- **HRCT lungor + lungfunktion** - lungskada?
- **Benmärgsundersökning** - utesluta malignitet
- **Specifika vaccinationssvar** - screening för antikroppsbrist mot typiska vaccinationer, ex. pneumokocker

BEHANDLING

Generellt för samtliga PID är antibiotikaprofylax, baserat på infektionsbild. Annars gäller:

- **Antikroppsbrist** - immunglobulinsubstitution
- **SCID** - stamcellstransplantation (HSCT) och genterapi
- **CGF** - svampprofylax och ev. HSCT
- **SCN** - G-CSF

OBS! Immunbrist utgör en kontraindikation mot vaccination med levande vaccin (MRP), från **tenta**.

FRÅN TENTOR

FALL 1

På avdelningen har SSK noterat att flickan vid 2 tillfällen legat lågt i sina neutrofiler och undrar nu vad som är orsaken till hennes neutropeni och vad som ska göras.

Svar: Neutrofiler bör kontrolleras om i lugnt skede efter 4-6v, de borde då vara normaliserade (efter utläkning av virosen). Detta kan ske genom remiss till allmänpediatrisk mottagning på sjukhuset eller i öppenvården. Vid fortsatt neutropeni efter 4-6v bör flickan utredas vidare → utesluta autoimmun neutropeni med autoimmuna ak, B12-brist, fosfatbrist samt svår kongenital neutropeni (SCN). Utredning sker på barnmott.

FALL 2

Patienten står sedan innan på Rituximab! Du väljer att remittera Ulrika till akut lungröntgen och DT-bihålor. Hon ifrågasätter detta, eftersom hon inte tidigare behövt genomgå röntgenundersökning, och symtomen är ju detsamma som alltid vid pneumoni. Dessutom har du redan ordinerat antibiotika.

Motivera för Ulrika varför du bedömer att röntgenundersökningarna i hennes fall är viktiga.

Svar: Viktigt att ställa rätt infektionsdiagnos om infektionskänslighet föreligger, eftersom frekventa, röntgenverifierande luftvägsinfektioner är ett varningstecken för immunbrist och kan medföra kroniska skador och nedsatt funktion och bör således förebyggas.

Lungröntgen påvisar mycket riktigt ett infiltrat basalt i höger lunga och DT visar slemhinnesvullnad i luftade maxillarsinus bilateralt, inga vätskenivåer. En del av provsvaren: LPK 9.5 (3.5–8.8), neutrofiler 7.5 (1.7–7.5), lymfocyter 1.5 (1.1–4.8), CRP 85 (<10), kreatinin 68 (45–90), , IgG 4.5 (ref 6.7–15), IgM 0.35 (0.27–2.1), IgA 1.0 (0.88–4.5), IgG1 3.3 (4.2–13), IgG2 0.2 (1.2–7.4), IgG3 0.5 (0.4–1.3).

Vilken slutsats drar du av provresultaten och vilka fortsatta medicinska åtgärder informerar du Ulrika om?

Svar: Blodproverna (LPK, CRP, neutrofiler) överensstämmer med bakteriell luftvägsinfektion → ska fortsätta med antibiotika. Även hypogammaglobulinemi med IgG1- och IgG2 subklassbrist föreligger. Du informerar Ulrika om att hon sannolikt har en sekundär immunbrist till följd av rituximab behandling, varför remiss till Infektionskliniken utfärdas för fortsatt utredning.

Ulrika har således nedsatt humoral immunitet pga. sänkta immunglobulinnivåer. Vilken metod och analys ger fördjupad information om den cellulära immuniteten? Redogör för de ingående parametrarna i analysen.

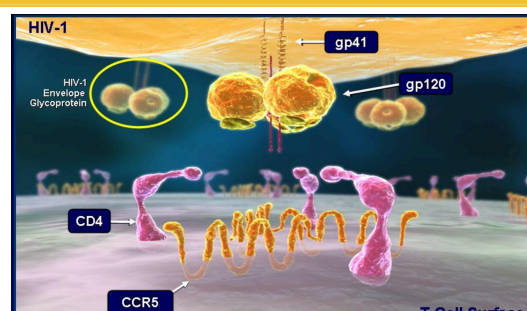
Svar: Cellulär immunitet kan bedömas med hjälp av flödescytometri och s.k. lymfocytpofil/lymfocytanalys, i vilken antal och andel av T- och B-lymfocyter samt NK-celler (alla ska nämnas) utsvaras.

Vilken substitutionsbehandling kan ges vid hypogammaglobulinemi? Nämn två administrationssätt på vilket behandlingen kan ges samt vilket blodprov som används för monitorering av behandlingen?

Svar: Humant normalt gammaglobulin (immunglobulinsubstitution), som kan ges intravenöst eller subkutant. Dosering av behandling styrs (utöver infektionsfrekvens) av plasma IgG.

HIV

HIV är ett retrovirus med enkelsträngat RNA, som omvandlar virus-RNA till DNA via enzymet omvänt transkriptas → kan



inkorporeras i det humana genomet. Det infekterar främst T-celler genom att binda in till CD4-receptorer → fusion, som sedan resulterar i att CD4⁺-T-celler förbrukas vid aktiv HIV-infektion → immunbrist. Virusnivån bestämmer takten i förbrukningen av hjälparceller och därmed även risken för sjukdomsprogress och AIDS-utveckling. Globalt finns det två huvudtyper:

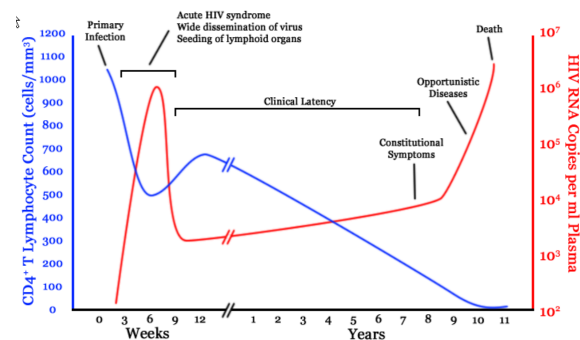
- **HIV-1** - globalt vanligast
- **HIV-2** - främst i Västafrika, har ett långsammare förlopp

SMITTVÄGAR OCH SMITTSAMHET

De vanligaste smittvägarna för HIV är sexuellt, via blod, mor-barn samt vid organ/spermadonation. Den dominerande smittvägen är sexuellt, där 50% är heterosexuellt smittade och 30% smittade via män som har sex med män (MSM). Smittsamheten är som högst vid primärinfektion och vid sena stadier (se röd graf i bilden till höger). Den blå grafen i bilden till höger visar istället hur de CD4⁺-T-cellerna successivt minskar om ingen behandling sätts in. Bilden som sådan visar naturalförloppet vid HIV-infektion.

Risken för smitta vid obehandlad HIV varierar beroende på smittväg. Exempelvis är risken vid oskyddat vaginalt/analt samlag med obehandlad är omkring 0,1–1 % per tillfälle, medan den via blodtransfusion är 100%. För fler exempel, se bild till höger.

OBS! HIV är inte smittsamt via social kontakt, kyssar, myggbett eller delad mat.



Grupp	Transmissionsväg	Risk/enskilt tillfälle
Vaginala samlag	mottagande	0.1 - 0.5 %
	penetrerande	0.03 - 0.09 %
Anala samlag	mottagande	0.3 - 3 %
	penetrerande	0.06 %
Sjukvårdsarbetare	nålstick	0.3 %
	mukokutan expo.	0.03 %
Injicerande missbr.	kontaminerad spruta	0.7 %
Vertikal transmission	barn fött av HIV-infekterad mamma (ingen profylax)	15-25 %
Blod transfusion	mottagare av smittat blod	90-100 %

PRIMÄR HIV-INFEKTION

Drygt 50% av patienterna utvecklar symtom vid HIV-infektion, vilka tenderar att debutera 1-4 veckor efter smittotillfället. Sjukdomsbilden brukar beskrivas som **mononukleosliknande** med feber, faryngit (ibland med sår i munhåla och svalg) och lymfkörtelförstoring. Majoriteten utvecklar även **hudutslag** (makulösa röda efflorescenser) på övre delen av thorax och rygg, samt ibland även i ansiktet, på armar och/eller lår. Vid provtagning brukar vi tendera att se leukopeni, anemi och lätt CRP-stegring



Tänkbara diffdiagnoser blir således:

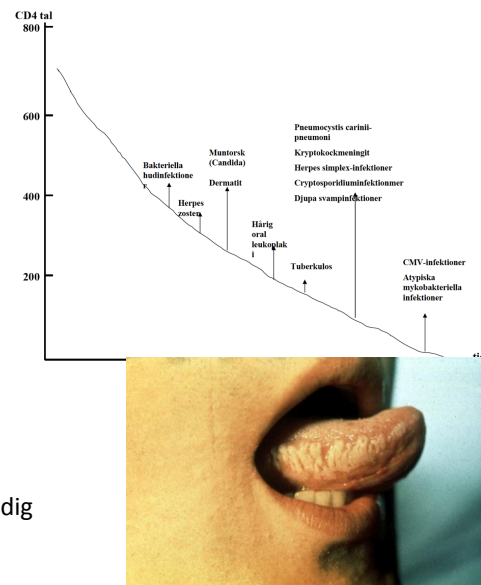
- Mononukleos (EBV)
- CMV
- Annan virusinfektion - ex. virus i Herpesfamiljen
- Annan hudåkomma

KRONISK HIV-INFEKTION

Efter att de mer "akuta" symtomen gått över tenderar de flesta att vara asymtomatiska fram till att de CD4⁺-T-cellerna underskrider 200-300/uL. Tiden tills detta sker har visat sig kunna variera mellan 1-10 år, där korrelationen är "ju högre virustal från början, desto snabbare minskning av CD4 och utveckling av AIDS".

För de kroniska symtomen ses en översiktsbild till höger, i vilken generell ordning olika tillstånd tenderar att uppkomma. Vid "tidiga" symtom är det vanligt med:

- **Bakteriella hudinfektioner**
- **Reaktivering av herpes Zoster**
- **Oral candidos**
- **Dermatiter** - ex. seborroiskt eksem
- **Hårig oral leukoplaki på tungan (EBV)** - blir som en vitrandig förändring som inte går att skrapa bort (se bild)
- **Mollusker**



Vid "senare" symtom är det vanligt med:

- **Trötthet**
- **Feber och nattliga svettningar**
- **Återkommande pneumonier**
- **Kronisk diarré**
- **Annan AIDS definierande diagnos - mer nedan**
- **AIDS-syndrom** - ett samlingsnamn för opportunistiska infektioner, maligniteter och allmänsymtom hos hiv-pat med låga CD4-celler

AIDS-DEFINIERANDE DIAGNOSER

Först och främst är AIDS en dödlig sjukdom som kännetecknas av svåra skador på CD4+ lymfocyterna i immunförsvaret, vilket medför att den drabbade blir extremt känslig för infektioner. AIDS orsakas av HIV-virus och utgör slutstadiet av en hivinfektion. När CD4-cellerna sjunker till tillräckligt låga nivåer uppträder infektioner, så kallade opportunistiska infektioner, och maligniteter relaterade till svår immunbrist. När detta sker definieras sjukdomen som AIDS. Exempel på AIDS-definierade diagnoser är:

- **Wasting syndrom** - "slim disease" definieras som viktminskning med över 10% och samtidig diarré, svaghet och feber (se bild)
- **Tuberkulos** - vanligaste AIDS-definierade diagnosen i låginkomstländer → ta HIV-test på alla nya TBC-fall och utför lungröntgen på alla nya HIV-fall
- **Kaposi sarkom** - endotelcellstumör → tillväxande kapillärer på både hud, slemhinna och inre organ (se bilder från hud och tandkött). Orsakas av herpesvirus 8. Behandlas via HIV-behandling
- **Pneumocystis jiroveci pneumoni (PCP)** - drabbar 85% av alla patienter med AIDS → 20% mortalitet. Ger ofta en smygande debut med feber, dyspné och improduktiv hosta. Diagnos ställs via lungröntgen med bilaterala diffusa infiltrat tillsammans med påvisade antigen i sputum eller BAL. Behandlas med Bactrim och kortison.



- **Kryptokockmeningit** - infektion av en jästsvamp som orsakar huvudvärk och kräkningar.
- **Cerebral toxoplasmos** - CNS-infektion som ger hjärntumör-liknande symtom → DT/MR + PCR på likvor
- **Lymfom** - ofta med ovanlig lokalisation
- Med flera → skitmånga diagnoser!

DIAGNOSTIK

Problemet vid HIV är att det oftast inte upptäcks i tid (doctors delay), på grund av att HIV-prover inte beställts trots att patienten sökt för HIV-associerade symtom. I bilden till höger ses även så kallade **indikatorsjukdomar**, vilket är lägen där vi BÖR provta även för HIV.

- STI: syfilis, gonorré, genitalt sår, klamydia inkl LGV (=Lymfogranuloma venerum)
- Tuberkulos
- Lymfom
- Cervix- och analcancer/dysplasi
- Herpes zoster < 65 år
- Hepatit B, C
- Mononukleosliknande symptom/ oklar lymfadenopati
- Anemi, trombocytopeni, leukopeni i > 4 v
- Seborroisk dermatit/ oral candida

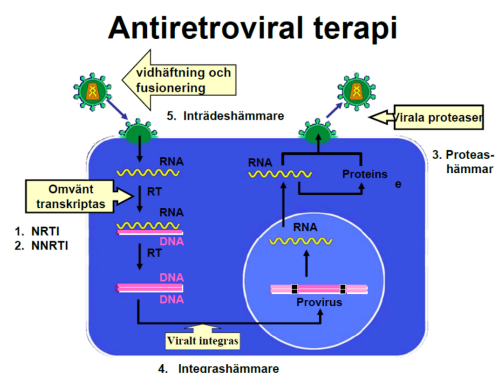
Screening för HIV utgörs av kombotestet HIV ak + HIV ag → alltid gratis att ta för befolkningen! Enda risken som finns med detta test är att det kan vara falskt negativt om prov tagits < 2 veckor från smittotillfälle → upprepa provtagning efter 6 veckor.

BEHANDLING

Behandlingen vid HIV kallas för **ART (antiretroviral behandling)**, där tidig behandling medför bättre prognos och i takt med att smittsamheten avtar kommer färre att smittas. Principen vid ART är **alltid kombinationen av minst 3 läkemedel** → viktigt att angripa virusets olika replikationssteg och dess olika enzymer eftersom HIV-1 är välkänt för sin höga mutationsbenägenhet. Är avgörande för att ge CD4 möjlighet att återhämta sig = effektiv framgångsrik långvarig terapi.

Läkemedelsklasser:

1. **NRTI (nukleosidanaloger)** - hämmar HIV-enzymet omvänt transkriptas att omvandla HIV-RNA till DNA. Vanligen utgörs behandlingen av minst 2 NRTI
2. **NNRTI** - fungerar på samma sätt, men är "non-nucleoside..."
3. **Proteashämmare** - hämmar HIV-proteas
4. **Integrashämmare** - hämmar HIV-integras
5. **Inträdeshämmare**



OBS 1! Smittorisken elimineras vid välbehandlad HIV.

OBS 2! Patienten behöver vara välinformerad om sjukdomen, motiverad till behandling, informerad om dess effekter och eventuella biverkningar. Hen behöver även förstå vikten av god följsamhet för att inte utveckla resistens.

PREVENTION

- **PEP (Postexpositionsprofylax)** - kan tas inom 36 h efter misstänkt exponering (t.ex. kondomhaveri, stickskada) → 4 veckors behandling.
- **PrEP (Preexpositionsprofylax)** - ges till hög-riskpersoner, ex. MSM med många partners.

UPPFÖLJNING

- Regelbundna kontroller av CD4 och HIV-RNA.
- Vid välfungerande behandling är smittsamheten obefintlig – även vid sex, graviditet eller stickskada.
- Patienten kan bli befriad från informationsplikt.