

KOMPENDIE – CREN DEL 2 K6

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna det som du tycker att detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K6 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K6or. Preklin är över, men ännu hänger vi i med kompendier. Mycket är copy-paste från K3 med lite omskrivningar och tillägg kring behandling och diagnostik. Som alltid kan vi inte garantera att det är heltäckande eller korrekt, men för oss har det räckt.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T6 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Cirkulation-Respiration-Erytron-Njurar del

2

VENÖS TROMBOS	9
TROMBOFLEBIT	9
DJUP VENTROMBOS (DVT)	9
RISKFAKTORER	9
SYM TOM	9
TECKEN/UNDERSÖKNING	10
KONSEKVENSER AV DVT	10
DIAGNOSTIK	10
KOAGULATIONSUTREDNING VID DVT	11
TROMBOS PÅ OVANLIGA STÄLLEN	11
BEHANDLING	11
ANTITROMBOTISK BEHANDLING	11
BEHANDLING - ÖKAD TROMBOSRISK	11
TROMBOCYTHÄMMARE - PRIMÄR HEMOSTAS	11
ANTI KOAGULANTIA - SEKUNDÄR HEMOSTAS	12
HEPARIN	12
LÅGMOLEKYLÄRT HEPARIN	12
WARFARIN	13
NOAK/DOAK	14
STIMULERANDE EFFEKT PÅ FIBRINOLYS - SEKUNDÄR HEMOSTAS	14
ALTEPLAS	14
BENIGN HEMATOLOGI - DIAGNOSTIK	14
BLÖDNING OCH BLÖDNINGSSJUKDOMAR	15
BLÖDNINGSENTREDNING	15
BLÖDNINGSSANAMNES	15
LABORATORIEPROVER	15
PRIMÄRT	15
SEKUNDÄRT	16
PRIMÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR	16
TROMBOCYTOPENI	16
von WILLEBRANDS SJUKDOM	16
TROMBOCYTDEFEKTER	17
BERNARD-SOULIERS SYNDROM	17
GLANZMANN'S TROMBASTENI	17
SEKUNDÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR	17
HEMOFILI A	17
HEMOFILI B	17
K-VITAMINBRIST	17
APC-RESISTENS	17

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM (APS)	18
BEHANDLING - ÖKAD BLÖDNINGSBENÄGENHET	18
von WILLEBRANDS SJUKDOM - PRIMÄR HEMOSTAS	18
VITAMIN K-BRIST - SEKUNDÄR HEMOSTAS	18
HEMOFILI - SEKUNDÄR HEMOSTAS	18
ANEMI	19
TRE HUVUDORSAKER BAKOM ANEMI	19
UTREDNING	19
ANAMNES - FÖREKOMMER OFTA PÅ TENTA	19
KLINISKA FYND VID ANEMI	20
LABORATORIEDIAGNOSTIK	20
B-RETIKULOCYTER	21
RETIKULOCYT-HEMOGLOBIN-EKVIVALENT	21
ERYTROCYTMORFOLOGI	21
RDW	22
ERYTROCYTINDICES	22
FENOTYP ANEMI	22
NORMOCYTÄR ANEMI	23
MIKROCYTÄR ANEMI	23
JÄRNBRIST	23
HEPCIDIN	24
FERRITIN	24
TRANSFERRINRECEPTOR	24
PRIMÄR JÄRNBRISTANEMI	24
SEKUNDÄR ANEMI	25
DIFFA MELLAN PRIMÄR OCH SEKUNDÄR	25
THALASSEMI	25
NORMALT HEMOGLOBIN	25
ALLMÄNT OM HEMOGLOBINPATI	26
UTREDNING VID HEMOGLOBINOPATI	26
ALFA-THALASSEMI - HbH	26
BETA-THALASSEMI - HbF	26
HbE	27
BEHANDLING	27
MAKROCYTÄR ANEMI	27
MEGALOBlastanemi	27
B12/FOLAT-BRIST	27
SCHEMA ÖVER FOLAT OCH METYLGRUPPOMSÄTTNINGEN	29
ICKE-MEGALOBlastanemi	29
HEMOLYTISK ANEMI	29
ORSAKER	29
HEMOLYSMARKÖRER	30
SICKLE CELL ANEMI - HbS	30
PATOFYSIOLOGI	31
DIAGNOSTIK OCH SYMTOM	31

SICKLINGKRIS	31
BEHANDLING	31
LÄKEMEDELSORSAKAD ANEMI	32
TIPS	32
UTREDNING LUNGFUNKTION	32
SPIROMETRI	32
DYNAMISK SPIROMETRI	33
OBSTRUKTIVITET	33
RESTRIKTIVITET	34
STATISK SPIROMETRI	34
OBSTRUKTIVITET	34
RESTRIKTIVITET	35
DIFFUSIONSKAPACITET	35
DIFFUSIONSKAPACITET FÖR KOLMONOXID (DLCO)	35
ALVEOLÄR VOLYM	36
RESTRIKTIV LUNGSJUKDOM	36
INTERSTITIELLA LUNGSJUKDOMAR (ILD)	36
KLASSIFIKATION	36
EN SJUKDOMSÖVERSIKT	37
SARKOIDOS	37
IDIOPATISK LUNGFIBROS (IPF)	37
PNEUMOKONIOSER	38
HYPERSENSITIVITETSPNEUMONIT	38
KRYPTOGEN ORGANISERAD PNEUMONI (COP)	38
UTREDNING	38
STATUS	38
UNDERSÖKNINGAR	38
RADIOLOGISKA DIAGNOSER OCH MÖNSTER	39
BRONKOSKOPI	39
ÅTGÄRDER	39
OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM	39
ASTMA	40
PATOFSYIOLOGI	40
ALLERGISK (ATOPISK)	40
ICKE-ALLERGISK	41
UTREDNING	41
ANAMNES	41
KLINISKA FYND	41
DIFFDIAGNOSER	42
FÖRSTA LINJENS UTREDNING	42
BEHANDLINGSMÅL	42
BEHANDLING AV AKUT ASTMA	42
UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASTMA	43
RINIT VID ASTMA	44
GRAVIDA	44

VERKNINGSMEKANISM AV OLIKA LÄKEMEDEL	44
SELEKTIVA ADRENERGA β 2-AGONISTER	44
LEUKOTRIENANTAGONIST	45
ANTIKOLINERGIKA (LAMA)	45
BIOLOGISKA LÄKEMEDEL	45
INHALATION	46
MONITORERING AV ASTMA	46
KRONISKT OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM (KOL)	46
LUNGPÅVERKAN	46
HYPERINFLATION	47
PATOFSYIOLOGI	47
EMFYSEM	47
LUFTVÄGSINFEKTIONER OCH AKUT EXACERBATION AV KOL (PRIMÄRVÅRD)	47
PNEUMONI PÅ VÅRDCENTRALEN	48
ANAMNES OCH STATUS	48
DIFFDIAGNOSER	48
ÖVRIG DIFFERENTIALDIAGNOSTIK	48
PROVTAGNING	49
CRP	49
BEHANDLING	49
HOSTMEDICIN	49
UPPFÖLJNING	49
LITE KORT OM PNEUMONI	49
KOL-EXACERBATION PÅ VÅRDCENTRALEN	50
STATUS OCH PROVER	50
UTREDNING	50
SYM TOMSKATTNING	50
BEHANDLING	51
EXACERBATION (AKUT)	51
MER LÅNGSIKTIGT	51
KOLEXACERBATION OCH AKUT ANDNINGSSVIKT PÅ SJUKHUS	51
PÅ VÅRDCENTRALEN	51
ANAMNES OCH STATUS	51
ANDRA KÄNNETECKEN ATT LETA EFTER I STATUS	52
NÄR SKA EN PATIENT REMITTERAS TILL AKUTEN VID KOL-EXACERBATION?	52
PÅ AKUTEN	52
KOL-EXACERBATION	52
MEDICINSK BEHANDLING	53
GUNNAR PÅ AKUTEN	53
RESPIRATORISK INSUFFICIENS	54
OLIKA TYPER AV ANDNINGSSVIKT	54
MISMATCH VENTILATION/PERFUSION	54
MEKANISK VENTILATION	54
BLODGAS	55
OLIKA VÄRDEN	55

NÅGRA MINNESREGLER	55
UTREDNING DYSPNÉ	56
LUNCANCER	56
BAKGRUND	56
UTREDNING	56
SYMPTOM	57
UNDERSÖKNINGAR	57
INDELNING	57
TNM	57
HISTOPATOLOGISK	57
MOLEKYLÄRPATOLOGI	58
BEHANDLING	58
KURATIV BEHANDLINGSINTENTION	58
PALLIATIV BEHANDLING	59
PALLIATIVT PERSPEKTIV	59
STRÅLBEHANDLING VID LUNCANCER	61
FRAKTIONERING	61
BIVERKNINGAR	61
PRAKTISK STRÅLBEHANDLING	61
DIVERSE APPARATER	62
STEREOTAKTISK BEHANDLING	62
TNM STADIUM GRUND FÖR BEHANDLING	62
BEHANDLING AV ICKE SMÅCELLIG CANCER	62
PALLIATIV STRÅLBEHANDLING	63
HJÄRNMETASTASER	63
OPERATION AV LUNCANCER	63
TYPEN AV RESEKTIONER	63
KOMPLIKATIONER	64
PREOPERATIV BEDÖMNING	64
NJUREN	64
DIAGNOSTIK OCH UNDERSÖKNINGSMETODER AV NJURFUNKTION	64
NÄR MÄTS GFR?	65
HUR SKATTAS GFR?	65
IOHEXOL-CLEARANCE	65
KREATININ	65
CYSTATIN C	65
SAMMANFATTANDE BILD	66
PROTEINURI	66
TUBULÄR PROTEINURI	66
AKUT NJURSVIKT (AKI)	67
PRERENAL NJURSVIKT	67
CASE	67
VAD HAR TROLIGEN HÄNT?	68
DIAGNOSTIK	68
BEHANDLING	69

RENAL NJURSVIKT	69
TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT (TIN)	70
AKUT TUBULÄR NEKROS	70
ATN: TRE FASER	71
SKILLNAD MELLAN "VANLIG" PRERENAL NJURSVIKT OCH ATN	71
VAD ORSAKAR GFR-MINSKNING VID RENAL ORSAK	71
DIAGNOSTIK	72
URINANALYSER	72
KLINISK KEMI	72
KLINISK IMMUNOLOGI	72
INVASIVT	72
POSTRENAL NJURSVIKT	73
VAD HÄNDER?	73
UTREDNING	73
BEHANDLING	73
RUBBNINGAR I HOMEOSTAS	73
HYPERKALEMI	73
METABOL ACIDOS	74
HYPOALBUMINEMI	74
UPPFÖLJNING	74
LÄKEMEDELSGENOMGÅNG	74
ÅTERBESÖK	74
PROGNOS	74
LATHUND HANDLÄGGNING AKUT NJURSVIKT - AKA BIBELN	74
DIALYS	75
GLOMERULONEFRITER	75
HEMATURI	75
NEFROTISKA SYNDROMET - EPITELIALA	75
NEFRITISKA SYNDROMET - ENDOTELIALA	76
UTREDNING AV MISSTÄNKT GLOMERULONEFRIT	77
NJURBIOPSI	77
KRONISK GLOMERULONEFRIT	77
NEFRITER	78
IGA-NEFRIT	78
IgA-VASKULIT	79
PROGNOS	79
BEHANDLING	79
MINIMAL CHANGE NEFROPATI	79
FOKAL SEGMENTELL GLOMERULOSKLEROS	80
MEMBRANÖS NEFROPATI	80
SNABBT PROGREDIERANDE GLOMERULONEFRITER (RPGN)	80
VASKULITER	81
ANCA-ASSOCIERAD VASKULIT - AAV	81
ANTI-GBM/GOODPASTURE)	82
ANDRA ORSAKER TILL GLOMERULONEFRITER	83

AKUT GLOMERULONEFRIT (POST-STREPTOKOCKNEFRIT)	83
SAMMANFATTNING	83
NJURBIOPSI	83
TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT	84
KRONISK NJURSVIKT (CKD)	84
PREVALENS	85
ORSAKER	85
RISKFAKTORER FÖR PROGRESS	85
SYM TOM	85
UREMI	86
PROVSVAR VID NJURSVIKT	86
DIAGNOS	86
PROGNOS	87
KOMPLIKATIONER	87
KARDIOVASKULÄR SJUKDOM	87
BEHANDLING	88
ÅTGÄRDER FÖR ATT FÖRHINDRA PROGRESS	88
HYPERTONI	88
PROTEINURI	88
LIPIDSÄNKNING	88
FOSFAT-SÄNKNING	88
ACIDOSKORREKTION	89
ACEI/ARB	89
INSÄTTNING	89
SGLT2 HÄMMARE	89
NÄR GÖR MAN VAD?	90
VAD SKA MAN TÄNKA PÅ NÄR NJURSVIKTEN PROGREDIERAR	90
DIABETESNEFROPATI	91
KRONISK TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT	91
SORKFEBER	92
POLYCYSTISK NJURSJUKDOM	92
NJURSKÄRLSSJUKDOM	93
DONATION AV NJURE	93
VEM ÄR AKTUELL FÖR TRANSPLANTATION?	93
LEVANDE DONATOR	93
LÄKEMEDEL	93
DIALYS	94
OLIKA TYPER	95
HEMODIALYS	95
HEMODIALYS ACCESS	95
MEKANISMERNA BAKOM DIFFUSION OCH FILTRATION	96
PERITONEALDIALYS (PD)	96
PD-PERITONIT	97
KONTRAINDIKATIONER	97
SLAGGPRODUKTER	97

NÄR BÖR MAN ÖVERVÄGA AKTIV UREMIVÅRD	97
ANDRA VIKTIGA STÄLLNINGSTAGANDEN KRING VILKEN TYP AV BEHANDLING	97
TRESIFFRIG SÄNKA	97

VENÖS TROMBOS

I vener är det lägre tryck och lägre flöde, vilket gör att tromboserna ser annorlunda ut från arteriella. När en patient utvecklar en venös trombos hittas 85 % av dessa i nedre extremitetens vener. Dessa sitter i vägen för blodets flöde som går i riktning mot hjärtat, vilket förhindrar blodet från att komma bort från vävnaden.

TROMBOFLEBIT

Tromber i det ytliga vensystemet, som uppkommer till följd av en inflammation i kärlet och därav namnet flebit (venös inflammation). Tromboflebiter är vanligast i de nedre extremiteterna, i underbenets saphenasystemet och hos patienter med åderbråck. Dessa emboliserar sällan, men kan ofta orsaka smärta, lokal förstoppning och ödem till följd av försämrade venöst avflöde. Symtom och kliniska fynd som kan upptäckas är (misstänkt primärt en DVT):

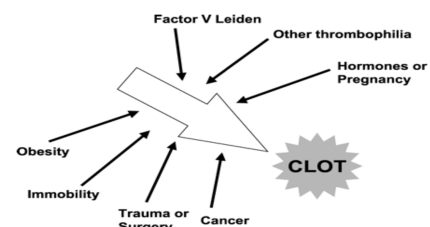
- Palpabel resistens längs kärlet
- Rodnad
- Ömhet

DJUP VENTROMBOS (DVT)

Detta kallas trombos i det djupa vensystemet, där deras vanligaste lokalisering är i benen. De kan uppstå var som helst i cirkulationen, men allt annat än benen är ovanligt. Dessa tromboser bildas vanligen i större vener, ofta i anslutning till en klaff där det bildas en venficka. Vissa menar att DVT och lungemboli är "samma sjukdom" (kallat venös tromboembolism), då 90% av alla lungembolierna urspringer från en DVT i de nedre extremiteterna. Risken att råka ut för en venös tromboembolism ökar med åldern. Vid misstänkt DVT tar man även APTT och PK-INR för att få en överblick över koagulationsfaktorerna och hur levern mår.

RISKFAKTORER

- **Tidigare VTE**
- **Hereditet för VTE**
- **Ålder**
- **Cancer** - viktig och vanlig orsak bakom venös trombos. Oftast är cancersjukdomen känd sedan tidigare, men i vissa fall kan venös trombos vara det första symptomet. Ta därför en noggrann anamnes kring nattliga besvär, viktnedgång och feberepisoder.
- **Trauma/kirurgi** - i dagsläget ges profylaktisk behandling inför operation
- **Immobilisering/långa resor** - ofrivilligt sängliggande under flera dagar, reducerar flödet i kroppen och ökar då risken
- **Ömhet**
- **Koagulationsrubbningar** - APC-resistens (FV-Leiden) är den vanligaste
- **Graviditet** - kroppen förbereder sig på att inte förblöda - 100 x högre risk hos kvinnor som tidigare haft trombos och blir gravid.



- **P-piller**

SYMPTOM

- Smärta
- Svullnad, ensidig
- Rodnad
- Konsistensökning
- Ev. samtidiga symtom på LE
 - Dyspné
 - Andningskorr. bröstsmärta
 - Takypné (hög AF)

TECKEN/UNDERSÖKNING

- Pittingödem
- Ytliga kollateraler
- Palpationsöm över själva kärlet
- Rodnad/värmeökning
- Ökat omfång/konsistens



KONSEKVENSER AV DVT

- **Lungemboli** - nämnt i flera andra kontexter, men vanliga symtom är dyspné och bröstsmärta (ev. andningskorrelerad). I status ses förändrad andningsfrekvens och saturation, vilken blir mer uttalad vid ansträngning. På EKG samt ekokardiografi kan en högerkammerbelastning noteras. Lungemboli bekräftas dock med en DT-LA.
- **Posttrombotiskt syndrom** - på benet uppkommer varicer (åderbräck), till följd av skadade klaffar i venerna. Huden kan även få en mer brunaktig färg (hyperpigmentering), vilket beror på den hemosiderininlagring som uppstår vid försämrad mikrocirkulation. Venösa bensår tillhör också detta syndrom, och uppkommer vanligast vid den mediala malleolen (ses på bilden till höger). Dessa tenderar att vara svårläkta, men leder INTE till ischemi eller amputation.



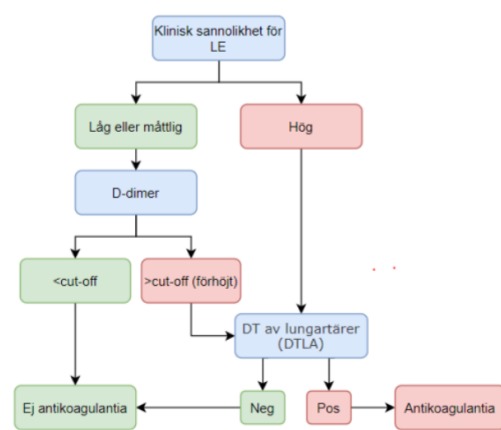
DIAGNOSTIK

Vid misstanke om DVT ska alltid ett **Wells score** göras, vilket är en diagnosalgorithm som används för att bedöma om det är hög eller låg risk att patienten har djup ventrombos/lungemboli genom att man undersöker vilka tecken eller symtom som finns hos patienten. Skulle risken vara...

- **Låg (< 2p)** - D-dimer undersöks. Om detta värde i sin tur också är lågt rör det sig inte om en DVT, men skulle D-dimer istället vara högt fortsätter undersökningen med ultraljud och doppler (venduplex).
- **Hög (≥ 2p)** - Ultraljud och doppler görs direkt.

D-dimer är en nedbrytningsprodukt av fibrin, vilken mäts vid misstanke om en DVT (vilket i sin tur kan leda till en VTE). D-dimer kan användas för att **utesluta**, men aldrig fastställa diagnos.

Kriterium	Poäng
Cancer behandlad senaste halvåret eller palliation	1
Benpares eller gips	1
Immobilisering ≥ 3 dygn eller kirurgi senaste 4 v som krävt narkos eller regionalanestesi	1
Ömhet över kärlsträngen	1
Ensidig helbenssvullnad	1
≥ 3 cm skillnad i vadmått	1
Pittingödem i det symptomatiska benet	1
Ytliga kollateralvenor (ej endast varicer)	1
Tidigare diagnosticerad DVT	1
Annan diagnos minst lika trolig	-2



- **DVT** - Undersöks vanligt med hjälp av ultraljud, vilket samtidigt är väldigt skonsamt.
- **Lungemboli** - Vanligast görs en datortomograf (DT-LA), till vilken kontrastmedel först behöver tillsättas (omöjlig undersökning för patienter med njursvikt).

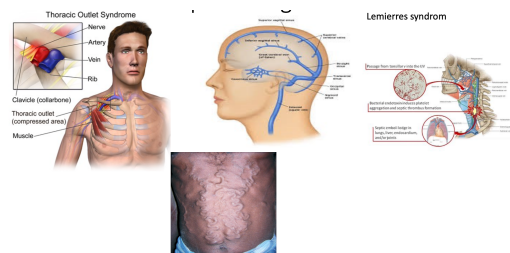
KOAGULATIONSUTREDNING VID DVT

Nedanstående tillstånd är de vanligaste, där 1-5 är ärftliga:

- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| 1. Antitrombinbrist | 4. APC-resistens (FV-Leiden) |
| 2. Brist på Protein C | 5. Genmutation av protrombin |
| 3. Brist på Protein S | 6. Antifosfolipidsyndrom |

TROMBOS PÅ OVANLIGA STÄLLEN

- **Armvenstrombos** - tenderar att drabba personer som jobbar mycket armarna, ex. snickare → ena armen svullnar akut upp.
- **Sinustrombos** - namnet talar för sig själv
- **Bukvenstrombos** - kan ge utseende av ytliga slingriga vener på buken
- **Lemierres syndrom** - trombos i v. jugularis interna. Ovanligt bland de ovanliga, men kan uppstå vid allvarliga halsinfektioner.



BEHANDLING

Starta behandling med antikoagulantia vid klinisk misstanke på trombos!

De två mest använda preparaten, oberoende vid ventrombos eller lungemboli, är **apixaban** eller **rivaroxaban**. Behandlingstiden beror bland annat på eventuell förekomst av riskfaktorer och omfattning av trombos/lungemboli. Kan även ge lågmolekylärt heparin i ett initialt skede. Dock svårt att ge trombolyserande medel efteråt pga för hög blödningsrisk. Vid förstagsinsjuknande är behandlingen alltid mellan 3-6 månader, och vid eventuellt återinsjuknande i VTE är behandlingen minst 6 månader (men ofta livslångt).

OBS! För att förebygga uppkomsten av en venös tromboembolism rekommenderas stödstrumpor.

ANTITROMBOTISK BEHANDLING

BEHANDLING - ÖKAD TROMBOSRISK

Nedanstående läkemedel brukar med ett samlingsnamn benämnas som blodförtunnande läkemedel, vilka utövar sin effekt på någon av nedanstående punkter:

- Begränsa/hämma primär hemostas: trombocythämmande läkemedel
- Begränsa/hämma sekundär hemostas: antikoagulantia (warfarin, heparin & NOAK/DOAK)
- Stimulera fibrinolys: trombolys

TROMBOCYTHÄMMARE - PRIMÄR HEMOSTAS

Arteriella trombosor är trombocytrika och uppstår då turbulent flöde, vilket endotelskada kan orsaka, aktiverar trombocyterna → ger trombocythämmande lm för att angripa primär hemostas.

- **Acetylsalicylsyra (ASA)** - Det mest använda trombocythämmande läkemedlet! Effekten är COX-hämning, vilket förhindrar trombocyter till att producera tromboxan (TXA2) → minskad trombocyttaktivering.
- **Prasugrel** - Fungerar på exakt samma sätt som clopidogrel.
- **Ticagrelor** - Inhiberar reversibelt P2Y12-receptor, till vilken ADP binder in och aktiverar trombocyter. Att den är reversibel innebär att den har effekt under en längre tid, då den både kan binda in till redan befintliga trombocyter och hämma dem samtidigt som de kan släppa från dess inbindning och binda in till nya trombocyter.
- **Clopidogrel** - Inhiberar irreversibelt P2Y12-receptor, till vilken ADP binder in och aktiverar trombocyter. Att den är irreversibel innebär att den på kort sikt har mycket effekt (redan befintliga trombocyter inhiberas), medan den på lång sikt har desto mindre effekt (nybildade trombocyter påverkas inte alls). Detta beror på att clopidogrel binder in just irreversibelt → släpper aldrig. Både Prasugrel och ticagrelor föredras clopidogrel då clopidogrel har stor individuell variation.
- **Abciximab** - En fibrinogenantikropp som blockerar GPIIb/IIIa → trombocyter kan inte aggregera med varandra.
- **Tirofiban** - Blockerar GPIIb/IIIa

ANTIKOAGULANTIA - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Venösa trombosor bildas till följd av stas eller sänkt flöde, och behandlas primärt med antikoagulantia som hämmar sekundär hemostas. Även förmaksflimmer ska ALLTID behandlas med antikoagulantia, för att minimera risken för trombbildning i hjärtat → risk för embolisering till hjärnan.

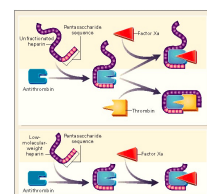
HEPARIN

Ökar aktiviteten av antitrombin (med en faktor 100), vilket i sin tur i huvudsak hämmar aktiviteten av trombin samt FXa → koagulationskaskaden kan inte själv förstärkas. Läkemedlet ges intravenöst och ger en snabb effekt, såvida patienten har antitrombin. Ett fåtal patienter har antitrombinbrist, vilket gör heparinets verkningsmekanism helt meningslös (vid uteblivet effekt, ta då prover på antitrombin). Värt att känna till är även att heparin har en viss antiinflammatorisk effekt.

Heparin ska ges till patienten vid **instabil trombotisk sjukdom**, såsom vid massiva lungembolier eller progredierande trombosor trots behandling - effekten sitter bara i 1-2h och ger därmed möjlighet att genomföra trombolys utan för stor blödningsrisk.

LÅGMOLEKYLÄRT HEPARIN

Ett heparin med lägre molekylvikt, vilket också aktiverar antitrombin → inaktivering av FXa. Dock sker inaktiveringen av trombin i betydligt lägre grad än med vanligt heparin. Kliniskt är det viktigt att veta att LMH ges subkutant och doseras efter vikt (175 E/kg). Två typer av lågmolekylärt heparin är:



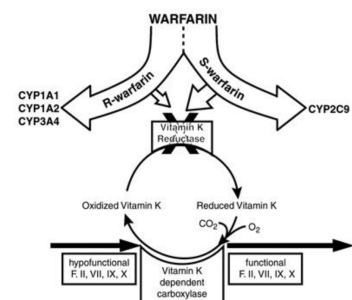
- **Innohep** - ges i Östergötland
- **Fragmin**

Graviditet med tromb är en indikation på behandling med LMH, då kroppen tidigt i förloppet förbereder sig på att inte förblöda. I dessa lägen är det viktigt att sätta in rätt sorts antikoagulantia, där Warfarin och NOAK visat sig skada fostret. Att LMH även har en antiinflammatorisk effekt gör läkemedlet till ett bra alternativ vid **cancer**, samt att det ges i sprutform är fördelaktigt till de patienter som **inte kan äta/svälja** (ex. strokepatienter som är immobiliserade).

OBS! Detta läkemedel kan även kallas för ofraktionerat heparin.

WARFARIN

En vitamin K-antagonist (**tas oralt**) som verkar genom att hämma enzymet vitamin K-reduktas, vilket är det enzymet som återbildar oxiderat vitamin K tillbaka till reducerad form. Regenereringen av vitamin K till reducerad form krävs för nödvändig gamma-karboxylering av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och hämmare (Carl Silvia 1972), vilket gör vitamin K till en kofaktor. Mängden vitamin K en patient har i blodet kommer vara avgörande för doseringen av warfarin, där en patient med mycket vitamin K kommer kräva högre doser för att få effekt till skillnad från en patient med lite vitamin K (stor individuell variation). En patients diet spelar således stor roll vid monitorering av warfarin.

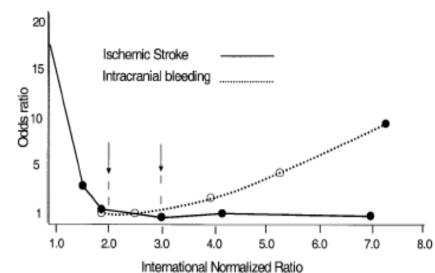


INSÄTTNING

Vid nyinsättning av warfarin så inleds alltid behandlingen tillsammans med lågmolekylärt heparin de första dagarna. Detta beror på (1) att warfarin har **lång anslagstid** (tar lång tid innan det faktiskt börjar verka), vilket bland annat beror på att 98% är bundet i blodet. Det beror även på (2) att de K-vitaminberoende faktorerna har väldigt olika halveringstid. De två faktorerna med antikoagulant effekt, protein C och S, har kortast halveringstid (6h), medan exempelvis protrombin (FII) har en halveringstid på 60h. Detta innebär att **den initiala effekten som warfarin i sig utövar leder till ett prokoagulant tillstånd**, eftersom protein C- & S-minskningen kommer börja märkas redan efter sex timmar samtidigt som vi fortfarande kommer ha våra övriga pro-koagulantia K-vitaminberoende faktorer kvar i omlopp ytterligare två dygn innan de har clearats. Om protein C och S försvinner bort, så minskar de bromsande effekterna på koagulationen. Därför har warfarin en helt motsatt effekt precis i början av administreringen än vad det är tänkt att ha slutligen. **Av denna anledning används överlappande behandling!**

MONITORERING

Warfarin har ett väldigt smalt terapeutiskt fönster, vilket bilden till höger visar, och kräver därför regelbunden PK-INR-monitorering. Detta beror just på, likt ovan nämnt, att warfarin tenderar att balansera mellan både ökad blödningsrisk och trombosrisk. För friska obehandlade ska PK-INR ligga omkring 1, medan det terapeutiska fönstret sträcker sig mellan 2-3. Bilden visar även kopplingen mellan warfarinbehandlingsintensitet och den relativa risken att få en ischemisk stroke eller intrakraniell blödning. Risken för ischemisk stroke ökar mycket kraft om man kommer under 2 INR och risken för intrakraniell blödning ökar i motsats ganska brant om man får INR över 3.



Viktigt att ha i åtanke är att ett PK-INR "idag", visar effekten av warfarindosen för 2-5 dygn sedan. Detta eftersom warfarin inte verkar antikoagulant förrän efter 2-3 dygn. Det är därför vid upp- och nedtitrering av warfarin viktigt att kolla tillbaka i tiden, och jämföra dosen för några dagar sedan med dagens PK-INR.

INDIKATION

Warfarin används för att behandla patienter med **(1) förmaksflimmer**, då det är en viktig riskfaktor till arteriella trombosor som senare kan embolisera. Läkemedlet används även vid **(2) venös tromboembolism** samt **(3) mekanisk hjärtklaff**.

REVERSERING

En patient kan behöva reversera warfarineffekten eller dämpa dess verkan något om de drabbas av blödningar, får alldeles för högt PK-INR-värde eller om patienten ska genomgå ett operativt ingrepp. Minskning av warfarineffekten gör i huvudsak genom **Vitamin K-tillskott**.

NOAK/DOAK

De har en **direkt hämmande** effekt på trombin eller FXa, och har således liknande effekter som heparin → kräver dock inte antitrombin, men har heller inte någon antiinflammatorisk effekt. Likt warfarin tas dessa läkemedel oralt och är förstahandsval vid förmaksflimmer och stabil trombosjukdom. Inte för att de har bättre effekt än andra preparat, utan på grund av lägre risk för hjärnblödningar.

Det finns flera fördelar/nackdelar med dessa läkemedel kontra warfarin, där tre fördelar är (1) direkt effekt, (2) enklare dosering samt (3) färre interaktioner med andra LM eller föda. Det finns två olika varianter (alla som hämmar FXa har "X" i namnet):

- Oral trombinhämmare - **Dabigatran (Pradaxa)**
- Oral FXa-hämmare - **Rivaroxaban (Xarelto)**, **apixaban (Eliquis)** & **edoxaban (Lixiana)**

WARFARIN	NOAK/DOAK
Fördelar + Reversibelt – Administrera: * Vitamin K (Konakion®) * Koagulationsfaktorer * Protrombinkomplex + Billigt + Lång klinisk erfarenhet. Alla interaktioner är kända. Sverige bra på monitorering.	Fördelar + Mindre risk för hjärnblödning jmf med Warfarin + Direkt effekt + Enklare dosering + Kräver ej monitorering + Färre interaktioner med LM/Föda
Nackdelar - Smalt terapeutiskt fönster - Långsamt insättande effekt (måste kombinera med heparin initialt) - Kräver PK-monitorering - Många interaktioner med LM/föda - Stor individuell variation i farmakokinetik/dynamik	Nackdelar - Lite större risk för slemhinneblödning jmf med Warfarin - Lever/njurfunktionsberoende - Kan ej monitorera - Endast antidot mot Pradaxa®* - Ej lång klinisk erfarenhet, vet ej alla interaktioner. FASS varnar ej.

OBS! NOAK har en snabb effekt, men har en relativt kort halveringstid. Slutar patienten ta medicinen finns det snabbt inget skydd kvar.

STIMULERANDE EFFEKT PÅ FIBRINOLYS - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Dessa läkemedel riktar in sig på att stimulera trombolys/fibrinolys, vilket innebär upplösandet av blodpropp/koagel.

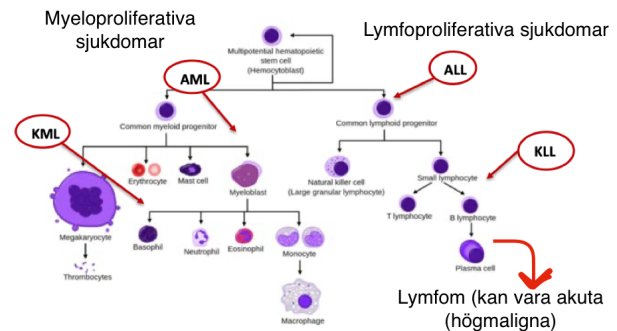
ALTEPLAS

tPA-aktivator, vilket innebär att tissue plasminogen aktivator aktiveras → plasminogen aktiveras till plasmin → fibrinolys. **OBS!** Ska endast användas när det inte finns något bättre alternativ, vilket beror på att patienten utsätts för en hög blödningsrisk. Indikationerna för när det används är:

- Massiv lungembolism
- Hjärtinfarkt (Om PCI ej är möjligt inom 2h)
- Ischemisk stroke

BENIGN HEMATOLOGI - DIAGNOSTIK

Till att börja med måste vi differentiera mellan benign och malign hematologi när det kommer till diagnostik av blodsjukdomar. Malign hematologi innebär sjukdomar som utgår från det hematopoetiska eller immunologiska systemet. De hematologiska maligniteterna utgörs av akuta och kroniska leukemier, olika former av lymfom, myelom, myeloproliferativa neoplasier och myelodysplastiskt syndrom etcetc.



Fokus denna terminen är **benign hematologi**, dvs sjukdomar som urspringer ur:

1. Erythrocyter
 - **Anemi**
 - **Hemoglobinopati**
 - Erythrocytos
 - Hemokromatos
2. Icke-maligna leukocytsjukdomar
 - Granulocytopeni
 - Lymfopeni
3. Trombocytsjukdomar
 - **Trombocytopeni**
 - **Trombocytdysfunktioner**
 - **von Willebrands**

BLÖDNING OCH BLÖDNINGSSJUKDOMAR

BLÖDNINGSGRANSUTREDNING

BLÖDNINGSGRANSANAMNES

Ger många svar!

- **När började du vara lättblödd?**
 - Tidigt i livet → tänk ärftlighet
 - Senare → lindrigare hereditär eller förvärvad
- **Provocerat eller spontant?**
 - Spontan är allvarigare
- **Tidssamband?**
 - Omedelbart - störd primär hemostas
 - Efter timmar - störd sekundär hemostas
- **Hur blöder det?**
 - Slemhinnor eller petechier → tänk rubbad primär hemostas
 - Blåmärke både primär och sekundär
 - Muskel eller led → tänk sekundär hemostas
- **Hereditet?**

- **Aktuella sjukdomar?**
 - Njursvikt eller leversvikt → mer lättblödande, till följd av stigande mängd toxiska ämnen i blodet

LABORATORIEPROVER

PRIMÄRT

- **Blodstatus** inkl **trombocyter** (Hb, EVF, EPK, MCV, MCH, MCHC, LPK + TPK)
- **PK (INR)** - mäter aktiviteten av den extrinsiska vägen av blodkoagulationen, där mer specifikt de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X studeras. **OBS!** Inte faktor IX som många tror.
 - **Förlängd (över 1,2)** kan bero på:
 - Hereditär faktorbrist II, VII, X (patienter med hemofili B har normalt PK-INR)
 - Waranbehandling
 - Fastar eller genomgår antibiotikabehandling, vilket slår ut tarmfloran och försämrar K-vitaminupptaget → K-vitaminbrist
 - Nedsatt leverfunktion, vilket medför låg produktion av faktor II, VII och X.
 - **Förkortad (under 0,8)** kan bero på:
 - Graviditet
 - Östrogenbehandling
- **APTT** - mäter tiden det tar för blodet att koagulera, vilket således inkluderar intrinsic och common pathway i koagulationskaskaden. Provet studerar alla faktorer, med undantag för faktor VII och XIII.
 - Förlängd (över 32 sek)
 - Faktorbrist, t.ex. Hemofili A och B
 - Hämning av koagulation genom läkemedel, såsom Heparin eller Warfarin
 - Sjukdomar som leversvikt eller APS → ökad trombosrisk. **OBS!** Trots förlängd APTT, leder lupus antikoagulans främst till ökad trombosrisk.
 - Förkortad (under 24 sek)
 - Graviditet (försvar mot blödningsrisken i samband med förlossning)
 - Inflammation/infektion → ökad mängd fibrinogen
 - Ökad mängd fibrinogen och/eller faktor VIII
- **Fibrinogen**
- **Kreatinin (utreda ev. njursvikt)**

SEKUNDÄRT

Vid fortsatta frågetecken efter den primära utredningen, kompletteras provsvaren med följande:

- vWF
- FVIII (hemofili A)
- Trombocytfunktionstest (flödescytometri)

PRIMÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR

Klassiska symtom på en primär hemostassjukdom är blödningar i mucosa och hud, vilka kan variera i storlek → petekier, purpura eller ekkymos.

TROMBOCYTOPENI

Defineras som ett trombocytantal under $150 \times 10^9/L$, men där spontana blödningar oftast uppträder först vid $TPK < 20-30 \times 10^9/L$. För att finna den bakomliggande orsaken till detta, tänk benmärgspåverkan!

- MDS/myelom/lymfom/leukemi
- Alkohol
- Cytostatika/strålning
- Folat/B12-brist

von WILLEBRANDS SJUKDOM

Sjukdomen är genetisk och innebär en brist på vWF, som antingen kan vara kvalitativ eller kvantitativ. Den tenderar att nedärvas autosomalt dominant och leder till att trombocyterna inte kan fästa ordentligt i den primära hemostasen, samt att vWF inte kan stabilisera faktor VIII → sekundärt KAN låga nivåer av faktor VIII förekomma. Sjukdomen finns i tre olika typer, där typ 3 är den svåraste formen. En lätt sänkning av vWF ger en **ökad blödningsrisk**.

- Typ 1 - kvantitativ defekt, där en tydlig familjeanamnes är vanlig
- Typ 2 - kvantitativ OCH kvalitativ defekt
- Typ 3 - i princip avsaknad av vWF.

OBS! vWF (samt FVIII) stiger normalt vid inflammation, stress, graviditet och fysisk ansträngning.

TROMBOCYTDEFEKTER

Det finns flera olika trombocytdysfunktioner, där allvarlighetsgraden kan variera. Nedanstående två är mycket ovanliga, och kräver flödescytometri för att utredas.

BERNARD-SOULIERS SYNDROM

En autosomalt recessiv sjukdom som ger defekt i GPIb-receptorn, vilket förhindrar inbindning av von Willebrandsfaktor. Sjukdomen leder till trombocytopeni, stora trombocyter samt en **förlängd blödningstid**.

GLANZMANNS TROMBASTENI

En autosomal recessiv sjukdom som ger defekt i GPIIb/IIIa, vilket gör att fibrinogen inte kan aggregera trombocyterna till varandra. Trombocyterna är dock morfologiskt normala, samt i normal nivå i blodet. Däremot leder sjukdomen till **förlängd blödningstid**.

SEKUNDÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR

Beror oftast på fel/normala koagulationsfaktorer, och de klassiska symtomen är blödningar i **muskler** och/eller **leder**. I bilden till höger ses en uppdriven ledhinna, till följd av en akut ledblödning.



HEMOFILI A

En könsbunden recessiv sjukdom som leder till brist på faktor VIII → faktor X kan inte aktiveras. Sjukdomen drabbar främst män och kan även uppstå spontant, utan familjehistorik. Finns tre olika graderingar:

- **Mild** - behöver inte ge några symtom
- **Medelsvår** - varierande mängd symtom
- **Svår** - symtom debuterar i regel tidigt i livet

HEMOFILI B

Hemofili B är ovanligare än A, men är även denna könsbunden och recessiv. Sjukdomen leder till en brist på faktor IX → faktor X kan inte aktiveras. **Både hemofili A och B ökar blödningsrisken**, och samma gradering gäller som vid hemofili A.

K-VITAMINBRIST

Påverkar faktor 2, 7, 9, 10 samt protein C och S. Bristen kan uppstå flera olika anledningar:

- Långvarig antibiotikabehandling som slår ut tarmfloran
- Malabsorption i tarmen
- Leversvikt, då K-vitamin aktiveras i levern

APC-RESISTENS

Vid APC-resistens är faktor V muterad (kallat **FV Leiden**), vilket gör att APC inte kan binda in till faktor V i lika stor utsträckning → faktor V bryts inte ned i lika hög grad, vilket i sin tur leder till ökad trombosbenägenhet.

OBS! PK-INR och APTT är inte påverkade, då detta syndrom inte påverkar koagulationens uppkomst utan snarare dess avslut. Ett till **OBS** är att denna sjukdom INTE resulterar i ökad blödningsbenägenhet, utan snarare ökad trombosbenägenhet.

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM (APS)

APS är en sjukdom som oftare drabbar kvinnor än män, och som orsakar ökad risk för blodproppar och/eller graviditetskomplikationer. APS-diagnosen baseras på förekomst av blodpropp eller graviditetskomplikation, tillsammans med upprepat positivt resultat i åtminstone ett av tre immunologiska tester:

- Antikroppar mot kardiolipin,
- Antikroppar mot $\beta 2\text{GPI}$
- Lupus antikoagulans

Vanliga manifestationer är djup ventrombos, lungemboli och graviditetskomplikationer. APS förekommer som primär sjukdom eller sekundärt hos patienter med reumatiska sjukdomar, särskilt systemisk lupus erythematosus (SLE), men det förekommer också isolerat och benämns då primär APS. För att skyddas mot blodproppar behöver de flesta patienter med APS få långvarig blodförtunnande behandling

APS ger ökad risk för såväl venös som arteriell trombos samt obstetriska komplikationer. Det som är lite knepigt är att man ser en ökad APTT tid hos APS patienter vilket får en att misstänka ökad blödningsrisk. Detta är dock ett in-vitro fenomen som beror på att fosfolipiderna i provröret konsumeras av antikropparna. I kroppen kommer inbindningen till fosfolipider istället ske på membran vilket då leder till bildandet av klumpar och proppar: blir mer prokoagulativ och trombos benägen.

BEHANDLING - ÖKAD BLÖDNINGSBENÄGENHET

Den absolut enklaste behandlingen, vid de allra flesta blödningsjukdomar, är tranexamsyra!

OBS! Tranexamsyra ska INTE ges vid makroskopisk hematuri, då det ökar risken för koagelbildning i urinvägarna. En bra fördel med läkemedel är det inte medför en ökad trombosrisk.

von WILLEBRANDS SJUKDOM - PRIMÄR HEMOSTAS

Vad händer: vWF saknas

Behandling: **Desmopressin** frisätter vWF från endotelet, vilket bland annat kan stabilisera faktor VIII, och **tranexamsyra** binder plasminogen → minskar fibrinolys

VITAMIN K-BRIST - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Vad händer: Vitamin K-beroende faktorer kommer inte fungera → ökad blödningsbenägenhet

Behandling: Ge **vitamin K1** (vilket även kan ges vid överdos av Warfarin). Vid problem med absorption → ges parenteralt.

HEMOFILI - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Vid A: Brist på faktor VIII, **faktorkoncentrat** av detta ges iv.

Vid B: Brist på faktor IX, **faktorkoncentrat** av detta ges iv.

ANEMI

Fokus termin 6 är diagnostik, utredning samt behandling.

Anemi är ett **symptom** och inte en diagnos, vilket innebär att det kliniskt är av betydelse att ta reda på den bakomliggande orsaken till anemin. Anemi definieras som "B-Hemoglobin signifikant lägre för en individ", vilket beror på att Hb-värdet varierar väldigt från person till person. HB varierar exempelvis av ålder, kön och etnicitet. Detta innebär således att en person har anemi om dess **Hb-värde sjunker över tid**. Referensvärdet är 120< för kvinnor och 130< för män.

I denna föreläsning fokuserade man på diagnostiken av:

1. Järnbristanemi
2. Sekundär anemi
3. Differentieringen mellan järnbristanemi och sekundär anemi
4. B12- och folatbristanemi
5. Hemolytisk anemi

TRE HUVUDORSAKER BAKOM ANEMI

Anemi kan i huvudsak bero på tre saker:

1. **Förlust av erythrocyter**
 - Blödning → Hb-värden sjunker efter 15-20 timmar
 - Hemolys, vilken i sin tur kan vara både immunmedierad eller mekanisk. Erythrocyterna går med andra ord på något vis sönder.
2. **Problem med erythrocytfunktionen/Destruktion** - Erythrocyterna fungerar inte som de ska, vilket gör att de inte överlever lika länge. Erythrocyterna har ofta problem att bibehålla rätt form.
 - Membrandefekter
 - Enzymdefekter
 - Hemoglobinopatier

3. Problem med erythrocytproduktionen

- Benmärgsdysfunktion
- Brist på komponenter för erytropoesen, vilket främst är EPO eller järn. Även folat och vitamin B₁₂ är vanliga brister, vilket försämrar produktionen då dessa två vitaminer är viktiga för DNA-syntes.

UTREDNING

ANAMNES - FÖREKOMMER OFTA PÅ TENTA

Anamnesen är, likt i alla fall, viktigast! Som läkare behöver du ta reda på om patienten:

- **Symtomduration?**
- Blöder?
- Har ändrade avföringsvanor?
- Buksmärtor?
- Har menstruationer?
- Tar några läkemedel, typ som NSAID?
- Kosthållning? Rör det sig om en vegetarian?
- Ärftlighet?

Under anamnesen är det viktigt att först ta reda på hur länge patienten haft symtom, för att snabbt kunna undersöka eller utesluta de värsta tänkbara scenarier. Vid en **kort sjukhistoria**, med snabbt uppkomna symtom är det viktigt att snabbt kunna utesluta nedanstående tre:

- **Akut blödning**
- **Akut hemolys** - Orsakat av läkemedel, blodsjukdom eller autoimmunitet
- **Akut blodsjukdom** - Akut leukemi

Vid en **längre sjukhistoria**, med symtom som pågått under en längre tid är det oftast mindre bråttom:

- **Järnbristanemi** - Mindre uttalade blodförluster under längre tid
- **B12- eller folatbrist**
- **Sekundär anemi**
- **Kronisk blodsjukdom** - Kronisk leukemi
- **Njursvikt** - EPO-brist

Även ålder kan ha viss betydelse, där det hos en ung patient med anemi ofta talar för en ärftlig orsak medan det hos en äldre patient oftare talar för en förvärvad orsak (ex. malignitet).

KLINISKA FYND VID ANEMI

- Blekhet - Mindre hemoglobin med röd färg
- Takykardi → kan uppstå fysiologiska blåsljud till följd av anemi
- Hjärtsviktstecken - Vid påtaglig anemi
- Hypotoni
- Ikterus (vid hemolys)
- Högre sänka → vid anemi fås en större relativ mängd protein per röd blodkropp, vilket leder till ökad myntrullebildning. Detta ger i sin tur ökad sänkingsreaktion (SR).

LABORATORIEDIAGNOSTIK

Laborativt kan proverna delas upp i kvantitativa och kvalitativa parametrar.

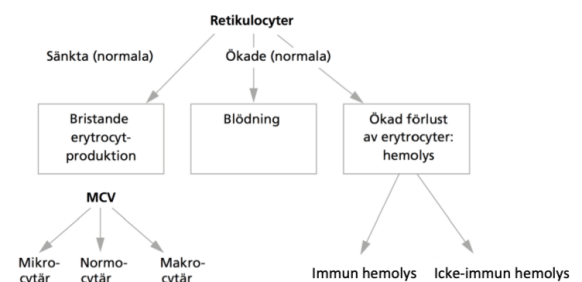
KVANTITATIVA	KVALITATIVA
ERYTHROCYT PARAMETRAR	
B-Hb B-Erythrocyter B-EVF B-MCV - medelcellvolym B-MCH - medelcellhemoglobinmängd B-MCHC - medelcellhemoglobinkoncentration Erc(B)-RDW-CV - red cell distribution width	Erythrocytmorfologi • Storleksatypier • Formvariationer • Innehållsavvikelser
RETIKULOCYTPARAMETRAR	
B-Retikulocyter Erc(B)-MCH - mått på Hb-innehåll i Ret	

B-RETIKULOCYTER

Retikulocyter kan ge en god vägledning om hur du som kliniker ska rikta din utredning.

En retikulocyt är en omogen erythrocyt, som har förlorat kärnan men har kvar kärnrester. Normalt utgör dessa 1-2% av cirkulerande erythrocyter och är något större än dem. Vid en ökad mängd retikulocyter, retikulocytos, indikerar det att man har en ökad erytropoes och en god benmärgsfunktion. I situationer som dessa bör tankarna gå mot hemolys eller blödning.

Ett sänkt eller normalt antal indikerar istället otillräcklig erytropoes och hämmad benmärgsfunktion. Ett lågt antal retikulocyter innebär istället ett **uteblivet benmärgssvar** → benmärgssjukdom, malignitet, vitaminbrist.



RETIKULOCYT-HEMOGLOBIN-EKVIVALENT

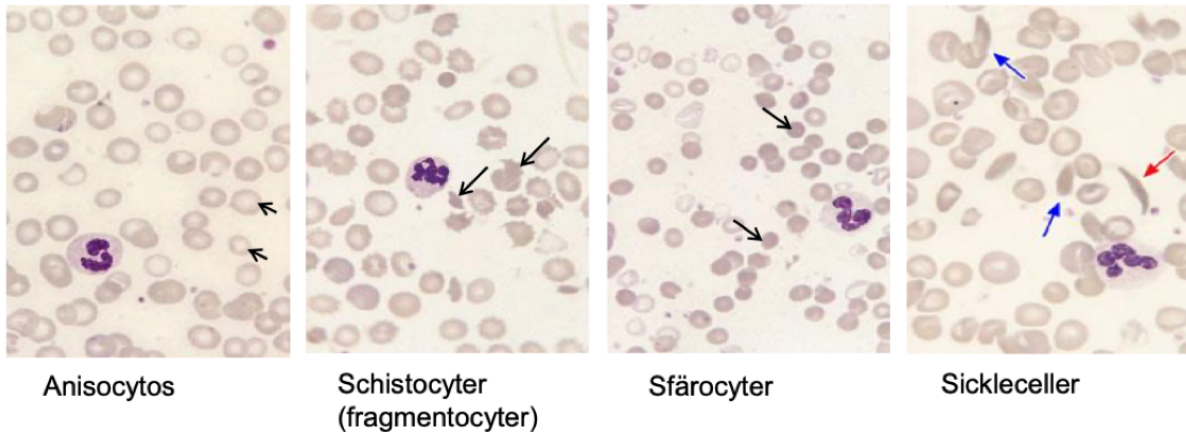
Erc(B)-MCH är en kvantitativ undersökning av erythrocyterna där man mäter hemoglobininnehållet i retikulocyterna. Det innebär att det är ett bra mått på **järntillgången de senaste dygnet**. Det beror på att retikulocyterna mognar på två dygn i blodbanan, och ger därför en bra avspeglning på järnnivåerna i närtid.

På detta sätt kan man använda måttet som diagnostisk markör för att detektera en absolut järnbrist i ett tidigt stadium, men även av funktionell järnbrist. Det kan även användas som uppföljningsmarkör för att utvärdera effekten av järnsubstitution redan efter några dagar.

ERYTHROCYTMORFOLOGI

Genom att titta på erythrocyternas kan det ge vägledning i vad är som står knasigt till med dem.

- **Anisocytos talar för:** Järnbrist, B12/folatbrist mm. Läs under RDW.
- **Schistocyter:** Mekaniska hjärta-kärlfel, Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)
- **Sfärocyter:** hereditär sfärocytos, immunhemolytisk anemi
- **Sickelceller:** sicklecellanemi



RDW

RDW (red cell distribution width) är ett mått på variation i erythrocyternas storlek, och mäts genom en standardavvikelse av **MCV divideras med MCV (1SD/MCV)**, Referens < 16%

- Homogen anemi → RDW normal
- Heterogen anemi → RDW ökad

ERYTHROCYTINDICES

Vi går vidare till hur man delar in anemier utifrån de kvantitativa proverna vi tittat på ovan; dvs **storlek och hemoglobinnehåll**. Detta kallas för **erythrocytindices** eller blodkroppskonstanter, och fås fram vid en **blodstatus** med hjälp av cellräknare och olika formler. De två nedan angivna proverna är väsentliga för att kunna beräkna erythroindices:

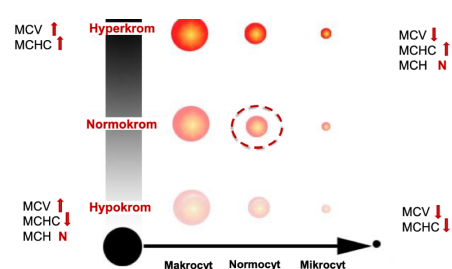
- **EPK** - Ett mått på mängden röda blodkroppar i blodet, och EPK står för erythrocyt-partikkelkoncentration.
- **EVF** - Ett mått på andelen röda blodkroppar i blodet (% av blodet som består av erythrocyter), och EVF står för erythrocyt-volymfraktion. Detta prov kan även kallas för hematokrit.

Nedan följer tre erythroindices:

- **MCV** - Medelcellvolymen på en erythrocyt, vilket med andra ord mäter dess storlek. MCV är en bra markör för att bestämma vad som orsakar anemin. Beräknas enligt EVF / EPK .
- **MCH** - Ett mått på den genomsnittliga hemoglobinmassan i erythrocyterna och används för att beräkna den genomsnittliga vikten av hemoglobin inuti erythrocyterna. Beräknas enligt Hb / EPK , dvs. massa/antal.
- **MCHC** - Ett mått på den genomsnittliga hemoglobinkoncentrationen i erythrocyterna. MCHC är en bra markör för att bestämma vad som orsakar anemin. Beräknas enligt Hb / EVF , dvs. massa/volym.

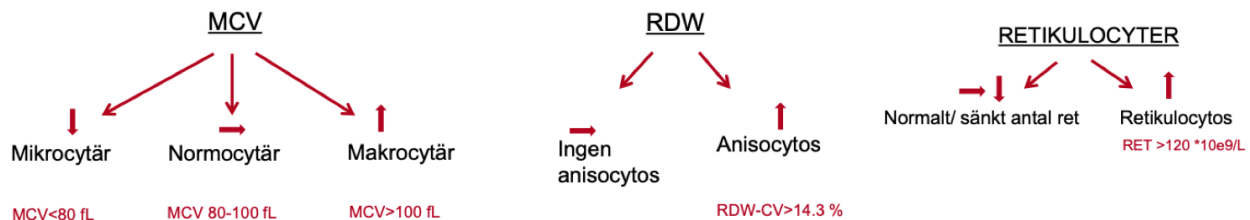
FENOTYP ANEMI

Erythrocyter delas in utifrån storlek utifrån MCV: Makro-, mikro och normocytär. De delas därefter in utifrån hemoglobinnehåll, utifrån MCHC; hyper-, hypo eller normokrom. Dessutom tittar man på RDW och bedömer morfologin, ser man anisocytos eller ej? Sist men inte minst tittar man kvantitativt på retikulocyter, finns en retikulocytos



eller ej? Utifrån dessa parametrar kan man sedan göra en lång benämning på vilken fenotyp anemin har.

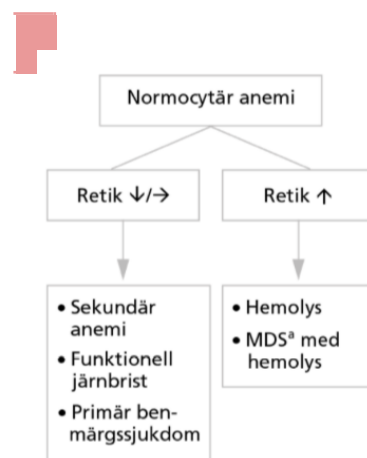
OBS! Vid en hypokrom makrocytär anemi och vid en hyperkrom mikrocytär anemi är MCH normalt. Detta beror på den totala mängden hemoglobin i erythrocyten är normal, men att koncentrationen i båda fall avviker från dess storlek.



NORMOCYTÄR ANEMI

Normocytär anemi definieras som ett MCV mellan 82 - 98 fL. Utifrån retikulocyter kan man få ytterligare hjälp i sin utredning:

- **Njursvikt** → sekundär anemi, till följd av minskad produktion av EPO samt ökad produktion av hepcidin (→ funktionell järnbrist)
- **Benmärgssjukdom** → minskad produktion av erythrocyter
- **Sekundär anemi** → inflammation, infektion, malignitet
 - Funktionell järnbristanemi är **en typ** av sekundär anemi som kan orsakas av inflammation genom utsöndring av hepcidin som hämmar transport av järnlagrena. Däremot kan inflammationen i sig också orsaka anemi (genom andra mekanismer jag inte orkar lära mig) utan att funktionell järnbrist föreligger.
- **NYTT: Hypothyreos** kan orsaka en sekundär anemi.
- **Akut blödning** → förlust av erythrocyter
- **Hemolys:** Hereditär sfärocytos, G6PD-brist, Immunhemolytisk anemi



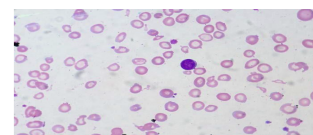
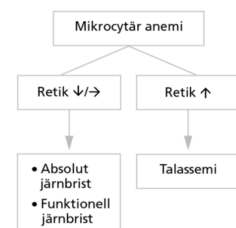
OBS! Det kan också röra sig om en kombinerad mikro- och makrocytär anemi.

MIKROCYTÄR ANEMI

Mikrocytär anemi beror antingen på **talassemi** (hemoglobinopati) eller på **järnbrist** och definieras som **MCV < 82 fL**. I bilden till höger syns en hypokrom mikrocytär anemi, vilket syns då erythrocyterna är små och ljusa i mitten (hypokroma).

En bra referens för att bestämma erythrocyternas storlek är att jämföra med lymfocyter, vilka i normalfallet är lika stora → syns i denna bild att erythrocyterna är mindre än normalt.

Man skall även titta på uppklaringszonen när man ska bedöma om en anemi är hyper eller hypokrom. Är uppklaringszonen väldigt stor + att de ser bleka ut bedömer man att erythrocyterna är hypokroma - titta på MCHC



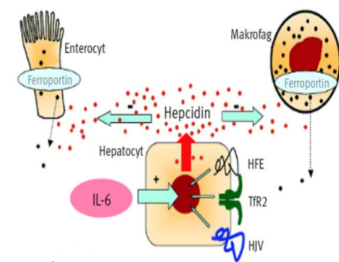
JÄRNBRIST

Globalt sett är järnbrist den vanligaste orsaken till anemi. Utvecklingen av järnbristanemi sker när intaget understiger behovet, vilket kan ske vid bland annat långvarig låggradig blödning, graviditet eller dålig kost. Det finns flera markörer för att få en bild av tillgången på järn i cirkulationen, hur fylld depån är och hur regleringen fungerar. Utvecklingen sker i tre steg;

- **Järndepåerna töms**
- **Erytropoesen blir "järnbristig"** → det saknas järn att transportera till målcellerna i benmärgen, vilket bekräftas med:
 - Transferrinmättnad
 - Löslig transferrinreceptor
 - S-FE
 - Ferritin
- **Mikrocytär anemi med lågt antal retikulocyter** → när järn saknas bildas mikrocyter.
 - MCV sjunker sakta → normala erythrocyter överlever 3 månader, så det tar minst två månader innan MCV sjunker signifikant

HEPCIDIN

Hepcidin reglerar järnomsättningen i och med att det har en viktig funktion vid regleringen av ferroportin. Både ferritin och hepcidin är akutfasproteiner som ökar vid **inflammation**, vilket hämmar frisättningen av järn från makrofager samt enterocyter. Dessutom kan IL-6 stimulera hepcidin. Detta sker genom att hepcidin binder till och degraderar ferroportin på det basolaterala membranet i enterocyter och makrofager, vilket leder till minskad järntransport.



Vid sämre tillgång på järn **hämmas hepcidin** så att ferroportin fortsätter att verka genom att öka transporten över det basolaterala membranet. Därigenom ökar kroppen mängden järn i cirkulationen.



FERRITIN

Speglar kroppens järndepåer. Om de är låga så innebär det att det föreligger en järnbrist. Normala ferritinvärden kan dock förekomma vid samtidig kronisk inflammation eller leverskada. Viktigt att ta ett CRP/Sänka för att utesluta samtidigt inflammation, då man inte direkt antar att det rör sig om en sekundär anemi. Förhöjda ferritinnivåer kan även ses vid inflammation, då det är ett akutfasprotein.

TRANSFERRINMÄTTNADSGRAD

Transferrinmättnadsgraden sjunker när erytropoesen blir järnbristig tillsammans med att transferrin stiger.

TRANSFERRINRECEPTOR

Transferrinreceptor, som är mottagaren av transferrin, är ett **kännetecken att skilja mellan absolut och funktionell järnbrist**, där nivån stiger vid absolut och förblir normala eller låga vid funktionell. Detta beror på att inflammatoriska cytokiner påverkar transferrinreceptorerna negativt. Detta kan förklaras med att kroppen

inte *letar* efter mer järn vid en funktionell brist. **DÅREMOT** finns det många felkällor när det kommer till transferrinreceptorn så detta är inte ett mått man lutar sig mot i kliniken.

Ibland står det *löslig transferrinreceptor* vilket är det man faktiskt kan mäta i blodet då transferrinreceptorerna annars sitter bundet på celler. Men dessa förhåller sig lika till varandra.

TRANSFERRIN

Transferrin är en proteinkomponent från levern som transporterar järn till kroppens vävnader, inklusive röda blodkroppar, för hemoglobinproduktion. Det reglerar järnnivåerna i kroppen och säkerställer tillräckligt järn för hemoglobinproduktion och syretransport i blodet. Transferrin **stiger** vid järnbristanemi då kroppen letar efter järn.

PRIMÄR JÄRNBRISTANEMI

Här tittar vi på en reell (absolut) järnbrist - dvs en obalans mellan tillförsel och förlust.

På provsvaren kan nedanstående ses:

- Hb ↓
- MCV ↓
- MCH ↓

Detta ger en mikrocytär hypokrom anemi.

- Retikulyter lågt/normalt
- RDW ↑
- Rtc(B)-MCH ↓
 - Om man skall utvärdera en substitutionsbehandling av järn är detta ett bra värde att titta på. I och med att det tar 3-4 månader för MCH att fullt avspeglar järntillgångarna är Rtc(B)-MCH ett bättre värde då det avspeglar järntillgången de senaste 1-2 dagarna.

I vilken ordning sker detta? Klassisk tentafråga

1. **Järndepåerna sjunker** - ferritin sjunker och transferrinreceptorerna stiger
2. **Erytropoesen blir järnbristig** - Fe sjunker, transferrin stiger och transferrinmättnaden sjunker
3. **Hb sjunker**
4. **MCV sjunker** - samt låga retikulyter

SEKUNDÄR ANEMI



Labbresultatet skiljer sig lite gentemot en okomplicerad järnbristanemi:

- S-ferritin högt → hög intracellulär lagring i våra celler av järn
- S-Hepcidin högt → akutfasprotein som stiger vid inflammation

- Benmärgsundersökning → för att verifiera tömda järndepåer. Gold standard. Används sällan pga invasivt ingrepp

I övrigt ser det ut som följande:

- Hb ↓
- MCV → ↓
- MCH → ↓

Ger en normocytär normokrom anemi, men vid mer uttalade former en mikrocytär hypokrom anemi.

DIFFA MELLAN PRIMÄR OCH SEKUNDÄR

	Järnbristanemi	Sekundär anemi	Kombinerad järnbrist*- och sekundär anemi
Ferritin	↓	↑	normal / ↑ Ökar vid sek.anemi, men ökningen blir inte så stor som förväntat vid samtidig järnbrist
Transferrin-receptor (TfR)	↑	normal/ ev låg	↑

VAD INGÅR I ETT JÄRNSTATUS?

Klassisk tentafråga!! Järn, transferrin och transferrinreceptor ingår i ett järnstatus. Detta innebär alltså att man måste lägga till ferritin!

THALASSEMI

Thalassemi kommer från grekiska "thalla" som betyder hav och "haima" som betyder blod, då thalassemierna förekommer framförallt kring medelhavet. Förekomst ses dock även kring Afrika, Mellanöstern, Indien och sydostasien. Talassemier innebär en för liten produktion av hemoglobinet alfa- eller beta-kedjor. Detta orsakar problem pga:

1. Brist på komplett Hb-molekyl
2. Överskott av den andra kedjan ger ineffektiv erytropoes + hemolys

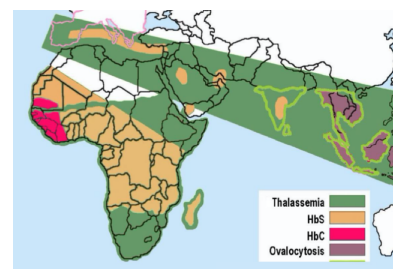
NORMALT HEMOGLOBIN

Syntesen av alfa- och beta-globin i funktionellt hemoglobin regleras av genkluster (sekvenser med flera kodande gener). Generna för alfa- och beta-globin finns på två olika kromosomer, och ärvs av båda föräldrarna.

ALLMÄNT OM HEMOGLOBINPATI

Hemoglobinpatierna är mer koncentrerade i vissa delar av världen då de ger en ökad överlevnad, då det till viss del visat sig skydda mot malaria. Detta beror på att parasiten kräver en erytrocyt med normal överlevnadstid och normal metabolism för att överleva, vilket erytrocyter med hemoglobinpati inte har.

Hemoglobinopatier är ett samlingsbegrepp för en nedärvd mutation i en gen för någon av globinkedjorna, som leder till en kvalitativt eller kvantitativt onormal globinsyntes.



- **Hemoglobinvarianter** → strukturell dysfunktion hos globinmolekylen pga punktmutation eller fusion mellan gener → **kvalitativ** förändring
- **Thalassemier** → underproduktion av normalt globin pga mutation i regulatorisk gen → **kvantitativ** förändring.

UTREDNING VID HEMOGLOBINOPATI

Första steget vid handläggning är hemoglobinfraktionering som görs genom **elektrofores** för att upptäcka förändrade andelar av de olika hemoglobinen. Mutationen måste sedan verifieras med molekyldiagnostik. Det finns blandvarianter, där både beta och alfa kedjan är påverkade → risk för kliniskt allvarligare tillstånd.

Hb-typ	Globin-sammansättning	Andel av totalt Hb
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2-5%

Generellt ser man (kan variera kraftigt):

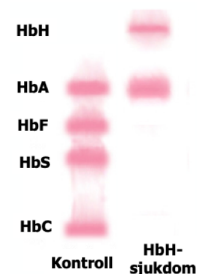
- Mikrocytär röd blodbild, med Hb inom normalområdet (behöver dock inte alltid föreligga anemi)
- Lätt till svår anemi

ALFA-THALASSEMI - HbH

Alfa-thalassemi är en autosomt recessiv genetisk mutation som orsakar en minskad produktion av hemoglobinet alfa-kedja. Graden av anemi beror på hur många gener som drabbats.

FYND

- Mikrocytär anemi
- Hb-elfores → diagnos kan ställas. Se bild.
- Verifieras med molekyllärbilogisk diagnostik



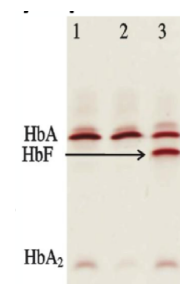
BETA-THALASSEMI - HbF

Beta-thalassemi är också en autosomt recessiv sjukdom som orsakar minskad produktion av hemoglobinet beta-kedja. Graden av anemi kan variera.

SYMPTOM/KLINISKA FYND

Symtombilden är väldigt lik alfa-thalassemi och kräver därmed vidare utredning.

- Mikrocytär anemi
- Erytrocytmorfologi med anisocytos (olika storlekar på erythrocyter) och formförändringar
- Tillväxthämning
- Bendefomiteter i ansiktet → beror på extramedullär erytropoes
- Andfåddhet → sämre syrebärande förmåga
- **Diagnostiseras med Hb-elfores** → hittar Hb-F och Hb-A2 (kompensatorisk ökning av alfa hemoglobin)
- Verifieras med molekyllärbilogisk diagnostik.



OBS! Vid förekomst av någon av de två thalassemierna kan kroppen svara med en kompensationsproduktion av den icke-muterade hemoglobinkedjan → överskott. Det kan då bildas aggregat av överskottet, vilket kan orsaka cellmembranskada som i sin tur kan orsaka hemolys. Dessutom viktigt att inte behandla med järn, då det också riskerar att patienten lagrar överdriven mängd järn.

HbE

Punktmutation i genen för betakedjan, vilket resulterar i en minskad produktion av beta-kedjan. Detta är en förhållandevis normal rubbning, men som kan ge en ökad risk för mer allvarlig sjukdom om kombinerat med annan hemoglobinopati.

BEHANDLING

Lindriga former behöver inte betraktas som sjukdom, varpå det räcker med information om sitt tillstånd till patienten (gäller alla), och vid behov genetisk rådgivning. Vid hemolys kan dock folsyratillskott eller erythrocyttransfusion övervägas.

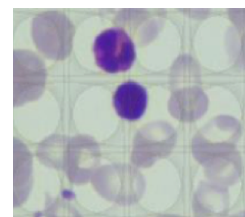
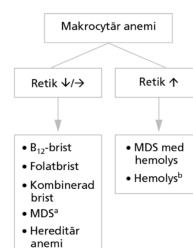
Precis som vid sickle cell anemi kan hydroxyurea ges, vilket ökar HbF. Detta fungerar på beta, men inte alfa-talassemier till följd av att en alfa-kedja ingår i fetalt hemoglobin → ineffektivt. Även allogent stamcellstransplantation kan övervägas.

OBS! Vid misstanke om talassemi kan man utesluta/påvisa samt behandla järnbrist FÖRE specifik provtagning, då HbA2 nivå kan vara lågt vid järnbrist. HbA2 kan dessutom vara högt vid beta-talassemi.

MAKROCYTÄR ANEMI

Makrocytär anemi definieras som MCV > 98 fL. Utifrån retikulocyter kan man få lite vägledning igen, observera bilden. Makrocytär anemi kan därefter delas upp i två grupper:

- **Megaloblastanemi** - Påverkad DNA-syntes i benmärgen. Typiskt med hypersegmenterad neutrofil granulocyt. Uppklarningen liten.
- **Icke-megaloblastanemi** - Opåverkad DNA-syntes i benmärgen



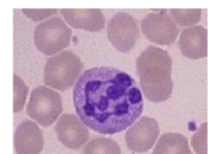
Makrocyter

OBS! Vid makrocytär anemi tenderar erythrocyterna att vara större än lymfocyter.

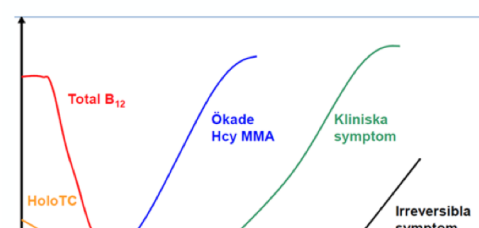
MEGALOBLASTANEMI**B12/FOLAT-BRIST**

Brist på B12 och/eller folat leder till anemi, då båda är nödvändiga för bildningen av tymidintrifosfat som behövs vid DNA-syntes.

Vid brist på B12 ses inte bara en makrocytär anemi, utan även en hypersegmentering av neutrofila granulocyter som normalt har 2-5 segment av sin kärna. Vid makrocytär anemi ser man att dessa har mer än fem segment, vilket beror på att celledelningen är störd så att det saknas material för en normal DNA syntes.



Detta drabbar framförallt den myeloida celllinjen där S-fasen blir fördröjd i celledelningen. Resultatet blir en obalans mellan tillväxt och differentiering. Differentieringen bromsas medan tillväxten fortgår. Det leder till en dysplasi och förkortad överlevnad i cirkulationen, både för makrocytära erythrocyter samt hypersegmenterade neutrofiler.

Orsaker till B12-brist:

- Kronisk atrofisk gastrit → minskad utsöndring av intrinsic factor
- Obehandlad celiaki
- Veganism utan substitution
- Ventrikelresektion
- Malabsorption vid minskad produktion av intrinsic factor (IF). Detta beror främst på en **perniciös anemi**, vilket är en autoimmun sjukdom som slår på magsäckens parietalceller.

Orsaker till Folatbrist

- Lågt intag eller överkokning av folat-innehållande livsmedel
- Atrofisk gastrit
- Zinkbrist → krävs för absorptionen
- Läkemedel

SYMPTOM//KLINISKA FYND

- Neurologiska symtom → defekt myelin syntes. **Särskilt vid B12 brist**, känns som att gå på kuddar
- Infertilitet → onormal spermatogenes
- Tungsveda → brist i celledelning och störd mikroflora som ger inflammerad slemhinna. Sveda i munnen är vanligt.

LABFYND

- Hb↓
- MCV ↑
- MCHC → (Kan vara lätt hyperkrom)
- RDW ↑
- Erytrocytmorfologi: Anisocytos, makrocytos, hypersegemtnerade neutrofila granulocyter

UNDERSÖKNING

Vid misstanke om anemi orsakad av B12/Folatbrist går gör man som följande:

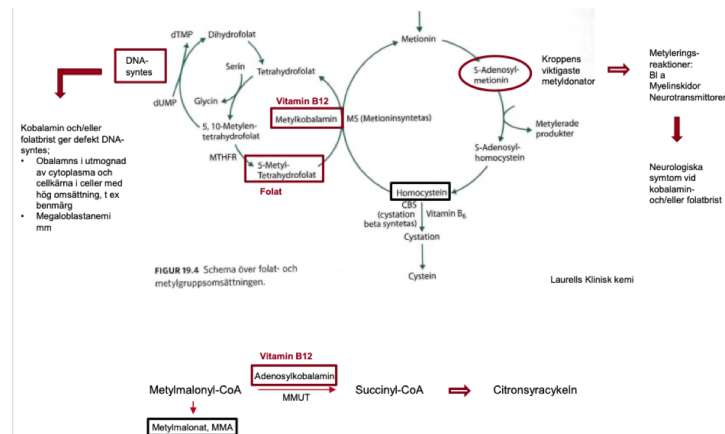
1. **Homocystein** - ej specifikt
2. **Kobalamin, folat** ev prov för njurfunktion
3. Om fortsatt tveksamhet komplettera med **metylmalonat** - MMA är en bra markör för intracellulär B12-brist.

	B12-brist	folatbrist	B12- och folatbrist
Homocystein	↑	↑	↑
Kobalamin (B12)	↓		↓
Folat		↓	↓
Metylmalonat	↑		↑

BEHANDLING

Eftersom B12 är den kritiska kofaktor i metabolismen för att bilda tymidin är det viktigt att börja med att förse patienten med B12, och INTE folsyra. Folsyra ökar nämligen substratet för reaktionen, och kan därmed förvärra problemet och öka behovet på B12 ytterligare. Föreligger dock enbart en folatbrist kan patienten självklart behandlas med folsyra.

SCHEMA ÖVER FOLAT OCH METYLGRUPPOMSÄTTNINGEN



ICKE-MEGALOBLASTANEMI

- **Alkoholmissbruk** - alkohol är benmärgstoxiskt och kan även skada erythrocyternas membran, vilket leder till att de börjar svälla.
- **Myelodysplastiskt syndrom** - störning i blodcellslinjen
- **Retikulocytos** - ökad bildning av retikulocyter, och eftersom dessa är större än erythrocyter → MCV > 98.
- **Hypothyreos**

HEMOLYTISK ANEMI

Hemolytiska anemier karakteriseras av att erythrocyter sönderfaller i förtid, vilket leder till att de fragmenteras samt formförändras. Däremot behöver inte en hemolys alltid orsaka en anemi, då benmärgen kan ha stor överkapacitet. Det finns flera uppdelningar man kan göra när det kommer till hemolytisk anemi vilket är ett virrvarr men så här har vi uppfattat det:

1. **Intrakorpuskulär eller extrakorpuskulär**
 - Är **orsaken** till hemolysen erythrocyterna eller utomstående faktorer
2. **Immunbetingad - ej immunbetingad**
 - Vad som orsakar
3. **Hereditär eller förvärvad**
4. **Extravasal (90%) - Intravasal (10%)**
 - Beskriver vart hemolysen sker

ORSAKER

Intrakorpuskulär form (vanligen hereditär)// Erythrocytdefekter:

- Membrandefekt
- Hemoglobinopati
 - Talassemi eller sicklecellanemi
- Enzymdefekt
 - G6PD-brist - När en erythrocyt med G6PD-brist utsätts för oxidativ stress börjar hemoglobinet att denaturera och aggregera inuti erythrocyten. Dessa aggregat kallas för Heinz-kroppar och

medför att erythrocyten INTE kan passera genom mjältens fenestrerade endotel. Erythrocyter ser ut som handväskor (basket cells).

Extrakorpuskulär form (vanligen förvärvad):

- **Immunhemolytisk anemi**
 - AIHA
 - Varm - Autoantikroppar, i huvudsak IgG, riktar sig mot antigen på erythrocyternas membran. Vanligen är man **DAT-positiv (antikroppar bundet till erythrocyter)**. Kan orsakas av SLE/läkemedel/malignitet men 50% idiopatisk.
 - Kall - Autoantikroppar, i huvudsak IgM, riktar sig mot antigen på erythrocyternas membran. Personer drabbade är oftast DAT-positiva och bör undvika nedkylning.
 - Läkemedelsbetingad
- **Övriga**
 - Splenomegali, mekanisk påverkan,
 - Mikroangiopatisk - Allvarligt tillstånd som bildar tromboser (schistocyter ses)
 - **TTP** - Brist på enzymet som klyver vWF
 - **HUS** - Bakterietoxin orsakar endotelskada → aktiverar koagulationssystemet
 - **DIC** - Sepsis eller trauma utlöser intravaskulär aktivering av koagulationen

HEMOLYSMARKÖRER

På grund av att många erythrocyter går sönder kommer den **totala Hb-mängden i erythrocyterna att minska**, till följd av att mängden **fritt Hb i plasman ökar**. Detta leder till att det bildas hemoglobin-haptoglobinkomplex (fritt hemoglobin är toxiskt) → **P-Haptoglobin** minskar. Dessa komplex tas om hand om i hepatocyterna, dock bara till en viss grad av hemolys. Därefter behövs behandling.

Hemolys

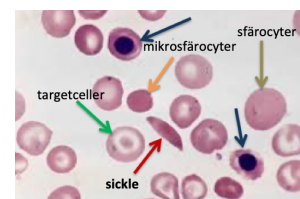
- B-Retikulocyter ökar
- S-LD ökar - Likt fritt hemoglobin läcker enzymet laktatdehydrogenas ut i blodet
- Haptoglobin minskar
- Bilirubin ökar
- U-hemoglobin pos
- P-fritt hemoglobin ökar

OBS 1! Vid misstanke om immunmedierad hemolys (snabbt förlopp) → **DAT**.

OBS 2! Här kan man få ut mycket av att titta på erythrocytmorfologin, då många av ovanstående orsaker till hemolys resulterar i ett avvikande utseende på erythrocyterna.

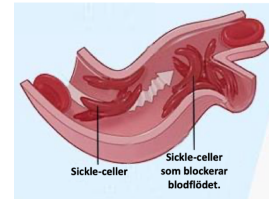
SICKLE CELL ANEMI - HbS

Detta, precis som thalassemierna, är en **hemoglobinopati** som går att läsa mer om ovan → däremot leder detta till en **hemolytisk anemi**. Sickle cell anemi är den mest kända hemoglobinvarianten och har ett karakteristiskt utseende med sickle=skära-formade erythrocyter i blodutstryket. Sickle cellerna syns framförallt vid **hypoxi** och inte alltid vid optimala metabola förhållanden. Det är en ärftligt autosomalt recessivt medfödd sjukdom. Ungefär 2% av jordens befolkning är bärare och förekommer framförallt i områden där malaria finns, dvs Afrika, Mellanöstern, Indien och runt Medelhavet. I Sverige uppskattas antalet personer med sjukdomen vara färre än 100 personer.



PATOFYSIOLOGI

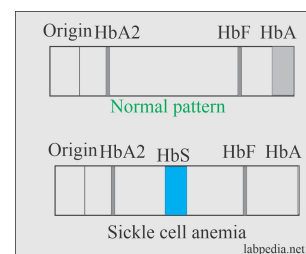
En mutation i **B-globinkedjor** orsakar förändring i hemoglobins ytstruktur. HbA som består av 2 alfa och 2 betakedjor är det dominerande hemoglobin hos en vuxen. Oftast rör det sig bara om att en enda aminosyra i Hb betakedja är utbytt, vilket gör att den får en onormal form och funktion när de inte bär på syre. Sjukdomen kan ha varierande svårighetsgrad beroende på om homozygot eller heterozygot. Dessutom är graden av spontan HbF-produktion viktig för prognosen.



Vid lågt pO₂ orsakar förändringen en aggregation av hemoglobinet så att taktoider (styva stavar) bildas. Det gör att erythrocyterna tappar sin elasticitet, vilket resulterar i att den drar ihop sig till en månskära eller perforeras av taktoiderna och hemolyseras. Fenomenet orsakar erythrocytoclusion i kapillärer i alla organ och kallas sickling → mycket smärtsamt. Exempelvis kan en feberepisod utlösa en sicklingkris.

DIAGNOSTIK OCH SYMTOM

Anemi förekommer till följd av förkortad överlevnad hos erythrocyter. Är man av heterozygot typ behöver man inte ha sänkt värde. Sicklingattacker är en del av symtombilden, läs mer nedan. Man kan dessutom drabbas av organskador pga syrebrist till följd av sickling - både akut vid en sicklingkris eller kroniskt, ex bennekroser.



Utöver (1) mikroskopi av färgat blodutstryk så är det (2) Hb-elfores som gäller, där man separerar globinkedjorna utifrån storlek och elektrisk laddning. Utöver det kan man göra (3) DNA-analys som säkerställer diagnos samt fastställa heterozygot eller homozygot för HbS.

SICKLINGKRIS

Vid en sickling-kris fastnar små/stela erythrocyter i små kapillärer i hela kroppen och förhindrar blodflödet. Distalt om ocklusionen uppstår en hypoxi, vilket förvärrar tillståndet ytterligare. Dessutom sker en inflammatorisk reaktion i endotelet som aktiverar trombocyter, vilket i sin tur leder till en sekundär trombotisering. **Utlösande faktorer** är egentligen allt som utsätter kroppen för stress typ; värme, kyla, ansträngning, vätskebrist eller infektion.

BEHANDLING

BEHANDLING VID SICKLINGKRIS

Målet är att återfå blodflöde och syretransport så snabbt som möjligt:

- Syrgas - gynnar erythrocyternas syresättning - när de binder in syre minskar sickling
- Smärtlindring - mindre sympatikus - mindre kärlkonstriktion - snabbare flöde och därmed mindre syreavgivning
- Erytrocyttransfusion - tillföra fungerande erythrocyter
- Vätska - späder ut blodet

FÖREBYGGANDE BEHANDLING

Följa vaccinationsprogram och snabbt förhindra infektioner. Undvik utlösande faktorer. Vila, värktabeltter och rikligt vätskeintag kan stoppa en begynnande attack.

UNDERHÅLLSBEHANDLING

- **Hydroxyurea** som stimulerar transkriptionen av HbF, vilket minskar andelen HbS.

BOT

- Allogen stamcellstransplantation. Måste dock vägas mot komplikationsrisk.

LÄKEMEDELSORSAKAD ANEMI

Acetylsalicylsyra kan ge skada på slemhinnan i magtarmkanalen. Genom att acetylsalicylsyra inaktiverar cyklooxygenas-1 (COX-1), vilket irreversibelt hämmar trombocyters förmåga att klibba ihop sig under hela deras livstid och på så sätt minskar deras blödningshämmande egenskaper → blödningar i mag-tarmkanalen kan inte stoppas adekvat.

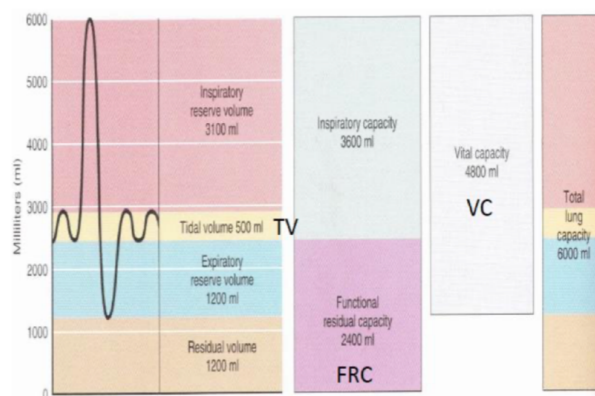
TIPS

Kolla föreläsningen Benign Hematologi Diagnostik för bra case!

	Mikrocytos MCV<80 fL	Normocytos MCV 80-100 fL	Makrocytos MCV>100 fL
Homogen anemi RDW normal	• Sekundär anemi	• Sekundär anemi • Uremi • Endokrin anemi • Märgskada	• Hypoplastisk anemi • Myelodysplastiskt syndrom
Retikulyocyter<2%			
Retikulyocyter>2%	• α eller β thalassemi	• Ärftlig sfärocytos	• Hemolys Retikulyocyter >10%
Heterogen anemi RDW ökad	• Järnbristanemi	• Myelofibros • Sideroblastisk anemi	• Megaloblastisk anemi • Sideroblastisk anemi
Retikulyocyter<2%			
Retikulyocyter>2%	• Fragmentering av erythrocyter • Hemoglobin H sjukdom	• Immunhemolytisk anemi • Glukos-6-fosfat dehydrogenas brist	• Köldagglutinin sjukdom

UTREDNING LUNGFUNKTION**SPIROMETRI**

Spirometri innebär mätning av in- och utandande gasvolym i lungorna. Den utförs bland annat för att fastställa eventuell ventilationsinskränkning, följa sjukdom och utvärdera behandlingsresultat. Normalvärden för de volymer som mäts beräknas med hänsyn till ålder, kön, längd och kroppsvikt. FEV₁ kommer exempelvis minska med åldern, då det elastiska återfjädringstrycket successivt avtar. Spirometri kan påvisa hur bra lungornas kapacitet och funktion är i förhållande till ett referensvärde, och är således **centralt i utredningen** av lungsjukdomar.



Anledningen till att göra spirometri

- Undersökning av sjukdom
- Behandling av sjukdom
- Uppföljning av sjukdom
- Inför operation, kolla så att patienten kommer klara av de påfrestningar operationen kräver.

Felkällor vid spirometri

- Teknik
- Rökning
- Läkemedel
- Kalibreringsfel

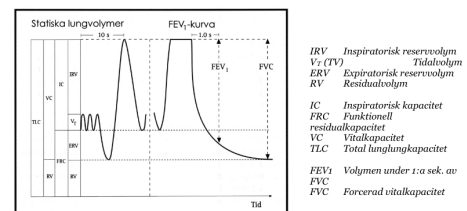
OBS! Det kan vara av värde att utföra upprepade lungfunktionsundersökningar, för att bedöma terapivar, progress samt prognos av sjukdomen.

DYNAMISK SPIROMETRI

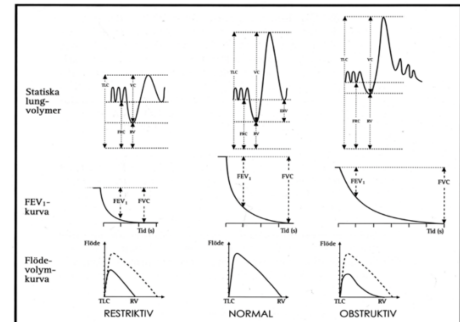
Ventilationsförmågan är ett mått på hur stor del av luften i lungvolym/kapaciteter som kan omsättas per tidsenhet. Detta kan mätas som bland annat **FEV₁**, vilket är ett viktigt mått på lungornas dynamiska funktion vid forcerad utandning på en sekund. Volymen beräknas från maximal inspiration till maximal expiration. För att kunna utvärdera obstrukтивiteten behöver FEV₁ sättas i relation till antingen VC eller FVC, kallat FEV%, vilket anger hur stor andel av lungkapaciteten som kan andas ut på 1 sekund. Forcerad vitalkapacitet (FVC) är den största gasvolymen som snabbt kan blåsas ut efter full inandning, medan VC är motsvarande volym i långsam utandningstakt.

Vid utförandet av en dynamisk spirometri brukar ofta resultatet plottas i en flöde-volym-kurva (se bild nedan till höger), vilket är en kurva som beskriver flödeshastigheten som funktion av utandad volym. Maximalflödet i början av utandningen beror av anlagd kraft och graden av obstruktion i de grova luftvägarna, medan maximalflödet under senare delen av utandningen (MEF₅₀ och MEF₂₅) mer speglar obstruktionen i de mindre luftvägarna samt lungornas elastiska egenskaper.

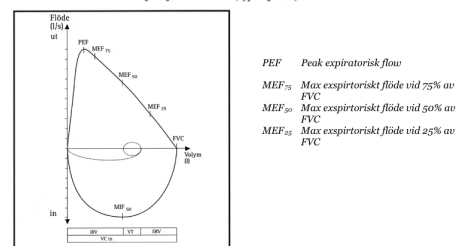
OBS! FEV% kan bli normal om både FVC och FEV₁ är låga. Statisk spirometri kan då utreda graden av restriktivitet och obstrukтивitet.



Figur 1. Statiska lungvolym och FEV₁-kurva med dynamiska lungvolym.



Figur 3. Statiska lungvolym, FEV₁-kurvor samt expiratoriska flöde-volym-kurvor från restriktiv, normal och obstruktiv individ. Notera sänkt TLC och VC vid restriktivitet och förhöjda TLC och RV (hyperinflation) vid obstrukтивitet.



Figur 2. Exempel på maximal expiratorisk och inspiratorisk flöde-volym-kurva hos frisk individ.

OBSTRUKTIVITET

Lungorna har försämrade förmåga till att tömma sig, vilket kan bero på en förträngning i luftrören och/eller minskad elasticitet. Kurvan får i dessa lägen en klassisk "hängmatteform", och i bilden till höger ses hur de olika måtten brukar utfalla (i förhållande till normalvärde). Då luftflödet är som högst i de **centrala luftvägarna**, kommer värdena vid den dynamiska spirometrin främst spegla flödeshastigheten där.

Variabel	Obstrukтивitet
VC	↓ →
FEV ₁	↓ ↓
FEV ₁ /VC	↓

Obstruktivitet definieras som ett **FEV₁ < 0,7**, vilket föranleder att ett **reversibilitetstest** genomförs. Patienten får i detta läge inhalera bronkdilaterande läkemedel, och efter 15 min på nytt utföra en spirometri. **FEV₁** ska förbättras med minst 200 ml OCH 12% för att dilatationen ska ses som signifikant → talar mer för astma. Uppfylls dessa kriterier inte talar patologin bakom obstruktiviteten mer mot en KOL.

En kvot (FEV₁%) som fortsatt är under 0,7, EFTER reversibilitet, talar starkt för en KOL. Om reversibiliteten dock är signifikant, men kvoten fortsatt är under 0,7 efter reversering talar det mer mot en astma som är **suboptimalt behandlad**.

OBS 1! Viktigaste parametrarna att studera vid misstanke om obstruktivitet är således FEV₁ samt FEV₁%.

OBS 2! Vid beräkning av de "12%" förbättring som krävs för signifikans vid reversibilitetstest ska de **faktiska värdena på FEV₁ användas**. I bilden till höger används således 2,7 och 3,0, för att beräkna en 11%-ig förändring → ej signifikant.

VARIABEL	Före beta-2-stimulering		Efter beta-2-stimulering		Förändring	
	Värde	% av normal	Värde	% av normal	Värde	%
FEV ₁ (liter)	2.7	60	3.0	67	+ 0.3	+11
FVC (liter)	4.7	77	4.8	81	+0.1	+2
FEV ₁ /FVC (%)	58	80	63	86		

OBS 3! Vid värdering enligt GOLD vid KOL så tittar man på **FÖRVÄNTAT FEV₁**.

RESTRIKTIVITET

Ett par restriktiva lungor har, i motsats till obstruktiva, svårt att fyllas. Detta kan bero på en rad olika tillstånd, vilka går igenom mer under "*restriktiva lungsjukdomar*". Karakteristiskt vid en dynamisk spirometri är att patienternas kurva tenderar att bli väldigt mycket mindre än deras förväntade värde, där i huvudsak **VC** är reducerat. För att vidare kunna utreda en misstänkt restriktivitet görs en statisk spirometri, vilket utförs om FVC underskrider 80% av förväntat värde.

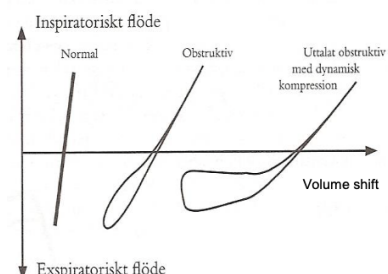
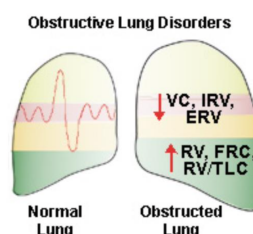
Variabel	Restriktivitet
VC	↓↓
FEV ₁	↓
FEV ₁ /VC	↗

STATISK SPIROMETRI

Lungornas storlek kan delas in i fyra primära volymer (RV, ERV, V_T och IRV) och fyra kapaciteter (TLC, VC, IC och FRC), som alla består av minst två primära volymer. Dessa statistiska mått visar möjligheten till ventilation, men är dåligt relaterade till ventilationsförmåga. Med statisk spirometri kan lungvolymer bestämmas, samt luftmotstånd uppmätas. **OBS!** Statisk spirometri används som komplement till den dynamiska spirometrin, om frågeställningarna inte kunnat besvaras där.

OBSTRUKTIVITET

När det kommer till obstruktiva patienter, och i synnerhet patienter med KOL och emfysem, är det av vikt att känna till deras RV. De stora emfysemlåsorna minskar lungornas elasticitet, vilket gör att minskad volym luft kan andas ut → RV stiger i förhållande till TLC.



I bilden längst till höger ses

"andningsloopar", vilka liksom den dynamiska spirometrin kan uppvisa obstruktivitet. Vid mer uttalad obstruktivitet kommer andningsloopen mer och mer att anta en form av en golfklubba.

OBS! Den statiska spirometrin återspeglar på ett bättre vis obstruktiviteten i de perifera luftvägarna (i jämförelse med dynamisk). En förhöjd RV/TLC kvot (>120 % av förväntat värde) är ett undersökningsfynd som starkt indikerar förekomst av hyperinflation (även kallat air-trapping), vilket är vanligt förekommande vid KOL (kan ses som tunnformade bröstkorgar kliniskt).

RESTRIKTIVITET

En nedsatt lungvolym kan orsakas av av flera olika tillstånd, men där alla på ett eller annat vis hindrar lungornas normala utvidgning vid inandning → ses som **sänkt PEF** och **FVC under en dynamisk spirometri**. För att fastställa att en faktisk restriktivitet föreligger krävs dock en statisk spirometri, som kan påvisa ett **sänkt TLC**.

Om FVC är under **80%** vid dynamisk spirometri, och undersökningen anses tillförlitlig, bör vi gå vidare med en **lungröntgen** → undersöka om det finns några förändringar i lungparenkymet/pleuran. Beror den misstänkta restriktiviteten på en synlig eller icke-synlig förändring, samt ses tillstånd som kräver mer akut handläggning (malignitet eller ILD). Vid synliga förändringar remitteras patienten direkt till lungmedicin, där beslut om DT tas. Är orsaken dock icke-synlig fortgår utredningen med en statisk spirometri (klinfys).

Väl på klinfys (efter en normalt bedömd lungröntgen) görs följande:

1. **Statisk spirometri** - vid ett TLC under **80%** vet vi med säkerhet att det rör sig om en restriktivitet
2. **Diffusionskapacitet** - genom DLco, som korrigeras efter den alveolära volymen (VA), kan patientens lungstorlek fastställas:
 - DLco under 80% tyder på en intrapulmonell orsak bakom restriktiviteten. Patientens lungor ses som patologiskt små → DT + remiss till lungmedicin
 - DLco inom referens tyder istället på en extrapulmonell orsak bakom restriktiviteten. Patientens lungor är fysiologiskt små.

Vid en extrapulmonell orsak så avsluts utredning om:

- Om FVC är över 65%
- Det finns en tydlig förklaring, dvs bröstkorgsdeformitet eller obesitas
- Inga hypoventilationssymtom

OBS! Om ETT av ovanstående kriterier INTE uppfylls fortsätter utredningen, genom remiss till lungmedicin eller hemrespiratormottagningen.

DIFFUSIONSKAPACITET

Diffusionskapacitet syftar till lungornas viktigaste funktion, dvs att syresätta blodet och vädra ut framförallt CO₂. Gasutbytet sker genom diffusion över det alveolokapillära membranet och hastigheten, med vilket detta sker, är beroende av flertalet faktorer som beskrivs i **Ficks lag**. Diffusionen sker genom skillnad i partialtryck och diffusionskapaciteten bestäms utifrån:

$$\dot{V}_{\text{net}} = \left[k \frac{A \cdot s}{a \sqrt{MW}} \right] (P_1 - P_2)$$

1. Gasens egenskaper, vilket inkluderar molekylvikt (MW) och löslighet (s).
2. Barriärens egenskaper, vilket inkluderar membranets tjocklek (a) och area (A).
3. Interaktion mellan gas och barriär (proportionalitetskonstanten, k).
4. Partialtrycksdifferensen

DIFFUSIONSKAPACITET FÖR KOLMONOXID (DLCO)

Att mäta diffusionskapaciteten görs på klin fys-lab, vid misstanke om en restriktivitet som försvårar gasutbytet (exempelvis en lungfibros). Metoden bygger på att patienten andas in en liten mängd kolmonoxid, som i

normala fall ska absorberas 100%, då det binder kraftfullt till hemoglobin (bättre än syre). I utandningsluften mäts sedan mängden kolmonoxid, vilket avgör hur effektiv diffusionen är. Vid förekomst av någon av nedanstående sjukdomar kan DLCO vara påverkat (syresättningen av blodet går långsammare).

- **Emfysem** - den effektiva diffusionsytan är nedsatt. DLco är den variabel som bäst återspeglar svårighetsgraden av patientens emfysem.
- **Interstitiella lungsjukdomar** - hit räknas bland annat fibros och alveolit, vilka får barriären mellan luft och blod att förtjockas.
- **Ventilations- och perfusionsmismatch** - kan ses vid både astma och hjärtsvikt.

OBS 1! - Ibland efter DLco står det SB, vilket betyder "single breath" → mätningen är gjord under ett andetag.

OBS 2! Vid anemi uppmäts ett falskt lågt värde, eller vid polycytemi (för många röda erythrocyter i blodet) ett falskt för högt. Viktigt att komma ihåg att inte enbart lungsjukdomar kan påverka mätvärdet.

ALVEOLÄR VOLYM

Med alveolär volym (VA) menar vi den totala volymen av lungan som är ventilerad, vilket kan bestämmas genom inandning av helium. Detta test är en viktig del i utredningen av restriktiva lungsjukdomar, då vi med svaret kan avgöra om lungorna är fysiologiskt eller patologiskt små (då DLco korrigeras utifrån VA).

RESTRIKTIV LUNGSJUKDOM

Restriktiv lungsjukdom innebär att patienten har en **nedsatt lungvolym**, vilket kan orsakas av ett flertal olika tillstånd som hindrar lungorna från att vidgas normalt vid inandning. Vanliga lungfysiologiska fynd är:

- Sänkta lungvolym
- Ökad lungstelhet
- Försämrade diffusionskapacitet

En restriktiv ventilationsinskränkning kan bland annat ses vid följande patologi:

- **Lungsjukdom** - interstitiella lungsjukdomar och atelektaser
- **Extrapulmonella orsaker** - pneumothorax och pleuraexsudat, samt även scolios
- **Neuromuskulära orsaker** - diafragmaparalys och neuromuskulära sjukdomar

INTERSTITIELLA LUNGSJUKDOMAR (ILD)

ILD är en sjukdomsgrupp bestående av över 200 inflammatoriska tillstånd, som alla drabbar lungans interstitium och har liknande klinik och röntgenbild. Dessa sjukdomar påverkar gasutbytet, vilket medför att patienten drabbas av dyspné som följd.

Vid utredning av en lungsjuk patient är det viktigt att tidigt **utesluta luftvägsinflammation (astma/KOL)** som orsak till hosta och dyspné. Det är även viktigt att tidigt bekräfta en behandlingsbar inflammation i interstitiet, för att undvika uppkomst av sekundär fibros, samt identifiera en eventuell utlösande orsak. Att tidigt starta anti-fibrotisk bromsbehandling vid idiopatisk lungfibros (IPF) har också visat sig vara avgörande för patientens prognos och överlevnad.

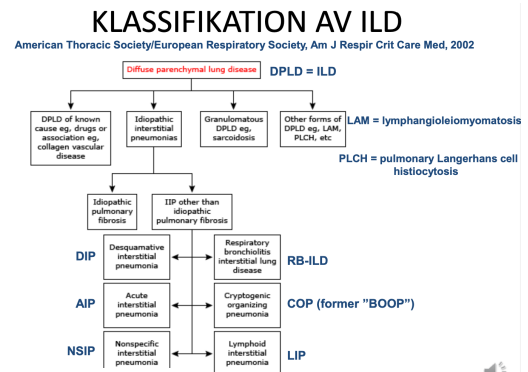
KLASSIFIKATION

ILD klassificeras utifrån dess etiologi, vilket baseras på om den är känd eller okänd. Till ILD med **känd etiologi** hör hypersensitivitetspneumoni och pneumokonioser (dammlunga), läkemedelsutlöst samt de associerade med

bindvävssjukdom (connective tissue disease, CTD). Tillstånd som istället hör till ILD med **okänd etiologi** är idiopatisk lungfibros (IPF) och sarkoidos.

I bilden till höger ses en sammanfattning över hur ILD klassificeras:

- **ILD med känd etiologi** - ses längst till vänster
- **Idiopatisk interstitiell pneumoni (IIP)** - ses näst längst till vänster, och kan delas upp i IPF samt "övriga". De olika bokstavskombinationerna står för varierande fynd på röntgen, vilket flitigt används för att ställa diagnosen.
- **Granulomatösa sjukdomar** - ses näst längst till höger, och vanligaste sjukdomen här är sarkoidos.
- **Övriga sjukdomstillstånd** - till klassificeringen längst till höger hör alla "sällsynta" sjukdomar



OBS! De olika bokstavskombinationerna anger diagnoser ställda utifrån specifika fynd vid radiologi eller biopsi.

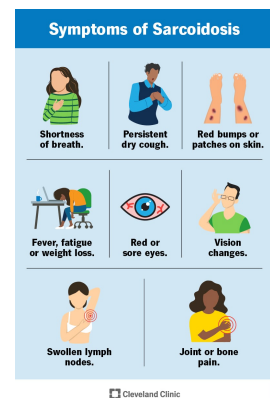
EN SJUKDOMSÖVERSIKT

SARKOIDOS

Är den **vanligaste** formen av ILD i Sverige, och är en multiorgan granulomatös sjukdom som oftast drabbar lungorna. Generellt sett drabbas främst yngre (20-50 år), men prognosen ses som väldigt god.

Typpatienten med sarkoidos är en 45-årig man, som aldrig varit rökare. Söker vanligen för långdragen hosta snarare än dyspné, och har ofta normala andningsljud vid auskultation. Undersökningsfynd förenliga med sarkoidos är:

- **Spirometri** - restriktiv bild
- **Lungröntgen** - förstorade lymfkörtlar i mediastinum
- **Serum-ACE** - stegrat (bildas av makrofager och epiteloida celler i granulom)
- **HLA-typning** - DRB1*14, som associeras med kronisk sarkoidos

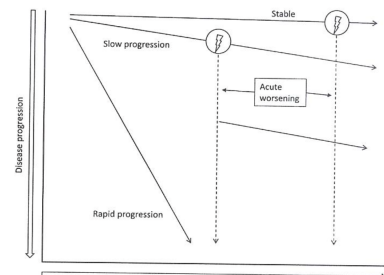


IDIOPATISK LUNGFIBROS (IPF)

Är den näst vanligaste formen av ILD, och drabbar i regel äldre vuxna (50+). Prognosen vid denna diagnos är mycket dålig, där medianöverlevnaden endast är 3-5 år.

Typpatienten med IPF är en 65-årig man, som är eller har varit rökare. Söker vanligen för konditionsförsämring, och ofta hörs basala fibroskrepitationer vid auskultation. Spirometri påvisar en restriktiv bild, och via lungröntgen kan diagnosen ställas. Detta föranleder att anti-fibrotisk behandling omedelbart sätts in. Naturalförloppet vid IPF kan variera kraftigt från patient till patient, likt bilden till höger visar. Det läskiga med sjukdomen är dock att vem som helst, när som helst kan, kan få en akut exacerbation.

NATURALFÖRLOPP VID IPF



PNEUMOKONIOSER

Är enILD med **känd etiologi**, som uppkommer efter lång exponering för oorganiskt damm såsom kol (=antrakos), stendamm (=silikos) eller asbest (=asbestos). Incidensen för dessa har dock de senaste åren minskat, till följd av ökad riskmedvetenhet.

HYPERSENSITIVITETSPNEUMONIT

Är också enILD med **känd etiologi**, som uppkommer efter inhalation av organiskt damm och/eller allergen. Detta tillstånd har i allmänhet en god prognos, och särskilt om den utlösande faktorn kan identifieras. Sjukdomstillståndet drivs av en överkänslighetsreaktion typ 4 (T-cells driven).

KRYPTOGEN ORGANISERAD PNEUMONI (COP)

IdiopatiskILD som inte är "den vanliga" - dvs finner andra fynd vid röntgen. Ett tillstånd som lätt kan förväxlas med "vanlig" pneumoni, då både klinik och radiologi talar för en bakteriell pneumoni (utöver att utvidgad infektionsdiagnostik oftast utfaller negativt). Skillnaden mellan tillstånden är att COP INTE svarar på bred antibiotikabehandling, vilket gör att dessa patienter inte ovanligt blir andningssviktande med tiden och hamnar i respirator. De dessa patienter dock gör är att de prompt svarar på kortisonbehandling i hög dos.

UTREDNING

Likt i alla lägen är anamnes viktigt, där särskilt viktiga frågor är rökning, läkemedel och eventuell exponering. Karakteristiska symptom hos patienter medILD är tilltagande dyspné vid ansträngning och torrhosta. Progressionstakten är oftast långsam (månader till år), och misstolkas därför vanligen med "normalt åldrande" → kan fördröja diagnosen.

STATUS

Slutinspiratoriska torra krepitationer och **trumpinnefingrar** är vanligt vid IPF och asbestos, medan sällsynt vid sarkoidos och hypersensitivitetspneumonit. Tecken som istället ska föra misstanken till sarkoidos är förstörade lymfkörtlar, förstörad mjälte, hudförändringar samt uveit/irit.



UNDERSÖKNINGAR

Spirometri och **lungröntgen** är oftast de undersökningar som först beställs, vilka båda uppvisar patologiska fynd. Sensitiviteten och specificiteten förILD är dock begränsad vid lungröntgen, varpå en högupplösande DT (HRCT) är att föredra vid stark misstanke omILD. I vissa fall räcker till och med en HRCT för att ställa diagnosen, varpå invasivt ingrepp och biopsitagning ej blir aktuellt.

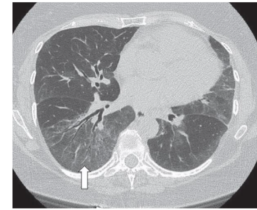
Pulsoximetri är också viktigt och tas i både vila samt under sex minuter gångtest, där hypoxemi vid ansträngning (trots normalt i vila) inger misstanke om diffusionshinder.

OBS 1! Lungröntgen är dock en bra undersökning för att följa progress/regress.

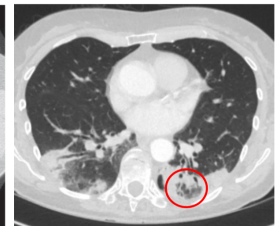
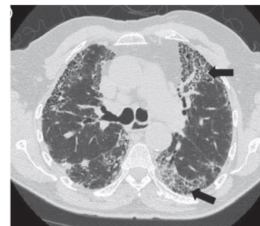
OBS 2! En HRCT är egentligen en vanlig DT, men där snitten endast är 1 mm tjocka.

RADIOLOGISKA DIAGNOSER OCH MÖNSTER

- **Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)** - mjölkvita områden, kallade **ground glass**
- **Usual interstitial pneumonia (UIP)** - **honeycombing**, vilket är det klassiska utseendet vid en IPF
- **Cryptogenic organizing pneumonia (COP)** - område med ground glass (grått), omgivet av konsoliderat lungparenkym (homogent parti med HÖG attenuering → vitt) → atoll sign (i röd cirkel).



Subpleural ground-glass förändringar (vit pil) och traktionsbronkiektasier



Honey-combing (svarta pilar) - bikakemönster

BRONKOSKOPI

Bronkoskopi utförs med fördel oftast polikliniskt, och då vanligen med lätt sedering om det krävs ytterligare material för att få klarhet i den bakomliggande inflammatoriska processen. Under bronkoskopin tas ett bronkoalveolärt lavage (BAL), för att dels kunna utesluta infektion samt fastställa inflammation. Om så är fallet kan även typen av inflammation bestämmas (lymfocytär eller eosinofil?). Via bronkoskopet kan även kryobiopsier tas, vilka i de bästa fallen kan ersätta kirurgiska biopsier (större ingrepp).

ÅTGÄRDER

Till de allmänna åtgärder hör kontakt med lungrehabiliteringen, permanent rökstopp och syrgas vid behov. Mer specifika åtgärder är:

- **IPF** - antifibrotisk behandling, genom **pirfenidon** eller **nintedanib**. Om det rör sig om en "ung" patient kan lungtransplantation övervägas.
- **Sarkoidos** - steroider kombinerat med olika immunosuppressiva läkemedel
- **Hypersensitivitetspneumonit** - undvik utlösande antigen (om identifierat) samt behandling med steroider

OBS! Kortikosteroider bör sättas in i samtliga fall.

OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM

En obstruktiv sjukdom kan bero på en **förträngning av luftrören** och/eller **minskad elasticitet**. Vid trånga luftvägar ökar luftmotståndet, vilket förorsakar uppkomst av dynamisk kompression som förhindrar lungorna från att tömmas adekvat. En minskad elasticitet, såsom vid emfysem, påverkar också lungornas förmåga till ventilation, då mer luft tenderar att stanna kvar i de stora emfysemlåsorna (stigande RV // dock speglas det bäst av DCCo).

Förträngning i luftvägarna kan uppkomma på flera olika nivåer, och nedan kommer astma och KOL gås igenom mer ingående. Det är dock viktigt att komma ihåg att det finns andra diagnoser, utöver astma och KOL, som kan orsaka en obstruktivitet:

- **Höga andningshinder** - igenkänns vanligen statusmässigt genom stridor (och dyspné såklart). Exempel på dessa är:

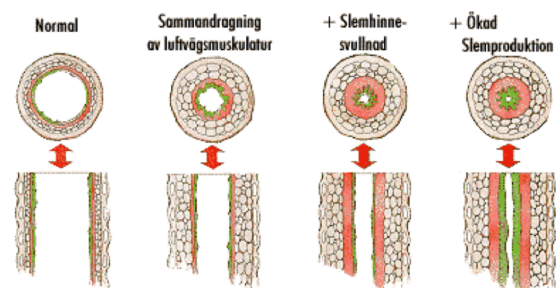
- **Luftvägshinder** - ex. larynxödem, främmande kropp eller anafylaktisk reaktion
- **Yttre kompression** - ex. vid struma
- **Svaga luftrörsväggar** - ett ovanligt tillstånd, men som är bra att känna till är tracheo-bronkomalaci. Vid detta tillstånd är brosket runt trachea mjukt, vilket får luftvägen att falla samman.
- **Akut bronkit (luftrörskatarr)** - är en övergående inflammation i de nedre luftvägarna med hosta som dominerande symptom. Orsaken är nästan alltid en virusinfektion, och behöver därför inte behandlas med antibiotika → läker ut självmant.

OBS! Vid obstruktivitet passerar en större andel blod förbi lungan utan att syresättas adekvat, vilket beror på uppkomsten av shunt:ar. En shunt är ett lungsegment som är hypoventilerat, men hyperperfunderat → hypoxi i kroppen.

ASTMA

Astma har en prevalens i Sverige på 8-10% och klassas som ett paraplybegrepp som täcker ett antal fenotyper. Definitionsmässigt är astma en **kronisk sjukdom** i luftvägarna, som vanligast orsakas av en immunologisk reaktion → hyperreaktivitet av den glatta muskulaturen, vilket gör det svårt att andas. Det finns flera olika fenotyper av astma:

- **Allergisk (atopisk) astma** - bör misstänkas vid uppkomst i ung ålder
- **Icke-allergisk astma** - bör misstänkas vid uppkomst i högre ålder
 - Yrkesastma - vid arbete med hö, flis, mjöl etc.
 - Astma vid NSAID överkänslighet - dess COX-hämmande effekt får prostaglandiner att sluta produceras, vilket istället kan resultera i en överproduktion av leukotriener → kraftig spasm
 - Idrottsastma - fysisk träning i kyla är en klassisk utlösande faktor hos längdskidåkare
 - Rökning



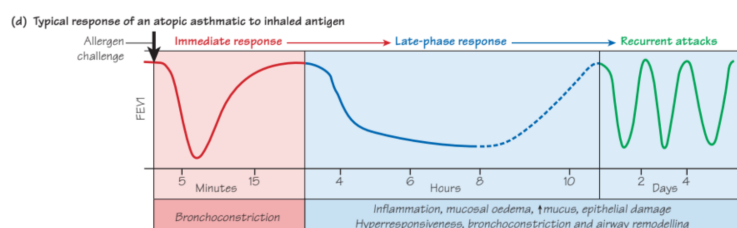
Definitionen av en astma är en bronkobrauktion, med en $FEV_1/FVC < 0,7$ ($< 0,9$ hos barn) som är reversibel. För att obstruktiviteten ska ses som signifikant reversibel krävs mer än 12% OCH mer än 200 ml skillnad i FEV_1 efter bronkdilaterande läkemedel. Vid mätning med PEF-kurva ses en genomsnittlig dygnsvariation på över 10%, under minst 2 veckors tid.

PATOFYSIOLOGI

Vid astma råder det en kronisk inflammation i luftvägarna, där vanligt förekommande celler är **eosinofiler**. Vid astma förekommer ofta även högre koncentrationer av NO i utandningsluften, vilket på så vis är en bra biomarkör för tillståndet. Mängden NO korrelerar väl till graden av inflammation, och mäts med hjälp av FENO (andelen kvävemonoxid i utandningsluften). Likt ovan nämnt finns det två huvudsakliga fenotyper av astma:

ALLERGISK (ATOPISK)

Debuterar ofta i ung ålder hos atopiker, med samtidig inhalationsallergi (ex. pollenallergi). Uppkomsten av en allergisk astma beror på en



- Sibilanta (högfrekventa) ronki
- Förlängt expirium
- Slembiljud
- Nattlig hosta
- Reversibel obstruktion
- Vanligt med rinit

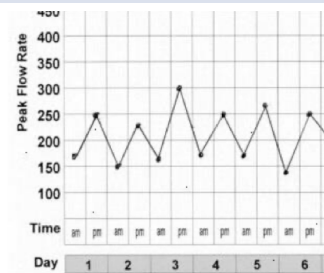
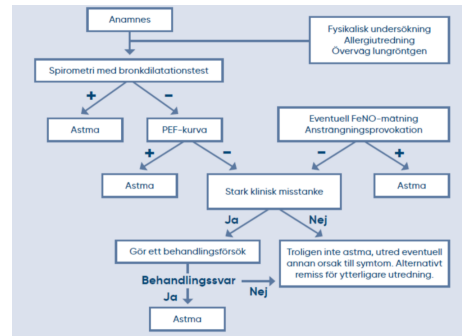
DIFFDIAGNOSER

- Andra övre luftvägshinder (stora tonsiller)
- Andra lungsjukdomar (ex. ILD)
- KOL
- Hjärtsvikt

FÖRSTA LINJENS UTREDNING

Bilden till höger beskriver på ett bra sätt hur en misstänkt astma utreds. Spirometrin berördes under tidigare rubrik, men andra undersökningar som kan övervägas vid tvetydiga svar vid spirometrin är:

- **Allergitest**
- **PEF-kurva** - patienten mäter PEF både morgon och kväll, och plottar in detta i ett linjediagram (likt det som syns snett ned till höger). Ses ett zick-zack mönster, med variation över 10% talar det starkt för en obehandlad astma. I takt med att insatt behandling får inflammationen att klinga av, kommer PEF-värdet att stiga och dygnsvariationerna minskar.
- **Provokationstest** - görs i huvudsyfte att påvisa ett av huvudsymtomen vid astma, så kallad bronkiell hyperreaktivitet, då en fortsatt stark klinisk misstanke föreligger efter ett "normalt" spiometrisvar. Patientens lungfunktion mäts både före och efter provokation, där störst vikt läggs på reduceringen av FEV1.
 - **Direkta provokationer** - patienten inhalerar metakolin eller histamin, vilket ger en direkt farmakologisk effekt på luftvägarnas glatta muskulatur. En sänkning av FEV1 med $\geq 20\%$ ses som signifikant.
 - **Indirekta provokationer** - patienten inhalerar torrluft eller utför ett ansträngningstest, vilket indirekt får bronkobrastruktiva mediatorer att frisättas från ev. inflammatoriska celler i luftvägarna. En sänkning av FEV1 med $\geq 10\%$ ses som signifikant.
- **FENO-mätning** - mäter mängden NO i utandningsluften, då det korrelerar väl med en eventuell eosinofil inflammation. Om NO-värdet ökar med mer än 60% mellan två besök, är det ett tecken på att astman håller på att försämrans



BEHANDLINGSMÅL

- Symtomfrihet
- Ingen begränsning i dagliga aktiviteter
- Normal lungfunktion
- Inga störande biverkningar
- Undvika exacerbationer

BEHANDLING AV AKUT ASTMA

Vid akut astma är det viktigt för dig som kliniker att först, lite snabbt, värdera svårighetsgraden:

- **Lindrig** - lätt dyspné, normalt saturation och måttligt till rikligt med ronki → patienten kan ligga ned

- **Måttlig** - måttlig dyspné, saturation >90% och rikligt med ronki → patienten vill sitta upp och är begränsad vid fysisk aktivitet
- **Svår** - svår dyspné, saturation <90% och rikligt med ronki → patienten kan inte ligga ned och har svårt att prata
- **Livshotande** - svår dyspné, stigande pCO₂ och lågt pO₂. Patienten behöver i dessa lägen inte alltid ha ronki, men är uttalat trött och omtöcknad → IVA-vård!

För att kunna göra ovanstående gradering, samt så snabbt som möjligt kunna börja behandla patienten, sätts **nål** vid inkomst till akuten. I samma skede kollar även patientens **saturation** och **andningsfrekvens**. Primärt får patienten inhalera 2 ml **salbutamol (ventoline)** 5 mg/ml, med ett eventuellt tillägg av 1 ml **ipratropium (atrovent)** 0,5 mg/ml. Sekundärt ges även kortison, vanligen i form av **betapred** 8 mg, peroralt eller intravenöst om patienten är påtagligt påverkad i sina luftvägar.

Skulle inte ovanstående behandling räcka till kan även 0,25-0,5 mg **terbutalin (bricanyl)** ges nt.subkutant och/eller 5 ml **teofyllamin** 23 mg/ml ges intravenöst. Är patienten efter detta fortsatt påverkad bör en narkosläkare göra en bedömning.

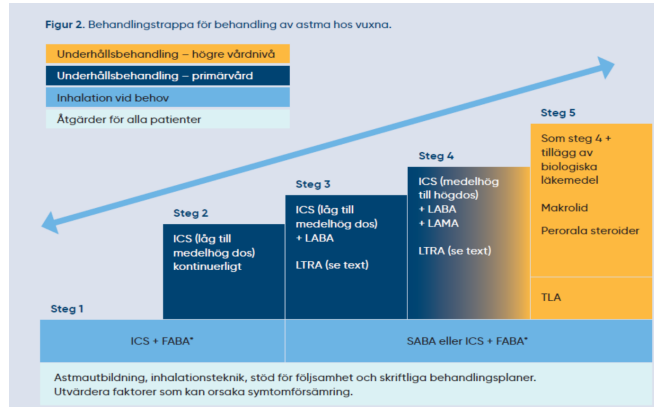
OBS 1! Skulle en patient exempelvis ringa in till vårdcentralen, med tilltagande astmatiska besvär, ska antingen ett akut besök bokas eller hänvisning till akuten ges (beror på hur akut).

OBS 2! Inkommer en patient till akuten till följd av en allergisk reaktion (anafylaxi) ges adrenalin, antihistamin, inhalation med β_2 -agonist och kortison.

UNDERHÅLLSBEHANDLING AV ASTMA

I bilden till höger ses Läkemedelsverkets behandlingstrappa för behandling av astma hos vuxna (det som gäller sedan 2023).

1. **Vid milda episodiska besvär** - snabbverkande β_2 -agonist (SABA), som beroende på preparat kan ha kort- eller långverkande effekt. FABA tas vid behov tillsammans med inhalationskortikosteroider (ICS). Exempel på en vanlig kombination är **formoterol** (FABA) och **budesonid** (ICS).
2. **Vid milda kroniska besvär (>2 ggr/vecka)** - tillägg till steg 1 av ICS i låg dos kontinuerligt, för att vid försämring stegra dosen.
3. **Vid fortsatta besvär, trots behandling enligt steg 2** - ICS i redan låg till medelhög dos, kompletteras med långtidsverkande β_2 -agonist (LABA). Dessa preparat kan antingen tas var och ett för sig eller i kombination. En alternativ tilläggshandling (utöver steg 2) är **montelukast**, vilket är en leukotrienantagonist → långt från alla svarar på detta.
4. **Återkommande exacerbationer** - hög dos ICS i kombination med LABA och LAMA. Överväg montelukast.



5. **Patient i behov av högre vårdnivå** - steg 4 plus tillägg av biologiska läkemedel. TLA är en luftrenare, som ses i bilden till höger.

Vid eventuell **försämring** ska situationen alltid ses över, innan nästa steg i behandlingstrappan tas. Har patienten utsatts för allergen nyligen, tagit sina mediciner eller påverkats psykosocialt? Om patienten i motsats **mår mycket bättre**, ska man inte tveka på att gå ned i behandlingstrappan och minska på medicineringen.

Om astmamedicinen istället **inte skulle fungera** alls, bör ett ögonbryn först höjas för om rätt diagnos har ställts. Det bör även efterforskas, likt ovan nämnt, om patienten tar medicinen och på rätt sätt, om hen röker, utsätter sig för allergenexponering eller påverkats psykosocialt.

OBS 1! Till alla patienter ska astmautbildning, inhalationsteknik, stöd för följsamhet och skriftliga behandlingsplaner erbjudas.

OBS 2! Kaffe och choklad innehåller både ett ämne som liknar teofyllamin → kan ha goda effekter på astma.

OBS 3! En patient ska remitteras vidare, från VC till specialistbedömning, om (1) diagnosen inte är säker, (2) kräver behandling enligt steg 4-5 eller (3) har behov av allergenspecifik immunterapi.

RINIT VID ASTMA

Majoriteten av astmatiker har även rinit, och vid behandling av denna kan astman förbättras. I första hand behandlas en mild rinit med antihistamin, för att vid en svårare variant lägga till en nasal steroid. Denna allergibehandling fungerar även för gravida.

GRAVIDA

Kort och gott, behandlingen förblir samma. Varken ICS, SABA eller LABA utgör någon fara för fostret och perorala steroider ska användas om det skulle behövas. Även montelukast kan fortsättas med, om påbörjad före graviditet, men behandling med detta bör ej påbörjas under en graviditet.

VERKNINGSMEKANISM AV OLIKA LÄKEMEDEL

SELEKTIVA ADRENERGA β_2 -AGONISTER

Dessa läkemedel har många positiva effekter, men att **verka antiinflammatoriskt är INTE** en av dem:

- **Relaxation av glatt muskulatur i luftvägarna**
- Stimulerar mukociliär clearance
- Hämmar frisättningen av spasmogener
- Hämmar permeabilitetsödem

Det finns olika typer av dessa läkemedel:

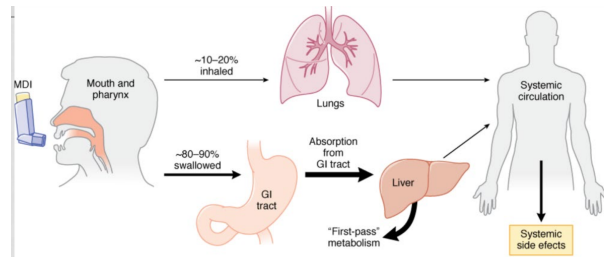
- **Kortverkande (SABA)** - ger snabbt tillslag, men verkar endast under en kort tid (minuter till några timmar). **Salbutamol** och **terbutalin** är de två mest använda substanserna.
- **Snabbverkande (FABA)** - är en grupp β_2 -agonister med snabbt insättande effekt, med kort eller lång verkningsstid. Substanser som räknas hit är **salbutamol**, **terbutalin** samt även (lite häpnadsväckande pga egentligen LABA) **formoterol**.
 - FABA och SABA är alltså båda snabbverkande MEN FABA inkluderar även långverkande snabbverkande.

- **Långverkande (LABA)** - har en längre verkningsstid, men kan ta desto längre tid innan de ger effekt.
Formoterol och **indakaterol** är exempel på två substanser.

β_2 -agonister ges i första hand genom **inhalation**, för att läkemedlet så snabbt som möjligt ska kunna nå lokaliseringen för inflammation. De selektiva β_2 -agonisterna binder till dess receptor, i bronkernas glatta muskulatur, och får på detta vis nivåerna av cAMP att stiga intracellulär $\rightarrow$ bronkerna vidgas, vilket förbättrar luftflödet. Bakgrunden till dessa läkemedel hittas hos katekolaminerna adrenalin och noradrenalin, vilka endogent frisätts från sympatiska nerver i luftvägarna samt från binjuremärmen $\rightarrow$ naturlig vidgning av bronkerna.

Vid en inhalation fastnar dock en stor del av läkemedelsdosen i mun och svalg, och endast ca 20% når lungorna direkt. Resterande andel kommer därför att svälja ned, absorberas i tunntarmen och kunna ge **systemiska biverkningar**. Vanliga biverkningar, vilka hos de allra flesta ändå tolereras, är:

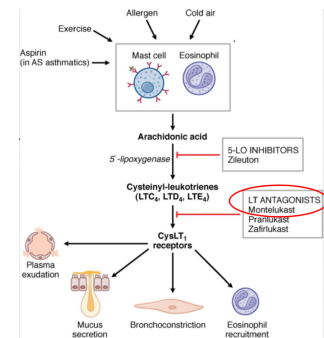
- **Tremor (darrningar)** - β_2 -agonisterna binder selektivt till adrenerga β_2 -receptorer, men till fel organ (skelettmuskulatur).
- **Takykardi** - β_2 -agonisterna binder oselectivt till adrenerga β_1 -receptorer, vilket i hjärtat leder till ökad hjärtfrekvens. Värt att känna till är även att takykardi kan uppkomma till följd av att β_2 -agonisterna, via β_2 -receptorer orsakar vasodilatation i vissa kärlbäddar $\rightarrow$ sänkt blodtryck $\rightarrow$ reflektorisk takykardi.



LEUKOTRIENANTAGONIST

Leukotriener produceras i kroppen av främst eosinofila granulocyter, vid triggers som träning, allergen och kall luft (se bild till höger). Vid frisättning kan ämnet orsaka **kraftig bronkkonstriktion**, ökad plasmautträde, mukussektion och ansamling av eosinofiler. I Sverige används endast LT-antagonisten **montelukast** peroralt, och i dessa lägen som tilläggsbehandling.

OBS! Leukotrien bildas från arachidonsyra, likt TXA_2 och prostaglandiner men utan hjälp av COX. Vid NSAID-behandling kan, hos vissa, ett överskott av leukotriener bildas $\rightarrow$ huvudvärk och buksmärtor. Detta är även förklaringen till varför NSAID kan utlösa astma.



ANTIKOLINERGIKA (LAMA)

Dessa läkemedel är antagonister, som binder in till muskarina receptorer i luftvägarna och på så vis dämpar den annars muskelkontraherande och mukusutsöndrande effekten av acetylcolin. Dessa läkemedel tas via inhalation, och är endast en tilläggsbehandling vid astma. En typisk antikolinerg biverkning är **muntorrhet**. Exempel på läkemedel är **ipratropium (atrovent)**.

BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Dessa typer av läkemedel ges först i steg 5, och är i form av monoklonala antikroppar (passiv immunisering). Det finns olika läkemedel, där antikropparna kan rikta sig mot olika målproteiner i kroppen:

- **IL-5 och IL-5R på eosinofiler** - minskar antalet eosinofiler i blodet, vilket är gynnsamt vid en eosinofil astma med högt FENO. Dessa antikroppar har visat sig minska antalet exacerbationer och behovet av perorala steroider.

- **IgE - omalizumab** är det äldsta biologiska läkemedlet vid astma vilket binder upp IgE

Vid allergisk astma kan en aktiv immunisering övervägas, vilket kan göras genom en **allergenspecifik immunterapi (ASIT)**. Detta är en form av allergivaccination, som syftar till att bilda en cellulär immunitet istället för en humoral immunitet, där kroppen successivt vänjer sig mot det allergen den tidigare reagerade på.

INHALATION

De två vanligaste hjälpmedlen, för att få i sig läkemedlet, är via:

- **Inhalator** - via egen inandning dras pulvret ned i luftvägarna. Dessa är relativt enkla att använda hos personer med adekvat lungkapacitet.
- **Spray** - om patienten istället har svårt att få till en bra inandning rekommenderas spray med andningsbehållare.

MONITORERING AV ASTMA

Vid återbesök är det viktigt att fråga om nattliga symtom, påverkan på daglig aktivitet, förbrukning av "vid behovs-medicin" samt försämringsepisoder. Patienten får även fylla i ett formulär kallat Astmakontroll Test (ACT), där hen helst ska ligga över 20.

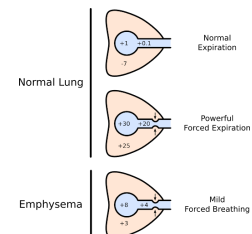
För att på ett mer objektivet sätt utvärdera patientens astma kan även olika undersökningar som PEF, spirometri och FENO utföras.

KRONISKT OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM (KOL)

KOL är en kroniskt, långsamt progredierande lungsjukdom som karakteriseras av en **kronisk** luftvägsobstruktion. Lungfunktionsnedsättningen är **irreversibel**, i den bemärkelse att patienten aldrig uppnår normalvärden... varken spontant eller efter behandling. Luftvägsobstruktion vid KOL orsakas, i varierande proportioner, av **inflammatoriska förändringar** i perifera luftvägar samt av **emfysem**.

LUNGÅVERKAN

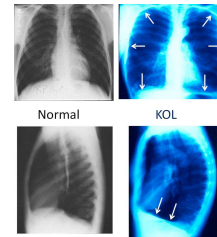
Den ökade obstruktiviteten i luftvägarna, i kombination med lungornas minskade återfjädrande effekt, kommer resultera i att patienten får svårare att andas ut all luft. Hos lungfriska individer uppstår equal pressure point (EPP) vid de apikala broskbelagda delarna, medan den för obstruktivt sjuka patienter börjar leta sig mer distalt. Detta leder till dynamisk kompression, vilket innebär att luftvägarna frekvent öppnas och stängs vid utandning → förlängt expirium, som vid auskultation kan höras som sonora (lågfrekventa) ronki.



För att motverka uppkomsten av dynamisk kompression, vilket försvårar patientens andning, kommer de att försöka hålla sina lungor mer uppblåsta och andas mer apikalt (högre andningsläge) → ökad FRC. Andningen blir på detta sätt mer ansträngande och uttröttande, då patienten i huvudsak endast använder den accessoriska muskulaturen, samtidigt som gasutbytet försämras till följd av att minskad andel av lungan ventileras. Patienterna blir i och med detta successivt mer orkeslösa, och kan till sist varken gå eller röra sig.

HYPERINFLATION

Likt ovan nämnt ökar omedvetet mängden luft i lungorna (till följd av patientens ändrade andningsläge), vilket kan benämnas som hyperinflation eller air-trapping. Detta leder till att både TLC och FRC stiger, till följd av den kraftigt stigande RV. Patienter med KOL får successivt en mer spänd diafragma, som över tid även kan övergå till konstant spänd → sänkta lunggränser (syns på bilden). Detta beror på att en spänd diafragma (likt vid inandning) sänker det intrapleurala trycket, vilket för en patient med KOL minskar risken för dynamisk kompression.

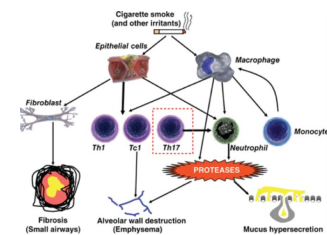


Vid KOL ökar både TLC och RV, men där RV ökar lite mer → förhöjd RV/TLC-kvot (> 120% av förväntat värde).

- **RV** - ökar till följd av det sänkta diafragmavalvet, vilket gör att mindre lungvolym kan användas då hjälp av diafragman är ett måste för att kunna andas ut rejält → bidrar till patienternas höga andningsläge.
- **TLC** - ökar genom emfysembildning, vilket minskar lungornas elastiska återfjädrande effekt. Detta orsakar hyperinflation, vilket får lungorna att vidgas mer än normalt (ses på bilden).

PATOFYSIOLOGI

KOL är precis som astma en inflammatorisk process i luftvägarna, där det sker en aktivering av ett flertal celler som resulterar i fibros- och emfysemuppkomst samt ökad mukosproduktion. Till skillnad från fibrosen vid ILD, kommer denna INTE påverka lungornas compliance. Detta då fibrosen sitter i luftvägarna.

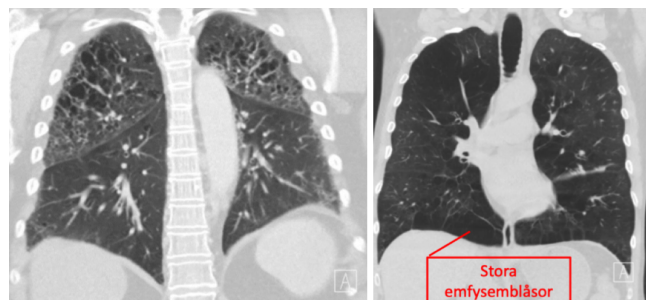


OBS! Inflammationen vid KOL domineras av neutrofiler, och styrs av Th17-celler.

EMFYSEM

Det finns i huvudsak två olika typer av emfysem som kan ses vid KOL:

- **Centrilobulärt emfysem** - lokaliserat främst till ovanloberna, och orsakas i huvudsak av cigarettrök eller annan irritant (ex. kadmium eller diisocyanater) som förts ned via luftvägarna. Detta ses i den vänstra bilden.
- **Panacinar emfysem** - lokaliserat främst i underloberna, och omfattar vanligen större delar av dem. Denna typ av emfysem orsakas allra vanligast av alfa-1-antitrypsinbrist (AAT), där alfa-1-antitrypsin är det enzym som vanligen hämmar proteaserna elastas och trypsin. Enzymet produceras både i hepatocyter och typ 2-pneumocyter, men vid brist minskar denna hämningen → ökad nedbrytning av alveolväggarna. Av denna anledning kan det därför vara bra att ta blodprovet alfa-1-antitrypsin, vid nyupptäckt emfysem med oklar genetik. Denna typ ses i den högra bilden.



LUFTVÄGSINFEKTIONER OCH AKUT EXACERBATION AV KOL (PRIMÄRVÅRD)

Under denna föreläsning fick vi följa patienten Stina, 40 år, som ringde in till VC på grund av hosta och feber.

PNEUMONI PÅ VÅRDCENTRALEN

ANAMNES OCH STATUS

Väl på plats utvidgas anamnesen, med frågor som:

- Hur mår du idag jämfört med igår?
- Utlandsvistelse?
- Sjukdomar i omgivningen?
- Upphostningar?

Vid den kliniska undersökning uppmäts/noteras även följande:

- Temp: 38,3°C
- Saturation: 94%
- Blodtryck: 128/60 mmHg
- Andningsfrekvens: 18/min
- AT: Lite blek, lätt ansträngningsdyspné, inga perifer ödem
- MoS: diskret rodnad i pharynx, ingen tonsillhypertrofi
- Lgl: Inga ömma lymfadeniter på halsen
- Hjärta: RR, 112/min, inga hörbara blåsljud
- Lungor: Svaga andningsljud, diskreta ronki bilat. Ingen dämpning vid perkussion
- Buk: Mjuk och oöm

Vid misstänkt infektionssjuk patient kan det vara bra att ha listan till höger nära till hands, då den riskvärderar graden av en eventuell infektion. Det räcker att ETT enda fält är uppfyllt på gult eller rött för att patienten ska bedömas som medelhög respektive hög risk.

- **Grön** - behandling i hemmet
- **Gult** - överväg behandling i hem/inläggning
- **Rött** - inläggning

TABELL 1. Riskvärdering av patienter med misstänkta infektioner utanför sjukhus utifrån risk för allvarig infektion/sepsis, baserat på Sepsis stratification tool (National Institute for Health and Care Excellence) [2]. En uppfyllt parameter räcker för riskvärdering till gult respektive rött fält.

Anamnes- och statusparametrar	Grönt fält (låg risk)	Gult fält (medelhög risk)	Rött fält (hög risk)
• Beteende/medvetandegrad	Normalt/Alert	Anamnes på förändrat beteende	Objektivt förändrat beteendelig alert
• Andningsfrekvens	12-20/min	21-24/min	≥25/min
• Saturation på luft	≥96 procent ¹	92-95 procent ¹	≤92 procent (=88 procent vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom)
• Blodtryck (systoliskt)	≥100 mm Hg	91-100 mm Hg	≤90 mm Hg eller ≥40 mm Hg lägre än patientens normala tryck
• Hjärtfrekvens	≤90/min	91-130/min eller nyttillkommen arytmi	≥130/min
• Temperatur	≥36 °C	≤36 °C	
• Urinproduktion		Ej kissat under de senaste 12-17 timmarna	Ej kissat sedan ≥18 timmar
• Hud		Rodnad Svullnad eller sekretion från operationsår Sårruptur	Ocyanos Marmorerad eller blek hud Petekialt utslag
• Samsjuklighet ² och riskfaktorer		Allvarig samsjuklighet, riskfaktor ³	
• Social situation ⁴		Ausknädd av säkerhetstjänst ⁵	

¹ Finns inte med i Sepsis stratification tool (National Institute for Health and Care Excellence).

² Hög ålder; multipelsjukhet; immunosuppression (t.ex. immunosupprimerande behandling, diabetes, hematologisk sjukdom, levercirros, hiv-infektion, malignitet, medfödd immunbrist), trauma eller kirurgi nyligen, graviditet, urin- eller venkateter, kronisk hjärt-, lung- eller njursvikt, anorexi eller uttallad malnutrition, uttallad obesitas, missbruk.

³ Säkerhetstjänst innebär att antingen sjukvården eller någon utanför sjukvården följer patientens tillstånd.

DIFFDIAGNOSER

De två mest troliga diagnoserna i detta fall är:

- **Pneumoni** - symtom talandes för detta är feber, hosta, dyspné, nyttillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta. I status brukar **fokalt** (lokaliserat) nedsatta andningsljud, **fokala** biljud och dämpning vid perkussion noteras. Lungröntgen är definitionsmässigt INTE normal.
- **Akut bronkit (luftrörskatarr)** - nyttillkommen hosta, med eller utan slembildning, som led i en luftvägsinfektion och där hostan inte är orsakad av annan bakomliggande lungsjukdom. Örent andningsljud **bilateralt** är vanligt förekommande hos dessa patienter, och lätt obstruktivitet är inte ovanligt. Lungröntgen är definitionsmässigt normal.

OBS! Det är viktigt att kunna skilja på en pneumoni och en akut bronkit, då en pneumoni ska behandlas med antibiotika till skillnad från en akut bronkit som är självläkande.

ÖVRIG DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

INFEKTIÖSA

- Tuberkulos
- Kikhosta
- Exacerbation av KOL

ICKE-INFEKTIÖSA

- Lungemboli
- Hjärtsvikt

- KOL
- Astma
- Lungcancer

PROVTAGNING

CRP

Vid virusinfektioner är CRP-nivåerna högst dag 3-4, varefter de vid ett okomplicerat förlopp sjunker till <10 mg/L efter 7-10 dagar. Nivåer som kan vara bra att ha i huvudet är:

- **>100 mg/L + klinik talandes för pneumoni** - överväg antibiotika
- **>50 mg/L och symtom över 1 vecka** - talar för pneumoni, överväg antibiotika
- **<20 mg/L efter 24h** - utesluter med hög sannolikhet pneumoni, avstå antibiotika

Vid kvarstående osäkerhet, efter att klinik och provsvar vägts in i bilden, är förstahandsbehandling en aktiv expektans. Lungröntgen kan dock övervägas.

OBS! Utöver CRP kan det vara bra att ta blodstatus på Stina, med huvudfokus på Hb och LPK. Vid misstanke om akut bronkit kan det även vara av vikt att ta PCR-prov för vanligt förekommande virus.

BEHANDLING

I Stinas fall rörde det sig om en pneumoni, vilket kunde urskiljas på en lungröntgen. Hon sätts därför in på **penicillin V (kåvepenin)** 1gx3 i 7 dagar, då den vanligaste bakteriella pneumonin är orsakad av pneumokocker. Vid eventuell terapivikt eller typ 1-allergi mot penicillin rekommenderas **doxycyklin**.

Vid insättning av antibiotika är det viktigt att informera patienten om biverkningar samt vikten av att äta hela kuren ut. Informera även patienten om förväntad tid till effekt (vanligen ett par dagar), samt att hen ska uppsöka vård ånyo om behandlingen inte ger någon effekt.

HOSTMEDICIN

I dagsläget saknas det modern dokumentation av hostdämpande läkemedel, men där placeboeffekten visat sig vara stor. Det saknas även vetenskaplig evidens för "slemlösende medel". Att skriva ut detta kommer alltså INTE gynna patientens sjukdomsförlopp.

UPPFÖLJNING

Vid utebliven förbättring efter 3 dagars penicillinbehandling bör lungröntgen övervägas (om inte tidigare utförd), samt byte av antibiotika. Skulle patienten försämrats ytterligare bör infektionskonsult kontaktas.

Om luftvägssymtom skulle kvarstå även efter 6 veckor bör lungröntgen absolut utföras, samt spirometri övervägas. Detta gäller i huvudsak gruppen rökare över 40-50 års ålder.

LITE KORT OM PNEUMONI

De tre huvudgrupperna av pneumoni är:

- **Samhällsförvärvad** - kan orsakas av både bakterier och virus, där de bakteriella pneumonierna i sin tur kan delas upp i typiska och atypiska (beroende på patogen och sjukdomsbild). I dagsläget finns det dock få sätt att särskilja mellan en viral eller bakteriell pneumoni → försök odla och ta PCR.
- **Sjukhusförvärvad** - debut vid >48h efter sjukhusinläggning
- **Aspirationspneumoni** - inhalation av främmande material ner i lungorna, vilket kan vara föda/dryck eller magsäcksinnehåll

Streptococcus pneumoniae är den vanligaste orsaken till bakteriell pneumoni hos vuxna i både öppen- och slutenvård. De bakterier som orsakar de typiska pneumonierna, *S. pneumoniae* eller *H. influenzae*, är vanliga i alla åldersgrupper, medan bakterien *mycoplasma pneumoniae* (atypisk pneumoni) är vanligare i yngre åldrar.

KOL-EXACERBATION PÅ VÅRDCENTRALEN

Stina, nu 70 år, söker nu återigen VC till följd av ökad hosta och andfåddhet de tre senaste dagarna. Hon hostar upp segt, ibland missfärgat slem och har känt tendenser till frossa. Stina slutade röka vid 50-års åldern. Till vardags har hon inhalationer med LAMA, LABA och ICS. För ett år sedan sökte Stina för liknande symtom och utförde då en dynamisk spirometri, vilken visade ett FEV1 på 48% av förväntat värde samt en FEV% på 60% (efter reversibilitet).

STATUS OCH PROVER

AT: Lite cyanotisk om näsan, och lätt påverkad.

Hjärta: Oregelbunden rytm, 88 slag/min och svaga hjärttoner.

Blodtryck: 135/85 mmHg

Lungor: Svaga andningsljud. Förlängt expirium, med enstaka sibilanta och sonora ronki.

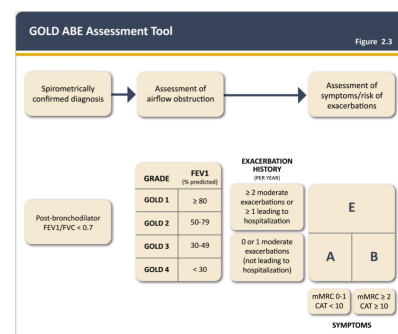
Andningsfrekvens: 20/min

Saturation: 93%

CRP: 38 mg/L

UTREDNING

Likt för ett år sedan får Stina ånyo genomföra en spirometri, för att studera sin lungkapacitet. Utifrån detta resultat graderas sedan hennes KOL utifrån GOLD, vilken ses i bilden till höger. Gold baseras först och främst på **FEV1** (% av förväntat värde) och sedan på **antalet exacerbationer** i kombination med **symtomskattning**. Stina som uppmätt ett FEV1 på 48% av förväntat värde graderas primärt till en GOLD 3, och med tanke på hennes två exacerbationer räknas hon även som en GOLD 3E.



Det troligaste i detta läge är att Stina drabbats av en akut KOL-exacerbation, då hon fått en tillfällig försämringsperiod (<14 dagar) med ökad dyspné, ökad hosta, ökade upphostningar (som ofta är missfärgade) och försämrat allmäntillstånd.

Mnnesregel för S: CRP upp till 50 är vanligt att ses hos patienter med exacerbationer. Däremot är det ofta pneumonier som leder till exacerbationer, varvid det är viktigt att behandla med antibiotika.

SYM TOMSKATTNING

Symtomskattning görs utifrån en skala och ett formulär:

- **mMRC-skalan** - skattar andnöd från 0-4, där 0-1 innebär lindriga symtom och 2-4 betydande. Skalan ses i den vänstra bilden
- **CAT (COPD Assessment Test)** - består av åtta frågor om symtom, hosta,

mMRC-skalan

Skattning av dyspné

Ringa in det alternativ som stämmer överens med din situation:

- 0 Jag blir andfådd när jag anstränger mig rejält, inte när jag tar en snabb promenad eller går i en uppförsbacke.
- 1 Jag blir andfådd när jag tar en snabb promenad eller går i en uppförsbacke.
- 2 Jag blir andfådd när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.
- 3 Jag blir så andfådd när jag går på slät mark att jag måste stanna upp trots att jag själv bestämmer takten.
- 4 Jag blir andfådd när jag tvättar eller klär mig.

Poängsamma och tolkning:
0-1 lindriga symtom
2-4 betydande symtom

Hur upplever du din KOL? Utför KOL-testet (COPD Assessment Test™, CAT)

Den här frågeformulären kommer att hjälpa dig att värdera din KOL. Besvara alla frågor utifrån hur du upplever din KOL. Svaren kommer att användas för att bestämma din KOL-grad och för att ge dig råd om din behandling.

Placera en X i den rätta kolumnen för varje fråga. Om du inte är säker, placera en X i den mittersta kolumnen.

Fråga	Ja, ofta	Ja, ibland	Nej, aldrig
1. Jag har svårt att andas när jag går snabbt eller när jag går i en uppförsbacke.			
2. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
3. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
4. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
5. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
6. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
7. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			
8. Jag har svårt att andas när jag går på slät mark i samma takt som någon i min ålder.			

ANTAL POÄNG

slembildning och begränsning i vardagslivet. Poängen sträcker sig mellan 0-40, där <10 poäng innebär lindriga symptom och ≥10 innebär betydande.

OBS! Dessa poäng är avgörande för huruvida en patient graderas som A eller B i GOLD. Vid två uttalade exacerbationer eller en som lett till hospitalisering graderas dock alla patienter som en E.

BEHANDLING

EXACERBATION (AKUT)

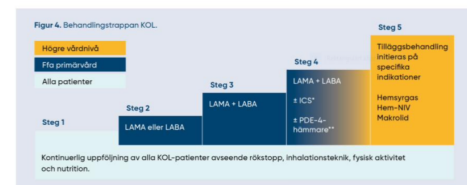
På vårdcentralen ges primärt salbutamol och/eller ipratropium (LAMA) via nebulisator, vilket kan upprepas efter 15-30 min vid otillfredsställande effekt. Ett alternativ till nebulisator är spray via inhalationskammare (Spacer), om patienten inte är förmögen att dra egna adekvata andetag. Vid hypoxi ska patienten även ges syrgas, med ett behandlingsmål mellan 88-92% → beakta risken för koldioxidretention.

Vårdcentralen kan även sätta in antibiotika, där indikationerna på detta är purulenta upphostningar SAMT ökad mängd upphostningar och/eller ökad dyspné. En sputumodling görs inte regelmässigt på vårdcentralen vid misstanke om exacerbation, vilket skiljs från pneumoni genom feber och CRP (exacerbation → vanligen 40-50 mg/L). I första hand ges **amoxicillin** eller **doxycyklin**, samt **prednisolon** oralt.

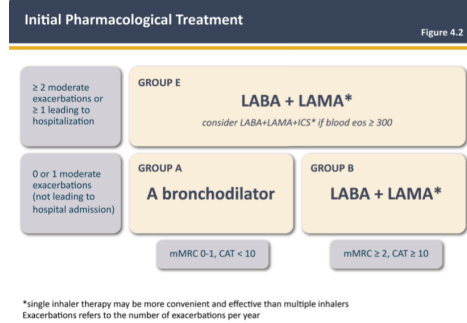
MER LÅNGSIKTIGT

Låter behandlingstrappan i bilden till höger tala för sig självt, men viktigt att tänka på att ALLA patienter kontinuerligt ska följas upp med avseende på rökstopp, fysisk träning, inhalationsteknik och nutrition.

Behandlingstrappan



* ICS bör ges i ett upprepade exacerbationer se Tabell 8.
** ICS + högre vårdnivå kan ge ökad risk för infektioner och biverkningar. Detta behandlingsmål LABA + LABA.



KOLEXACERBATION OCH AKUT ANDNINGSSVIKT PÅ SJUKHUS

Även under denna föreläsning får vi följa en patient, som i detta fall heter Gunnar, 65 år.

PÅ VÅRDCENTRALEN

Primärt så söker han VC då han i samband med en förkylning fått ökad dyspné, mer hosta och gula upphostningar. Han har ingen feber, men har akut försämrats under dagen.

ANAMNES OCH STATUS

Gunnar är rökare, med totalt 26 paketår i bagaget. Tidigare väsentligen frisk, men står på trombyl 75 mg x 1 efter att ha vårdats på grund av bröstsmärta flera år tidigare. Han har under ett tidigare tillfälle, för ett par år sedan, haft en liknande episod med andningsbesvär och spirometrin hade då visat "nedsatta värden". Till vardags har den fysiska aktiviteten minskat, vilket Gunnar själv tror beror på bristande kondition och besvär med benen.

Vid den kliniska undersökning uppmäts/noteras även följande:

- AT: Vilodyspné, ingen cyanos, inga ödem, hostar, temp 38.2°C

- Hjärta: Hjärta: RR, 110/min, inga hörbara blåsljud
- Lungor: Rikligt med expiratoriska ronki
- Blodtryck: 170/90
- Saturation: 82% (på luft)

Den kliniska undersökningen kompletteras med proverna CRP (45 mg/L) och LPK ($11,2 \times 10^9/L$), varpå arbetsdiagnosen KOL-exacerbation misstänks. Patienten behandlas därigenom akut med inhalation, **ventoline** och **atrovent**, med stöddos av perorala steroider (**prednisolon**). Till följd av patientens låga saturation ges även syrgas, varpå han remitteras till akuten.

ANDRA KÄNNETECKEN ATT LETA EFTER I STATUS

- Symmetrisk, men förstörd bröstkorg
- Andningsljuden är försvagade på båda lungorna → tecken på emfysem
- Försvagade hjärttoner → vid hyperinflation har vi luft emellan, som gör ljuden nedtonade
- Perkussionstonen är hypersonor → en klang som uppstår när lungorna är luftfyllda
- Sänkta lunggränser
- Högt andningsmedelläge
- Sonora (lågfrekventa) ronki

NÄR SKA EN PATIENT REMITTERAS TILL AKUTEN VID KOL-EXACERBATION?

- Allmänpåverkad patient
- Grav hypoxi (sat <90%)
- Svarar ej på given behandling (terapisvikt)
- Klinisk misstanke om CO₂-retention (ex. slöhet och huvudvärk)
- Annan svår komorbiditet (diabetes, hjärt- eller njursvikt)

PÅ AKUTEN

Väl på akuten görs först en översiktlig bedömning av en patient med KOL-exacerbation, för att ge vägledning i handläggningen.

Vid den akuta bedömningen är det, likt i alla lägen, även viktigt att tänka differentialdiagnostiskt. Finns det hållpunkter för att patienten skulle kunna drabbats av:

- Pneumoni
- Pneumothorax
- Lungemboli
- Akut hjärtsvikt
- Hjärtinfarkt

Tabell VII. Svårighetsgradering av KOL-exacerbationer.

Tabellen är en översiktlig vägledning för bedömningen av en patient med KOL-exacerbation. En klinisk bedömning innefattande sammanvägning av samtliga faktorer och övriga intryck krävs i varje enskilt fall.

	Lindrig	Medelsvår	Svår
Allmänpåverkan	Obetydlig	Lindrig-måttlig	Måttlig-uttalad
Dyspné mätt med VAS*	< 5	≥ 5	≥ 5
Andningsfrekvens	< 24/minut	≥ 24/minut	≥ 24/minut
Hjärtfrekvens	< 95/minut	≥ 95/minut	≥ 110/minut
SpO ₂ i vila på luftandning (hemsyrgaspatienter: med ordinarie syrgasflöde)	≥ 93 % och förändring från normal ≤ 3 %	< 93 % och/eller förändring från normal > 3 %	< 90 % och/eller förändring från normal > 5 %
CRP	< 10 mg/L	≥ 10 mg/L	≥ 10 mg/L
Artärblodgas (från om kliniskt indicerat)	• Normoxemi • Normokapni • pH ≥ 7,35	• Normoxemi eller hypoxemi • Normokapni eller hyperkapni • pH ≥ 7,35	• Hypoxemi • Hyperkapni • pH < 7,35

*VAS = Visuell analog skala.

KOL-EXACERBATION

Det definieras som en **akut försämring** av patientens symtom, som åtminstone hållit i sig under 24h.

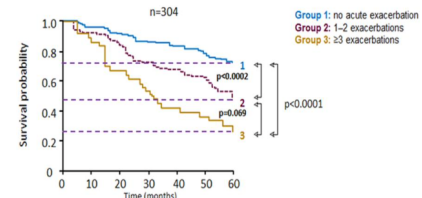
Symtomen förenliga med KOL-exacerbation är ökad dyspné, ökad hosta, ökad sputummängd och ökad sputumpurulens (färgad). Försämringen kräver även en **förändring** i aktuell medicinering. En exacerbation kan, likt ovan nämnt, klassificeras olika, vilket är avgörande för den behandlingsändring som primärt görs:

- **Lindrig** - öka dosen av SABA

- **Medelsvår** - kräver behandling med kortikosteroider och/eller antibiotika, utöver den ökade dosen av SABA
- **Svår** - kräver inläggning eller utvärdering i "akutrum", då dessa svåra exacerbationer kan orsaka en akut respiratorisk svikt.

I de allra flesta fall (2/3) är det en **infektion** (50/50 bakterier och virus) som ligger bakom en exacerbation, men kan även bero på slarvig medicinering. Särskilt uttalade riskfaktorer, för att lättare utveckla exacerbationer, är **dålig lungfunktion** (grad av KOL) samt anamnes på **tidigare exacerbationer**.

Utöver att patienten får ökade symtom och nedsatt lungfunktion ses även andra konsekvenser, vilka blir mer och mer uttalade för varje exacerbation en patient får. Livskvaliteten försämras samt risken för sjukhusinläggning och död ökar (se bild).



MEDICINSK BEHANDLING

- **Inhalation** - värdera först om patienten orkar att inhalera. Om ja, ge 2 ml **ventoline** 5 mg/ml alternativt 2,5 ml **combivent** (atrovent och salbutamol) via en nebulisator. Detta kan upprepas efter 30 min.
 - Skulle effekten dock utebli, ge då subkutan injektion av 0,25 mg **bricanyl** (0,5 mg/ml) och/eller intravenös injektion av 5-10 ml **teofyllamin** (23 mg/ml). Vid förbättring av detta, återgå till inhalationsbehandlingen ovan.
- **Syrgas** - ges i små doser, och patientens nivåer i blodet kontrolleras noggrant med jämna mellanrum med blodgaser. En bra hastighet att börja med är 1-2 L/min. Högre saturation än 91% är inte att eftersträva, då risken för koldioxidretention ökar.
- **Steroider** - minskar risken för recidiv/återinläggning, och är alltid indicerat vid KOL-exacerbation. I första hand ges **prednisolon** 30-40 mg x 1 i 5-7 dagar.
- **Antibiotika** - har visat sig förkorta exacerbationens duration samt reducera symtombilden, förutsatt att det rör sig om en bakteriell infektion. Antibiotika ges därför endast om två av nedanstående symtom uppfylls:
 - Ökad sputumvolym
 - Sputumpurulens
 - Ökad dyspné

Vanliga antibiotikaval är **amoxicillin** eller **doxycyklin**.

GUNNAR PÅ AKUTEN

Gunner bedöms somnolent med vilodyspné, sittande på britsen. Ter sig klar och adekvat med RLS 1-2. På lungorna hörs utbredda ronki bilateralt, utan tydlig sidoskillnad. Det tas en blodgas på Gunnar, som för tillfället har 4L syrgas på gramma:

- | | |
|------------------------|------------|
| • pH 7,27 | • Hb 155 |
| • pCO ₂ 7,5 | • LPK 10.1 |
| • pO ₂ 12,4 | • CRP 77 |

Gunnar bedöms ha fått en svår KOL-exacerbation, som medfört en ej kompenserad respiratorisk acidosis med koldioxidretention. Till följd av det höga pO_2 (i Gunnars fall) sänks syrgasen till 1L, och saturationsmål sätts på 90% (vanligt mål för patienter med KOL). Det beställs även en lungröntgen, då misstanke finns om bakomliggande pneumoni. Gunnar sätts in på penicillin, kortison och får inhalationer.

I det akuta läget tas en ny blodgas efter 1 timme, för att utvärdera patientens hyperkapni och pH. Även täta kontroller sätts in de första timmarna, med tanke på att Gunnar är somnolent → viktigt att se att patienten går åt "rätt håll".

RESPIRATORISK INSUFFICIENS

Oförmåga att upprätthålla normala artärblodgaser (i vila), vilket i praktiken innebär $pO_2 < 8$ kPa och/eller $pCO_2 > 6,5$ kPa. I dessa lägen läggs patienten primärt i NIV (non-invasiv ventilation), då de är i behov av andningsstöd för att kunna ventileras sina lungor på ett adekvat sätt.

Blodgasanalys ska göras så tidigt som möjligt på akuten, då kännedom kring patientens pCO_2 och pH är helt avgörande för den fortsatta handläggningen. Viktigt att komma ihåg är även att en saturation aldrig kan ersätta en blodgas.

OLIKA TYPER AV ANDNINGSSVIKT

- **Hypoxisk svikt** - kännetecknas av ett sjunkande $pO_2 (< 8$ kPa), men med ett normalt till lågt pCO_2 . Tillståndet beror främst på minskad diffusionsyta, och behandlas med syrgas (till ALLA!).
- **Ventilationssvikt** - kännetecknas av sjunkande $pO_2 (< 8$ kPa), men med ett samtidigt stigande $pCO_2 (> 6,5$ kPa (koldioxidretention)). Tillståndet beror främst på svag eller uttröttad andningsmuskulatur, vilket gör det svårt för patienten att vädra ur lungorna → behandlas därför med **mekanisk ventilation**.

OBS! KOL-patienter kan drabbas av båda typerna.

MISMATCH VENTILATION/PERFUSION

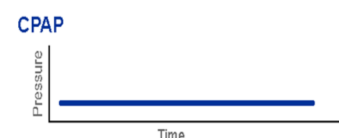
- **Shunt** - ingen alveolär ventilation ($V^0/Q = 0$)
- **Dead space** - ingen alveolär perfusion ($V^0/Q = \infty$)

MEKANISK VENTILATION

Vid dåliga blodgasvärden, med $pO_2 < 6,5-7,0$ kPa, $pCO_2 > 8-9$ kPa (särskilt om stigande) eller om pH $< 7,3$ är exacerbationen så allvarlig att assisterad ventilation bör övervägas.

CPAP

Står för continuous positive airway pressure, och har till funktion att bland annat öppna atelektaser och motverka dynamisk kompression. De öppnade atelektaserna ökar både patientens lungvolym samt minskar mismatchen mellan blod och luft. Nedan ses både indikationer och kontraindikationer:



- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Indikationer - Hypoxisk svikt vid: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vänsterkammarsvikt (lungödem) ○ Pneumoni ○ (KOL/obstruktivitet) | <ul style="list-style-type: none"> ● Kontraindikationer <ul style="list-style-type: none"> ○ Sänkt medvetandegrad ○ Obehandlad pneumothorax ○ Hypovolemi |
|--|--|

NIV (BiPAP)



Till skillnad från CPAP har denna andningshjälp två trycknivåer, ett expiratoriskt och ett inspiratoriskt tryck (både positiva). Skillnaden mellan dessa kallas för tryckunderstöd. Samma indikationer/kontraindikationer gäller för denna behandling som vid CPAP, men är förstahandsval vid **ventilationssvikt**. Av denna anledning är KOL och obstruktivitet satt inom parentes under CPAP.

I och med att NIV är en icke-invasiv behandling, kräver det att patienten medverkar till sin andning samt att patienten är hemodynamiskt stabil.

INTUBERING

Indikation för övergång till invasiv övertrycksventilation föreligger vid progredierande utmattning, försämring av arteriell syresättning eller pH sjunkande under 7,25 trots non-invasiv övertrycksventilation.

BLODGAS

Ett systematiskt sätt att bedöma en blodgas på är:

1. **Tolka pH** - normalt, surt eller basiskt?
2. **Ta reda på orsaken** - respiratorisk eller metabol?
3. **Bedöm kompensationen** - titta på BE samt HCO_3^-
4. **Bedöm syresättningen**

OLIKA VÄRDEN AV pH

Indikerar om det föreligger acidosis eller alkalos, men säger ingenting om bakomliggande orsak. Ett normalt pH ligger mellan 7.35-7.45, och indikerar då att patienten är kompenserad → situationen är lugnare.

- pO_2 ska normalt sätt ligga mellan 10-13 kPa
- pCO_2 ska normalt ligga mellan 4.5-6.0 kPa

Genom att studera pCO_2 går det att avgöra orsaken till syra-basrubbningen. Andningen kompenserar snabbt, vilket får ett högt värde (>5.7) att sannolikt indikera en respiratorisk störning → respiratorisk acidosis, då kroppen inte är förmögen att ventilerar ut överskottet av koldioxid. Skulle värdet istället vara lågt (<4.5) talar det emot andningen som orsak, men att den kompenserar (om inte hyperventilation pga chock eller liknande).

BE ska normalt ligga mellan (-3)-3, och definieras som den mängd syra som behöver tillsättas för att återställa 1L blod till normalt pH. Ett negativt värde på BE indikerar således att syra skulle behöva "tas bort".

- BE+ innebär att en alkalos föreligger
- BE- innebär att en acidosis föreligger

HCO_3^- ska normalt ligga mellan 21-25 mmol/l, där onormala värden enbart beror på de metaboliska komponenterna i en syrabasrubbning.

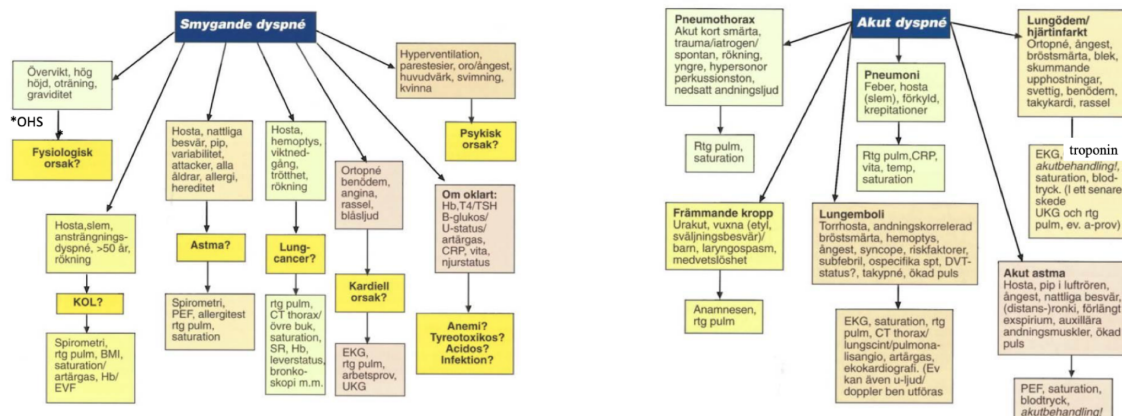
- Högt värde indikerar en metabol alkalos
- Lågt värde indikerar en metabol acidosis

NÅGRA MINNESREGLER

1. En minnesregel för analys av en enkel blodgasanalys är akronymen ROME, som står för "Respiratory Opposite, Metabol Equal". Den hävdar att om pCO_2 -förändringen (respiratorisk komponent) har motsatt (opposite) riktning jämfört med pH så är det primärt en respiratorisk rubbning. Om BE förändringen (metabola komponenten) har samma (equal) riktning som pH så är det en metabol rubbning.

2. Ett förhöjt pCO_2 talar för att grundsjukdomen är KOL eller obesitasorsakad hypoventilation. Patienter med hjärtsvikt tenderar att ha normalt eller lågt pCO_2 .
3. Förhöjt BE tyder på långvarig (kompenserad) pCO_2 -stegring, vilket betyder att koldioxidens styrning av andningen satts ur spel → patientens andning stimuleras huvudsakligen av hypoxi ("hypoxic drive").

UTREDNING DYSPNÉ



Tentafråga - Föreslå undersökningar på den kliniska fysiologiska avdelningen som är lämpliga att utföra vid dyspné:

- **Statisk och dynamisk spirometri** samt diffusionskapacitet bestämning för bedömning av lungornas volymer och förmåga att syresätta blodet.
- **Ekokardiografi** för bedömning av eventuella hemodynamiska betydelsefulla vitier (felaktigheter), hjärtrummens utseende och funktion samt eventuell tryckökning i lungkretsloppet.
- **Arbetsprov** (puls, blodtryck, EKG, arbetskapacitet), med tillägg av **PEF-bestämning** och **blodartärgaser**.

LUNGANCER

BAKGRUND

Lungcancer är den näst vanligaste cancerformen, och står för en stor andel av cancerdödligheten. Rökning är den enskilt vanligaste orsaken till lungcancer, men även radon, luftföroreningar, asbest och dieselavgaser är andra vanliga riskfaktorer. Ärftlighet spelar roll, och om en nära släkting drabbas av lungcancer så stiger den egna risken med ungefär 50%. Lungcancer uppstår numera oftare senare i livet, eftersom allt färre röker.

I Sverige har det nyligen vänt så att fler kvinnor är drabbade än män, vilket man tror beror på skiftningen till att kvinnor röker mer än män. Överlevnaden har förbättrats vilket beror på bättre diagnostik samt bättre och snällare behandlingar.

Många söker sent för sjukdomen, och över hälften har avancerad sjukdom med fjärrmetastaser vid diagnos. Vid 95% av alla nyupptäckta fall så förekommer patologiska fynd på lungröntgen.

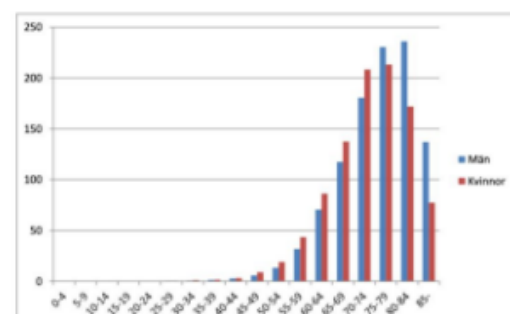


Fig. 2.1 - Incidens av lungcancer (antal fall/100 000) i Sverige 2016-18, per åldersklass.

UTREDNING

Utredning bedrivs enligt 3 spår, vilket sker enligt ett standardiserat förlopp:

1. Ställa diagnos (bild- och vävnadsdiagnostik)
2. Fastställa utbredning lokalt, regionalt, extrapulmonellt → TNM klassifikation (stadieindelning)
3. Funktionsutredning (kraft, ork) → tänkbar åtgärd

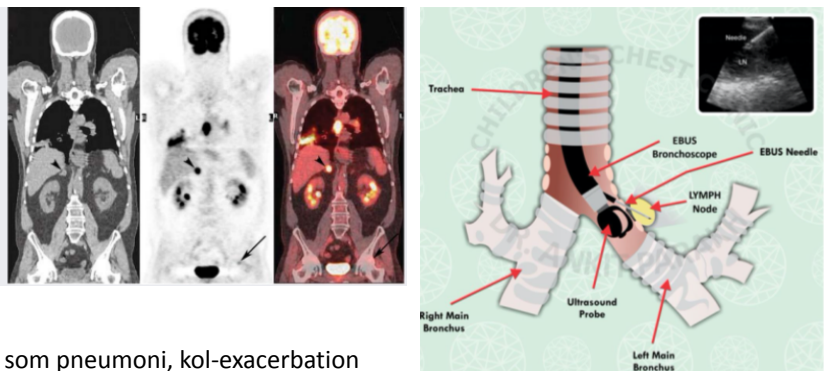
SYMPTOM

Det finns både organspecifika och generella symptom på lungcancer. Organspecifika symptom innefattar hosta (ny eller förändrad karaktär), smärta (kan trycka på angränsande vävnad), hemoptys, dyspné och stridor (påverkan på andningen), återkommande pneumoni, samt heshet eller stämbandspares (växer långt upp och påverkar n. recurrens). Dessutom ses generella symptom som matleda, vikttnedgång, trötthet, feber utan infektion, nattsvettningar, skelettsmärta eller andra paramaligna fenomen.

OBS! Vid symptom som inger misstanke eller accidentellt röntgenfynd genomgår patienten mer riktade undersökningar, vilket sker enligt ett **standardiserat vårdförlopp**.

UNDERSÖKNINGAR

1. **Slätröntgen + DT** - beroende på hur stark misstanken är
2. **PET-DT**
3. **Vävnadsbiopsi/cytologi**
 - a. Bronkoskopi/EBUS
 - b. DT-ledd transthorakal punktion
 - c. Thorakocentes



Radiologiskt föreligger en del diffdiagnoser som pneumoni, kol-exacerbation och tuberkulos, vilka kan ge avvikande mönster som kan vara svåra att diffa malignitet från. Fördelen med PET-DT är att man kan upptäcka metastaser, som inte ses på andra sätt genom att tillföra en radioaktiv markör. Detta är något man genomför vid en metastasutredning, men det är inte obligatoriskt.

Vävnadsbiopsi/cytologi blir mer och mer vanligt, då behandling blir mer individualiserad.

INDELNING

TNM

När cancerdiagnos är ställd så är det viktigt att stadieindela tumören, vilket görs enligt TNM. Prognosen vid lungcancer rent generellt ganska bra där de som upptäcks i ett tidigt stadium har en 5 års överlevnad på 85-90%, medan patienter som diagnostiserats med generaliserad cancer har en 5 års överlevnad på ynka 2%.

T/M	Subcategory	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IB	IIA	IIIB
	T1b	IA2	IB	IIA	IIIB
	T1c	IA3	IB	IIA	IIIB
T2	T2a	IIA	IB	IIA	IIIB
	T2b	IIA	IB	IIA	IIIB
T3	T3	IIA	IB	IIA	IIIC
T4	T4	IIA	IB	IIA	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

HISTOPATOLOGISK

Histopatologiskt så ser man främst tre typer av lungcancer, vilket är (1) adenocarcinom, (2) skivepitelcancer och (3) småcellig cancer. Ofta används beteckningen **icke-småcellig lungcancer** som ett samlingsbegrepp för skivepitelcancer, adenocarcinom och storcellig cancer. Adenocarcinom har blivit allt vanligare, är inte associerat med rökning i någon större grad, har goda behandlingsmöjligheter, och har sitt ursprung i körtelvävnad. Skivepitelcancer och småcellig cancer är i mycket högre grad kopplat till rökning. Småcellig cancer har VÄLDIGT dålig prognos.

Dessutom finns carcinoid och mesotelioma typer av lungcancer.

I samband med PAD och cytologi så är det även av intresse att se tumörens **invasivitet**, samt även dess **immunohistokemi**. Uttrycket av PD-L1 är i synnerhet av intresse, vilket diskuteras mer senare. Dessutom kikar man på neuroendokrina uttryck, då neuroendokrina tumörer är vanliga i lungan.

MOLEKYLÄRPATOLOGI

NGS: även kallas next generation sequencing är en genetisk analys av tumörmaterial från icke-småcellig lungcancer. Detta ger möjlighet att värdera behandlingsalternativ genom att identifiera specifika mutationer. Detta ger dessutom information om driver-mutationer och följa eventuell resistensmutationer.

Ex. har ca 10% av icke småcellig lungcancer en aktiverande gen, EGFR, som effektivt kan hämmas med en tyrosinkinashämmare. PDL1 kan också identifieras och behandlas väl med hormonbehandling.

BEHANDLING

Efter färdigställt cancerutredning behöver man fråga sig (1) är cancer botbar samt (2) är patienten botbar?

Om cancer skall vara botbar tittar man på om den är begränsad eller lokoregional (lokalisering begränsad till en region), samt om inga fjärrmetastaser kan påvisas. För att besvara om patienten är botbar tittar man på komorbiditet, intresset från patienten samt tidigare strålning. Som hjälpmedel använder man WHO/ECOG performance status → **funktionsutredningen** är en del av diagnostiken. Patienten behöver generellt vara på nivå 0-2 för att klara av kurativ behandling.

WHO/ECOG Performance status

- 0. Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
- 1. Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
- 2. Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta, är uppegående >50 % av dygnets vakna timmar.
- 3. Kan endast delvis sköta sig själv, är bunden till säng eller stol >50 % av dygnets vakna timmar.
- 4. Klarar inte någonting, kan inte sköta sig själv, är helt bunden till säng eller stol.
- (5. Död)

För patienter med relativt låg kardiell risk så räcker det att genomföra dynamisk spirometri samt utreda diffusionskapacitet. Ifall denna är nedsatt, eller patienten har hög kardiell risk, så är ergospirometri istället lämpligt. Med hjälp av ergospirometri så kan syreupptagnings- och andningsförmåga mätas vid ansträngning, vilket ger svar på VO2-max (högsta uppmätta syreupptag).

KURATIV BEHANDLINGSINTENTION

1. **Thoraxkirurgi** är en högrisk procedur. Pulmektomi medför en dödlighet på 5%, och lobektomi på 2,5%. Allmäntillståndet på en patient kan utesluta kirurgi helt.
 - a. Förutsätter välreglerad hjärt-kärlsjukdom och adekvat lungfunktion
 - b. Styrts av tumörstadium



Vanligaste ingreppet (80%) är att man tar bort en eller flera lobar

2. Radioterapi + kemoterapi

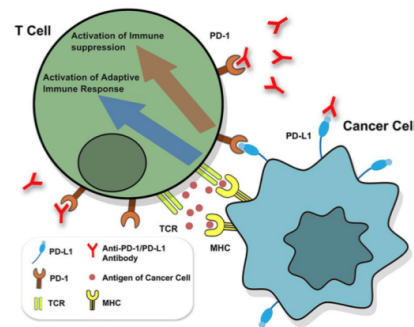
a. **Radioterapi** - läs mer under *Strålbehandling vid lungcancer*

b. **Kemoterapi** ges som dropp i cykler som tar 3 veckor. En fullvärdig behandling består av fyra cykler. PAD avgör preparatval. Om PDL1 positiv ges adjuvant immunterapi. Platinumbaserade cellgifter utgör grunden för all systemisk, icke-målstyrd lungcancerbehandling. Utöver detta cytostatikum så ges ett tilläggspreparat, baserat på vilken tumör som behandlas. Effekten av tilläggspreparatet är dock ganska begränsad. Biverkningarna är oftast linjära, dvs ju mer cellgifter desto mer biverkningar; illamående, benmärgspåverkan, utslag, infektionsrisk. Ges till dem som av olika skäl inte är operations kandidater. **LÄS MER OM STRÅLNING OCH KIRURGI UNDER SEPARATA FÖRELÄSNINGAR.**

PALLIATIV BEHANDLING

Ges till icke-botbara tumörer med syfte att förlänga livet. Vanligast är att man får **kemoimmunterapi** (cytostatika + PDL1 hämmare).

PD-L1-hämmare (immunterapi) kom till marknaden för några år sedan, och det har lett till fördubblad genomsnittlig överlevnadstid hos patienter med spridd lungcancer (undantaget småcellig lungcancer). På ytan av T-cellerna finns CTLA-4 och PD-1, medan på ytan av tumörceller så uppregleras ligander åt dessa. Det leder till att T-cellerna ej dödar tumörcellerna. Genom att blockera PD-1 och CTLA-4 (eller dess ligander) så kan T-cellerna döda tumörcellerna.



PD-L1-hämmare är generellt snällare än cellgifter, men har några ovanliga men komplicerade biverkningar: pneumonit, myokardit, tyreoidit, kolit och hypofysit. Det finns en trend här och det är att det är autoimmuna biverkningar, till följd av att man sätter igång immunförsvaret. Det brukar gå att lösa med kortison. Att få dessa biverkningar är ett positivt tecken, eftersom det tyder på ett starkt immunförsvaret. PD-L1-hämmare har god effekt, även med lågt uttryck av PD-L1 men självklart mycket stark effekt hos PDL1-positiva.

Angiogeneshämmare har en given (men minskande) roll i underhållsbehandling, och förlänger överlevnaden med ungefär två månader. Angiogeneshämmare grundar sig i att tumörer är beroende av angiogenes för infiltration/spridning. Ett exempel är Avastin, vilket är en VEGF-hämmare. Det är ovanligt med biverkningar, men det innefattar blödningar och trombosor.

Vissa tumörer har en uppreglering av pro onkogen signalvägar- så kallade driver mutationer, och ett exempel på detta är **tyrosinkinasreceptorer**, ex. EGFR. Genom att blockera dessa kritiska mutationer så kan man få extremt god effekt. TKI behandling kan ges som monoterapi vid spridd icke småcellig lungcancer eller vid recidiv efter kirurgi. Ges i tablettform.



PALLIATIVT PERSPEKTIV

Många av dem har varit rökare och behandlas palliativt för sin lungcancer kan leda till tankar om hur man själv bidragit till sitt tillstånd. Skuld och ånger. Lungcancerpatienter oftare än andra patienter upplever psykiskt lidande och försämrad livskvalitet.

Ökat emotionellt lidande hos närstående. Studier visar att närstående till lungcancerpat mår sämre än närstående till andra patienter. Ju sämre patient med lungcancer mår psykiskt desto sämre mår närstående psykiskt.

Målet

- Stötta patient och närstående, möjlighet att vara hemma
- Lindra lidande och öka livskvalitet
- Planera för livets slut

Proaktiv palliativ vård

- Samtal med patient och närstående om sjukdom, prognos, vårdens möjligheter och övergripande förändring av vårdens målsättning.
- Identifiera frågor, förväntningar och farhågor.

Gör en vårdplan:

- Lyssna! Skapa stöd och trygghet.
- Planera praktiskt – vård och omvårdnadsinsatser där pat vill vårdas
- Planera symtomlindrande om ökade symtom – LM, icke-farmakologisk beh, pleuratappning, syrgas
- Planera behandlingsbegränsningar – HLR, IVA, ytterligare åtgärder?

Dyspné

- Subjektiv upplevelse av andnöd - hänger inte alltid ihop med objektiva mätbara förändringar (sat, andningsfrekvens)
- Tungt att andas, tar stopp, får inte luft
- Kan mäta: be patienten skatta upplevelsen på en VAS eller NRS skala (0-10). Kan vara bra för att kunna utvärdera effekt av symtomlindrande behandling.
- Multifaktoriell dyspné-upplevelse
 - Påverkas av: fysiska, psykiska, sociala och existentiella dimensioner
- Skapar ångest
- Kopplat till sänkt livskvalitet

Lindra dyspné:

- Anpassad behandling: finns det någon specifik genes?
 - Ofta fysisk dimension: pleuravätska (pleuratappning), hypoxi (syrgasbehandling), KOL-exacerbationer (antibiotika, steroider)
 - Oro (stöttande samtal, ångestdämpande LM)
- Generell farmakologisk behandling – opioider lindrar upplevelsen, troligtvis genom att öka andningscentrums tolerans för koldioxidnivåer i blodet (minskad andningsdrive även om ökad koldioxidkoncentration). Doseras som vid smärta (börja med lägre dos).
- Generell icke-farmakologisk beh – lugnt bemötande, kontrollerad andning, fläkt (taktill känsla av luft)

Syrgasbehandling

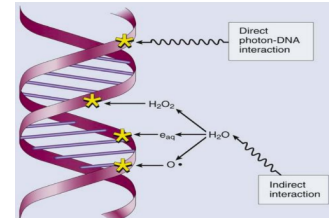
Dyspné är en subjektiv upplevelse som inte alltid hänger ihop med sänkt syrgas. All dyspné hjälps alltså inte av syrgas, men brukar vara indicerat vid hypoxi. Patienten kan erbjudas syrgas i hemmet som koncentrator eller lättviktstuber (inte om pat/annan hemma är rökare).

Döendet

Döendet är mycket liknande oavsett diagnos. Se tidigare föreläsning.

STRÅLBEHANDLING VID LUNCANCER

Radioterapi innebär joniserande strålning (fotoner). Strålningen skadar tumörcellerna genom direkt DNA-skada (växselverkan på atomnivå, vilket direkt påverkar cellernas DNA-kedja), och indirekt DNA-skada (bildning av fria radikaler). Majoriteten av effekterna ges genom den indirekta effekten. Detta ges i upprepade små fraktioner för att skona frisk vävnad och maximera oddsen för att skada tumörceller i känsliga lägen under cellcykeln. Stråldos mäts i absorberad energi: 1 Gray (1 joule/kg vävnad).



Selektivitet uppnås eftersom cancerceller delas sig oftare/mer frekvent i den strålkänsliga delen i cellcykeln (G2 & M), samt är sämre på att reparera DNA-skada. Det som sätter gränsen för strålningen är när den friska vävnaden påverkas för mycket.

FRAKTIONERING

För att nyttja selektivitet och för att frisk vävnad ska klara sig delar man upp strålbehandling; fraktionering.

- **Konventionell fraktionering**
 - 2 gray/fraktion/dag, 5 dagar/vecka
 - Fulldos ca 60-68 Gy för lungcancer
 - 7 veckors behandling
- **Hypofraktionering** - ofta palliativt som symtomlindrande
 - Färre fraktioner med större doser, ex. 4 Gy x 5 eller 3 Gy x 10

BIVERKNINGAR

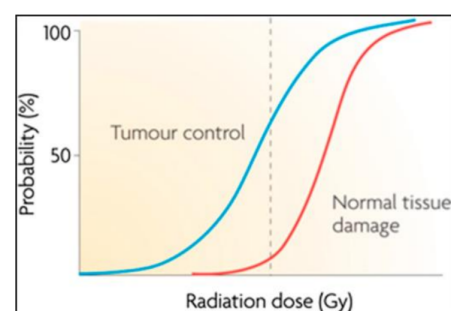
Beroende av dos, volym, lokalisering och individuell känslighet.

- Akuta - snabbt delande celler (slemhinnor). Uppstår från början av behandlingen och kulminerar vid sista dosen. Ex:
 - Esofagit
- Sena - inflammation och endotelskador. Oförutsägbara, ex:
 - Pneumonit
 - Hjärtpåverkan
 - Fibros

Terapeutiskt fönster mellan terapi och biverkningar kan vara mycket

brett OM det är en strålkänslig tumör ex. vid lymfom, men kan i

andra fall vara icke existerande ex. en mycket resistent tumörtyp nära ett känsligt organ. Kan då inte uppnå kontroll utan kritiska biverkningar.



PRAKTISK STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling är en kedja där flera arbetsuppgifter ingår.

1. Inledningsvis en dosplanerings-CT (30-90 min). Sker på behandlingsbordet i behandlingsposition. Kalibrerad för dosberäkning då datorprogram planerar och räknar doserna.

2. Läkare definierar målvolymen (target) och riskorgan (30-90 min)
3. Dosplanering och fysikerkontroll (1h till 2 dagar).
4. Varje behandling går snabbt 10-30 min. Strålning ges bara under någon minut.

DIVERSE APPARATER

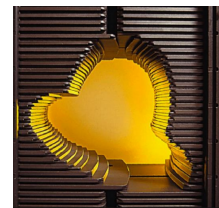
• LINJÄR ACCELERATOR

- är en anläggning som accelererar laddade elementarpartiklar på en raksträcka.



• MLC - multi leaf collimator

- MLC formar strålningen. Apparaten snurrar runt patient och avger strålning i varje vinkel samtidigt som multibladskollimatorer skärmar av olika i de olika vinklarna för att uppnå det vi ser i bild. Blå linje visar mikroskopisk risk för tumörväxt med riskmarginal. Färgerna visar hur hög dos varje område får. Ser att det röda högdosområdet formar sig väl efter tumören. VMAT kallas det.



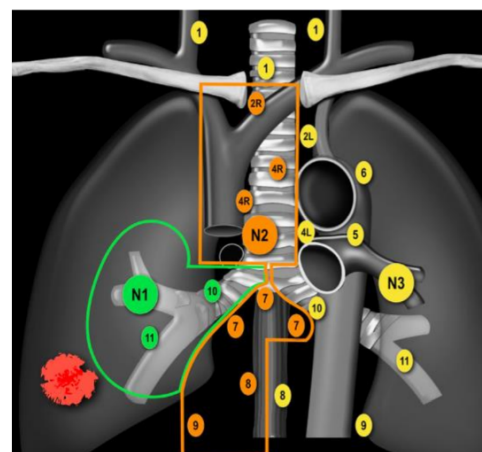
STEREOTAKTISK BEHANDLING

Stereotaktisk behandling är mer **ablativ** jämfört med fraktionerad behandling som är mer vävnadssparande. En ablativ behandling innebär att man måste ha råd att förlora allt i högdosområdet. Har att göra med biologisk effekt av höga fraktionsdoser. Det är mer potent att ge 20 Gy vid två tillfällen än 2 Gy vid 20 tillfällen.

Typexempel: liten lungtumör omgiven av normal lungvävnad, inga kritiska organ nära. Gör 4D CT där man ser hur tumören rör sig när patienten andas. Ny skiktröntgen innan varje fraktion. Beräknar tumörens rörelse under andning med marginal på 5 mm. Dödar området och tumören blir ett ärr.

TNM STADIUM GRUND FÖR BEHANDLING

T/M	Beskrivning	N0	N1	N2	N3
T1a	≤1 cm	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	>1 ≤2 cm	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	>2 ≤3 cm	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	>3 ≤4 cm	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	>4 ≤5 cm	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	>5 ≤7 cm Överväxt, metastas samma lob	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	>7 cm Överväxt, metastas annan lob	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	Metastas i kontralateral lunga, pleura/perikardutgjutning	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	Oligometastas extrathorakalt	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	Multipla metastaser extrathorakalt	IVB	IVB	IVB	IVB



Stadium är viktigt för att kunna rekommendera optimal behandling. Bilden visar hur det kan se ut. Låga stadier inbegriper vanligen bara en perifer tumör och möjligen en körtelhilus. N2 innebär metastaser i mediastinum i medellinje och N3 innebär metastaser kontralateralt och supraventrikulärt.

BEHANDLING AV ICKE SMÅCELLIG CANCER

Strålbehandlingen sker utifrån stadium.

- Stadium 1-2: kan ges ensamt i kurativt syfte om kirurgi inte är möjlig.

- Stadium 3: ges kurativt tillsammans med cytostatika
- Stadium 4: ges i palliativt syfte. Strålningen konsoliderar för att försäkra effekt av systemisk behandling. Hjärnmetastaser är vanligt. Oftast lindring av symtom men SRT är sällan livsförlängande.

PALLIATIV STRÅLBEHANDLING

Man använder sig av palliativ strålbehandling vid;

- **Medullakompression** - Patient med sannolikt bortfallssymtom distalt om kotan. Kirurgi brukar vara förstahandsval men man strålade efter för att konsolidera effekten. Vid begynnande symtom eller om patienten är olämplig för kirurgi så strålar man enbart.
- **Andra specifika symtom**
 - Hemoptys - höga fraktion doser några tillfällen.
 - Kutana/subkutana metastaser - sår/ömheter
 - Vena cava superior syndrom - ofta SCLC, stasbild i över thorax m.m.
- **Sjukdomskontroll**
 - Oligometastaserad sjukdom (1-5 metastaser i 1-3 organ) kan behandlas radikalt med stereotaktisk strålbehandling. Fungerar bäst vid 1 metastas, en metakron med långt sjukdomsfritt intervall och gott allmäntillstånd.

HJÄRNMETASTASER

Lungcancer är vanligaste histologin vid debut av metastaser i CNS. 15-30% med NSCLC utvecklar hjärnmetastaser.

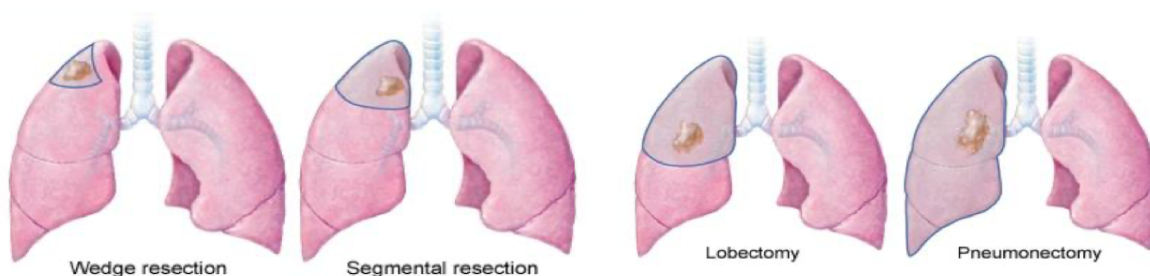
Studie som visat att för patienter med metastas i CNS såg man en signifikant effekt på överlevnad genom att till strålning lägga till stereotaktisk strålbehandling. Behandling förutsätter rimligt gott allmäntillstånd beroende på systemiska behandlingsmöjligheter.

OPERATION AV LUNGCANCER

- Under 2020-2021 genomgick 25% av alla patienter med nyupptäckt lungcancer i Sverige kirurgi.
- Så som det ser ut nu kommer man inte börja med screening för primär lungcancer
- Förut var skivepitelcancer den vanligaste som är väldigt kopplat till rökning, nu har det skiftat och istället är adenocarcinom den typ som dominerar. Detta är vanligare hos kvinnor. Det är idag oklart varför den har tagit över.

Rent generellt opererar man väldigt sällan småcellig cancer. Därmed är det icke-småceller som thoraxkirurgen stöter på. Målet med kirurgi kan vara; **diagnostik, kurativ syftande eller palliativ behandling**.

TYPER AV RESEKTIONER



Standard är lobektomy/segmentresektion + lymfkörtel-sampling/dissektion. Vid nedsatt lungfunktion tolererar patienten oftast inte en lobektomi.

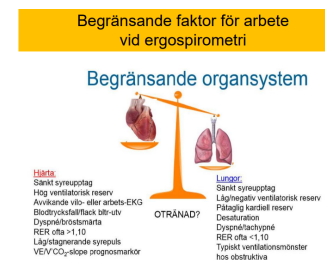
KOMPLIKATIONER

Mortaliteten efter 30 dagar är ca 1%. Däremot kan komplikationer som pneumoni, atelektaser, sårinfektion, hjärtarytmier och postoperativ smärta uppstå.

PREOPERATIV BEDÖMNING

Lungkirurgi överlevs hos patienter med gott allmäntillstånd och tumörförändringar som bedöms möjligt för operation. Men thoraxkirurgi innebär hög perioperativa risker. Preoperativ utredning värderar:

- **Operativt** - huruvida patienten klarar belastningen för anestesi och operation. Hur mycket lungvävnad som kan tas bort.
- **Postoperativa risker** - om patienten kan återhämta sig efter op, komplikationer och mortalitet.



Anestesi och operation innebär att patienten kan få diafragmadysfunktion, smärta, immobilisering m.m. Op leder till minskad ventilationsförmåga, host-förmåga som kan orsaka atelektaser, pneumoni, sekretstagnation, resp. insufficiens.

I algoritmerna bedöms även riskfaktorer såsom rökning och vikt. Ergospirometri är inte alltid tillgängliga varpå trapptest kan göras. Patienten går i trappor efter bästa förmåga, kollar samtidigt saturation och puls samt skattar patientens besvär. Pat får inte stanna och vila. Kollar hur långt upp pat. klarar av att gå. Bedömer risk efter syreupptagningsförmåga.

NJUREN

Njuren har 7 viktiga funktioner; (1) reglera vätskebalansen, (2) reglera elektrolytbalansen, (3) filtrera slaggprodukter (läs under Dialys och Slaggprodukter), (4) reglera blodtrycket, (5) syra-bas balansen, (6) skelettmetabolismen samt (7) EPO-produktion. Njuren har alltså många funktioner man inte tänker på, vilket också gör patienterna till komplexa när de börjar svikta. Vid njursvikt får patienten bland annat, per automatik, blodbrist (EPO uteblir) och benskörhet (utebliven aktivering av vitamin D).

Utan adekvat aktivering av D-vitamin får patienten försämrat upptag av kalcium, vilket i sin tur stimulerar parathyroidea att bilda PTH → sekundär hyperparathyroidism. PTH klassas därmed som ett uremiskt toxin (vilket vi kommer att återkomma till), då det (1) stiger vid njursvikt och (2) är toxiskt vid för höga nivåer.

DIAGNOSTIK OCH UNDERSÖKNINGSMETODER AV NJURFUNKTION

Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är ett mått på antalet fungerande nefron och speglar således hur väl njurarna fungerar på ett bra sätt. Det finns två typer av GFR:

- **Absolut GFR (ml/min)** - Den faktiska filtrationshastigheten hos en individ och beror på personens kroppsstorlek. Det är detta värde vi tar hänsyn till vid dosering av läkemedel, då det är relevant att veta hur just denna patientens njurfunktion är.

- **Relativ GFR (ml/min/1,73m²)** - Används för att värdera och gradera njurfunktionen genom att jämföra mot ett referensintervall. För att kunna jämföra njurfunktionen mellan individer med olika kroppsstorlek (och njurstorlek) normaliseras värdet av kroppsytan till 1,73m².

OBS! Njurfunktionen måste inte speglas helt i ett GFR. Patienten kan till exempel tappa upp till 50% av njurfunktionen, innan en kreatininstegring börjar ses.

NÄR MÄTS GFR?

Diagnos - Vid misstanke om njursjukdom (hematuri eller proteinuri förekommer)

Prognos - Vid uppföljning och behandling av patient med njursjukdom, samt uppföljning av patient med en sjukdom som kan leda till njurskada (hypertoni, diabetes, hjärtsvikt).

Behandling - Inför all behandling med farmaka som huvudsakligen utsöndras via njurarna, och EXTRA viktigt för dem med liten terapeutisk bredd. Det är även viktigt vid vätskebalansrubbningar eller vid risk för sådan (intorkning, kräkningar, operationer).

HUR SKATTAS GFR?

Njurens GFR kan bestämmas med clearancebestämning för en substans, och clearance är "den volym plasma som fullständigt renas från substansen i fråga per tidsenhet".

- **Plasma-clearance** - Eliminationshastighet av exogen substans från plasma
- **Renalt-clearance** - utsöndringen av en (oftast) endogen substans via urinen, i förhållande till plasmakoncentrationen → exempelvis kreatinin-clearance

Definitionen av en bra markör för njurfunktion är ämnen som enbart filtreras genom glomeruli, vilket innebär att det måste vara en liten molekyl. Vid försämrad njurfunktion stiger värdet av ämnet i blodet.

IOHEXOL-CLEARANCE

1. Testsubstansen iohexol injiceras intravenöst - JODHALTIGT ÄMNE
2. Iohexol filtreras fritt i glomeruli, vilket innebär att det varken utsätts för resorption eller sekretion i tubuli.
3. Efter fyra timmar tas ett blodprov där mängden iohexol mäts. Finns denna substans fortsatt kvar i blodet är inte njurfunktionen adekvat.

OBS! Denna process tar dock tid och är kostsam, men är den metod som räknas som golden standard.

KREATININ

P-kreatinin kan användas för att genom en formel uppskatta filtrationshastigheten. Det finns vissa felkällor när det kommer till kreatinin, då det beror på; (1) ålder, kön och muskelmassa, (2) fysisk aktivitet samt (3) intag av protein. Med en stor muskelmassa kan ett falskt lågt GFR uppmätas. Dessutom (4) sker en tubulär sekretion av kreatinin, vilket gör att 15% av kreatininet istället kommer från tubulicellerna (återspeglar inte filtrationen genom glomeruli).

OBS! Vid akut njurskada tar det ofta upp till 48h efter det att skadan uppstått till dess att P-kreatinin når sin högsta nivå. Detta leder till att njurskadan redan är etablerad när ett förhöjt P-kreatinin upptäcks. Med andra ord **mäts aldrig kreatinin för att diagnostisera akut njurskada.**

CYSTATIN C

Cystatin C produceras i alla kroppens vävnader och kärninnehållande celler. P-cystatin koncentrationen ligger i konstant relation till njurfunktionen, vilket gör detta till en bra markör för att mäta GFR. Andra anledningar till att det är en bra markör är:

- **Utsöndras enbart glomerulärt** - Till skillnad från kreatinin återabsorberas cystatin C till ca 100% i tubuli där det bryts ned → ytterst små mängder i urinen.

Ytterligare en skillnad från kreatinin är att cystatin C ej är beroende av **kön** eller **muskelmassa**, men där andra faktorer istället kan påverka. Exempel på dessa är **graviditet**, **höga kortisonnivåer** samt **hyper-** eller **hypotyreos**. Anledningen till att kreatinin tas i större utsträckning är cystatin C är för att det (1) är mer väletablerat samt (2) är ett aningen billigare prov.

SAMMANFATTANDE BILD

Markör	Kreatinin	Cystatin C	Iohexol
Vad?	Nedbrytningsprodukt från muskelmetabolism 85% filtreras i glomeruli, 15% tubulär sekretion	Extracellulär proteashämmare. Utsöndras helt via glomerulär filtration och reabsorberas sedan nästan fullständigt	Röntgenkontrast medel
Fördelar	Lång klinisk erfarenhet Enkelt och billigt	Ej köns- muskelmassaberoende.	Ej beroende av annat än njurfunktion. Bestämmer exakt
Nackdelar	Beror på muskelmassa, kost, kön, tubulär sekretion. Svårbedömt på patienter med mycket atrofi	Graviditet stör, kortison höjer, hypo-/hypertyreos ger lägre-/högre värde	Invasivt, resurskrävande

OBS! Vid misstänkt nedsatt njurfunktion är skattat GFR baserat på både kreatinin och cystatin C sannolikt kostnadseffektivt, jämfört med om endast en av metoderna används → det är alltså värt att ta bägge två.

PROTEINURI

1. Ökad permeabilitet för proteiner i glomeruli - **glomerulära proteinuri**
2. Nedsatt reabsorption av proteiner i tubuli - **tubulär proteinuri**
3. Ökad koncentration i plasma av sådana proteiner som normalt filtreras ut genom glomeruli, tex. lätta Ig-kedjor, myoglobin, orosomukoid - **överflöd proteinuri**
4. Ökad utsöndring av tubulus-specifika proteiner ex. Tamm-Horsfall Glykoprotein
5. Läckage av plasmaproteiner från avledande urinvägar pga inflammatorisk exudation vid etx. pyelonefrit, cystis och uretrit - **vävnadsproteinuri**

Genom att analysera vilka proteiner man läcker, både genom analys av serum, urin och sediment (proteinprofil) kan man identifiera var problematiken sitter och ger oss differentialdiagnostisk information.

TUBULÄR PROTEINURI

Hittar vi protein HC och/eller kappa- samt lambdakedjor talar det för en tubulär proteinuri, då det är vanligast vid en akut njursvikt (drababär sällan glomeruli).

Om man ser läckage av HC, CysC, B2-mikroglobulin, vilka alla är under 30-40 kDa, bör man misstänka en tubuli skada. Detta kan bero på att reabsorptionsförmågan överskrids eller tubuliskada.

AKUT NJURSVIKT (AKI)

Till att börja med är det viktigt att poängtera att njursvikt, oavsett kronisk eller akut, är ett symptom och inte en sjukdom. Det innebär bland annat att det idag inte finns någon bot mot en njursvikt som sådan, utan det man eftersöker är att finna orsaken bakom svikten och därifrån behandla.

Vid **akut njursvikt** sker, till skillnad från kronisk, en **PLÖTSLIG** sänkning av GFR och/eller urinproduktionen som oftast beror på en reversibel skada. Urinproduktionen klassificeras som oliguri vid under 400 ml/dygn eller anuri vid under 100ml/dygn.

Definition av akut njurskada (KDIGO):

- Ökning av S.kreatinin $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ inom 48h; eller
- Ökning av S.kreatinin $\geq 1,5$ ggr basvärde inom 7 dagar; eller
- Urinvoly $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ under mer än 6h

Akut njurskada brukar delas upp i tre grupper; **prerenal, renal och postrenal**. Dessa grupperingar görs utifrån vart orsaken till njurskadan sitter.

PRERENAL NJURSVIKT

En prerenal njursvikt beror på en **nedsatt perfusion**, vilket innebär ett minskat blodflöde till ett nefron. Detta kan bero av flera anledningar (nedan listas de vanligaste orsakerna):

- **Minskad blodvolym:**
 - Blödning, diarre/kräkning, brännskador
- **Påverkad intrarenal hemodynamik:**
 - Vasokonstriktion: Hyperkalcemi, kokain, NSAID, kontrastmedel
 - Akut försämring av autoregulation (NSAID, ACEi, ARB)
- **Minskad effektiv blodvolym:**
 - Systemisk vasodilatation: Sepsis, leversvikt, anafylaxi
 - Minskad cardiac output: hjärtsvikt, kardiogen chock

En prerenal njursvikt kan misstänkas när MAP (medelartärtrycket) understiger 60 → skall inte förvänta sig diures. För den glömske, aka jag, räknas MAP ut genom $(\text{SBT} + 2 \cdot \text{DBT})/3$.

CASE

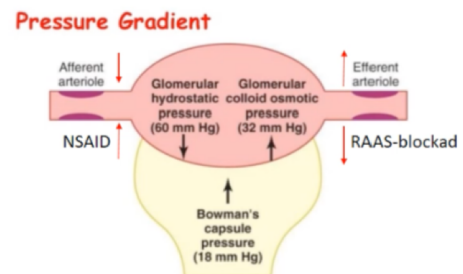
78 årig kvinna söker VC för illamående och **kräkningar** sedan knappt en vecka tillbaka, vilket även lett till att hon knappt **får i sig varken mat eller dryck**. Kvinnan var förr i tiden storrökare, men har slutat på senare dagar. Hon har även tablettbehandlad både hypertoni och hyperlipidemi. Detta görs genom **enalapril** (ACE-hämmare) och **atorvastatin** (HMG-CoA reduktashämmare). På vårdcentralen tas bland annat blodtryck, vilket visar sig vara lågt (**90/60**). Det kommer även fram att kvinnan nyligen träffat sina barnbarn, vilka samma kväll insjuknat i

kräkningar. Men trots att hon haft **svårt att äta/dricka har hon varit noggrann med att ta sina tabletter**. Hon uttrycker även att hennes lumbago (ländryggssmärta) under senaste tiden varit extra jobbig, varpå hon tagit **Ipren**. Det tas även prover, där följande provsvar är anmärkningsvärda:

- **Högt CRP** - Tyder på pågående inflammation eller infektion
- **Högt Hb** - Tyder på att kroppen behöver öka dess förmåga att transportera syre i blodet, vilket den gör genom att bilda fler erythrocyter. Rökning och uttorkning är en vanlig orsak till detta.
- **Högt kreatinin** - Tyder på försämrad njurfunktion
- **Högt urea** - Tyder på försämrad njurfunktion
- **Högt kalium** - Försämrad njurfunktion kan leda till hyperkalemi
- **Högt laktat** - Tyder på försämrad njurfunktion, kan inte upprätthålla syra-basbalansen → metabolisk acidosis, vilket innebär att sura metaboliter ackumuleras i blodet. pO_2 kommer vara betydligt högre än pCO_2 , vilket beror på att kroppen gör sitt yttersta för att buffra och sedan andas ut koldioxid för att höja pH i kroppen.

VAD HAR TROLIGEN HÄNT?

Kräkningar och ett samtidigt lågt intag av både mat och vatten → förlorar stor mängd vätska → lågt blodtryck. Lågt blodtryck leder i sin tur till att Na^+ -koncentrationen i primärurinen är låg, vilket detekteras av macula densa. Detta leder i normalfallet till en dilatation av den afferenta arteriolen, MEN på grund av att hon tagit **Ipren (NSAID)** hämmas prostaglandinerna → ingen vasodilatation av afferenta (första av tre kompensationsmekanismer faller bort).



Kvinnan står även på **enalapril (ACE-hämmare)**, vilket i normalfallet är gynnsamt mot hennes höga blodtryck men i detta fall är direkt kontraproduktivt. Detta leder till att hela RAAS blockeras → ingen vasokonstriktion av efferenta (andra av tre kompensationsmekanismer faller bort).

Endast den tredje och sista kompensationsmekanismen återstår, vilket leder till ett ökat sympatikuspåslag, ökad afferent vasokonstriktion samt även en minskad GFR → AKUT PRERENAL NJURSVIKT!

OBS!

1. Det är viktigt att förstå att vissa mediciner i kombination med lågt blodtryck kan försvåra autoregleringen.
2. Vanligt att äldre slavar med mat och dryck, men är konsekventa vad gäller tabletter. Detta gör att en RAAS-blockad ALLTID ska pausas under tidsperioder där patienten får i sig mindre mat/dryck.
3. Var alltid observant vid medicinering, men allra främst hos gamla och sköra människor som redan har åderförkalkade kärl → redan nedsatt blodflöde.

DIAGNOSTIK

Första stycken gäller alla varianter på akut svikt, men för att slippa skriva om det kommer det här:

Diagnostiken av akut njursvikt riktar sig åt två håll:

1. Leta efter bakomliggande orsak
2. Leta efter rubbningar i kroppen förorsakade av njursvikten

Det viktigaste vid en akut svikt är att illa kvickt sätta in behandling, för att förhindra att det utvecklar sig till en kronisk svikt. När det handlar om en akut svikt så är orsaken oftast tubulär → stor fördel, då tubulicellerna har

en regenerationsförmåga till skillnad från glomeruli. ÖL på avdelning liknande cellerna i glomeruli med nervceller - dålig/ingen regenerationsförmåga och känsliga.

I anamnesen och status dominerar symtom från sjukdomen som **utlöste njursvikten** såsom illamående, kräkningar, diarré vid gastroenterit eller andfåddhet, rosslig andning, hosta när det kommer till kardiorenalt syndrom.

KARDINALTECKEN:

- Kreastegring
- Oliguri
- Lågt blodtryck
- Volemi:
 - Hypovolemi vid vätskeförlust
 - Övervätskning vid hjärtsvikt
 - Hyperdynamisk cirkulation vid sepsis - sker en systemisk vasodilatation (i huvudsak perifert), vilket både sänker det pulmonella kapillärtrycket samt blodtrycket.

BEHANDLING

- Vid prerenal njursvikt, som kantas av **intorkning** eller **rabdomyolys**, är det viktigt att vätskebehandla.
- Tvärtom vid övervätskning (ex. vid **hjärtsvikt**), då loopdiuretika ges trots lågt blodtryck.
- Vid **sepsis** ges antibiotika intravenöst, tillsammans med inotropa läkemedel.
- Undvik jodhaltiga kontrastmedel och nefrotoxiska läkemedel, tills dessa att njurfunktionen återhämtat sig.
- Akut dialysstart kan övervägas, och då för höga nivåer av urea och andra toxiner kan späda på grundsjukdomen → ex klassas vatten som ett uremiskt toxin → kan späda på hypertension och grundsjukdom. Men det gäller inte alla sjukdomar. Autoimmuna sjukdomar kan snarare blir mindre symtomrika vid längre gången njursvikt.

RENAL NJURSVIKT

En renal njursvikt beror på **sjukdomar i njurarna**. Dessa sjukdomar kan dels vara primära njursjukdomar, men även uppkomma sekundärt till systemiska sjukdomar, toxiska skador eller infektioner. Renal orsak till svikt delas upp i fyra kategorier:

1. **Tubulointerstitiell nefrit**, vilket kan bero av:
 - **Akut tubulär nekros (ATN)**
 - **Allergisk interstitiell nefrit**: antibiotika, NSAID
 - **Intratubulär obstruktion**; Myelom (lätta kedjor/Bence-Jones), kristaller (tumörlys), myoglobin/hemoglobin (koagulation i nefron).
 - **Infektion**: akut pyelonefrit, sorkfeber, CMV, BK-virus
2. **Glomerulära**:
 - **Primära glomerulonefrit** - de med nefrotiskt syndrom utvecklar sällan en akut svikt
 - **Sekundära glomerulonefrit**
3. **Vaskulära orsaker**
 - **Malign hypertoni**
 - **Trombotisk mikroangiopati**: TTP/HUS
4. **Njurtumör**

Akut tubulär nekros (ATN) är den vanligaste orsaken till att patienter med akut njursvikt behöver läggas in på sjukhus. Den orsakas i regel av:

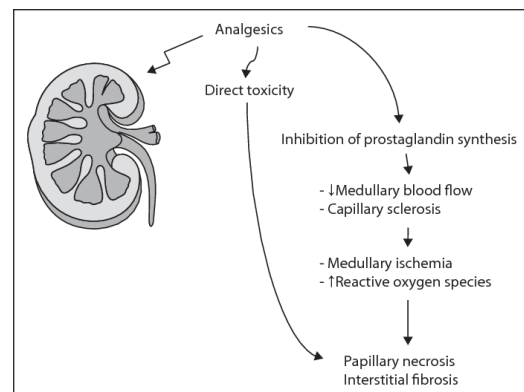
1. Ischemisk (långvarig prerenal njursvikt)
2. Toxisk njurskada
 - a. Endogena toxiner: myoglobin, hemoglobin, lätta kedjor, hyperkalcemi,
 - b. Exogena toxiner; svamptoxiner, läkemedel (cisplatin)

TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT (TIN)

Tubulointerstitiell nefrit är en väldigt heterogen grupp med sjukdomar som resulterar i interstitiell fibros och tubulär atrofi, vilket i sin tur resulterar i en sänkning i GFR.

Tillståndet är AKUT och utlöses ofta av läkemedel, såsom NSAID, Omeprazol och/eller antibiotika (vanligast).

Det kan dessutom uppstå till följd av systemsjukdomar som SLE, sjögrens syndrom eller sarkoidos. I och med att skadan skett i tubuli ses ett läckage av kappa- och lambdakedjor. Albuminuri är oftast mild i dessa fall, vilket antyder att skadan inte är glomerulär. Oftast ses dessutom en SR-stegring.



Om det inte går att fastställa ett utlösande läkemedel, eller om diagnosen TIN inte är säker så skall en **njurbiopsi** genomföras → bör se en interstitiell leukocytinfiltration. Först och främst seponeras alla misstänkta läkemedel, varpå patienten sedan sätts in på en kortisonkur (dock ej vid NSAID-utlöst). En del tillfrisknar dock spontant, vilket gör att de varken kräver kortisonkur eller dialys.

OBS! Uppkommer tillståndet akut bör en kortisonkur startas.

OBS2! Tubulointerstitiell nefrit kan övergå till en akut tubulär nekros om ej adekvat behandling

AKUT TUBULÄR NEKROS

Akut tubulär nekros (ATN) orsakas i regel av en kraftig och/eller långvarig **renal hypoperfusion** (prerenal njursvikt), vilket leder till att hela nefronet tar skada. Dessa skador brukar räknas som fokala, då man histologiskt endast brukar se att 10-15% av tubuli är drabbat. Ischemin uppkommer i regel först i yttre medulla, på grund av dess höga metabola aktivitet. Anledningen till att ischemi drabbar tubuli före glomeruli är att reabsorptionen som sker i tubuli är energikrävande samt att glomeruli kommer att prioriteras.

ATN kan även orsakas av **toxiska skador**, vilket bland annat kan vara vaskuliter (renal njursvikt), som i sin tur leder till en hypoperfusion till tubulicellerna till följd av att glomeruli är skadat. Allra vanligast är dock en kombination av både renal hypoperfusion och toxiska skador. Det finns flera mekanismer bakom ATN, vilka brukar delas upp i två grupper:

- **Vaskulära** - Vid en ischemi skadas endotelet → celler svullnar (till följd av otillräcklig aktivitet från Na^+/K^+ -pumparna), vilka i sin tur täpper till vasa recta → svårt att upprätthålla koncentrationsgradienten i medulla). Endotelskada leder även till en minskad produktion av NO och prostaglandiner, samt en ökad produktion av endotelin-1 → arteriolernas autoregleringen fallerar.
- **Tubulära** - Vid ischemi börjar vissa tubuliceller gå i apoptos och andra skadas. De celler som skadas kommer få ett rubbat cytoskelett, vilket i sin tur leder till att pumpar hamnar fel → sämre reabsorptionsförmåga av lågmolekylära proteiner. Även cellernas integriner kommer att påverkas,

vilket gör att celler "ramlar av" och börjar obstruera inuti tubuli. Detta kan slutligen leda till det som kallas back leak, då urinen inte kan rinna mot samlingsrören letar det sig ut i interstitiet över basalmembranet (sker på de ställen där tubuliceller "ramlat av").

ATN: TRE FASER

Anurisk fas (1-3 veckor) - Tubuli är tilltäppta, vilket gör att tillvätskning inte är ett alternativ. Dialys kan vara nödvändigt.

Polyurisk fas (1-3 veckor) - Flödet till tubuli är återställt, men reabsorptionförmågan fortsatt nedsatt → rejäla urinmängder (> 10 l/dygn). Cellerna som tidigare obstruerat har i detta skede skrumpnat ihop och kan kissa ut. I dessa lägen är det viktigt att ersätta vätskeförlusterna så att patienten inte blir uttorkad igen (i de lägena återhämtar sig aldrig njurarna).

Restitutionsfas (månader) - Njurfunktionen börjar sakta att hämta sig och urinmängderna normaliseras. Vissa återhämtar sig helt och andra får en bestående njursvikt.

SKILLNAD MELLAN "VANLIG" PRERENAL NJURSVIKT OCH ATN

Prerenal	ATN
Ett fysiologiskt svar på minskat blodflöde till njurarna	Inte längre fysiologiskt (autoreglering funkar ej)
Leder principiellt inte till cellskada	Manifest cellskada
GFR normaliseras snabbt när blodflödet återställs (med vätska eller läkemedelsjusteringar)	GFR normaliserar INTE snabbt utan brukar snarast bli snabbt sämre innan det sakta vänder
Diuresen kan vara nedsatt initialt men kommer igång så fort blodflödet återställs	Oliguri/anuri en längre tid
Har ingen polyurisk fas	Brukar följas av en polyurisk fas, då tubuli inte förmår att koncentrerar urinet till en början
Oftast normala urinprover och normalt sediment	Mer urinfynd (såsom hematuri, proteinuri, cylindrar)

VAD ORSAKAR GFR-MINSKNING VID RENAL ORSAK

Mekanismen bakom ett minskat GFR vid njursjukdomar, som orsakar en renal njursvikt, är att nefronet på något sätt skadas. I ovan nämnda fall skadas nefronet → nekros, vilket följs av att hela nefronet går under. Detta minskar njurarnas totala filtrationsyta, vilket påverkar filtrationskoefficienten. Resterande nefron kan till en börja kompensera för denna förlust genom att öka dess nettotryck, men vilket inte håller i längden → sänkt GFR.

I och med att läkemedel ofta är orsaken till en renal njursvikt är det viktigt att fråga om nefrotoxiska mediciner. Det är även viktigt att fråga om symtom från flera organsystem, då det skulle väcka misstanke om systemsjukdomar. Glöm heller aldrig att fråga om patienten nyligen haft en genomgången infektion.

Vid primär njursjukdom (glomerulonefrit, tubulointerstitiell nefrit)

- Oftast inga symtom alls förrän mycket sent i förloppet, då patienten börjar uppvisa uremiska symtom/oliguri. Detta beror på att det inte går några afferenta nerver från njurarna → vi registrerar inte skada i dem, utan endast de symtom som skadan medför

- Uremiska symtom: trötthet, frusenhet, illamående, kräkningar, viktnedgång, uremisk klåda, uremisk perikardit. Uremiska symtom uppstår vid ureavärde 30-40 mmol/l och GFR under 15.
- Nefrotiskt albuminuri (dock ovanligt vid debut av akut njursvikt).
- Nefrotiska symtom (dock ovanligt). Läs mer under *glomerulonefrit*.

Vid systemsjukdom (vaskulit, SLE, TTP, HUS) eller infektion (nephropatia epidemica)

- Dominerande symtom från andra organsystem (hud, magtarm, leder, lungor, hjärta, nervsystem)

OBS 1! Inflammatoriska njursjukdomar, som glomerulonefrit, vaskulit och SLE talar för kronisk njursvikt.

Initialt kan det vara svårt att skilja mellan akut och kronisk, varvid en njursvikt alltid ska betraktas som en akut svikt till motsatsen är bevisad.

OBS 2! I status brukar dessa patienter i regel ha högt blodtryck samt vara övervätskade (eller euvoles), då det inte finns någon annan del i kroppen som kan kompensera för den sänkta filtrationshastigheten.

DIAGNOSTIK**URINANALYSER**

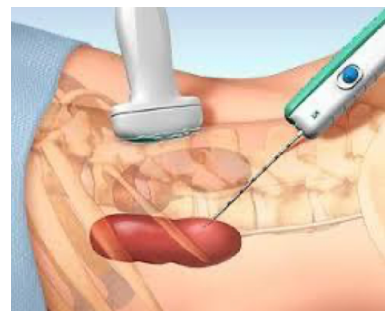
- **Urinsticka:** Mikroskopisk hematuri och/eller proteinuri är kardinala fynd vid renal njursvikt och talar för aktiv inflammatorisk process i njurarna. *Kan bekräfta renalt ursprung.*
- **U-sediment:** erythrocyter och cylindrar är vanliga fynd vid inflammation i njurarna. *Kan ge indikation vad för sjukdom som föreligger*
- **U-proteinprofil:**
 - Bence-Jones proteinuri vid myelom
 - Förhöjt protein HC/kapp/lambda vid tubulär proteinuri
 - Gradera albuminuri
 - *Kan ge indikation vad för sjukdom som föreligger*

KLINISK KEMI

- **Högt CRP och SR** - framförallt vid systemsjukdom eller malignitet. Kan vara normalt vid glomerulonefrit
- **B-diff** - eosinofili kan förekomma vid vissa vaskuliter eller tubulointerstitiell nefrit
- **Hyperkalcemi** - förekommer vid myelom, sarkoidos, TBC och primär hyperparathyroidism
- **Hemolytisk anemi och trombocytopeni** - vid TTP/HUS
- **P-proteinprofil** - M-komponent vid myelom och AL-amyloidos, förhöjt IgA vid IgA nefrit
- **Myoglobin** - högt vid rabdomyolys

KLINISK IMMUNOLOGI

- **ANA** - Positivt vid SLE och sjögrens
- **ANCA** - Positivt vid vaskuliter
- **Anti-GBM** - Positiva vid Goodpastures syndrom
- **PLA-2R AK** - Positiva vid membranös glomerulonefrit
- **IgG4** - Förhöjt vid IgG4 medierad sjukdom
- **Komplement**
 - **C3** - sänkt vid postinfektiös glomerulonefrit
 - **C4 och C1q**: Sänkt vid SLE nefrit
 - **C4**: sänkt vid membranoproliferativ glomerulonefrit



OBS! I det akuta skedet är vaskuliterna de viktigaste att utesluta, samt även Goodpastures syndrom (då dessa två tillhör de snabbt förlöpande GN).

INVASIVT

Vid de flesta renala orsakerna till njursvikt måste diagnos bekräftas med njurbiopsi.

POSTRENAL NJURSVIKT

En postrenal njursvikt beror på **en minskad filtration**, vilket uppstår sekundärt till en obstruktion i urinvägarna nedanför njurarna. Detta kan bero av:

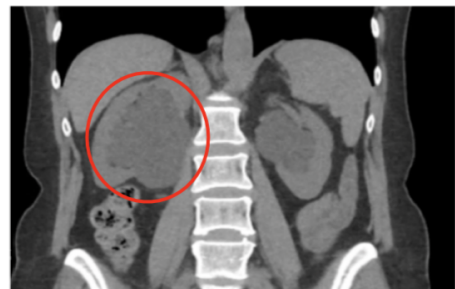
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">● Externa orsaker<ul style="list-style-type: none">○ Prostatacancer○ Tumörer○ Retroperitoneal fibros (sällsynt) | <ul style="list-style-type: none">● Interna orsaker<ul style="list-style-type: none">○ Urinvägskonkrement○ Icke fungerande KAD○ Urinvägscancer |
|--|---|

VAD HÄNDER?

Vid en postrenal njursvikt uppkommer problem nedanför njurarna, i urinvägarna. I dessa fall ökar det hydrostatiska trycket i Bowmans kapsel, till följd av den uppkomna stasen i urinvägarna. När trycket i Bowmans överstiger det i glomeruli kan det inte ske någon nettofiltration, plus att det ökade trycket även ger en mekanisk skada på tubuli. På längre sikt kan detta skada nefronet → påverkar filtrationskoefficienten.

UTREDNING

Postrenal njursvikt är den mest ovanliga njursvikten av de tre typerna, och kan även vara svår att diagnostisera. Det är dock fördelaktigt att diagnostisera snabbt, då en postrenal njursvikt är helt reversibel om den åtgärdas i tid. Vid en oklar njursvikt är det därför **VIKTIGT** att undersöka njurarna med hjälp av DT eller ultraljud (bilden till höger visar en utspänd njure, orsakat av det höga trycket nedifrån).



BEHANDLING

Viktigt att avlasta njurarna, vilket kan göras med KAD om urinstämma eller nefrostomi vid hydronefros (avflödeshindret sitter högre upp). Avlastningen av njurarna brukar snabbt få både kreatinin och kalium att sjunka. I den polyuriska fasen av njursvikten finns risk för intorkning, varvid patienterna ofta är i behov av iv. vätskesubstitution i några dagar.

RUBBNINGAR I HOMEOSTAS

Utöver att hitta orsaken till svikten måste du som kliniker även identifiera de potentiella rubbningar en akut njursvikt kan medföra, då dessa kan ställa till med oönskvärd konsekvenser.

HYPERKALEMI

Risk för arytm!

Kan ge Kalcium-Sandoz, vilket förebygger arytmier genom att stabilisera membranet. Detta korrigerar dock inte hyperkalemin → ges enbart om kalium över 7. En hyperkalemi kan även behandlas genom att ge insulin-glukos

dropp, då detta får kalium att förflyttas in i cellerna och därmed minska hyperkalemin. Vid en eventuell samtidig acidosis, kan hyperkalemin korrigeras genom natriumbikarbonat, som också förflyttar kalium intracellulärt. Inhalation av beta 2-agonister (salbutamol) har också visat sig fungera bra, då det visat sig påverka Na⁺/K⁺-pumpen → mer kalium intracellulärt. Rent krasst är det bra att kombinera flera behandlingar, då monoterapi sällan ger tillräcklig effekt.

OBS! I värsta fall får akut dialysstart på IVA startas.

METABOL ACIDOS

Vid njursvikt ska alltid arteriella blodgaser kontrolleras, då tillståndet kan orsaka uppkomsten av en metabol acidosis. Vid sänkt pH ska behandling med natriumbikarbonat iv i första hand sättas in, för att vid en kompenserad acidosis kunna övergå till att ge det per os. Genom korrigerande av acidosis sänks även nivån av kalium i blodet.

HYPOALBUMINEMI

Risken med detta, som även tas upp under nefrotiskt syndrom, är risken för lungemboli/tromboser. Detta beror på att man blir hemokoncentrerad, vilket innebär att det osmotiska trycket inte orkas upprätthållas → ödem bildas och blodet blir hyperosmolärt (trögare). Dessutom tappar patienten fibrinolys-faktorer via filtrationen i njuren, vilket ökar risken ytterligare. Detta behandlas med lågmolekylärt heparin eller warfarin. Återigen, debut av akut njursvikt i form av nefrotiskt syndrom är ovanligt.

UPPFÖLJNING

LÄKEMEDELSGENOMGÅNG

Pausa hellre för mycket än för lite

Ta bort potentiellt nefrotoxiska läkemedel som NSAID, aminoglykosider, statiner, PPI och övriga nyligen insatta mediciner. **Dosanpassa eller pausa** mediciner som utsöndras via njurar som antibiotika, flukonazol, innohep, metformin, digoxin, metotrexat. Tillfällig paus av kaliumsparande mediciner som spironolakton, ARB och ACE-hämmare. Kom ihåg att alltid fråga om receptfria LM/kosttillskott och narkotika.

ÅTERBESÖK

Uppföljningen beror på hur mycket njurfunktionen varit påverkad och patientens tillstånd vid utskrivningen. Alla, som råkat ut för en akut njurskada, ska dock följas upp med kreatinin och kalium samt urinsticka och blodtryckskontroll.

PROGNOS

Prognosen vid akut njursvikt är allvarlig, med hög mortalitet i patientgruppen som vårdats på IVA (oftast pga multiorgansvikt). Det finns en risk för utveckling av kronisk njursvikt, vilket är särskilt stor vid suboptimal initial behandling. Risken att missa livshotande rubbningar vid akut njursvikt är stor, vilket försämrar prognos i patientgrupper som inte kräver vård på IVA från början.

LATHUND HANDLÄGGNING AKUT NJURSVIKT - AKA BIBELN

1. Uteslut alt. åtgärda ev. prerenal njursvikt
2. Hantera saltbalans och syra/bas rubbningar



3. Komplettera rutinprovtagning med: P-albumin, P-calcium, P-urea, B-standardbikarbonat, Urinsticka, U-alb/krea
4. Uteslut postrenalt hinder - UL eller DT
5. Bedöm vätskestatus och vidta lämplig åtgärd
6. Seponera nefrotoxiska LM
7. Ta upp en bra anamnes över substansintag
8. Ha kunskap om akuta dialys indikatorer.
9. Gör man detta komma njurkonsulten man ringer vara lika glad som rackarn till höger.

DIALYS

När ska dialys startas? I den bästa av världar hade dialys fungerat som förebyggande mot metabola rubbningar, vilket det visat sig inte göra... Det krävs istället att en metabol rubbning föreligger, för att dialys ska inledas och ha effekt.

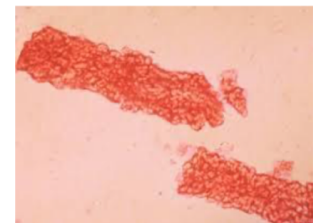
GLOMERULONEFRITER

Vem ska utredas för glomerulonefrit? En isolerad mikroskopisk hematuri, utan andra symtom, utreds sällan. Detta kan dock komma att förändras framgent. Det viktigaste egentligen är att tänka på anamnesen och de symtom som patienten tar upp, om det pekar mot nefrotiskt, nefritiskt, autoimmunitet eller akut förlopp. Om man ser en **kombination** av hematuri och proteinuri bör man dra öronen åt sig och misstänka en påverkan på njurfunktionen. Biopsi bör framförallt tas vid nefros utan säker sekundär orsak som exempelvis diabetes.

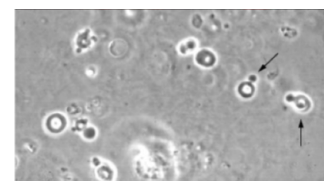
OBS! En makroskopisk hematuri utreds alltid, men är mer av en urologisk fråga då det följs enligt ett standardiserat vårdförlopp.

HEMATURI

Hematuri kan definieras som makroskopisk eller mikroskopisk, varvid makroskopisk definieras som 30-50 erythrocyter/synfält vid utstryk. Patienter kan komma till dig och uppge att deras urin ser mörkt ut, där möjliga felkällor till detta är mat som rödbetor, läkemedel, samtidigt menstruation eller myoglobinuri. Golden standard för utredning av hematuri är sediment, varvid 3 RBC (röda blodkroppar) klassas som hematuri. Bilden visar dysmorfa rbc samt Rbc-cylindrar som påvisar en aktiv sjukdom.



Grovt sett kan man kvantifiera mängden hematuri genom en vanlig urinsticka.



GENES

- **65%** av all hematuri har extrarenal genes som beror på cystit, uretrit, njursten, prostatahypertrofi. Ju högre ålder, desto större risk för cancer → viktigt att ha i åtanke.
- **35%** beror på glomerulära sjukdomar, och vid samtidig proteinuri stärks misstanken om renal orsak.
 - **Vanligaste sjukdomarna;** IgA-nefrit, vaskuliter, SLE

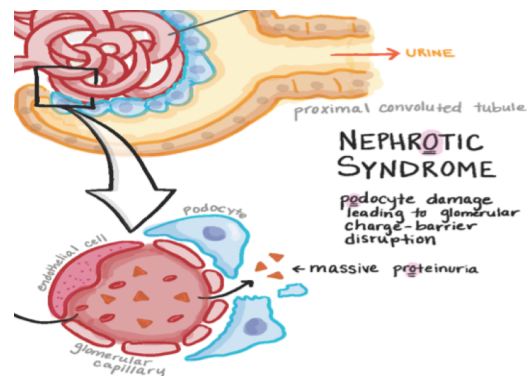
OBS! Sediment är viktigt för att kunna bedöma varifrån, i förloppet från njuren till urinväg, som erythrocyterna kommer ifrån.

NEFROTISKA SYNDROMET - EPITELIALA

Till att börja med bör man observera att det nefrotiska syndromet är ett *tillstånd* och inte en regelrätt sjukdom. De nefrotiska syndromen brukar vanligen associeras med icke-proliferativa sjukdomar.

Det nefrotiska syndromet karakteriseras av en ökad permeabilitet för albumin och andra makromolekyler av intermediär molekyelstorlek, som resultat av ett **epitelt skademönster**. Podocyterna har utskott med porer (filtration slits) som är täckta av en hinna av glykoproteiner (slit diaphragms). Dess funktion kan ej upprätthållas, vilket leder till:

- **Proteinuri** >3-3,5 gram /24h
- **U-alb/kreatkvot** >300 mg/g (kraftigt ökad kvot)
- **Hypoalbuminemi** (i plasma)
 - Ger en ökad risk för toxiska effekter av läkemedel med hög proteinbindningsgrad, eftersom den fria, icke-proteinbundna aktiva formen av läkemedlet kan nå alltför höga plasmanivåer. (ex Warfarin)
- **Ödem**
- **Hyperlipidemi** - kompensatorisk produktion av lipoproteiner i levern till följd av albuminläckage, för att upprätthålla onkotiskt tryck.
- **Ökad trombosrisk** - Obalans mellan trombotiska och antitrombotiska faktorer (faktor VIII går upp och antitrombin sjunker, då det kissas ut). Bör överväga antitrombotisk behandling som fragmin eller waran om långvarigt.
- INGET tecken på inflammation (lågt CRP)
- Cylindrar (fin- och grovgranulerade)

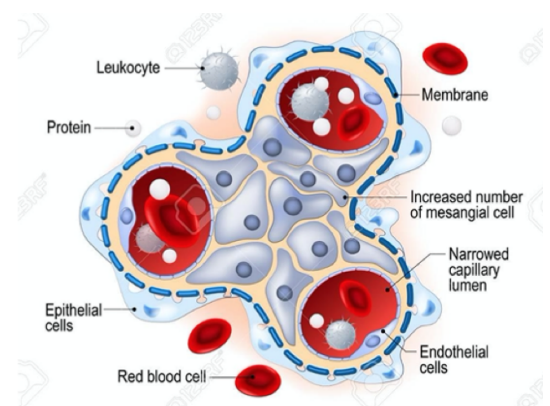


Epitelskadan/skadade podocyter leder alltså till ett uttalat **proteinläckage** över membranet. Dock sker ingen hematuri (enbart ibland) och initialt har man **bevarat GFR**.

NEFRITISKA SYNDROMET - ENDOTELIALA

Den kliniska bilden, akut eller subakut nefritiskt syndrom, har ett endotelialt skademönster som definieras som:

- Snabb GFR sänkning
- Hematuri - blod i urinet
- Måttlig till svår oselektiv proteinuri
- Oftast proliferativ
- Ofta högt BT
- Kreatininstegring
- Crescent formatering histologiskt



Tolkning av bild: Allt som är utanför podocyterna kommer att hamna i urinet/toaletten. Därmed kan vi se att röda blodkroppar, leukocyter samt lite protein har läckt ut.

Till skillnad mot det nefrotiska syndromet uppvisar det nefritiska syndromet **ALLTID** tecken på **inflammation**, dvs har en patofysiologisk av inflammatorisk process. **Har man CRP/SR stegring ska man alltså misstänka nefritiskt syndrom**, men man kan självklart ha nefritiskt syndrom utan att inflammatoriska parametrar är stegrade.

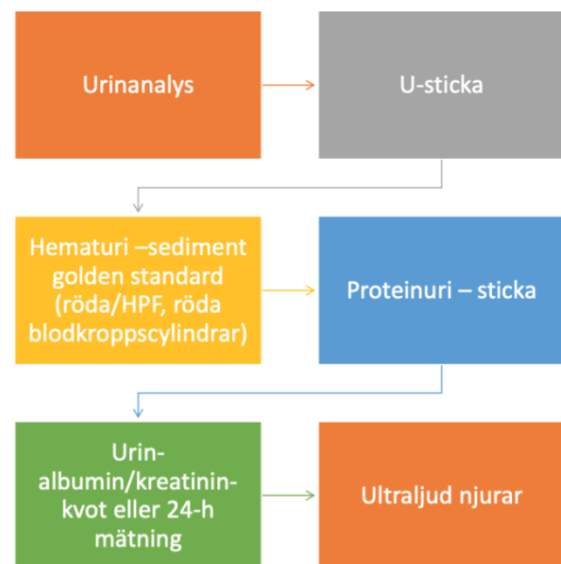
Etiologi

Nefritiskt syndrom utvecklas exempelvis vid glomerulonefrit, med framför allt subendoteliala skademönster (akut och subakut), eftersom man ser att blod läcker ut i urinen. Skadorna måste vara stora eftersom GFR börjar bli riktigt lågt. Nefritiskt syndrom är kopplat till en inflammation, vilket INTE nefrotiskt syndrom är.

UTREDNING AV MISSTÄNKT GLOMERULONEFRIT

Bilden visar ett bra flöde över hur utredningen av misstänkt glomerulonefrit går till. Utöver detta följer man (parallellt):

- **Njurfunktion**
 - Kreatinin
 - Cystatin C
 - Clearancemätning - Estimerat GFR
- **Inflammatoriska markörer**
 - CRP
 - Elfores av plasma och urinprofil
- **Autoantikroppar**
 - ANCA
 - Anti-GB
 - ANA
- **Komplement**
 - Låga nivåer i blodet ses vid immunkomplex deponering i njurarna
- **Bakteriella infektioner**
 - Postinfektös glomerulonefrit: fynd av antikroppar mot streptokocker
- **Virala infektioner**
 - Hep B, HCV, HIV

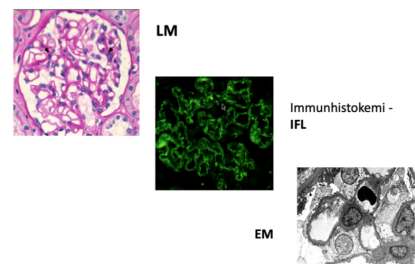


OBS! Det enda som kan ge en faktisk diagnos är **njurbiopsi**.

NJURBIOPSI

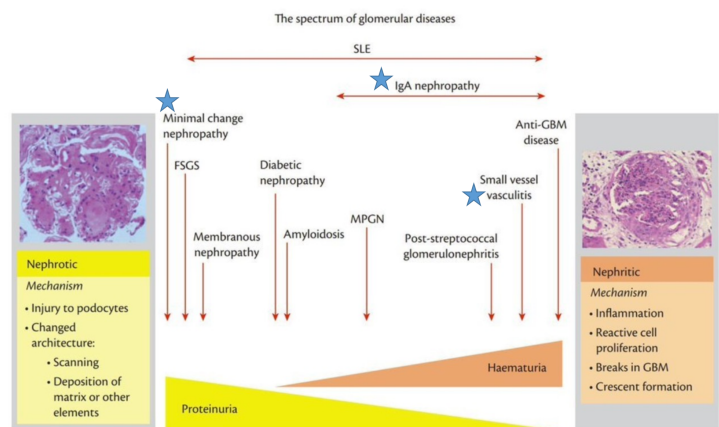
Njurbiopsi har **tre grenar**:

1. **Ljuskroskop** - cellproliferation, nekros, infiltrat, skleros, depositioner
2. **Immunhistokemi** - Immunfluorescerande för att se IgA, IgG, komplement etc
3. **Elektronmikroskopering** - görs relativt ofta men tar tid. Tittar efter depositioner och membranförändringar, som ej ses med ljuskroskop.



KRONISK GLOMERULONEFRIT

Kronisk glomerulonefrit kan användas som en samlande benämning för alla former av glomerulonefrit som inte är akuta eller snabbt förlöpande. Begreppet kan också användas för ett kliniskt syndrom bestående av små skruppna njurar, kraftigt nedsatt GFR, hypertoni, mikroskopisk hematuri och lite-måttlig proteinuri. Patienter som diagnostiseras med denna förmodas ha haft glomerulonefrit under en lång tid (årtionden) och i detta stadium kan en mer exakt klassificering inte göras. Oftast ses mesangiellt skademönster. Kronisk glomerulonefrit är alltså ett **syndrom** och inte en sjukdom → handläggs på samma vis som de med kronisk njursvikt.

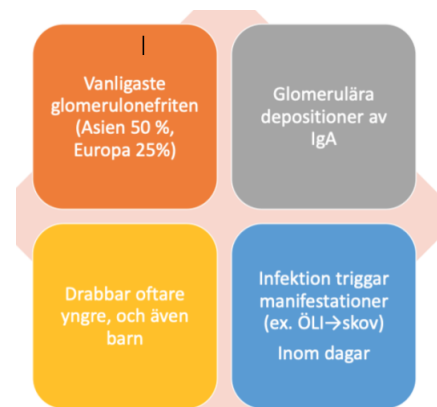


NEFRITER

PARAPLY BILD för att få en uppfattning om vilka nefritter som ger nefrotiskt syndrom, och vilka som snarare svänger åt det nefritiska syndromet. Lär dig denna.

IGA-NEFRIT

Nefriten definieras utifrån fynd av **IgA i mesangierna**, som påvisas med hjälp av immunofluorescens. I och med att IgA-depositionerna i glomeruli kan ses vid flera systemsjukdomar eller hos helt friska krävs det att patienten uppvisat någon form av njursymtom, vanligen **hematuri** (kan vara makroskopisk). IgA nefrit påvisar alltså symtom åt det nefritiska hållet. I och med att man sällan biopserar alla med hematuri så tror man att det finns ett stort mörkertal. Däremot ser man stora genetiska trender där större risk har identifierats bland populationer norrut (i Asien och Europa), samt i syd- och nordamerika.

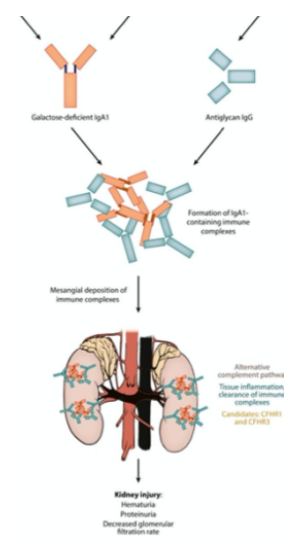


Klinisk bild

Det är den **vanligaste** glomerulonefriten och drabbar ffa unga och barn. Typisk bild är episoder av makroskopisk hematuri i samband med **infektioner**. Däremellan mikrohematuri och proteinuri. Vid akuta skov ses ofta lågradigt CRP. Det finns asymtomatiska former som ofta får en sen diagnos. Att drabbas av nefrotiskt syndrom och snabbt förlöpande glomerulonefrit (dvs med högt kreatinin) är mindre vanligt. Hos 50% ser man förhöjt serum IgA.

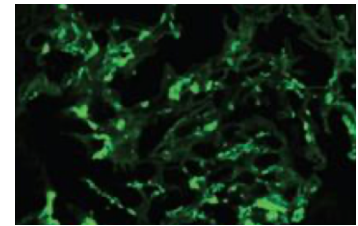
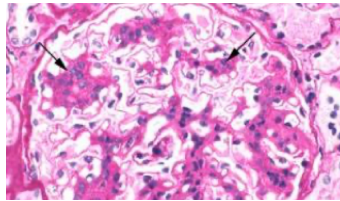
Patogenes

Stort antal tillstånd ger upphov till sekundär IgA-nefrit → mekanismerna för IgA-innehållande immunkomplex att fastna i mesangieområdet verkar vara många. Det underliggande felet verkar dock ligga i genetiken där subklass IgA1 har en **minskad glykosylering** (1) i kombination med en dysfunktion i mukosaförsvaret (2). Det leder till en polymerisation av IgA i vävnad (3). Antikropparna bildar immunkomplex som initierar en inflammatorisk reaktion genom aktivering av komplementsystemet via den alternativ eller lektinvägen (4) → njurskada. En så kallad Four-hit theory.



Histologi

Immunofluorescens visar positivt för IgA och C3. Depositionerna kan också ses som elektrontäta depositioner vid EM. Vid ljusmikroskopering är det påtagligaste fyndet expansion av mesangierna.



IgA-VASKULIT

IgAV är en småkärlsvaskulit med IgA1 dominerande immundepositioner som vanligtvis drabbar hud och mag- tarmkanalen, samt leder till artrit. Ibland drabbas patienten dessutom av glomerulonefrit, vilken inte går att skilja från IgA-nefrit. IgAV ersätter begreppet Hensch Schönlein Purpura. Drabbar oftare barn och har en viss säsongsvariation.



PROGNOS

Prognosen för IgAN och IgAV är varierande, 10-24% av patienterna utvecklar terminal njusvikt inom 15-20 år (gäller även barn). 40-50% har en långsam progressiv njurfunktionsnedsättning, med de goda nyheter är att resterande 30-35% har normal njurfunktion även efter lång tid. Histologiskt recidiv ses hos hälften av alla njurtransplantationer, vilket tyder på att sjukdomen har mer systemisk etiologi. Mängden proteinuri är viktig för prognosen → ju högre, desto sämre går det.

BEHANDLING

Ödem symtomlindrar man genom diuretika. Blodtrycksbehandlingen är viktigast genom ACE-hämmare eller angiotensinreceptor hämmare (ARB). Dessa har dock inte bara god effekt på blodtrycket, utan även en antiproteinurisk effekt. Kom ihåg att blodtrycksgränserna är andra för de med proteinuri, då man här istället vill ligga mellan 120-125/75-80. Detta är mycket viktigt för att minska progresstakt.

Kortison används vid nefros, med tillägg av cyklofosamid (immunsupprimerade) verkar effektivt.

MINIMAL CHANGE NEFROPATI

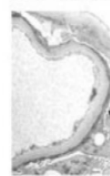
Minimal change är en orsak till nefrotiskt syndrom, då det orsakar skada på podocyterna. Anledningen till att det heter minimal change är för att det inte ses några förändringar med ljusmikroskop. Kliniskt ses ofta ett kraftigt nefrotiskt syndrom, så namnet på sjukdomen kan komma att ändras då patienten symptomatiskt kan "förändras mycket". Förekommer i alla åldrar, men vanligast hos barn.

Sjukdomen svarar bra på behandling med glukokortikoider med god prognos. Däremot ser man recidiv 50-57% Detta kan bero på steroid resistent, eller beroende på fallet kan man fundera om det faktiskt rör sig om en FSGS. Framgent kommer rituximab vara en behandling som kan komma att bli vanligare.

Epithelial cell (podocyte)

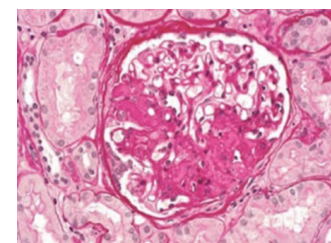


By electron microscopy, a normal glomerular capillary has separate foot processes (arrows).



A minimal change disease glomerular capillary has fused foot processes (arrow).

FOKAL SEGMENTELL GLOMERULOSKLEROS



FSGS är ytterligare en orsak till nefrotiskt syndrom. FSGS är **inte en sjukdom** utan ett histologiskt reaktionsmönster, som kan orsakas av flera olika sjukdomar men som orsakar liknande histologi.

De kan vara svåra att upptäcka ibland (i och med att den är fokal), då man inte alltid får med de skleroserande nefronen vid biopsin. Sekundära orsaker till FSGS kan bero på hyperfiltration till följd av övervikt eller virala infektioner. Det finns dessutom familjära varianter.

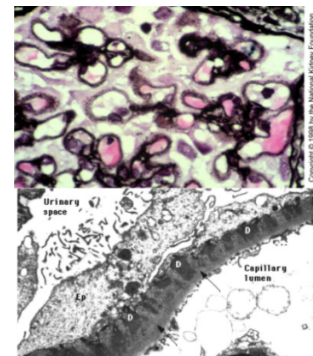
Det utmärkande fyndet är ärrbildning (skleros) i delar av (segmentell) i vissa glomeruli (fokal) medan övriga glomeruli är normala i ljusmikroskop. Detta medför att man inte alltid ser detta vid biopsi. Vid EM ser man fotutskottfusion av varierande grad.

Detta är en viktig diffdiagnos, då en misstänkt minimal change nefropati inte svarar på kortison (vilket FSGS gör). Sjukdomarna som orsakar denna histologiska bild leder ofta till njursvikt, 50% inom 10år. De behandlas med kortison, men är sällan effektivt. Primär FSGS recidiverar ofta i transplantat.

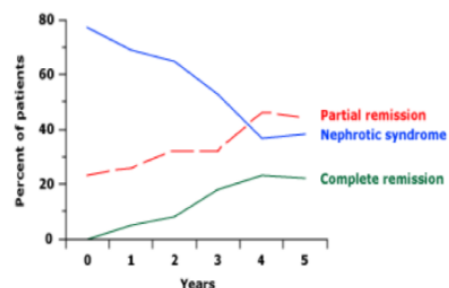
MEMBRANÖS NEFROPATI

Membranös nefropati är en vanlig orsak till nefrotisk syndrom hos vuxna med vanlig debutålder kring 40-50 års ålder. Tillståndet orsakar i huvudsak ett nefrotiskt syndrom, men vanligt är även att hematuri ses. Vid debut har 80% nefros, men normalt BT och GFR.

Vid membranös nefropati kommer cirkulerande IgG antikroppar riktas mot endogena antigen på eller nära fotutskotten → bildar immunkomplex lokalt, vilket orsakar skada som efterföljs av proteinuri. Dessutom ses subepitelialt mönster av IgG och C3-depositioner längs GBM, vilket visar sig som spikes. Vid elektronmikroskopering ses elektrontäta depositioner och fotutskott fusion.



Prognosen vid membranös nefropati är väldigt delad. En tredjedel går i full remission, en tredje del i partiell och vissa stannar i ett nefrotiskt syndrom. Behandling vid MN handlar om att symtomlindra nefrotiska syndromet med diuretika mot ödem, RAAS blockad mot proteinuri och njurprotektion samt trombosprofylax. En mer uttalat ökad trombosrisk ses vid MN än vid andra nefrossjukdomar. Sätter dessutom in statiner mot hyperlipidemi.



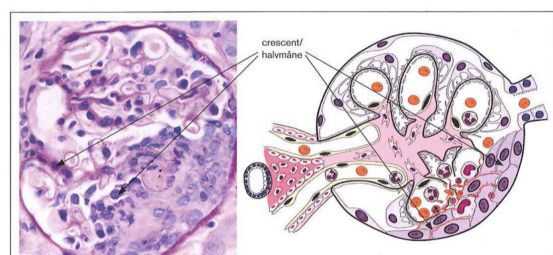
- Hittat Anti-PLA2R antikroppar som biomarkör vid primär MN, men fler kommer sannolikt hittas framöver.

Vid progression sätter man in immunhämmande behandling (rituximab - B-celldämmande)

SNABBT PROGREDIERANDE GLOMERULONEFRITER (RPGN)

- Vaskuliter (80%)
 - ANCA-associerad
- Anti-GBM nefrit
- SLE

Snabbt progredierande glomerulonefrit (inflammation i glomerulus) är en njursjukdom som ger njursvikt efter ett par veckor till ett par månader med snabbt ökande kreatinin



inom dagar-veckor. Hematuri med både cell- och röda blodkroppscylindrar. Kan observera proteinuri, men sällan nefros. Hypertoni är vanligt, men BT kan också vara normalt. Om njurfunktionen snabbt försämras ser man minskande urinmängder och ödem. Detta är alltså ett klassiskt exempel på nefritiskt syndrom.

Halvmånar (crescent) ses i njurbiopsi. Sjukdomen kan antingen uppkomma av sig själv eller efter infektions- och systemsjukdomar.

VASKULITER

Vaskuliter är en heterogen grupp av sjukdomar där inflammation av blodkärlen är den gemensamma nämnaren. Patogenes kan dock variera. Både HCV och Hepatit B kan orsaka en vaskulit, även fast autoimmuna sjukdomar dominerar. Det är framförallt småkärlsvaskulit som är primär orsak till njurskada.

ANCA-ASSOCIERAD VASKULIT - AAV

Den viktigaste vaskuliten att ha koll på inom njurmedicin är ANCA-associerad vaskulit. Antikroppar mot kroppens egna neutrofiler → aktivering av dessa. Den kan i sin tur delas upp i två undergrupper:

1. **Granulomatos med polyangit GPA (före detta Wegener)** - 70% med njurengagemang
2. **Mikroskopisk polyangit MPA** - 90-100% njurengagemang
3. **Eosinofil granulomatos med polyangit (Churg Strauss)**

GPA är vanligare hos kvinnor och drabbar alla organsystem, men påverkar framförallt ÖNH, lungor, njurar och nerver. Vanliga debutsymtom är bland annat nästäppa, hosta, heshet, hörselnedsättning, led och muskelsmär. Man kan karakteristiskt se en sadelnäsa på grund av påverkan på brosket i näsan.



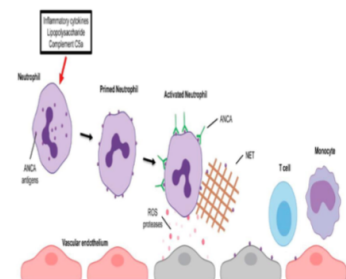
Mikroskopisk polyangiit är likställt mellan könen men drabbar främst den äldre generationen. Denna har oftare njurpåverkan, men är symptomfattigare. Det man märker kan vara allmän sjukdomskänsla, ledvärk, muskelsmär och feber. Ibland hittar man urinfynd och påverkat krea.

Men vad är ANCA? ANCA är en familj av autoantikroppar med specificitet för proteiner (antigen) som lagras i cytoplasmatiske granula hos neutrofila granulocyter och monocyter. Positiv ANCA-IF med specificitet för PR3 ger främst cytoplasmatisk-ANCA (c-ANCA) mönster på IF och antikroppar mot MPO ger p-ANCA mönster på IF. Vid GPA dominerar PR3-ak och vid MPA dominerar MPO-ak.

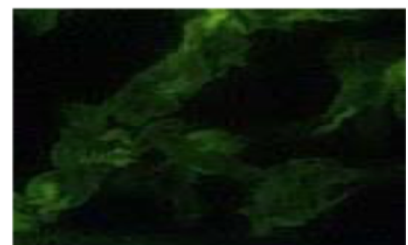
ANCA ses vid andra tillstånd som lungsjukdom, virussjukdom som HIV och HCV, cystisk fibros, endokardit. Sistnämnda är en viktig diff diagnos vid vaskulit misstanke.

Patogenes

När neutrofilerna blir primade av olika stimuli så hamnar antingen på utsidan av cellerna. Kroppen finner detta avvikande och reagerar mot detta genom att bilda ANCA antikroppar mot neutrofilerna. Neutrofilerna kommer då att destrueras, degranulerar och skickar ut NET (proteaser). Detta leder i sin tur till inflammation i endotelet och rekrytering av olika immunceller. Så länge komplementen binder in till neutrofilerna och primar så kommer cykeln att fortsätta. Framgent vill man finna behandling mot just dessa komplement.



Histologi



Pauci-immune, vilket är benämningen på den histologiska bilden av en ANCA positiv småkärlsvaskulit, är nekrotiserande arteriter. Vanligaste är en fokal nekrotiserande glomerulonefrit, även kallat crescentnefrit som drabbar över 50% av glomeruli. Ibland kan även granulom ses i lungan. Typiskt för denna sjukdom är också att man endast ser, eller inte ser, en svag immunofluorescens vid infärgning → gett den namnet pauci-immun (BETYDER FÅ/NÅGRA)

Diagnos sätts genom att finna ANCA-ak genom IF och ELISA i kombination med hematuri, RBC-cylinder, proteinuri, stigande CRP, Krea och SR.

Behandling

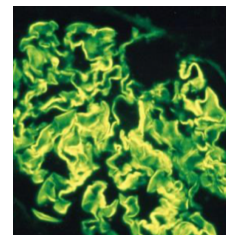
I ett första skede ger man prednisolon och sendoxan (immunsupprimerande), vilket ger remission för 90%. Vid remission ger man lågdos kortison kombinerat med ex metotrexat i ca 2 års tid. Biverkningar är ju såklart allt skit man kan få av kortisonbehandling såsom infektion eller start av diabetes, osteoporos, kardiovaskulära händelser osv.

ANTI-GBM/GOODPASTURE)

90% av fallen rör det sig om en snabbt förlöpande glomerulonefrit. Patienten uppsöker ofta vård då de börjar hosta blod. 50% av de drabbade får nämligen alveolära blödningar.

Patogenes

Orsaken är okänd, däremot ser man antikroppar mot glomerulärt basalmembran (aGBM) binder in till basalmembranet. Detta kan ses som en fin och slät immunofluorescence längs hela basalmembranet, till skillnad från IgA-nefrit som ses som mer klumpad. Man tror att autoreaktiva T-celler är med och bidrar till antikroppsutvecklingen. Dessutom ser man avlagringar av immunglobulin och komplement längs det glomerulära basalmembranet. Om tillståndet åtföljs av lungblödningar kallas det Goodpastures syndrom (vanligare namn i kliniken).



Symtom

Mikroskopisk hematuri utan symtom. Sjukdomskänsla, muskelvärk och feber → influensaliknande insjuknande. I och med att den är snabbt förlöpande ser man ofta en snabbt avtagande njurfunktion samt oliguri/anuri och utöver det även uremiska symtom.

Histologi

Vid upphävd njurfunktion ser man **crescentnefrit**. Vid IF ser man en stor mängd antikroppar.

Behandling

Plasmaferes, immunsuppression, kortison och dialys vb.

ANDRA ORSAKER TILL GLOMERULONEFRITER

Malignitet: myelom och lymfom

Systemsjukdomar: SLE (kronisk autoimmun reumatisk sjukdom)

- Immunkomplex sjukdom som är vanlig hos kvinnor. Efter fastställd diagnos med biopsi, ANA/anti-DNA och komplement så behandlar man med kortison och vid svårbehandlade fall ges rituximab.

Infektioner: HIV, hepatit B, hepatit C eller malaria

AKUT GLOMERULONEFRIT (POST-STREPTOKOCKNEFRIT)

Definition

PSGN är en akut glomerulonefrit som vanligtvis uppträder efter infektion med vissa stammar av stafylokocker och streptokocker.

Klinisk bild

Insjuknande 10-14 dagar efter en infektion och är vanligast hos barn. Immunkomplexen sätter i sig i njurarna och börjar konsumera komplement, vilket visar sig som låga halt av C3 i plasma. Ovanligt att få återfall.

Patogenes

Plötslig debuterande njursvikt med efterföljande ödem samt högt blodtryck. Ofta påverkat av exogena agens som leder till infektion

Histologi

“Humps” vid elektronmikroskopering, pga endotelproliferation.

Prognos och behandling

Spontan remission med god prognos. Återfall sällsynt.

SAMMANFATTNING

1. En ful urinsticka är inte alltid UVI - viktigt att följa upp!
2. Hematuri/proteinuri - kan det vara en glomerulonefrit eller vaskulit?
3. Långdragen sjukhistoria som ej svarar på antibiotika - ser urinfynd, CRP, krea stigande - tänk vaskulit
4. Glöm inte bort att hepatit C och B, samt HIV alla kan ge njursjukdom. Se till att inkludera det i provpaketet.
5. Autoantikroppar som är viktigast att kolla för - ANCA (bör akutmärkas), anti-GBM, ANA

NJURBIOPSI

För att kunna ställa en diagnos nyttjas oftast njurbiopsi (enda sättet att veta säkert vilken diagnos som stämmer). De vanligaste indikationerna att göra är biopsi är CDK 3-5 och nefros. 60% av alla biopsier visar en glomerulonefrit (nefrit och/eller nefros). Nålbopsier tas perkutant med speciella nålar. Nålen riktas mot ena njurpolen och förs 10-15 mm in i barken. Det finns dock en del kontraindikationer, som bör tas i beaktning innan man genomför en biopsi:

- Okontrollerat blodtryck → 160/90
- Blödningsbenägenhet → Blödarsjuka, trombocytopeni, Waran, ASA, NSAID mm
- Singelnjure - om det blir komplikationer vill man inte förlora mer njurfunktion
- Skrupnjure - större risk för blödning
- Pågående infektion - vill undvika att flytta runt bakterier
- Oförmåga att ligga still - yngre barn sövs

TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT

Inflammatoriska njursjukdomar delas in grovt i två huvudgrupper, glomerulonefrit och tubulointerstitiella nefrit beroende på var den inflammatoriska processen utgår ifrån.

Akut pyelonefrit - bakteriell infektion i de övre urinvägarna

På en urinsticka får man positivt utslag på leukocyter, nitrit och hematuri. Nitrit har bildats av bakterier som ombildar nitrat till nitrit. Har man makroskopisk hematuri ska man alltid handläggas enligt standardiserat

vårdförlopp för att utesluta malignitet. För att bekräfta urinvägsinfektion gör man en urinodling. Infektionen kan vara långt ned, och kallas då cystit, eller vandra högre uppåt och orsaka en njurbäckeninflammation (pyelonefrit). Pyelonefrit medför ofta dunkömheter samt högre feber, och behandlas med antibiotika.

OBS! E. Coli orsakar 90% av alla urinvägsinfektioner

Kronisk tubulointerstitiell nefrit

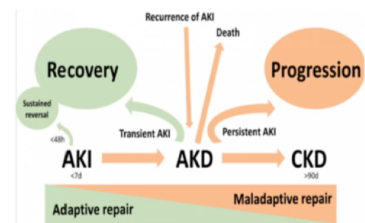
- Tungmetaller
- Systemsjukdomar

Akut tubulointerstitiell nefrit

- Läkemedelsutlösta
- Nefropatia epidemica (sorkfeber)

KRONISK NJURSVIKT (CKD)

Definitionen av **kronisk njursvikt (CKD)** är ett minskat GFR som understiger 60 ml/min/1,72m² under minst tre månader ELLER om det förekommer en tydligt irreversibel njurskada. Kronisk njursvikt och nedsatt GFR är dock inte alltid likställt med varandra, då en patient kan ha njursvikt med samtidigt normalt GFR, ex nefrotiskt syndrom. Då man har ungefär 1 miljon nefron i varje njure, finns en enorm reservkapacitet.



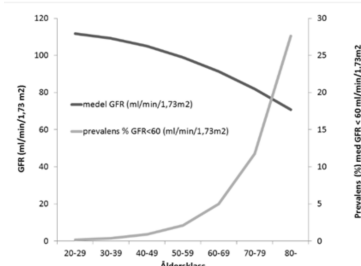
Oftast sker en **irreversibel**, progressiv och gradvis försämring av njurarnas filtreringsförmåga med en relativt likartad sjukdomsbild oberoende av grundsjukdom. Detta till skillnad mot akut njursvikt, som det faktiskt finns en möjlighet att reversera om man behandlar i tid.

Vid förlust av nefron sker kompensatoriska mekanismer som leder till ökad progresstakt: (1) glomerulär hypertrofi, (2) hyperfiltration och (3) intraglomerulär hypertension. Hyperfiltrationen kommer i ett tidigt skede leda till att man får ett LÅGT kreatinin som tecken på ökad filtration, vilket gör att man får ett skattat högt och normalt eGFR → HÄR får man inte somna och tänka att allt ser bra ut. Nu extra viktigt att sätta in ACE-hämmare (som vi återkommer till) för att bromsa förloppet innan nefronen tar alldeles för mycket stryk av det höga trycket. ACE-hämmare kommer att inhibera frisättning av cytokiner och tillväxtfaktorer, som föranleder proliferationen av mesangiet.

OBS! En kronisk njursvikt är alltid en följd av en akut njurskada, vilka dock i flertalet av fallen är asymtomatiska → en kronisk njursvikt utvecklas med tiden.

PREVALENS

Ungefär 10% i hela världen lider av kronisk njursvikt (i olika stadier) och i regel drabbas fler kvinnor än män. Bilden till höger visar tydligt hur prevalensen nästan exponentiellt ökar med åldern, vilket innebär att det inte är konstigt att drabbas av njursvikt när man blir äldre. När man ska bedöma GFR måste man alltså alltid ha i åtanke hur gammal patienten är.



ORSAKER

Primära njursjukdomar:

- Glomerulonefrit - IgA nefrit är vanligaste orsaken till dialyskrävande njursvikt
- Interstitiell nefrit
- Polycystisk njursjukdom

Sekundära njursjukdomar

- Diabetes mellitus - diabetesnefropati vanligaste orsaken till njursvikt
- Hypertoni/nefroskleros
 - Både DM och hypertoni patienter, samt de med hjärtsjukdomar bör genomgå riktad screening för kronisk njursvikt; BT, eGFR, U-alb/krea kvot.
- Systemsjukdomar/vaskulit
- Amyloidosis
- Myelom

Precis som hjärtsvikt är njursvikt alltid sekundär till ett annat problem. DET GÅR INTE ATT BEHANDLA EN NJURSVIKT, men man kan behandla den bakomliggande orsaken och BROMSA svikten från att bli sämre. Själva svikten kommer dock ALDRIG bli bättre.

RISKFaktorER FÖR PROGRESS

PÅVERKBARA

1. Blodtryck - 80-85% har högt BT
2. Proteinuri
3. Aktivering av renin-angiotensinsystemet
4. Rökning
5. Övervikt - korrelerar till mikroalbuminuri

ICKE-PÅVERKBARA

1. Ålder
2. Kön
3. Etnisk härkomst
4. Hereditet
5. Bakomliggande njursjukdom

SYMtom

- Svaghet
- Trötthet
- Ödem
- Minskad urinproduktion

OBS! Kronisk njursvikt är ofta en "tyst" symtomfattig sjukdom till relativt sent, då CKD blivit mer avancerad.

Den uremiska patienten går ofta ned i vikt och förlorar muskelmassa men viktneigången kan dock maskeras av ödembildning

UREMI

Vid senare stadier av kronisk njursvikt, vid GFR < 20, kommer njurarnas förmåga att eliminera toxiska ämnen från blodet vara så pass dålig att de toxiska ämnena börjar ackumuleras. Detta kallas för **azotemi** (när det är asymtomatiskt) eller **uremi** (väl symtomatiskt). **Uremiska toxiner** definieras som ett ämne som filtreras ut genom njuren, stiger vid svikt och orsakar skada i höga koncentrationer. Vi har drygt 100 olika toxiner, men vi kan enbart mäta 5-6st; urea, kalium, fosfat, PTH och vatten (S kollar upp för det finns två til).

Uremi, som orsakas av urea, kan orsaka:

- Trötthet

- Huvudvärk
- Illamående → nedsatt aptit → viktnedgång
- Klåda
- Urea-encefalopati

Dessutom finns det **uremiska markörer**, så som kreatinin. Kreatinin stiger vid svikt och filtreras genom njuren, men är i sig inte toxiskt.

PROVSVAR VID NJURSVIKT

Beskriv kortfattat patofysiologin till 6 andra provavvikelser i blod som du förväntar dig att se vid minst måttligt sänkt njurfunktion?

- **Lågt Hb-värde** - Anemi
- **Lågt bikarbonat** - Acidosis
- **Högt kalium** - Hyperkalemi
- **Högt kreatinin** - Lågt GFR, uttalad njurskada
- **Lågt kalcium** - Hypokalcemi
- **Högt PTH** - Hypokalcemi
- **Hög alb/krea-kvot** - Proteinuri (albumin i urinen)

DIAGNOS

Kronisk njursvikt kan delas upp i fem olika stadier, vilka även redovisas i bilden till höger. Symtom uppkommer även successivt till följd av sänkt njurfunktion → desto lägre njurfunktion, desto fler symtom.

Stage of CKD	STAGE 1	STAGE 2	STAGE 3A	STAGE 3B	STAGE 4	STAGE 5
eGFR	90 or greater	Between 60 and 89	Between 45 and 59	Between 30 and 44	Between 15 and 29	Less than 15
Level of kidney damage	 Mild kidney damage	 Mild kidney damage	 Mild to moderate kidney damage	 Mild to moderate kidney damage	 Moderate to severe kidney damage	 Kidneys are close to failure or have completely failed. You will need to start dialysis or have a kidney transplant.

Stadie 1 - GFR > 90 → ingen njurskada utan bibehållen njurfunktion. Inga symtom syns.

Stadie 2 - GFR 60-89 → mild njurskada. Ofta lider patienten av högt blodtryck samt proteinuri.

Stadie 3A - GFR 45-59 → måttlig njurskada. Patienten börjar utveckla anemi och skador på skelett (gäller även 3B).

Stadie 3B - GFR 30-44 → måttlig njurskada.

Stadie 4 - GFR 15-29 → svår njurskada. Symtom som trötthet och ödem börjar uppkomma.

Stadie 5 - GFR < 15 → sviktande njurar eller är nära till att börja svikta. Detta skulle innebära att patienten behöver dialys eller en njurtransplantation. Sannolikt alla tidigare nämnda symtom.

PROGNOS

Vid bedömning av prognosen hos en patient tar man hänsyn till två saker:

1. Njurfunktionen

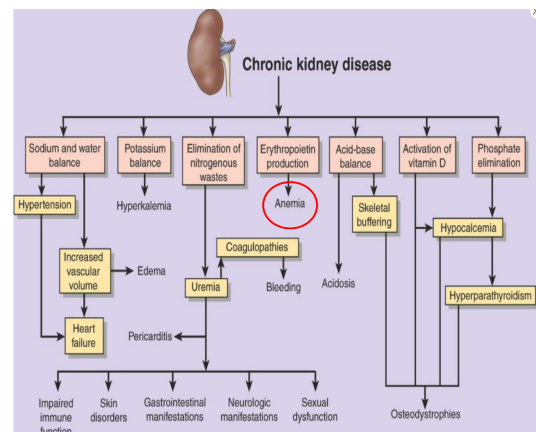
eGFR ml/min/1.73m ²	Albuminuria categories Albumin:Creatinine ratio spot urine			Increasing risk
	A 1 <3 mg/mmol	A 2 3-30 mg/mmol	A 3 >30 mg/mmol	
G1 ≥ 90	No CKD	G1 A2	G1 A3	Increasing risk
G2 60-89	No CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a 45-59	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b 30-44	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 15-29	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 <15	G5 A1	G5 A2	G5 A3	

2. Mängden proteinuri

Vid bra njurfunktion och ingen proteinuri är prognosen väldigt god och risken för njursvikt är väldigt låg (gröna rutor), medan en kraftigt reducerad njurfunktion och stor mängd proteinuri signalerar att risken är väldigt hög (röda rutor). Det är av just denna anledning som man vill minska proteinurin till alla pris, vilket vi återkommer till.

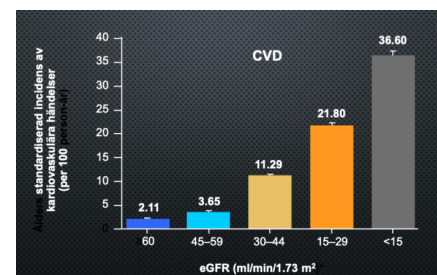
KOMPLIKATIONER

Bilden till höger är en sammanfattande bild över vad njuren i normalfallet gör (**övre raden**), vilket sedan nedåt följs av de **konsekvenser** som kan uppstå vid CKD.



KARDIOVASKULÄR SJUKDOM

CKD kan både leda till hypertoni och ökad vattenretention, vilket i sin tur kan leda till ödem. Båda dessa konsekvenser kan i sin tur även ge upphov till **hjärtsvikt**. Hjärtsvikt är i sin tur endast en av en rad potentiella hjärt-kärlsjukdomar som kan följa vid CKD. Det är i dagsläget bevisat att personer med ett GFR < 60 löper betydligt större risk för att drabbas av CVD än personer med ett GFR > 60. Man ser dessutom att risken för kardiovaskulär sjukdom ökar med sjunkande GFR. Det finns alltså dubbla vinster med att bromsa en kronisk njursvikt.



BEHANDLING

ÅTGÄRDER FÖR ATT FÖRHINDRA PROGRESS

1. Sänk blodtrycket
2. Sänk lipider
3. Sänk fosfat
4. Acidoskorrektion
5. Minska proteinuri

HYPERTONI

80-85% av patienterna med kronisk njursvikt har hypertoni och det finns ett starkt samband med volymbelastning även med patienter utan ödem. Målblodtrycket i normalbefolkningen är under 140/90. Hos en hög risk population är det idag 130/80 → **och gärna ännu lägre än det! Typ så lågt som det går utan att patienten får andra besvär.**

Hos patienter med proteinuri är förstahandsvalet RAAS blockad, och då framförallt ACE-hämmare (**Enalapril**). Detta tryckte föreläsaren EXTREMT mycket på.

PROTEINURI

Detta är extra viktigt att lägga på minnet, för tydligen har den äldre generationen läkare sämre koll på att just följa proteinuri. Proteinuri kan graderas som följande:

1. Normalt: 30 mg/d
2. Mikroalbuminuri: 30-300 mg/d
3. Makroalbuminuri: >300mg
4. Nefrotisk proteinuri: över 3g/d

Har man en alb/krea kvot kan man i runda slängar multiplicera med 10 så man får en uppskattning på hur mycket albumin man tappar per dygn. Ett enkelt sätt att mäta albuminförlusterna är genom att ta ett stickprov (albumin/krea-kvot) ur ett morgon prov. Det är betydligt enklare än en 24h mätning och är ett tillräckligt bra sätt för att mäta förloppet.

Utöver ovanstående är det även bra att göra en proteinprofil (går att läsa om under *Njuren*), för att få vägledning i var proteinerna läcker ifrån.

LIPIDSÄNKNING

Njur- och kärlsjukdomar hänger ihop väldigt mycket, vilket medför att det är vanligt med lipidrubbingar hos njurpatienter. Detta kan framförallt observeras hos patienter med nefrotiskt syndrom, som sekundärt orsakar hyperlipidemi kompensatoriskt. Blodfettsubbningar som ses vid njursvikt utgör risk för såväl progress av njursufficiens som hjärt-kärlsjukdom → leder till ateroskleros och mesangiecellsproliferation.

- **Njursjuk = högriskpatient = LDL kolesterol under 1.4 → Statiner**

OBS! Statinbehandling vid samtidig njursvikt ökar risken markant för rhabdomyolys. **Atorvastatin** har dock visat sig inte öka denna risk lika mycket som övriga statiner, varpå detta preparat bör väljas till patienter med njursvikt.

FOSFAT-SÄNKNING

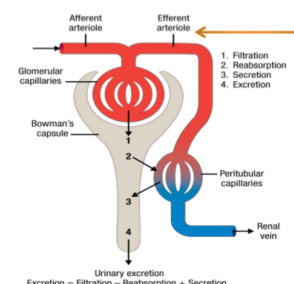
Njurskada kan genom inlagring av kalk-fosfat i njurens interstitium progrediera, till följd av den inflammation detta medför. Vid proteinreduktion (i kosten) ses en minskning av fosfat, vilket man kopplat till förhindrande av progress.

ACIDOSKORREKTION

Vid progressiv glomerulär skada ökar utsöndringen av syra (ammonium) i det enskilda nefronet, vilket leder till tubulointerstitiell skada. Acidosen spär alltså på den katabola delen av kronisk njursvikt. Att justera en acidosis har alltså fler syften än att justera kalium.

ACEI/ARB

KEY vid njurskyddande behandling är ACEI/ARB, då det minskar det intraglomerulära trycket. Båda dessa verkar primärt på den efferenta arteriolen, vilket leder till ett initialt minskat eGFR, innan det stabiliseras, samt en minskad albuminuri → renal protektion. Oftast börjar man med ACEi (Enalapril) och övergår till ARB (Losartan) om man får torrhosta av ACEi.



Indikationerna för RAAS behandling är många: Hypertoni, hjärtsvikt, diabetes mellitus, proteinuri och nedsatt njurfunktion.

INSÄTTNING

Vid insättning skall man börja med en låg dos och öka successivt. Inom en vecka bör man kontrollera P-kalium och P-kreatinin om man väljer att börja med ACEi. Detta då man riskerar att initialt få en kreastegring som ej är adekvat - framförallt om man har en njurartärstenosering. Man accepterar i runda slängar inte en kreastegring mer än 30%, då bör läkemedlet sättas ut och stenosering bör utredas. Dessutom kan ACEi orsaka hyperkalemi. Om man istället väljer ARB ska detta följas upp efter 2 veckor.

Viktigt att komma ihåg är att informera patienten om att tabletterna tillfälligt ska seponeras vid samtidigt sjukdom som orsakar dehydrering och/eller akut njurfunktionsnedsättning. MEN det ska ju självklart sättas tillbaka, då patienten senare blivit återställd.

Dosen ska anpassas efter njurfunktionen, och bör därmed minskas när njurfunktionen försämras. Ha även patientens ålder i åtanke då njurfunktionen alltid är lägre då. Den begränsande faktorn brukar ofta vara hyperkalemi, varvid man kan ge dietråd.

OBS 1! Det är aldrig fel att sätta in ACE-hämmare eller ARB vid njursvikt, med undantag för terminal njursvikt med risk för behov av dialysstart.

OBS 2! Alla med proteinuri SKA ha RAAS-blockad

OBS 3! Viktigt med uppföljande kontrollprover i form av kreatinin och kalium.

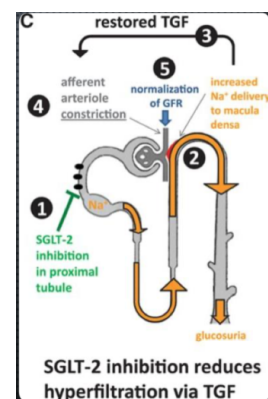
SGLT2 HÄMMARE

SGLT2 hämmare, även känt som **Jardiance**, är ett väldigt nytt läkemedel vid njursvikt, men som har visat sig ha otroligt bra resultat. SGLT2 är den viktigaste transportören av glukos från njurtubuli tillbaka till blodet. Hämning av SGLT2 leder till att glukosutsöndringen via urinen ökar → vattnet följer med. Detta leder till ökad natriumkoncentration i macula densa, varvid den tubulo-glomerulära feedbacken leder till vasokonstriktion i den afferenta arteriolen. Detta leder till minskad intern glomerulärt tryck → sänkt eGFR och sänkt albumin/krea-kvot.

SGLT2-hämmare har även metabola, vaskulära och hemodynamiska effekter vilka är positiva för njurar och hjärta. Det har dessutom **effekt på erytropoesen** via ökad erythropoietin syntes. EPO i sin tur påverkar produktionen av erythrocyter, minskar inflammation, skyddar hjärnan och ökar sygastillförseln till hjärtat → kardioprotektivt, och som vi minns så hade njursjuka en ökad risk för kardiovaskulära åkommor = en typiskt bra medicin på flera vis.

De natriuretiska och blodtryckssänkande effekterna bidrar till **sänkt glomerulärt filtrationstryck**, som är en viktig orsak till den njurprotektiva långtidseffekten.

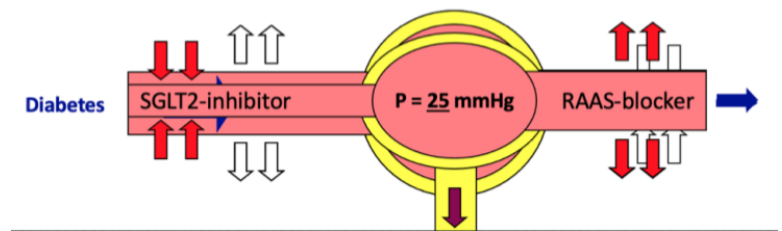
Framförallt **diabetes mellitus typ 2** patienter har många fördelar att hämta från detta läkemedel. Utöver att det minskar mängden glukos i blodet, så ses även att förlusten av glukos leder till hämmad insulinfrisättning och



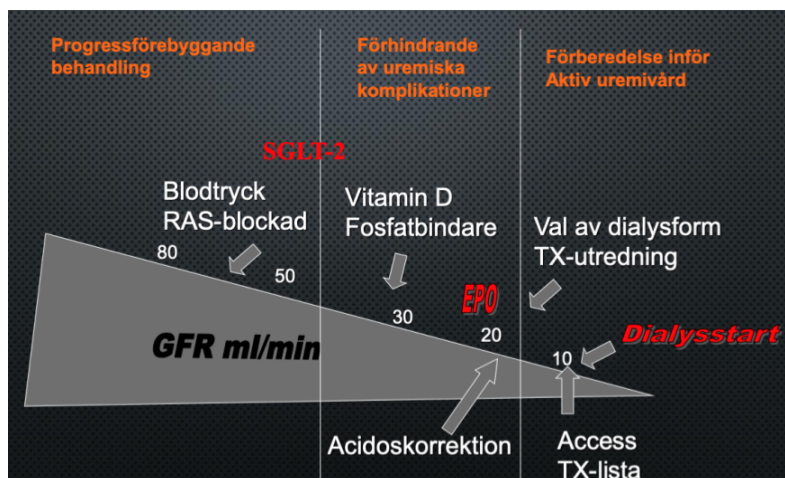
istället ökad bildning av ketonkroppar. Dessa i sin tur reducerar inflammation och inducerar HIF (kroppens anpassning till syrebrist förbättras).

Som om detta inte vore nog, så påverkar SGLT2 dessutom det **sympatiska nervsystemet** genom sänkning av tex. noradrenalin.

Kombinationen ACEi och SGLT2 hämmare är väldigt bra då ACEi verkar på den efferenta och SGLT2 på **den afferenta**.



NÄR GÖR MAN VAD?



OBS! TX står för transplantation.

VAD SKA MAN TÄNKA PÅ NÄR NJURSVIKTEN PROGREDIERAR

1. Se över läkemedelslistan - justera dosen och ev byte av läkemedel
2. Utvidgad provtagning: se över kalk/fosfat, pH osv

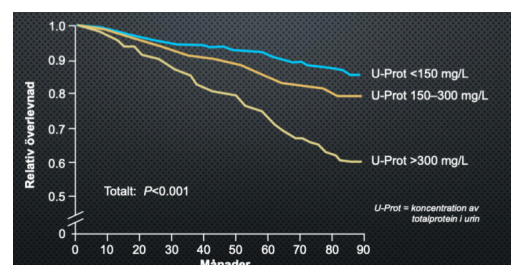
DIABETESNEFROPATI

Diabetesnefropati är en av de absolut vanligaste orsakerna till kronisk njursvikt, varvid det får en helt egen rubrik. Diabetes påverkar framförallt glomerulus basalmembran som förtjockas, fusion av fotutskotten samt mesangiell cellproliferation. Det första tecknet brukar vara mikroalbuminuri och därmed ska urinstickas tas på alla med diabetes med jämna mellanrum.

Mängden proteinuri är en stark prognostisk faktor, och genom att kvantifiera den kan risken för kardiovaskulär död hos patienten med T2D uppskattas. Bilden till höger visar risken för kardiovaskulär död.

Redan vid diagnos har 20-25% någon grad av albuminuri. Enligt handledare kan man räkna med att alla som får diabetes, oavsett typ ett eller två, får en påbörjat kronisk njursvikt inom 20 år från diagnos. Däremot säger föreläsaren att enbart 30-40% utvecklas njurpåverkan under sin livstid.

Tubuli
• Tubulusatrofi • Förtjockning av tubulära - basalmembran • Interstitiell fibros
Blodkärl
• Hyalinisering av efferenta och afferenta arterioli • Intimaskleros
Glomeruli
• Hyperfiltration • Glomerulär hypertrofi • Förtjockning av basalmembran • Diffus mesangieökning (skleros) • Nodulär mesangiell skleros • Kapillära mikroaneurysm • Hyalina depositioner



För att ställa diagnosen "diabetesnefropati" skall en patient med diabetes ha konstant albuminuri av makroskopisk karaktär, dvs över 300mg per dag. Utöver det gäller:

Typ 1 diabetes:

- Diabetesretinopati
- Klinisk diagnos i typiska fall
- Frånvaro av annan njursjukdom

Typ 2 diabetes:

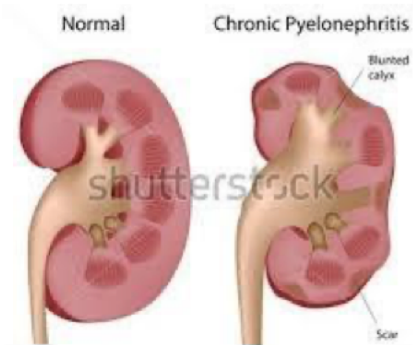
- Albuminuri kan finnas vid diagnostillfället pga "tyst" sjukdom under flera år
- Vanligt att annan sjukdom än diabetesnefropati orsakar albuminuri hos typ 2 diabetiker (i 30% av fallen) → rekommenderar att göra njurbiopsi för att säkerställa diagnosen, vilket enligt handledare dock ytterst sällan görs i klinisk praxis.

KRONISK TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT

Orsakas ofta av pyelonefrit hos barn. Blir som ärrbildningar, vilket orsakar en obstruktiv nefropati (sjukdom i njuren). Även tungmetaller som bly och kadmium kan orsaka detta.

Viktigt att undersöka barn med feber som inkommer till akuten om det kan föreligga en pyelonefrit, för att förhindra utvecklingen av kronisk pyelonefrit framöver. Om man inte fångar detta kan det istället visa sig som högt BT i väldigt ung ålder.

Vid glomerulära sjukdomar kan ibland även tubulointerstitiella skador uppkomma, vilket kan göra det svårt att även med biopsi avgöra var den utlösande orsaken sitter.



SORKFEBER

En ovanlig variant av tubulointerstitiell nefrit, där det utlösande viruset inhaleras. Kanske har man sopat backen i en sommarstuga norr om Dalälven (vanligare där uppe)? Patienten insjuknar ofta i kraftig buksmärta, feber samt poly-/oliguri och tillståndet diagnostiseras serologiskt genom att påvisa Puumalavirus (Hanta). God prognos med enbart 10% som behöver tillfällig dialys.



POLYCYSTISK NJURSJUKDOM

Polycystisk njursjukdom (ADPKD) innebär att man i njurarna bildar ett fåtal till hundratals cystor som slår ut den normala njurfunktionen och ökar buktrycket.

- Orsakas av mutationer i PKD1 och PKD2-generna.
- Ärvs autosomt dominant. Är den vanligaste ärftliga (livshotande) sjukdomen.

Symtomen brukar ofta uppstå i vuxen ålder, där hela familjer drabbas → "familjedoktor". I Sverige finns ungefär 10 000 patienter, varvid 11% av alla patienter får aktiv uremivård, dvs njurersättningsterapi i form av dialys eller transplanterad njure.

SYM TOM:

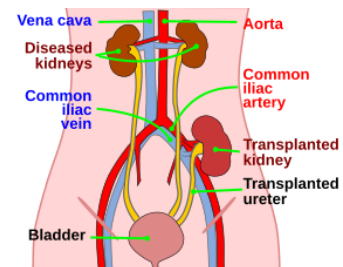
- Tryckkänsla i buken - 5 kg per njure inte ovanligt
- Njursten
- Polyuri - nedsatt urin-koncentrationsförmåga
- Hypertoni - viktigt att behandla intensivt med ACE-hämmare
- UVI
- Hematuri - cystblödning
- Uremi - terminal njursvikt ofta i 40-50 årsålder vid PKD1-mutation.

DIAGNOS

1. Förekomst av cystor (via ultraljud eller DT) - antalet i relation till ålder.
2. Ärftlighetsanamnes
3. Utan ärftlighet krävs det fler cystor för diagnos (förekommer nymutationer)

BEHANDLING

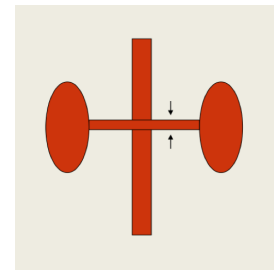
- **Tolvaptan** - vasopressinantagonist - Hämmar cyst tillväxten.
 - Många biverkningar; uttalad diures (6-8 liter per dygn), leverpåverkan
 - Enbart utvalda och motiverade patienter - måste kunna ersätta vätskan man förlorar
 - Dyrt



PROGNOSEN är god i dialys och efter transplantationen. Ibland måste man ta bort egna njuren för att få plats med transplanterat.

NJURSKÄRLSSJUKDOM

- **Njurartärstenos (RVH)** - kan få skador på grund av detta, och däribland utveckla ischemisk njursjukdom (se nedan). 2-3% av alla med hypertoni har detta som bakomliggande orsak.
 - Ateroskleros är den dominerande orsaken
 - Fibromuskulär dysplasi - 30% av stenoserna hos vuxna kvinnor, men 90% hos barn
 - Vaskulit - Takayasu arterit
 - Yttre stenoser
- **Ischemisk njursjukdom (IRD)** - definieras som en kliniskt viktig minskning av glomerulär filtrationshastighet eller förlust av njurparenkym orsakad av hemodynamiskt signifikant njurartärstenos. En följd av detta blir ofta uppkomst av en skruppnjure, vilket ses i den gröna bilden till höger.
- **Akut njurinfarkt** - ovanligt
- **Kolesterolembolism**



DONATION AV NJURE

En förutsättning för transplantation är att det finns människor som vill donera sina organ, levande eller döda. Enligt svensk lag är en person död när hjärnans samtliga funktioner totalt och oåterkalleligt har fallit bort, i total hjärninfarkt. I dagsläget kan dock donation ske, från en avliden person, på två vis:

1. Hjärndöd (ingen hjärnaktivitet) - hålls cirkulatoriskt vid liv mha maskiner
2. Cirkulatoriskt död (hjärtat stannar) - svårare, då flera organ börjat ta stryk på grund av det nedsatta blodflödet. Med dagens teknik går det dock att ta till vara på vissa av dessa organ ändå.

VEM ÄR AKTUELL FÖR TRANSPLANTATION?

Egentligen ska vi inom vården inte titta på ålder när det kommer till prioritering av transplantation, MEN du bör ta hänsyn till multisjuklighet och att patienten skall vara i skick för att kunna ta emot ett transplantat → många äldre faller bort. Kontraindikationer vid transplantation är ischemisk hjärtsjukdom, malignitet inom 2 år, bristande compliance, missbruk, allvarlig psykisk sjukdom och rökning.

OBS! Väntetiden för att få en njure av avliden donator är 2-3 år, där barn, HLA identiska och tidigare njurdonator har förtur.

LEVANDE DONATOR

Viktigt med noggrann anamnes samt status. Det är dessutom viktigt att det föreligger en långvarig vänskap eller kontakt mellan patienten och donatorn för att försöka förhindra att det föreligger ekonomisk ersättning. Även donatorn får rökstopp. Man erbjuder dessutom kurotskontakt.

Idag accepterar man även anonym donation.

LÄKEMEDEL

Vid transplantation får man **trippelbehandling**

1. **Kalcineurinhämmare** - Hämmningen leder till en minskad bildning av IL-2 → minskad T-cellsaktivitet och minskad utmognad av T-celler
2. **Antimetabolit** - Ex Cellcept som har en immundämpande effekt genom att förhindra celledelning av lymfocyter
3. **Kortison**

Med tillägg av:

4. Valcyte - profylax mot CMV
5. Bactrim - Profylax mot pneumocystis

Dagens behandling ger färre akuta rejektioner. Däremot ger det ökad risk för infektioner och andra sjukdomar som malignitet. Men det viktigaste är att aldrig helt avstå från immunosuppression!! "hoppa inte över en dag" då detta kan trigga igång en avstötning. Dessutom viktigt att tänka på att transplanterade kan få en ganska atypisk bild vid infektioner - kan komma in feberfria exempelvis då de har ett immunförsvar som är undertryckt.

DIALYS

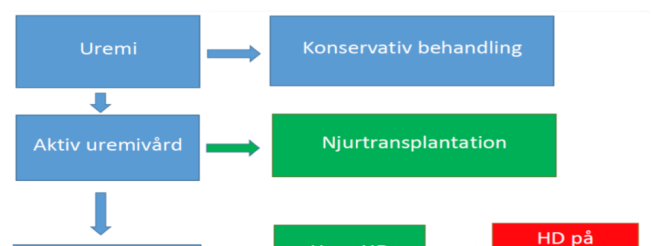
Syftet med dialys är att:

- Rena blodet från slaggprodukter
- Normalisera elektrolytbalansen
- Avlägsna vätskeöverskott
- Normalisera syra-basbalansen

Njurersättande behandling delas upp i:

1. Aktiv uremivård

a. Njurtransplantation



- Levande donator
- Avliden donator
- b. **Peritonealdialys (påsdialys)**
 - CAPD (kontinuerlig ambulatorisk) 3 dag byten + 1 nattbyte
 - APD (assisterad, får hjälp) - nattbehandling
- c. **Bloddialys**
 - Hemodialys
 - Hemodiafiltration - konvektion

2. Konservativ uremivård - Göra allt förutom att rena blodet

- a. **Läkemedelsbehandling** - Hypertoni, hyperkalemi, ascidos, hypokalcemi, hyperfosfatemi, D-vit brist, anemi
- b. **Kost:** Proteinreducerad (minskar mängden kväve i kroppen, och då även bildandet av urea) samt kalium/fosfat reducerad
- c. **Livsstil** : reducera övervikt och rökstopp.

Konservativ uremivård, även kallas **predialytiskt arbete**, är just att identifiera riskfaktorer och förhindra progress, uremiska komplikationer och behandla komorbiditet samt förbereda för aktiv uremivård (eller palliativ vård).

OBS! Vid kraftigt påverkade njurar ska ställningstagandet till donation alltid tas först. Om svaret på den frågan är nej, då övervägs de två alternativen: PD eller HD.

OLIKA TYPER

Dialysfiltret består av ett semipermeabelt membran, vilket gör att slaggprodukter kan vandra över till dialysatet i apparaten eller buken för att sedan kunna rensas bort. I och med att de är väldigt biokompatibla leder det till att man inte får så mycket biverkningar och patienterna tål behandlingen mycket väl idag.

HEMODIALYS

Vid hemodialys renas blodet genom att det får passera genom ett semipermeabelt dialysfilter där lågmolekylära ämnen kan passera, medan proteiner och celler inte kan passera. På andra sidan filtret finns en dialysvätska som bland annat hjälper till att balansera elektrolyter under behandlingen. I dagsläget är det i huvudsak två olika metoder av hemodialys som används:

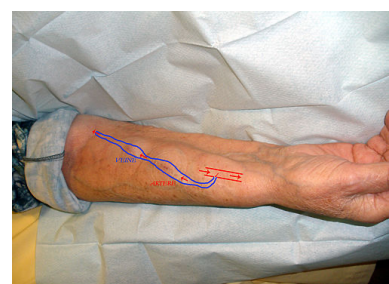
1. **Hemodialys** - bygger på diffusion
2. **Hemodiafiltration** - kombination av hemodialys och hemofiltrering antingen samtidigt eller i följd. Konvektiv transport (hemofiltrering) kan vara bättre för avlägsnande av ämnen med högre molekyelvikt, och diffunderande transport (hemodialys) för lösningar med låg molekyelvikt.

OBS! Vanligen är hemodialysdosen 12h/vecka - 4hx3.

HEMODIALYS ACCESS

För att få access till blodet för hemodialys kan man göra:

1. **AV-fistel (nativa kärl)** - Kopplar ihop vena cephalica med arteria radialis, men måste göra detta 6-8 veckor i förväg innan kärlet är redo för att stickas i. Infarten sätts i samma håll varje gång, där SSK pillar bort skorpan inför varje behandling innan nålen sticks in. Det

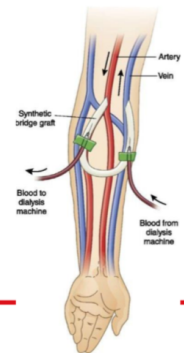


absolut bästa är om patienten kan sticka sig själv. En fun fact är att kärlet, vid palpation, kommer att "sprätta och pirra" under fingret för att trycket är så högt.

2. **AV-graft (syntetiskt material)** - ett konstgjort kärl opereras in, vilket dock inte kommer kunna "läka" efter varje stick. Detta medför att stickstället behöver bytas varje gång, samt att det syntetiska materialet efter några år behöver bytas ut → gör det till ett sämre alternativ än en AV-fistel.

3. **CDK (central dialyskateter)** - är en kateter som används vid dialysbehandling. Denna används enbart då patienten är ny i dialysbehandling, i väntan på en AV fistel eller då behandling med dialys väntas pågå en kortare tid. Nackdelen med CKD är en ökad infektionsrisk samt att en ökad mortalitet observerats med denna. En infart medför även en ökad risk för trombos och stenoser i de centrala venerna, vilket försämrar förutsättningarna för framtida AV-fistlar och grafter på armarna.

- a. Ibland kan dock CDK vara det bästa valet för äldre patienter med omfattande komorbiditet och kort förväntad överlevnad.



OBS! Uppkomsten av endokardit är 5 gånger vanligare hos HD-patienter än hos patienter med PD.

MEKANISMERNA BAKOM DIFFUSION OCH FILTRATION

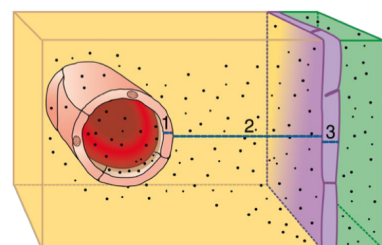
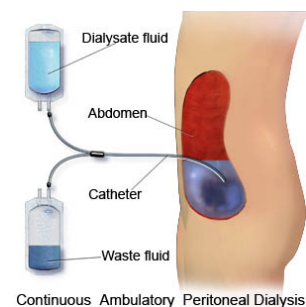


OBS! Under hemofiltration tillförs 20-30 liter dialysat under en dialysbehandling, som i samma takt även lämnar apparaten. På detta vis utnyttjas konvektion istället för diffusion, vars fördel är att det får bort större molekyler.

PERITONEALDIALYS (PD)

Vid peritonealdialys används istället peritoneum som membran och dialysvätskan förs in i bukhålan via en kateter som inopereras i buken. På så vis kan utbyte mellan blodet och dialysvätskan ske utan att blodet behöver lämna kroppen. Detta utbyte kan utföras när som helst under dygnet, vilket gör livet mycket flexibelt där vissa inte ens behöver sjukskriva sig. Patienten kan välja att göra det under dagen och byta påse, eller under natten under en längre tid.

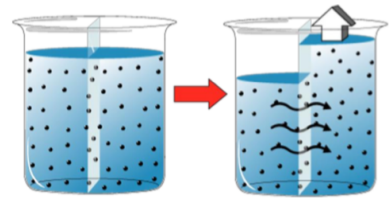
OBS! Vanligaste dialysdosen på 12h/vecka kan, istället för 4hx3 delas upp som 3-6h x 2-4 gånger genom PD.



Mekanismen bakom denna form av dialys utgår ifrån trepors-modellen, som uppkommit till följd av att peritonealmembranet består av just tre stora barriärer:

1. Kapillärväggen
2. Interstitiet
3. Mesotelet

Transporten genom peritoneum sker huvudsakligen genom **diffusion**, där detta fysikaliska fenomen påverkas av molekylens storlek, koncentrationsskillnad, elektrisk laddning och flödes hastighet. Även **konvektion** utnyttjas, vilket får ämnestransport att drivas av vätskeflödet - tänk vatten genom ett kaffefilter, som får med sig smaken ner i kaffekannan (se bild till höger).



Ytterligare ett fysikaliskt fenomen som används vid PD är **ultrafiltration** (hur mycket man drar patienten på vätska), där flödet av både vätska och ämnen över det semipermeabla membranet (peritoneum) drivs av osmotiska agens, såsom glukos, samt av det hydrostatiska trycket (tänk njurglomeruli). Mängden ämnen som tar sig över beror även av dialystiden och peritoneums genomsläpplighet.

OBS! Beroende på mängden glukos i dialysatet, kan olika mängd vätska dras från patienten. Ett dialysat med låg konc. glukos drar lite vätska, medan ett med hög konc. drar mycket vätska.

PD-PERITONIT

En risk med att dialyseras genom PD är uppkomsten av PD-peritonit, som vanligen orsakas av oavsiktlig kontamination. Kardinaltecken för detta är grumligt dialysat i "avfallspåsen", vilket är viktigt att komma ihåg då dessa patienter inte reagerar på det traditionella sättet med tvättbrädehård buk, stegrat CRP och 40°C feber.

KONTRAINDIKATIONER

Det finns väldigt få kontraindikationer, utöver om patienten har omfattande sammanväxningar i bukhålan (ex. efter tidigare operationer). Rent krasst kan alla få PD-dialys.

SLAGGPRODUKTER

Att rensa bort slaggprodukter är en utav njurens viktigaste funktioner. Slaggprodukter kan delas in i 3 grupper;

1. Små vattenlösliga ämnen (kalium, kreatinin, urea)
2. Middle molecules (500-60.000 Dalton)
3. Proteinbundna uremiska toxiner

NÄR BÖR MAN ÖVERVÄGA AKTIV UREMIVÅRD

Man får som patient att välja PD eller hemodialys, MEN man försöker att styra patienten att välja PD då det är betydligt billigare. Indikationsmässigt finns det ingen skillnad mellan HD eller PD, men fördelen med PD är att patienten oftast har en bättre bevarad diures.

ANDRA VIKTIGA STÄLLNINGSTAGANDEN KRING VILKEN TYP AV BEHANDLING

- Operationsrisk om man är överviktig
- Får ej röka 2 månader inför transplantation

TRESIFFRIG SÄNKA

Vid en tresiffrig sänka bör nedanstående tillstånd misstänkas:

- **Njurcancer** - vid samtidig makroskopisk hematuri (eller klar misstanke om njurcancer) påbörjas standardiserat vårdförlopp (SVF), som innefattar cystoskopi samt DT-urinvägar.
- **Myelom** - tänk CRAB
 - **Calcium elevated**, till följd av att myelom attackerar skelettet
 - **Renal failure**, då produktionen av proteiner ökar från de maligna cellerna → skadar njurarna
 - **Anemia**, då tumörcellerna infiltrerar benmärgen och inhiberar produktionen av erythrocyter
 - **Bone lesions**, till följd av det urkalkade skelettet. Även smärta från skelettet är vanligt
- **Temporalisarterit** - vanliga symtom förenliga med detta tillstånd är huvudvärk, synbortfall samt tuggclaudicatio. Vid misstanke utförs ultraljud med frågeställning arterit?