

KOMPENDIE - DIAGNOSTISKA SPECIALITETER 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

Diagnostiska specialiteter

AKUT MIKROBIOLOGI	3
REMISSER	3
LUFTVÄGSDIAGNOSTIK	3
CASE: AGNETA 65 ÅR	3
DIREKT	4
ODLING	4
PCR	5
PÅVISA ANTIGEN (SNABBTEST)	5
INDIREKT	5
SEPSISDIAGNOSTIK	5
BLODODLING	5
MENINGIT/ENCEFALITDIAGNOSTIK	6
CEREBROSPINALVÄTSKA	6
LIKVORDIAGNOSTIK - K5	6
INDIKATION/KONTRAINDIKATION FÖR LP	6
DIAGNOSTIK	6
SEROLOGISK DIAGNOSTIK	7
BEGRÄNSNINGAR MED SEROLOGI	8
CASE: 65 ÅRIG MAN	8
ANTECKNING FRÅN AKUTEN	8
KLINISK FARMAKOLOGI	9
DEN FARMAKOLOGISKA DOS-EFFEKTURVAN	9
EN KORT RECAP AV KROPPENS METABOLISM	10
CYP450-SYSTEMET	10
NÅGRA INTERAKTIONER VÄRDA ATT KÄNNA TILL	11
STEADY STATE	11
TYPFALL	11
JOHAN 17 ÅR	11
DYSPEPSI	12
EFFEKTUTVÄRDERING	12
RECEPTLÄRA	13
ATT SKRIVA RECEPT	13
VILKA FÅR FÖRSKRIVA LÄKEMEDEL?	13
HUR KAN ETT RECEPT FÖRSKRIVAS?	13
RECEPTBLANKETT	13
RECEPTBLANKETT FÖR SÄRSKILDA LÄKEMEDEL	14
GENERISKT UTBYTE PÅ APOTEK	14
LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN	14
FÖR VILKA LÄKEMEDEL GÄLLER FÖRMÅNEN?	15
OLIKA TYPER AV SUBVENTION	15
SYMBOLER I FASS	15
TRANSFUSIONSMEDICIN	16

VAD ÄR ETT BLODGRUPPSSYSTEM?	16
ANTIKROPPAR MOT BLODGRUPPSANTIGEN	16
ABO-SYSTEMET	16
TRANSFUSION	16
Rh-SYSTEMET	17
MÖDRAVÅRDSSCREENING	17
SJÄLVA BLODTRANSFUSIONEN	18
INDIKATIONER FÖR BLODTRANSFUSION	18
ERYTROCYTTTRANSFUSION	18
PLASMATRANSFUSION	18
TROMBOCYTTTRANSFUSION	18
STRATEGIER FÖR SÄKRA BLODTRANSFUSIONER	18
BESTÄLLA BLOD	18
URAKUT TRANSFUSIONSBEHOV	19
TRANSFUSIONSREAKTION	19
ÅTGÄRDER VID EN MISSTÄNKT TRANSFUSIONSREAKTION	19
DIREKT ANTIGLOBULINTEST, DAT	20
ANALYTEKNIKER	20
LITEN ORDLISTA	20
PRINCIPIELLA MÄTMETODER	20
NEFELOMETRI OCH TURBIDIMETRI	20
JONSELEKTIV ELEKTROD	20
KOLORIMETRISK ANALYS	21
IMMUNKEMI	21
CELLRÄKNARE	21
FÖRSTA ASPIRATIONEN	21
ANDRA ASPIRATIONEN	21
TREDJE ASPIRATIONEN	22
INTERFERENSER	22
HEMOLYS	22
IKTERUS	23
LIPIDEMI	23
METABOLA SJUKDOMAR	23
NYFÖDDHETSSCREENING MED PKU-PROVET	23
INTERMEDIÄR METABOLA SJUKDOMAR	24
FENYLKETONURI (PKU) 1:16 000	24
GALAKTOSEMI 1:100 000	24
MEDFÖDD SKÖLDKÖRTELHORMONBRIST//KONGENITAL HYPOTYREOS 1:2800	24
KONGENITAL BINJUREBARKSHYPERPLASI 1:12 000	24
BIOTINIDASBRIST 1:60 000	25
MITOKONDRIELLA SJUKDOMAR	25
LYSOSOMALA	25
PEROXISOMALA	25
SCREENING FÖR PRIMÄRA IMMUNDEFEKTER	25
KLINISK GENETIK	26

ÄRFTLIGHETSGÅNG	26
AUTOSOMALT DOMINANT NEDÄRVNING	26
AUTOSOMALT RECESSIV NEDÄRVNING	26
X-BUNDEN	26
MITOKONDRIELL	27
PENETRANS	27
FENOTYP-GENOTYP KORRELATION	27
EXPRESSIVITET/VARIABILITET	27
MOSAICISM	27
DE-NOVO VARIANTER	27
GENETIC PEDIGREE SYMBOLS AND LINES	28
GENETISK VÄGLEDNING	28

AKUT MIKROBIOLOGI

REMISSER

Kontentan var att hjälpa laboratoriet att hjälpa dig. Den kliniska informationen du skriver ned i remissen kommer att påverka hur laboratoriet hanterar provet. Ger man ytlig info, kommer man att få ytlig info tillbaka. Därmed ska följande punkter vara med i remissen:

1. **Symtombilden (kortfattad)** - inkludera även om immunsuppression, protes eller dylikt finns. Detta då ovanliga bakterier kan få fäste hos denna patientgrupp.
2. **Hur länge har patienten varit sjuk?** - gäller framförallt vid serologisk diagnostik
3. **Ev. utlandsvistelse**
4. **Pågående eller planerad antibiotika**

LUFTVÄGSDIAGNOSTIK

CASE: AGNETA 65 ÅR

Inkommer till akuten efter några dagar med feber och hosta. Nu svårare att andas samt tillkommit frossa. Prover visar:

- LPK $40 \times 10^9/L$
- CRP 293 mg/L
- Laktat 3,8 mmol/L
- Blodgas: Saturation 83% med 15 liter syrgas

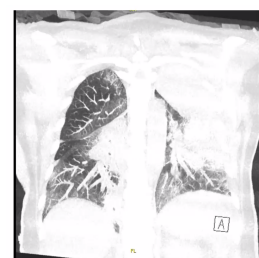
Arbetsdiagnos: Pneumoni samt sepsis (tillsammans kallad svår sepsis)

Vad för prover vill vi ta?

- Blododling (alltid innan empirisk antibiotika)
- PCR och odling, från sputum och nasopharynx (loki för övre och nedre luftvägar)
- Urin - snabbprover för pneumoni

Övrig diagnostik?

☒ Mikrobiologi
☒ Blododling (aerob)
☒ Blododling (anaerob)
☒ Bronkodling, sköljvätska
☒ Legionella-ag urin
☒ Luftvägsblock 32 agens (IVA/...
☒ Mykoplasma, Pertussis, TWA...
☒ Nasofarynxodling
☒ Pneumokock-ag urin
☒ Urinodling
☒ Influenza/RS-virus



- Röntgen av lungorna

Behandling

- **Cefotaxim 2gx3** - Cefalosporin, Betalaktamantibiotika med brett spektra mot G+ och G- bakterier.
- **Erytromycin 1gx3** - Makrolid som förhindrar elongering av polypeptidkedjan samt ribosomal translokation. Verkar på intracellulära bakterier till skillnad mot betalaktamantibiotikum.
- Respiratorvård - 6 dygn

DIREKT

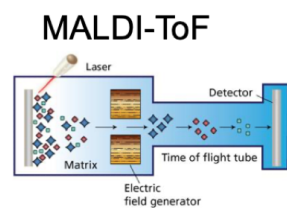
Vid infektionsdiagnostik gäller det att hitta lokus för infektionen, vilket vid en luftvägsinfektion hittas framförallt via nasofarynx, sputum, trakealsekret eller bronksköljvätska. När det kommer till luftvägsinfektioner använder man även urin för snabbtester.

ODLING

Vid odlingsdiagnostik finns det primärt tre olika vägar man kan gå, som ger oss olika typer av information.

- **MALDI-ToF - ART**

- Efter utstryk extraherar man en koloni och adderar det till en matrixlösning i instrumentet. Peptiderna i kolonin kommer att beskutas med laser, vilket får det att vaporiseras. Molekylerna kommer nu att ta sig ut i tuben mot en detektor - varvid tiden, även kallat time of flight, mäts. Utifrån detta får man ett spektrogram med vilka molekyler som finns i organismen.



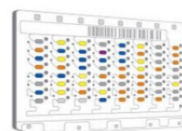
- Spektrogrammet jämförs med en databas och ger oss ett svar på vilken mikroorganism det rör sig om.

- **Fördelar: Enkel artbestämning av bakterier och svampar, billig, snabb**

- **VITEK - ART OCH RESISTENS**

- Genom att tillsätta en spädd lösning med den kolonin man vill undersöka, kan man uttala sig om dess metabolism genom jäsningsserier bland annat. Man tillsätter även kolonin i brunnar med antimykotika och antibiotika för att göra resistensbestämningar.

VITEK



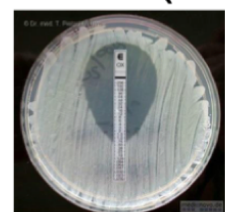
- **DISK - RESISTENS**

- Odlar ut bakterierna jämt över hela plattan.
 - **Diskdiffusion** - Inkuberar med antibiotika plattor och läser av hämningszonen. Ju större zon, desto känsligare för antibiotikumet.

Diskdiffusion



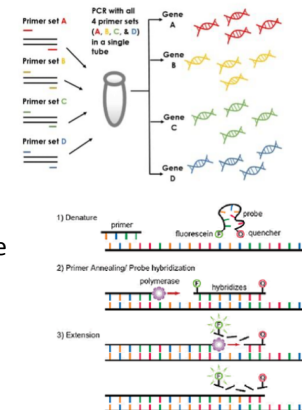
E-test (MIC)



- **E-test (MIC)** - För att undersöka minimal inhibitory concentration odlar man jämt över hela plattan för att sedan tillsätta en strip med fallande koncentration av antibiotikumet. På så vis kan man läsa av den minsta koncentrationen som krävs för att få en hämning av bakterietillväxten.

PCR

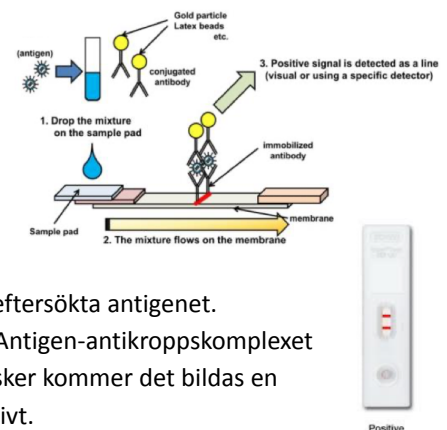
PCR är som hundra gånger tidigare nämnt en molekylärbioologisk diagnostik varvid man amplifierar DNA/RNA med hjälp av primers, nukleotider samt DNA-polymeras. Primers kan vara markerade med olika färger vilket gör att man kan genomföra multiplex och analysera ett prov för flertalet olika patogener. Hänvisar till s. 111 i K4 IBI om man vill gotta ner sig exakt i hur det sker.



Genom realtids-PCR kan man dessutom **kvantifiera mängden** av agens. Vid luftvägsinfektioner tar man oftast en "luftvägspanel" som screenar för de vanligaste patogenerna.

PÅVISA ANTIGEN (SNABBTEST)

Snabbtester finns för många olika typer av basilusker och lokus, och vi alla minns nog hur smärtsamt vidrigt det var att sticka upp covidpinnen i näsan. När man däremot pratar om snabbtester vid luftvägsinfektioner, så använder man primärt urinprover för att screena för ***Streptococcus pneumoniae*** och ***Legionella pneumophila***.



Antigendetektionen sker med immunkromatografi (påvisande av ett ämne med serologiska eller immunologiska metoder). Urinprovet droppas ned i en lösning som innehåller konjugerade antikroppar mot det eftersökta antigenet. Lösningen droppas sedan ned över ett membran där det får diffundera ut. Antigen-antikroppskomplexet kommer att nå en fixerad antikropp till membranet. När denna inbindning sker kommer det bildas en positiv signal i form av att det lyser upp ett litet rött streck - provet är positivt.

INDIREKT

Den indirekta metodiken går ut på att påvisa infektion UTAN att direkt påvisa den faktiska patogenen. Detta kan göras på två sätt: klinisk bild och serologi. Serologi går att läsa mer om under *Meningit/encefalit diagnostik*.

SEPSISDIAGNOSTIK

BLODODLING

Blododling görs allra först för att diagnostisera sepsis och måste göras **INNAN** ev. antibiotika sätts in. Fyra flaskor med blod tas (2x2) där två av dem odlas aerobt och de två andra anaerobt.



Fördelen med blododlingar är att vi får en renkultur, vilket innebär att OM bakterier påvisas i blodet är det sannolikt endast en bakterieart. Detta beror på att blodet i normala fall ska vara sterilt.

Rören som blodet tas i är "små" → risk att bakterier inte kommer med i något av de två första rören. Detta är anledningen varför ytterligare två rör tas. Har patienten en CVK (central venkateter) tas två av de fyra rören genom denna, då katetrar kan tendera att bli infekterade. Blododlingarna inkuberas. Därefter görs en gramfärgning samt mikroskopering. Därefter går man vidare med art och resistensbestämning.

OBS! Förr sa man att de fyra flaskorna behövde tas från två olika ställen på kroppen, men det är nu bevisat att detta inte ska spela någon roll utan att det är den totala blodmängden (fyra flaskor) som är den viktigaste faktorn.

MENINGIT/ENCEFALITDIAGNOSTIK

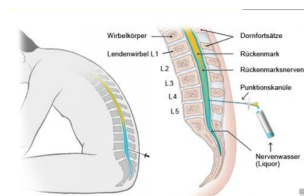
Vid misstanke om meningit rekommenderas du som läkare att även göra en blododling, då det inte alltid går att påvisa sjukdom i likvor.

CEREBROSPINALVÄTSKA

- **ODLING** - av bakterier och resistensbestämning
- **PCR** - ger snabbt svar med bred diagnostik och kan fånga in även svårödlade agens
- **SEROLOGI** - ger en indirekt detektion genom att man hittar antikroppar. Kan hitta svårfångade agens. Bör även ta samtidigt serumprov.

LIKVORDIAGNOSTIK - K5

När man skall utföra likvordiagnostik punkterar man mellan L3-L4 i linje med crista iliaca eller L4-L5 → på säkert avstånd från **conus medullaris** som är slutet på ryggmärgen → sticker i en säck (av pia mater) som innehåller en hästsvans av nerver → **cauda equina**.



Droppar ut ungefär en matsked vätska (15ml)

INDIKATION/KONTRAINDIKATION FÖR LP

- Infektion/inflammation
- Subarachnoidalblödning (efter DT/MR)
- Maligna celler
- Barriärskada - läcker det in proteiner från blodet (typiskt vid Guillain-Barré)
- Intratekal IgG-syntes
- Ej vid misstanke om expansivitet (ex. tumör)
- Ej vid antikoagulantia

Infektion	Inflammation	Malignitet
Bakterier	MS	Lymfom
Virus	SLE/Sjögren	Meningeal carcinomatos
Svamp	Vaskulit	
Protozoer	Sarkoidos	
	Läkemedelsreaktion	

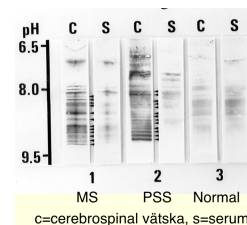
DIAGNOSTIK

INSPEKTION	Klar <200 Mjölkgig 200-700 Grumlig >700x10 ⁶ /liter
-------------------	--

TRYCKMÄTNING	Normalvärde <20cm vatten
CELLRÄKNING	<5X10 ⁶ /L mononukleära Inga polynukleära Ev atypiska celler, bakterier
ODLING/SEROLOGI	Virus, borrelia/PCR
CYTOLOGI	Maligna celler, inflammatorisk reaktion
ABSORBANS	Vid misstanke om SAB (subarachnoidalblödning)
PARENKYMSKADEMARKÖRER	Neurofilament (neuronsönderfall) - kan stiga vid MS-skov, eller andra skador mot huvudet

Om man tittar mer på vad specifika prover säger oss:

- Albuminkvot (sp-alb/s-alb) - mått på barriärskada
- IgG-index - mått på intratekal immunglobulinproduktion
- Isoelektriskt fokusering = oligoklonala band
- Laktat - stiger vid bakteriell infektion, tbc, svamp, sarcoidos, meningeal carcinomatos
- Glukoskvot

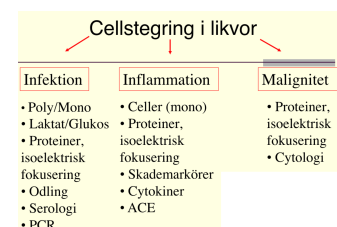


Hjärnskademarkörer (lite överkurs)

- NFL - neurofilament → neuronskademarkör
- NSE - neuronspecifikt enolas → markör för kortikal skada
- GFAP - gliafibrillärt surt protein → astrocytmarkör
- Tau-protein → förhöjt vid alzheimer och Jacob-Creutzfeldt

Övriga markörer

- IL-6
- CXCL13 (neuroborrelia)

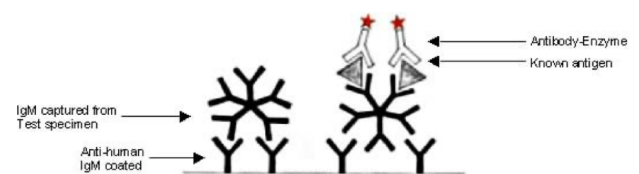


Föreläsaren tryckte även på att alltid **Spara och frysa likvor!!!** → man kommer alltid på något i efterhand.

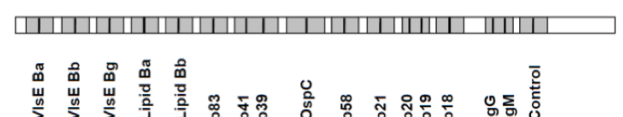
SEROLOGISK DIAGNOSTIK

Grundprincipen för serologisk diagnostik går ut på att:

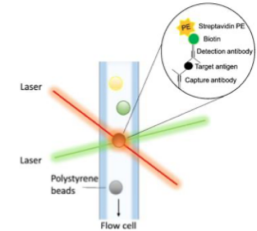
1. Fixera antikroppar mot humant IgM i botten av en brunn.
2. Tillsätter patientens prov som innehåller antikroppar som binder in till antihumant-IgM.
3. Tillsätter känt agens som man vill undersöka
4. Tillsätter ytterligare en antikropp med ett fluorescerande ämne eller ett enzym som vid tillförsel av substrat kommer leda till ett färgomslag



Färgomslaget kan sedan kvantifieras för att bedöma mängden antikroppar. Finns några olika varianter varvid följande tre togs upp:



1. **ELISA** - Reaktionerna görs i brunnar med detektion samt kvantitativ avläsning av antikroppar i provet.
2. **IMMUNOBLOT** - kvalitativ bedömning om mot vilka molekyler som antikroppar bildas mot. På detta sättet kan man göra en bedömning om var i infektionsförloppet man befinner sig.
3. **MULTIPLEX BEAD ARRAY** - är en både kvalitativ och kvantitativ metod, som bygger på patientens plasma tillsätts till små kulor coatade med antigen. Eventuella antikroppar mot antigenen binds in, varpå provet skickas genom en maskin bestående av lasrar → ger svar på vilka samt hur många antikroppar som finns.



BEGRÄNSNINGAR MED SEROLOGI

Det tar (1) tid att bilda antikroppar, vilket gör att man inte kan få svar på vad för agens det rör sig om förens efter 5-7 dagar. Antikroppar (2) finns kvar långt efter infektionen, vilket gör det svårt att avgöra när infektionen ägt rum. Dessutom kan (3) ospecifika antikropps-antigenbindningar i testet ske. Detta sker framförallt i serum (jämfört med CSV) och med IgM-antikroppar.

CASE: 65 ÅRIG MAN

Tidigare frisk man inkommer till akuten efter remiss från VC. Patienten har haft huvudvärk och hög feber i 4 dygn. På VC uppmärksammar man ataxi vid finger-näs (avvikande neurologi) samt att han påpekar dubbelseende. Mannen är lantbrukare.

ANTECKNING FRÅN AKUTEN

ALLMÄN STATUS - subfebril, annars inget avvikande.

Neurologiskt

Högre cerebrala funktioner: Normalt tal. Fullt orienterad.

Kranialnerv: Synfält, ögonrörelser, pupillstorlek och ljusreaktion. ansiktsmotorik, hörsel, svalgsymmetri och tungmotorik undersöks utan anmärkning. Ingen ptos eller nystagmus. Inget dubbelseende.

Muskulatur och grov kraft: Grov i alla extremiteter utan anmärkning. Grassets test med diskret pronation och sänkningsrörelser i vänster hand. Omvänd Barré utan anmärkning.

Motorik och koordination: Normalt gångmönster men något svajig. Rombergs prov, diadokokinesi, fingerspel, häl-knä utan anmärkning. Vid finger-näsförsök ataxi vänster hand jämfört med höger.

Reflexer: Reflexer sidlika och lättutlösta i alla extremiteter. Babinskis tecken negativt bilateralt.

Sensibilitet: Normal sensibilitet för beröring i alla extremiteter och ansikte.

Blodprover - Blodstatus, Njurstatus (krea + elektrolyter), glukos, infektionsprover

- Stort sett normalt. Lite förhöjda leukocyter.

Lumbalpunktion - Klar likvor

- Monocyto - talar emot bakterier

✓ Csv-Erytrocyter	5 *	▲
✓ Csv-Leukocyter	170 *	▲
✓ Csv-Leukocyter (mononukleär)	158 *	▲
✓ Csv-Leukocyter (polynukleär)	12 *	▲
✓ Csv-Glukos	4.2 *	▲
✓ Csv/P-Glukoskvot	0.4 *	▲
✓ Csv-Laktat	3.0 *	▲
✓ Csv-Albumin	677 *	▲
✓ Csv-Immunglobulin G	95 *	▲
✓ Csv/S-Albuminkvot	18.4 *	▲
✓ Csv-IgG-index	0.51	▲

- Lätt sänkt glukos
- Albumin - talar för inflammation och skadad blodhjärnbarriär

Ytterligare diagnostik på likvor?

- Man undersöker mannen för blåsor på kroppen - vid fynd hade det talat för Herpes Zoster-virus.
- Frågar även om resor samt om patienten befunnit sig på platser med mycket fästingar (Tick Borne Encephalitis)
 - Provet skickas till mikrobiologen varvid de, genom serologi, hittar **TBE-ak** av både IgG- och IgM-typ.

Ytterligare utredning: Görs en MR-skalle, varvid man ser ödembildning.

Fortsatt utveckling: Patienten blir fortsatt försämrad de närmsta dygnet med en progredierande muskelsvaghet samt talsvårigheter. Blir även respiratoriskt påverkad och kan inte andas själv varvid han läggs i respirator på IVA. Mannen togs sig till sist från IVA, men blev för livet rullstolsburen.

KLINISK FARMAKOLOGI

Jobbar med att fastställa interaktionen mellan farmakodynamisk och farmakokinetisk respons på såväl grupp- som individnivå.

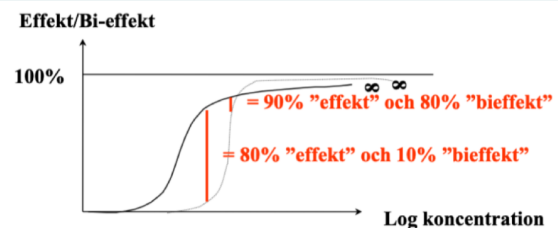
Huvudfokus under K6 är den "diagnostiska" delen, vilken utgörs av läkemedelsanalyser (även kallat **Therapeutic Drug Monitoring**). TDM är ett test som mäter mängden av vissa läkemedel i blodet, vilket görs för att säkerställa att mängden medicin patienten tar är både säker och effektiv. De flesta läkemedel kan doseras rätt utan speciell testning, men för vissa typer av läkemedel kan det vara svårt att räkna ut en dos som ger tillräckligt med medicin för att behandla patientens tillstånd utan att orsaka farliga biverkningar. Vad gäller substanser som intagits på eget initiativ av patienten (droger etc.) är också viktiga att monitorera, för att bästa möjliga behandling ska kunna ges patienten.

För vilka substanser är TDM relevant för?

- **Vissa läkemedel** - görs i syfte för doserings och terapistyrning. Exempel på preparat är CNS-aktiva (antidepressiva, antipsykotika samt antiepileptika) samt hjärtfarmaka (digoxin och andra antiarytmika)
- **Missbrukssubstanser** - hit räknas både de illegala och läkemedelsklassade, såsom cannabis, opioider och centralstimulerande medel.
- **Dopingsubstanser** - läkemedelssubstanser i "fel miljö". Hit räknas bland annat anabola steroider samt tillväxthormon.
- **Akut toxikologi** - ex. vid överkonsumtion av paracetamol

DEN FARMAKOLOGISKA DOS-EFFEKTURVAN

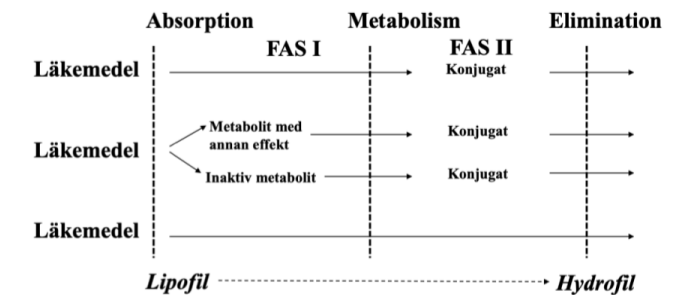
Ett läkemedels maximala farmakologiska effekt sägs vara vid ca. 80% av limes maximum (funktionen kommer aldrig nå 100%), vilket är den punkt där den sigmoidala kurvan flackar ut efter dess brantaste del. Vid denna koncentration uppnås en gynnsam effekt (hos 80% av patienterna), samtidigt som risken för biverkningarna hålls väldigt låg (endast 10% drabbas). Detta till skillnad



från om koncentrationen skulle ökas ytterligare, för att höja den gynnsamma effekten till 90% av patienterna, men vilket dock medför att 80% kommer drabbas av biverkningar.

EN KORT RECAP AV KROPPENS METABOLISM

1. **Absorption** - sker över tarmslemhinnan, och beror på många av läkemedlets kemiska egenskaper. Viktigt enzym att känna till är P-glykoprotein (P-gp), vilket är en transportör som kan återutsöndra upptaget läkemedel ut i tarmen.



FAS I och FAS II metabola processer. FAS II kan ibland föregå FAS I

2. **Första passage-metabolismen** - det venösa flödet från tarmarna går via levern, där en andel läkemedel metaboliseras en första gång. Tillsammans med absorptionen avgör första passage-metabolismen ett läkemedels biotillgänglighet.
3. **Distribution** - läkemedlet sprider sig i kroppen och beror bland annat av läkemedlets proteinbindning i blodet samt dess kemiska egenskaper (vatten-/fettlösligt?)
4. **Metabolism** - målet med metaboliseringen av läkemedel är för att göra dem mindre toxiska samt mer vattenlösliga, för att underlätta deras utsöndring via urin eller galla. Metabolismen kan delas upp i två huvudgrupper:
 - **Fas 1** - olika former av reaktioner som syftar till att skapa en angreppspunkt på läkemedlet (gör de mer reaktiva) inför en kommande fas 2-reaktion. Det sker en kemisk modifiering, vilket underlättar en senare konjugering. Dessa reaktioner sköts i regel av enzymer tillhörande CYP450-systemet.
 - **Fas 2** - konjugerar läkemedlet, som ofta resulterar i en inaktiv och vattenlöslig produkt.
5. **Utsöndring/elimination** - sker i huvudsak via urinen, men kan även ske via gallan. Vid dosering är njurfunktionen avgörande, då den har en stor påverkan på koncentrationen av läkemedel i blodet. De två faktorer som påverkar läkemedels halveringstid är distributionsvolymen och clearance.
 - **Mindre distributionsvolym** → läkemedlet elimineras fortare, vilket är rimligt då det är läkemedlet i blodet som elimineras.
 - **Högre clearance** → effektivare elimination av läkemedlet i blodet.

CYP450-SYSTEMET

Det finns ett stort antal olika CYP-enzym, vilket beror på att den mänskliga kroppen skall ha ett fullgott skydd mot absoluta majoriteten av toxiska ämnen. Viktigt att känna till är att varje CYP-enzym har en mängd olika inhibitorer och inducerare, vilket kan påverka hur effektivt ett läkemedel bryts ned.

- **Inducering** - innebär att vi kommer att få en ökad aktivitet samt ett ökat gennuttryck av enzymet. Detta kommer leda till att läkemedel som metaboliseras av detta snabbare bryts ned. Rör det sig om en aktiv huvudsäbstans, kommer dess effekt att minska till följd av snabbt sjunkande koncentration. Rör det sig istället om en pro-drug, kommer effekten av den aktiva metaboliten att öka till följd av att dess koncentration snabbt skjuter i taket.

- **Inhibering** - motsatsen till ovanstående, att vissa substanser minskar effektiviteten och genuttrycket av olika CYP-enzym. Resultatet blir även det helt motsatt från ovan, där aktiva modersubstanser får ökad effekt medan aktiva metaboliter får minskad.

NÅGRA INTERAKTIONER VÄRDA ATT KÄNNA TILL

- **Karbamazepin** inducerar ett flertal läkemedelsmetaboliserande enzymer i levern, och ett av dessa är CYP3A4. Detta är ett av nyckelenzymen i metabolismen av **Simvastatin** och **Atorvastatin**, där en ökad CYP3A4-aktivitet kommer resultera i sänkta plasmanivåer av dessa statiner → risk för en minskad LDLC-sänkande effekt.
- **Johannesört** är en kraftfull inducerare av CYP3A4 och transportproteinet P- glykoprotein, vilka är involverade i metabolismen av **apixaban**. Samtidig behandling med dessa två preparat kan reducera plasmahalten av apixaban, och på så vis ge en minskad antikoagulationseffekt. Naturpreparat innehållandes johannesört bör därför undvikas eller användas med försiktighet.
- Behandling med **Atorvastatin** ger en relativ riskökning för rabdomyolys, även om den absoluta risken alltså är låg. **Erytromycin** är en potent hämmare av CYP3A4, vilket är det enzym som metaboliserar atorvastatin och flera andra statiner → ökade koncentrationer i blodet, som ökar risken för rabdomyolys.

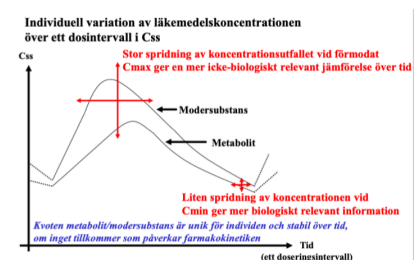
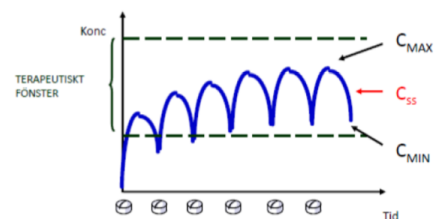
STEADY STATE

För att kunna använda sig av TDM krävs TVÅ saker:

1. Blodprovet ska vara taget i steady state
2. Blodprovet ska vara taget som dalvärde, vilket är strax innan nästa dos tillförs

Steady state är den koncentration som uppnås vid upprepad dosering, och skapar en **jämvikt mellan elimination och dosintaget** per tidsenhet. Vanligtvis uppnås denna nivå efter 4-5 halveringstider (för 97%), vilket även motsvarar den tidpunkt då man först kan utvärdera effekten av läkemedlet.

Att provet ska vara taget i dalvärdet syftar till att spridningen av koncentration mellan modersubstans och metabolit då är som minst, vilket på så vis ger mer biologisk relevant information.



TYPFALL

JOHAN 17 ÅR

Patienten inkommer med smärta i halsen sedan 3-4 dagar. Inga andra förkylningssymtom. Upplever sig vara febril. Ont i kroppen. Tränar fotboll och är i övrigt frisk.

Vi fortsätter med att fråga om omgivning, mat och dryck, liknande besvär tidigare, magbesvär (EBV kan ge detta) och ny partner.

DIFF DIAGNOSER

1. Tonsillit - Strep A även kallat GAS-infektion
2. EBV

UNDERSÖKNING

Centorkriterierna:

- ☒ Feber $\geq 38,5$ grader.
- ☒ Rodnade svullna tonsiller hos barn 3–6 år, alternativt belagda tonsiller hos äldre barn och vuxna.
- ☒ Ömmande adeniter i käkvinklarna.
- ☒ Frånvaro av hosta.

Om $\frac{3}{4}$ kriterier är uppfyllda fortgår man med att ta ett snabbprov av Strep A.

Om inte, be pat att återkomma om besvären återstår i några dagar till, då kan man misstänka EBV. Monospot ger dock inga utslag förens efter 5 dagar.

BEHANDLING

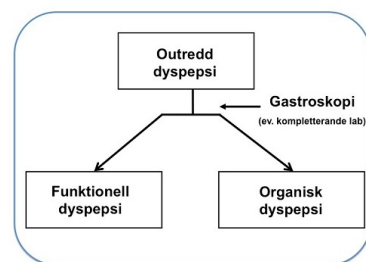
Streptococcus pyogenes, eller strep A, behandlas effektivt med betalaktamantibiotika och då framförallt fenoximetylpenicillin, även kallat kåvepenin. Man brukar inte odla.

ÖVERVÄGANDE

Bör man alltid behandla med antibiotika vid tonsillit med positivt strep A? Oftast är det självläkande och komplikationsfritt och en antibiotika behandling förkortar symtomen med 1.5 dygn på ett ungefär. Om man inte kan dricka eller äta finns indikation att ge penicillin annars kan man avvakta. Kom ihåg att informera patienten om eventuella biverkningar i mag-tarm.

DYSPEPSI

Dyspepsi kan vara av funktionell eller organisk typ vilket avgörs vid en gastroskopi. **Symtom:** Konstant/periodisk (veckor-månader), icke akut smärta eller obehag i övre delen av buken, oftast måltidsrelaterad. Kan innefatta dålig aptit, illamående, tidig mättnadskänsla och uppspändhet. Refluxsymtom (bröstbränna-sura uppstötningar) förekommer ofta samtidigt.



- **Funktionell dyspepsi** är en dyspepsi där gastroskopi, utan samtidig behandling med potent syrahämning, har uteslutit ulkussjukdom och även övriga differentialdiagnoser är avskrivna.
 - Funktionell dyspepsi är vanligt framförallt bland unga och fem gånger vanligare än ulkus. En av fyra personer anger dyspepsibesvär någon gång under de senaste tre månaderna.
- **Organisk dyspepsi** eller Ulcus är ofta en kronisk infektionssjukdom orsakad av en H. pylori-infektion (Hp).
 - Uppstår vid obalans mellan aggressiva och skyddande faktorer i slemhinnan.
 - Infektion med H. pylori och/eller NSAID-/ASA-medicinering är huvudorsak till nästan alla magsår. Rökning kan bidra.

Till Inga-May ger vi **generella råd** såsom att inte äta stark, eller fet mat. Undvika kaffe och alkohol. Äta minst fyra timmar innan läggdags för att minska risken för att magsyran åker upp. Kan även höja huvudändan.

Rekommendera viktminskning då en ökad bukpress lättare genererar magmunsbräck.

EFFEKTUTVÄRDERING

Inom primärvården använder man sig ofta av **effektutvärdering** vilket innebär att man sätter in en medicin, för att sedan sätta ut det, för att därefter utvärdera om det hjälpte. Detta är fallet med ex. halsbrännan som man misstänker/vill utesluta i Inga-Mays fall. Genom att ge Omeprazol under 2 veckors tid, för att sedan sätta ut det, kan man bedöma om den dyspepsi förekommer eller om det beror på annat.

RECEPTLÄRA

ATT SKRIVA RECEPT

Det är viktigt att känna till de regler som gäller vid receptskrivning för att säkerställa att patienten både får rätt läkemedel och tar det på rätt sätt, samt för att spara tid. Det är Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd som redogör för ordination och hantering av läkemedel inom hälso- och sjukvård. Sen är det Läkemedelsverkets föreskrifter som redogör för receptskrivningsreglerna. Vilka som är förordnade att skriva recept, samt vilka som får lämna ut läkemedel.

Regelverket kring läkemedelsförskrivningen syftar till att:

- Säkra en god och tydlig kommunikation i alla led fram till patienten
- Läkemedelsförmånen ska tillämpas på rätt sätt (patienten betalar varken för mycket eller för lite)
- Försvåra receptförfalskningar

VILKA FÅR FÖRSKRIVA LÄKEMEDEL?

Behöriga forskrivare har "fri forskrivningsrätt", till vilka legitimerade läkare (endast för människor) och legitimerade veterinärer (endast för djur) hör. Det finns även de med **begränsad forskrivningsrätt**, till vilka tandläkare och vissa SSK hör. Även förordnade läkare (ex. AT-läkare) hör hit, vilket innebär att de endast får skriva ut läkemedel till de patienter de möter i jobbet.

HUR KAN ETT RECEPT FÖRSKRIVAS?

- **Elektroniskt recept** - olika beroende på journalsystem
- **Receptblankett** - viktigt att kunna om de elektroniska skulle krångla
- **Receptblankett för särskilda läkemedel**
- **Telefonrecept**
- **Recept för dosdispensering (i Pascal)** - hit hör "apodos", vilket innebär att patienten får hem sina läkemedel uppdelade i små påsar

RECEPTBLANKETT

Om vi nu vill förskriva Enalapril till en patient med högt blodtryck, är följande punkter obligatoriska att fylla i:

1. Patientens namn och personnummer
2. Läkemedelsnamnet - inte dess aktiva substans
3. Läkemedelsform - ex. tabletter
4. Läkemedlets styrka - ex. 10 mg
5. Mängd läkemedel/behandlingstid - ex. 100 tabletter
ELLER tre månader

RECEPT Patientens namn och personnummer

Gäller 1 år från utfärdandet om inte kortare tid anges här: Testa Testorsson 650926-1328

Säkerhetsuppgifter

1. Läkemedelsnamn	Enalapril Sandoz	För inte bytas ut, sign.
Läkemedelsform	Tabletter 10 mg 100 stycken	Med startföreskrift, sign.
Dosering, användning, frekvens	En tablett på morgonen (1+0+0) mot högt blodtryck.	Med förändr. sign.
		För expirations (datum) Fyra gångr
		Exp. intervall (datum)
2. Läkemedelsnamn		För inte bytas ut, sign.
Läkemedelsform		Med startföreskrift, sign.
Dosering, användning, frekvens		Med förändr. sign.
		Med förändr. sign.
		För expirations (datum)
		Exp. intervall (datum)

Förskrivarens namn, yrke, titel, signatur, frekvens, adress, arbetsplats (obligatorisk för förskrivare)

Ylva Böttiger
Överläkare

6. Antalet uttag - ex. fyra

I rutan "dosering, användning, ändamål" skrivs viktig information till patienten. Hit hör dosering, såsom en tablett på morgonen, vilket även kan skrivas som (1+0+0). Det ska även stå i vilket ändamål patienten ska ta läkemedlet.

På varje blankett går det att ordinera två läkemedel, och om endast ett ordineras ska den andra rutan strykas. Längst ned på blanketten ska det noggrant framgå vem förskrivaren är samt dennes förskrivarkod.

Övrig information som kan tas med är:

- Giltighetstid - max 1 år
- Utbytbarhet - kan andra generiska alternativ accepteras?
- Startförpackning - om ett läkemedel primärt ska "testas" kan det vara klokt att förskriva en mindre förpackning först
- Exp. intervall - vid risk för beroende rekommenderas små förpackningar, där denna ruta anger med vilket intervall patienten tillåts hämta ut läkemedlen med.

Information som kan tilläggas i rutan för "dosering, användning, ändamål" är info kring hur läkemedlet ska tas. Det ska även läggas till ett "OBS!", vid ordination som överskrider den rekommenderade "maximala" dosen av FASS. Detta signalerar att du vet vad du håller på med. Behöver patienten även hämta ut medicin mot en allmänfarlig bakterie, ska "fritt enligt Smittskyddslagen" skrivas för att patienten inte ska behöva betala. Sist, men inte minst... vid förskrivning till sig själv ska det i rutan stå "för eget bruk".

OBS! Mängden tabletter för ett uttag ska aldrig överskrida en planerad behandlingstid på över tre månader.

RECEPTBLANKETT FÖR SÄRSKILDA LÄKEMEDEL

Till särskilda läkemedel hör de som är förknippade med missbruksproblematik:

- Narkotika klass II och III (opioider)
- Narkotika klass IV och V (sömnmedel, lugnande)
- Anabola androgena steroider, tillväxthormon
- Analgetika med kodein eller tramadol

Ska därför ett recept skrivas för morfin ser blanketten ut som den till höger. Varje blankett är numrerad, så att den inte ska gå att kopiera. Vid "vid behov"-medicinering ska alltid en maximal dygnsdos anges.

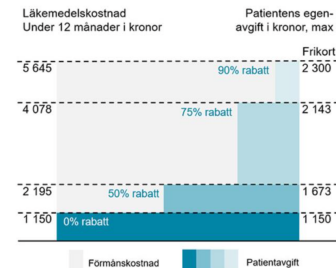
GENERISKT UTBYTE PÅ APOTEK

Läkemedlet byts ut på apoteket om det finns en billigare vara, och det är Läkemedelsverket som bestämmer vilka läkemedel som är utbytbara mot varandra. Inom utbytesgruppen innehåller alla preparat samma mängd aktiv substans, medan varunamnet, utseendet och tillsatsämnen kan variera. En patient som INTE vill byta får betala mellankostnaden själv.

OBS! Förskrivaren kan motsätta sig utbyte av medicinska skäl, såsom att patienten är allergisk mot tillsätsämnet. Detta signaleras genom att skriva "får ej bytas ut".

LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN

Många läkemedel ingår i högkostnadsskyddet, vilket betyder att läkemedlet är subventionerat via skattemedel och att staten betalar en del av kostnaden. TLV är den myndighet som bestämmer vilka läkemedel som ska få rabatt och ingå i högkostnadsskyddet. Detta skydd begränsar läkemedelsutgifterna för en person till 2300 kr under ett år, enligt förmånstrappan som ses till höger.



OBS! För barn under 18 år är de läkemedel som ingår i förmånen kostnadsfria.

FÖR VILKA LÄKEMEDEL GÄLLER FÖRMÅNEN?

Läkemedelsförmånen gäller endast:

- Priserförhandlade läkemedel som förskrivs på recept, för behandling av sjukdom
- Den mängd läkemedel som motsvarar tre månaders användning per uttag (med p-piller som undantag)
- Om det finns en arbetsplatskod på receptet (se bild)



Läkemedelsförmånen gäller INTE:

- Receptfria läkemedel för rökavvänjning
- Naturläkemedel
- Läkemedel som förskrivs för att förebygga sjukdom, tex vacciner eller vitaminer
- Receptfria läkemedel för kortvarigt bruk - även om de förskrivs på recept
- Vissa utvärtes läkemedel
- Läkemedel vars pris inte fastställts av TLV

OLIKA TYPER AV SUBVENTION

- **Generell subvention** – gäller all användning av ett läkemedel, oavsett patient
- **Begränsad subvention** – gäller bara för en viss indikation eller en viss patientgrupp
- **Tillfällig subvention** – kan gälla för ett nyligen registrerat läkemedel som tidigare sålts på licens, medan TLV utreder ärendet

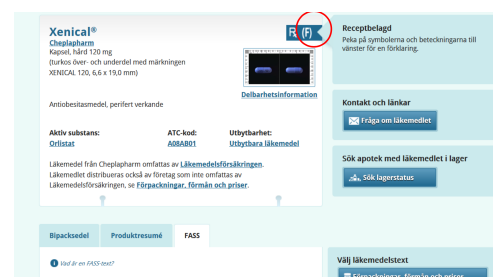
I vissa fall går istället regionerna in och betalar:

- Insulin och förbrukningsartiklar för diabetiker
- Hjälpmedel vid inkontinens
- Läkemedel vid samhällsfarliga sjukdomar (ex. viss typ av antibiotika)

OBS! Det är du som förskrivare som har till uppgift att kontrollera att alla villkor för den aktuella subventionen är uppfyllda.

SYMBOLER I FASS

- F – anger att läkemedlets samtliga förpackningar är subventionerade



- F_f – anger att vissa förpackningar är subventionerade.
 - Osubventionerade förpackningar anges med EF under "förpackningsinformation"
- EF – anger att hela läkemedlet eller vissa förpackningar saknar subvention
- (F) – villkor reglerar subventionen

TRANSFUSIONSMEDICIN

VAD ÄR ETT BLODGRUPPSSYSTEM?

Ett blodgruppssystem definieras enligt följande:

- Antigen "bärs" av molekyler på **erythrocytens yta**
- Genen för antigener är **nedärvd** (ABO-genen kan bestå av två alleler, A-allelen och B-allelen)
- Det finns uppvisade mänskliga **antikroppar** mot antigenet
- Genen är **känd**

Det finns flera hundra (ca 360) kända blodgruppsantigen, vilka i sin tur delas in i olika **blodgruppssystem**.

Exempel på dessa är ABO, Rh, Kell, Duffy och Kidd. Varje system består av olika antal antigener. ABO består endast av 2 st antigen, medan Rh består av mer än 50 st.

Kunskapen om antigen har en klinisk betydelse vid:

- Blodtransfusion → patient får rätt blod
- Graviditetsimmunisering → mamman INTE utvecklar antikroppar mot fostrets antigen
- Organtransplantation av lungor, lever, hjärta och njurar

ANTIKROPPAR MOT BLODGRUPPSANTIGEN

Det är viktigt att känna till blodgruppsantigener för att förhindra bildandet av antikroppar, vilket i sin tur skulle kunna orsaka hemolys. Det finns två olika typer av antikroppar:

Reguljära antikroppar - De antikroppar som regelmässigt finns i kroppen mot de antigen personen själv saknar. En alternativ förklaring är de antikroppar som en person uttrycker oavsett om denne blivit exponerad för blod eller inte. En person med blodgrupp A har alltid antikroppar mot B-antigen. **Dessa finns bara inom ABO-systemet!**

Irreguljära antikroppar - De antikroppar som "kan ha" bildats efter att ha blivit utsatt för antigen man själv saknar. En person som är Rh-negativt kan utveckla antikroppar mot RhD vid exponering för Rh-positivt blod.

ABO-SYSTEMET

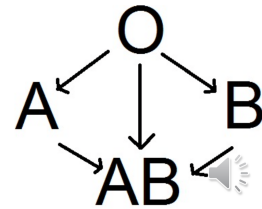
Består av två antigener, A samt B, och kan kort sammanfattas enligt

Landsteins regel: "Man har inom ABO-systemet alltid antikroppar mot det/de antigen man själv saknar".

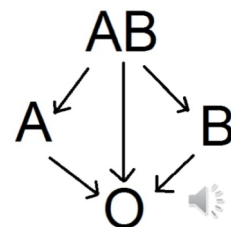
	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

TRANSFUSION

Vid **erytrocyttransfusion** tillförs antigen till en patient, vilket innebär att hänsyn behöver tas till mottagarens antikroppar. Om hänsyn inte tas finns risk för fatal (dödlig) hemolytisk transfusionsreaktion. AB0-systemet består, likt tidigare nämnt, av reguljära antikroppar av M-typ. Dessa är kapabla att aktivera komplementsystemet intravaskulärt vid inbindning till deras antigen → intravaskulär hemolys (i blodet). Bilden till höger anger hur olika typer av blod kan ges och tas emot. Personer med 0-blod kommer kunna ge till alla, då dessa personer saknar antigen på deras erythrocyter. Detta gör personer med 0-blod till en **universell donator** och personer med AB-blod till en **universell mottagare**.



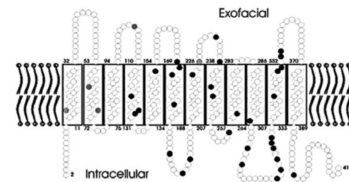
Vid **plasmatransfusion** tillförs antikroppar till en patient, vilket innebär att hänsyn behöver tas till mottagarens antigen. Om hänsyn inte tas finns risk även här för fatal (dödlig) hemolytisk transfusionsreaktion. Bilden till höger anger hur olika typer av blod kan ges och tas emot. Personer med AB-blod kommer kunna ge till alla, då dessa saknar antikroppar mot samtliga antigen.



OBS! Vid trombocyttransfusion är AB0-systemet inte lika viktigt.

Rh-SYSTEMET

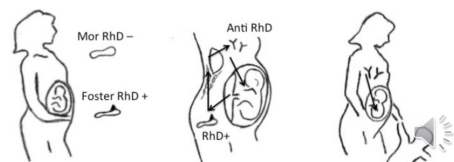
Rh-systemet är komplicerat och det finns över 50 olika kända antigen. Bilden till höger det transportprotein som uttrycker Rh-antigen, och de svarta prickarna markerar att det finns olika aminosyrasekvenser → polymorfism.



Det viktigaste antigenet är RhD → en person som uttrycker antigenet kallas för **RhD positiv** och en person som saknar det kallas för **RhD negativ**. RhD har en väldigt **hög antigenicitet** (immunogenicitet), vilket innebär att det lätt ger upphov till antikroppsbildning om en person som saknar RhD kommer i kontakt med erythrocyter som uttrycker RhD. En väldigt liten mängd, vid väldigt få tillfällen räcker för att personen ska utveckla anti-D (antikroppar mot RhD). Tillfällen då en person skulle kunna utsättas för RhD är exempelvis vid:

- **Transfusion**
- **Graviditet** - Om en RhD negativ mamma får ett RhD positivt barn → risk att mamman utvecklar anti-D, vilket skulle kunna skada fostret. Detta kan uppstå om lite fosterblod läcker över placentan och in i mammans blod.

OBS! Vid första graviditeten är detta sällan ett problem, men vid en andra graviditet kan detta orsaka hemolys hos fostret. Detta pga att anti-D är en IgG-antikropp → kan passera över placentabarriären.



Hos en person som utvecklat anti-D kan en exponering av RhD positivt blod ge upphov till en extravasal hemolys (i mjälten eller levern). För att undvika detta hos gravida kvinnor kan de behandlas med **Rh-profylax** (förebyggande medicin).

MÖDRAVÅRDSSCREENING

I **tionde veckan** utförs för ALLA gravida kvinnor en mödravårdsscreening som innefattar blodgruppering samt en antikroppsscreening. Alla RhD negativa kvinnor typas dessutom på fetalt RhD (om fostret är RhD-positivt). Likt ovan nämnt påbörjas RhD negativa mammor med RhD positiva foster direkt med RhD-profylax. I de fallen en irreguljär antikropp av betydelse (ex anti-D) för det väntade barnet hittas hos mamman → regelbunden provtagning resten av graviditeten. I **vecka 29** görs för alla ytterligare en ny antikroppsscreening.

SJÄLVA BLODTRANSFUSIONEN

INDIKATIONER FÖR BLODTRANSFUSION

ERYTROCYTTRANSFUSION

En enhet erythrocyter förväntas höja Hb med 10 g/L!

- **Hb <50 g/L** - ALLA transfunderar
- **Hb 60-80 g/L** - de flesta transfunderar
- **Hb 80 g/L** hos kirurgiska patienter
- **Hb 100 g/L** hos riskpatienter, men viktigare att beakta patientens status

PLASMATRANSFUSION

Vid generell koagulopati (blödningsrubbnings), vilket är ett samlingsnamn för flera diagnoser som innebär att blodets koagulation inte fungerar → inre och yttre blödningar. De två tydliga risker som finns vid plasmatransfusion är allergiska reaktioner och transfusion-associated circulatory overload (TACO), vilket orsakar hjärtsvikt.

TROMBOCYTTTRANSFUSION

En enhet trombocyter förväntas höja TPK med 20×10^9 /L

- **TPK <10 x 10⁹/L** - utan blödning → profylaktiskt
- **TPK 10-20 x 10⁹/L** – risken för blödning avgör
- **TPK >20 x 10⁹/L** – sällan indikation

STRATEGIER FÖR SÄKRA BLODTRANSFUSIONER

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Urval av blodgivare • Karens för givare efter risk för ökad smitta • Testning av alla blodenheter <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatit B (HBsAg) ○ Hepatit C (anti-HCV) ○ HIV (anti-HIV and HIV-ag) | <ul style="list-style-type: none"> • BAS-test, förenlighetsprovning, inför transfusion • Identitetskontroller vid provtagning och transfusion • Avstå onödiga blodtransfusioner |
|---|--|

OBS! Största risken med en blodtransfusion är en allergisk reaktion → AIHA

BESTÄLLA BLOD

Tillvägagångssättet vid beställning av blod består vid det första tillfället av en **blodgruppering**, för att det ska registreras i bloddataregistret (giltighetstid for life). En blodgruppering innebär att patientens antigen och antikroppar undersöks med hjälp av en Viggoplatta. Alla data registreras sedan i blodcentralens register. Detta inkluderar:

- ABO-gruppering → antigengruppering samt plasmagruppering (antikroppar)
 - Ex. Agglutination i samma brunn som anti-A → A-antigen finns
- RhD-gruppering → antigengruppering (främst RhD)
 - Ex. Agglutination i samma brunn som anti-D → RhD positiv
- Screening för irreguljära antikroppar
 - Detta utförs genom IAT (indirekt anti-globulinteknik)

OBS! Agglutinationen (reaktion mellan antigen och antikroppar) graderas enligt bilden till höger.

++++ = mycket stark agglutination – "clumping"
 +++ = stark agglutination
 ++ = tämligen stora agglutinat, måttligt fria celler (ger röd bakgrund)
 + = små, men makroskopiskt synliga agglutinat
 - = inga synliga agglutinat

Är det INTE första gången en patient ska beställa blod görs istället en **förenlighetsprövning**. Detta kan utföras på två sätt:

- Ett **BAS-test** utförs i första hand om patienten inte har några tidigare kända irreguljära antikroppar av "farlig" typ, men gäller bara 4-5 dagar (nytt måste i princip göras inför varje transfusionstillfälle).
 Testet innefattar:
 1. **Blodgruppskontroll** - Jämför blodgruppen med tidigare data för att säkerställa att det rör sig om rätt patient.
 2. **Antikroppsscreening** - Screenar för om nya antikroppar uppkommit sedan föregående gång/gångar. Detta görs genom att patientens plasma testas mot olika erythrocyter, med välkända antigen.
 3. **Säkerhetskontroll** - Om BAS-testet är negativt görs en kontroll mot tidigare kända uppgifter innan kompatibelt (överensstämmande) blod ges.
- Ett **MG-test, Mottagar-Givartest**, (alt BK(S)-test) utförs om patienten har tidigare kända irreguljära antikroppar av "farlig" typ eller om BAS-testet blir positivt. Testet fungerar på exakt samma sätt som BAS-testet, med undantag för ytterligare en punkt. Innan transfusion korstestas patientens plasma mot erythrocyter från potentiella givare. På detta sätt säkerställs att en patient, som är Kell-negativ och har anti-Kell INTE får Kell-positiva erythrocyter.

OBS! Patient A är **AB+ (anti-Kell)** och kommer därför kunna ta emot erythrocyter oberoende av ABO-antigen (har inga anti-A eller anti-B) eller RhD positiv/negativ (har inga anti-D). Skulle MG-testet ändå bli positivt (agglutination syns) tyder detta på att donatorns erythrocyter har Kell-antigen, då patient A har anti-Kell i plasman.

URAKUT TRANSFUSIONSBEHOV

1. Ta prov för blodgruppering och BAS-test
2. Ge erythrocyter med blodgrupp 0 och D- (akutblod), samt AB-plasma
3. Övergång till blodgruppslikt så snart blodgruppering och förenlighetsprövning klar

OBS! Det är ordinerande läkare som står ansvarig för transfusionen, och i urakuta situationer kan det vara rätt att göra avsteg från sedvanliga säkerhetsrutiner för att påskynda transfusionen.

TRANSFUSIONSREAKTION

- **Akut** - antikroppar hos mottagaren binder till och inducerar komplementmedierad lysis av transfunderade erythrocyter i cirkulationen. Symtom förenade med akut intravasal hemolys är feber/frossa, smärta vid infusionsstället, hypotension och dyspné.

- **Fördröjd** - antikroppar binder till och opsoniserar erythrocyter som fagocyteras i mjälte och lever. Symtom förenade med denna reaktion är fallande Hb, och i vissa fall även feber.

OBS! Kolla hemolysprover samt genomför DAT.

ÅTGÄRDER VID EN MISSTÄNKT TRANSFUSIONSREAKTION

1. Stoppa och avsluta transfusionen
2. Kontrollera att rätt enhet givits till rätt patient
3. Överväg provtagning för transfusionsreaktionsutredning enligt lokala riktlinjer

DIREKT ANTIGLOBULINTEST, DAT

Ett test som visar om patientens erythrocyter är mantlade (coatade) med antikroppar och/eller komplement in vivo (i kroppen). Vad finns det för skäl till att göra denna utredning?

- **Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)** - Patienten har autoantikroppar mot sina egna antigen → har ständigt coatade erythrocyter in vivo. Detta kan påvisas via DAT → diagnostisering av AIHA.
- **Hemolytisk transfusionsreaktion** - Diagnostisering av hemolytisk transfusionsreaktion, ex. om A-plasma ges till en patient med B-antigen.
- **Graviditetsimmunisering** - DAT kan utföras på navelsträngsblod, för att undersöka om mamman utvecklas anti-D mot fostrets RhD (om mamman är RhD negativ och fostret är RhD positiv).

ANALYTEKNIKER

LITEN ORDLISTA

- **System** - undersökt medium (blod, plasma, urin etc.). Vid mätning av albumin är blod "systemet".
- **Analyt** - sökt ämne i ett system (kreatinin, Hb, natrium etc.). Vid mätning av krea i plasma är krea analyt.
- **Matris** - allt förutom analyten i systemet
- **Reagens** - lösning som tillsätts till ett system för att kunna kvantifiera analyt
- **Kalibrering** - omvandlingsekvation mellan uppmätt storhet och koncentration av analyten

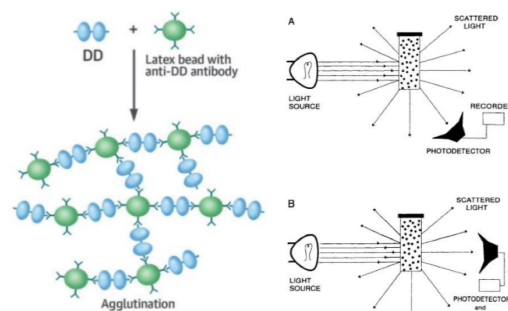
OBS! Analyt + matris = system

PRINCIPIELLA MÄTMETODER

NEFELOMETRI OCH TURBIDIMETRI

Baseras på grumlighetsmätningar → ju grumligare, desto mer av sökt analyt finns i systemet. I vissa fall tillsätts reagens, ex. antikroppar likt i bilden till höger, som binder analyten och orsakar aggregering. Detta ger en ökad grumlighet.

- **Nefelometri** - mäter reflekterat ljus → ju mer ljus till detektorn, desto högre koncentration pga av att grumligheten gör att ljuset reflekteras.



- **Turbidimetri** - mäter det ljus som passerar genom vätskan → ju mer ljus till detektorn som sitter mitt emot ljuskällan, desto lägre koncentration

Nefelometri och turbidimetri mäter således ljusintensitet i olika vinklar, som ett mått på systemets grumlighet. För att ljusintensiteten dock ska kunna omvandlas till koncentration krävs en kalibreringskurva. Ett exempel på analys när denna metod används är vid D-dimer-analys

JONSELEKTIV ELEKTROD

Mäter koncentration av joner, såsom Na⁺, K⁺ och Cl⁻

En elektrod sänks ned i provet, där elektroden har ett membran som endast är selektivt för den sökta jonen. – I en idealsituation är det endast koncentrationen av denna som påverkar elektroden, övriga exkluderas från att påverka mätningen

- En **potentialskillnad** uppstår mellan elektroden och en referenselektrod. Potentialskillnaden omräknas till en koncentration via en kalibreringskurva. Ju högre skillnad = desto högre potential = ju högre koncentration.

OBS! Litium kan påverka analysresultatet av natrium, eftersom membranet kan påverkas av litium.

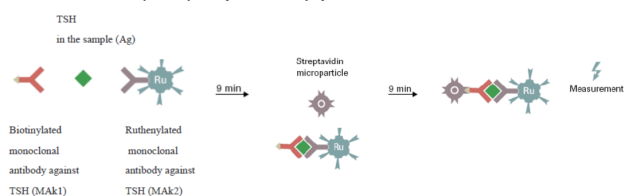
KOLORIMETRISK ANALYS

Vid denna typ av analys tillförs ett reagens, som innehåller ämnen som i interaktion med vald analyt ger en färgomvandling. Analyten kan antingen vara substrat eller enzym i denna process. Desto mer färgomvandling, desto högre koncentration av det eftersökta ämnet.

IMMUNKEMI

Immunkemi är en analysmetod där antikroppar, vilka binder till specifika epitoper, används för att bland annat kvantifiera hormoner och proteiner. Själva kvantifiering görs sedan på ett av flera olika sätt, där ELISA och Sandwich (se till höger) är två av dem.

- Sandwich-principen (TSH-analys):



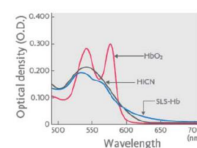
CELLRÄKNARE

En av de allra vanligaste analysmetoderna

Cellräknare används vid analys av blodstatus och differentialräkning, där själva analysen bygger på tre aspirationer. Blodet genomgår därefter tre olika processer för att kunna få ut eftersökt information.

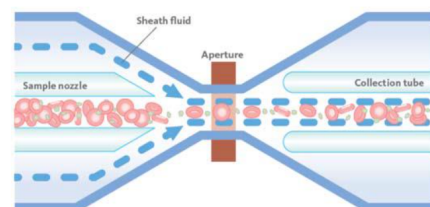
FÖRSTA ASPIRATIONEN

Utifrån den första aspirationen analyseras hemoglobin, där provet först **hemolyseras**, så att cellinnehållet frisätts till plasman. I plasman påträffas nu fritt hemoglobin, vilket stabiliseras av en bindarmolekyl → ger en jämn rödfärgning av plasma som mäts vid 550 nm. Absorbansen omvandlas sedan, liksom bilden visar, till en koncentration.



ANDRA ASPIRATIONEN

Utifrån den andra aspirationen uppmäts sedan EPK och TPK, via en flödescytometer. Celler injiceras i ett flöde, där en flödesvätska får

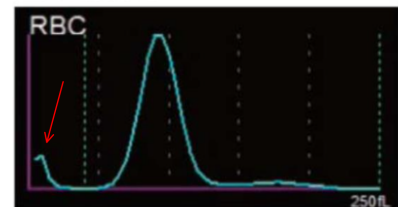


cellerna att passera en trång öppning en och en. När blodkroppen passerar genom det trånga utrymmet förändras spänningen över detta, där spänningsminskningen är direkt proportionell till cellstorleken.

- Erytrocyt → stor spänningsminskning
- Trombocyt → liten spänningsminskning

Antal celler, samt varje cells storlek, registreras sedan utifrån spänningsförändringarna och resulterar i ett histogram (se bild till höger). På Y-axeln har vi "antal celler", och på X-axeln har vi "cellstorlek". Den lilla puckeln, markerad med en röd pil, motsvarar trombocyterna, medan den stora puckeln motsvarar erytrocyterna. Genom att studera puckelns bredd fås en uppfattning kring storleksvariation, och medellinjen beskriver medelcellsvolymen (MCV).

RBC histogram

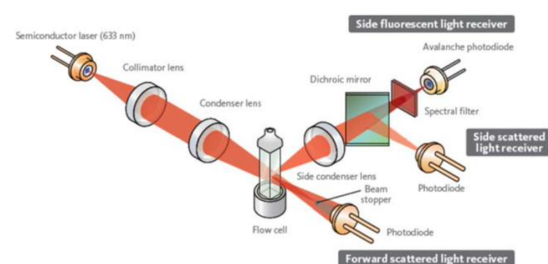


Utifrån den information som tagits fram ovan kan sedan erythrocytindices beräknas:

- **MCV** - total erythrocytvolum (area under kurvan)/EPK (antalet pulser)
- **EVF** - total erythrocytvolum (AUC)/provsvolum
- **MCH** - Hb/EPK
- **MCHC** - Hb/EVF

TREDJE ASPIRATIONEN

Sist, och den absolut mest knepiga analysen är uppmätning av LPK och differentialräkning. Cellerna blandas först med vätska, som lyserar trombocyter och erythrocyter, samt gör leukocyternas cellmembran permeabelt för ett fluorescerande ämne (färgar in RNA och DNA).



De nu kvarvarande leukocyterna får olika utseende, utifrån de tre analysmetoderna nedan, baserat på deras celltyp när de en och en flödar genom en flödescytometer som registrerar:

- **Forward scatter** – en cells skugga, som således är proportionerlig mot dess **storleken** då den blockerar lasern
- **Side scatter** – en cells spridda ljus, som är proportionerlig till dess **inhåll av granula** (tänk likt nefelometri)
- **Side fluorescent light** – fluorescerande ljus, som är proportionerligt till cellens **inhåll av RNA och DNA**

INTERFERENSER

Interfererande substanser definieras som innehåll i ett prov (del av matrisen) som stör mätningen av en analyt, och på så vis kan orsaka felsvar.

HEMOLYS

Vanligaste interferensen

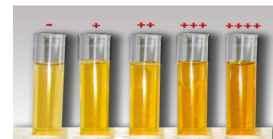
Vid blodprovstagning (oftast på grund av provtagning ur PVK eller användning av för tunn nål) kan erythrocyter hemolysa, vilket ger läckage av intracellulära komponenter till plasma. Detta läckage kan ge interferenser baserat på två olika principer:

- **Rödfärgning av plasman av fritt hemoglobin** - ju mer rödfärgad plasman är, desto svårare är det att göra mätningar baserade på färgförändringar eller ljusgenomsläpplighet
- **Ökad koncentration av vissa substanser i plasman** - K, LD och ASAT (som alla har en hög koncentration inne i erythrocyter) stiger redan vid lätt hemolys, vilket försvårar tolkningen av provsvaret. Graden av hemolys kontrolleras genom mätning av fritt hemoglobin, där det vid för höga nivåer blir svårt att uttala sig kring de tre ovan nämnda proverna. Andra ämnen kan dock fortfarande tolkas.

OBS! Vid hemolys bör provet i första hand tas om, och då ska helst PVK eller tunna nålar undvikas.

IKTERUS

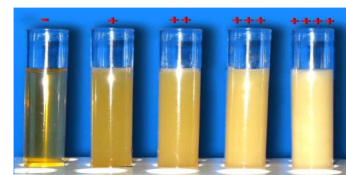
Bilirubin i plasma ger den en gulare färg, vilken kan mätas med spektrofotometri. Detta interfererar med de analyser som baseras på ljus eller färgomslag, då färgen stör mätmetoden.



OBS! Välj om möjligt andra, mindre känsliga, analyter → samråd med labb.

LIPIDEMI

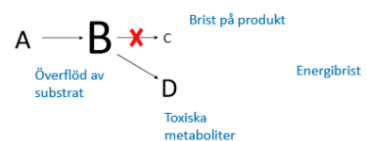
Vid vissa familjära hyperkolesterolemier eller efter lipidinfusioner, vilket ges till patienter i syfte att förse dem med kalorier och nödvändiga fettsyror (vid oförmåga till normal nutrition), förekommer höga koncentrationer lipider i plasma. Till följd av detta, vilket även kan misstänkas vid titt på bilden till höger, är att detta stör mätningar av ljusgenomsläpplighet och grumlighet.



OBS! Undvik att ta prover under pågående lipidinfusion (samt vänta helst några timmar). Om provet dock måste tas akut behöver labb kontaktas, så att en ultracentrifugering kan genomföras.

METABOLA SJUKDOMAR

Principen för en metabol sjukdom är en mutation i gen som leder till ett skadat protein som i sin tur leder till biokemiska förändringar, och i sin tur sjukdom. Medfödda metabola sjukdomar är ett samlingsnamn för ärftliga sjukdomar som beror på en medfödd störning i ämnesomsättningen. Man känner till ett tusental sådana sjukdomar som alla är mer eller mindre ovanliga.



Detta kan i sin tur leda till ett överflöd av substrat (B), som antingen kan leda till brist på produkt (c) eller toxiska metaboliter (D). Substratet (B) kan vara toxiskt eller inlagras, vilket leder till sjukdom.

Några av sjukdomarna (24 stycken), där effektiv behandling finns, testar man alla nyfödda för genom nyföddhetsscreening, ofta kallat PKU-provet. Detta medför att behandling kan påbörjas innan patienten fått några symptom.

Sjukdomarna brukar delas in i

1. Intermediär Metabola sjukdomar/Små molekylsjukdomar

2. Mitokondriella
3. Lysosomal
4. Peroxisomal
5. Membrantransport

NYFÖDDHETSSCREENING MED PKU-PROVET

Screening görs på nyfödda barn för att hitta behandlingsbara sjukdomar före permanent skada. Nationella nyföddhetsscreening i Sverige startade 1965 med screening för sjukdomen Fenylketonuri vilket förkortas PKU varvid screeningprogrammet fått sitt namn.

Provet tas när barnet är 48h gammalt.

80-100 barn per år diagnostiseras genom nyföddhetsscreeningen där hälften av dem har kongenital hypotyreos.

INTERMEDIÄR METABOLA SJUKDOMAR

Intermediärmetabola sjukdomar inkluderar mer än 100 diagnoser som delas in i olika grupper utefter vilken typ av metabolit som lagras upp; Kolhydrater, fett, aminosyror, kofaktorer, nukleotider, vitaminer, metaller.

Sjukdomarna ger ofta symtom redan neonatalt och kan vara mycket akuta tillstånd. Under själva graviditeten är barnet oftast symtomfri då mamman kan sköta metabolismen. Den symtomfria intervallet följs av matningssvårigheter, kräkningar, slöhet, hypertonus, koma, kramper etc som tecken på **intoxikation**. Om tillståndet snarare karakteriseras av en brist på metabolit kan man drabbas av energibrist som hypoglykemi med slöhet, sprittighet, kramper och undertemperatur, eller hjärt- och/eller skelettmuskelpåverkan.

Metabol stress som fasta, infektion, fysisk eller psykisk ansträngning kan utlösa de metabola sjukdomarna

FENYLKETONURI (PKU) 1:16 000

Om sjukdomen förblir behandlad får man försenad utveckling, muskelsvaghet, kramper, personlighetsstörning med aggressivitet, sparsam pigmentering. Däremot närmast normal livslängd. Det som sker är att fenylalanin inte kan bilda tyrosin och bilda istället fenylketoner. Fenylketoner är toxiskt för hjärnan. Utöver detta så kan inte livsviktiga ämnen, som just tyrosin och katekolaminer bildas.

Barnen får en livslång kostbehandling med proteinreducerad kost, får aminosyror utan fenylalanin osv. Detta leder till normal utveckling om tidigt insatt behandling.

GALAKTOSEMI 1:100 000

Galaktos, som bland annat finns i mjölksocker, kan inte metaboliseras. I screeningen analyseras enzymaktiviteten samt galaktos och galaktos-1-P. Tidigt insjuknande med bl.a. kräkningar, leverpåverkan, hypoglykemi, slöhet och kramper. Behandlas genom att äta så lite galaktos som möjligt.

BIOTINIDASBRIST 1:60 000

Biotinidas behövs för att biotin (B7) ska kunna användas. Biotin är en viktig kofaktor i flera enzym- Symtom infaller efter 3-6 månader som hypotonus, kramper och ataxi. Senare orsakas utvecklingsförsening, muskelsvaghet, hörselnedsättning, synnedsättning, hudutslag och alopeci. Behandlas med biotin med mycket god prognos.

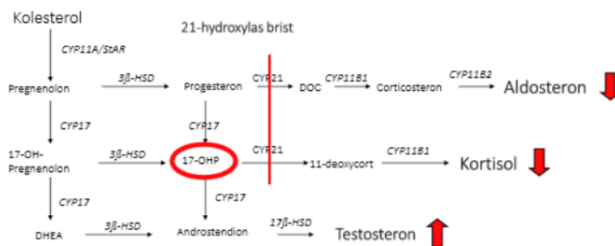
ENDOKRINA MEDFÖDDA SJUKDOMAR (FÖR DE VILL TYDLIGEN OCKSÅ VARA MED)

MEDFÖDD SKÖLDKÖRTELHORMONBRIST//KONGENITAL HYPOTYREOS 1:2800

Ingår i PKU provet. Står för ungefär hälften av alla larm vid screening. Behandlas med levaxin.

KONGENITAL BINJUREBARKSHYPERPLASI 1:12 000

Ingår i PKU provet. Vi ser en ökad bildning av testosteron och en virilisering/androgenism hos flickor redan vid



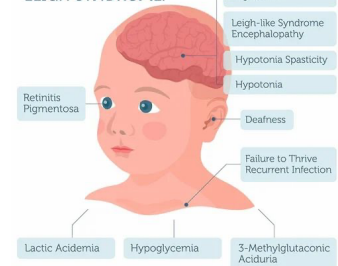
födseln.

MITOKONDRIELLA SJUKDOMAR

Mitokondrier är cellens kraftverk och den cellorganell där huvuddelen av all energi vi behöver genereras. I mitokondrierna sitter andningskedjan, vilken består av ett antal enzymkomplex som med hjälp av syre slutgiltigt omvandlar födoämnen till kemisk energi som cellen kan använda. Processen för omvandling kallas oxidativ fosforylering. Mitokondriella sjukdomar är per definition när den oxidativa fosforyleringen inte fungerar som den ska.

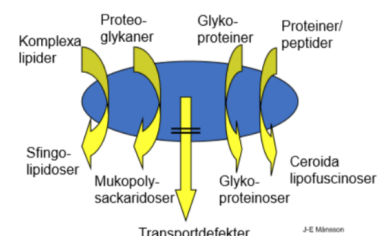
Spermien's mitokondrier dör vid befruktning vilket gör att bara mammans mitokondriella DNA blir kvar. Men den oxidativa fosforyleringen styrs även av nukleärt DNA. 75% av barn med mitokondriell sjukdom har mutationer i nukleärt DNA och dessa ärvs i regel autosomalt recessivt. Oftast drabbas hjärnan och musklerna. Vanligaste mitokondriella sjukdomar är **Leighs syndrom**.

FEATURES OF LEIGH SYNDROME.



LYSOSOMALA

Lysosomen fungerar som cellens "återvinningsstationer" där makromolekyler bryts ned till sina byggstenar som sedan återanvänds i cellen. Defekter i **nedbrytning** av specifika molekyler eller transport av dessa ut ur lysosomen av molekyler kan leda till **inlagring och orsakar skada**. Totalt utgörs de lysosomala sjukdomarna av mer än 50 olika ärftliga tillstånd, som delas in efter vilken **typ av typ av molekyl som lagras upp**. Exempel är sfincholipidoser, mukopolysackaridoser, glykoproteinoser och ceroida lipofuscinoser. Leder ofta till multiorgan engagemang med fortskridande förlopp.



PEROXISOMALA

Peroxisomer är cellorganeller som spelar en viktig roll vid omsättningen av fetter, särskilt långkedjade och grenade fettsyror samt gallsyror. Peroxisomal dysfunktion leder till allvarlig störning i cellmetabolismen. Idag känner man till ca 25 peroxisomala sjukdomar som delas in i två grupper, den ena med generell peroxisomal

dysfunktion (peroxisomal biogenesstörning, Zellweger-gruppen) och den andra med enkel peroxisomal (enzymatisk) störning.

Adrenoleukodystrofi (ALD) beror på defekt transport av långkedjiga fettsyror in i peroxisomen. Genen sitter på X-kromosomen vilket gör att flickor enbart drabbas av en mildare variant. Om man ser en binjurebarkssvikt hos pojkar i förskoleåldern ska man alltid tänka på adrenoleukodystrofi. Kan debutera med psykiatriska symtom, balanssvårigheter, påverkan på syn och hörsel. 2020 beslutade man att ännu INTE införa nyföddhetsscreening.

SCREENING FÖR PRIMÄRA IMMUNDEFEKTER

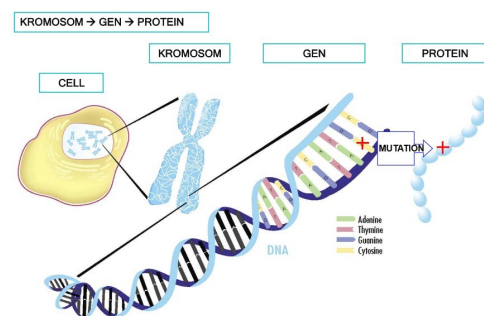
Från augusti 2019 screenar man barn för *Severe combined immunodeficiency SCID*. Enbart tre barn har diagnostiserats sen start (2022). De flesta fallen av SCID är svåra T-cells lymfopenier men screenar även för B-cellsdefekter. Benmärgetransplantation är botande behandling. Barnen mår oftast bra vid födseln men får senare livshotande infektioner.

KLINISK GENETIK

Lite terminologi för att kicka igång kalaset: **Genetisk variant**, dvs något avvikande från referenssekvensen kallades tidigare gör **mutation**. Av vana kommer mutation och genetisk variant att användas växelvis.

Vanliga varianter:

- Punktmutation
- Deletion
- Insertion

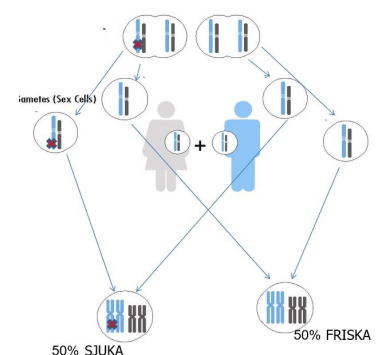


ÄRFTLIGHETSGÅNG

AUTOSOMALT DOMINANT NEDÄRVNING

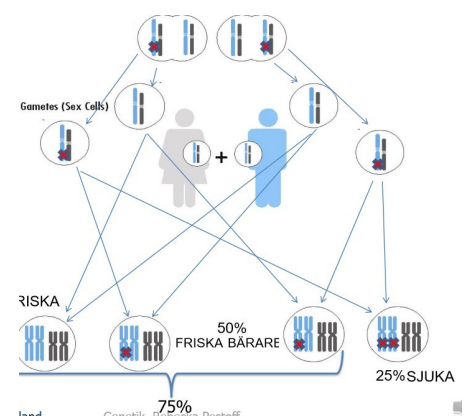
Begreppet "autosomalt" syftar till att det är en genetisk sjukdom som är lokaliserad till en av kromosomerna, men inte könskromosomen, i arvsmassan. Att en sjukdom är autosomalt dominant innebär att det endast krävs en mutation på en av kromosomerna i ett kromosompar (en från varje förälder) för att sjukdomen ska drabba individen. Med andra ord räcker det om endast en av föräldrarna bär anlag för sjukdomen för att deras barn ska drabbas (**50% risk**). Risken är lika stor vid varje graviditet och är INTE könsbunden.

Ex. Huntingtons sjukdom, Marfans sjukdom och familjär hyperkolesterolem.



AUTOSOMALT RECESSIV NEDÄRVNING

Autosomalt recessiv innebär att båda kromosomerna i ett kromosompar måste innehålla den specifika mutationen för att individen ska få sjukdomen. Detta innebär alltså att båda föräldrar måste bära anlag för sjukdomen för att föra vidare denna till barnen. Föräldrarna behöver dock inte själva vara drabbade av sjukdomen, utan kan bära anlaget på endast

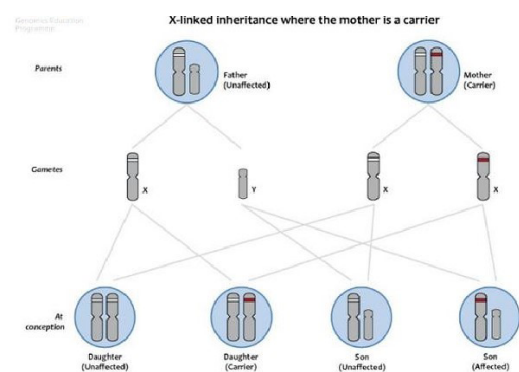


ena kromosomen. Risken är den samma vid varje graviditet och är inte könsbunden. Observera bilden!!

Albinism och cystisk fibros är exempel på sådana sjukdomar.

X-BUNDEN

X-bunden recessiva tillstånd drabbar vanligen bara pojkar eftersom de bara har en X-kromosom (hemizygot). Resultatet blir sjuka pojkar som ärvt anlag från sjuka mödrar, ofta med en sjuk morfar. Bilden visar X-bunden från mor.



MITOKONDRIELL

Som tidigare nämnt under metabola sjukdomar så komponeras komplexen som ingår i elektrontransportkedjan både av nukleära och mitokondriella gener. Viktig skillnad mellan hur DNA ärvt är att mitokondriellt DNA enbart kommer från ägget (mamman). Därmed får sjukdomarna speciellt utseende i släkträden.

PENETRANS

Vid autosomt dominant tillstånd är riskbedömningen vanligen lätt - en muterad allel är nog för att orsaka sjukdom. Vid en del sjukdomar kompliceras bilden av att en mutation inte leder till sjukdom vilket kan bero på nedsatt *penetrans*, vilket rent krasst betyder att personer med en mutation förblir friska. Detta är bland annat vanligt vid **ärftliga tumörsjukdomar** - man ärver inte cancer, man ärver bara benägenheten ATT drabbas av cancer. På detta sätt kan man se mönstret: sjuk farfar → frisk pappa → sjukt barn (könen är bara exempel i detta fallet). Detta kan bero på skyddande anlag, polygena faktorer, miljöfaktorer eller uppväxtmiljö

FENOTYP-GENOTYP KORRELATION

Korrelation mellan var varianten sitter och de symtom som uppstår.

EXPRESSIVITET/VARIABILITET

Ytterligare en faktor som kan försvåra riskbedömningen av autosomt dominant tillstånd är att sjukdomarna uppvisar varierande expressivitet. Syndrom, dvs tillstånd med flera olika kliniska symtom är ofta autosomt dominant ärftliga och det är vanligt att sjukdomsbilden varierar även inom en släkt. Det är därför svårt att förutsäga vilka symtom en individ kommer att uppvisa eller hur svårt sjuk en person kommer att bli.

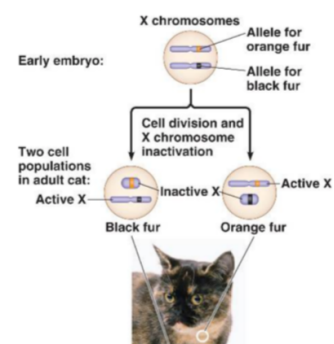
Om två *friska* föräldrar får ett barn som insjuknar i en autosomt dominant sjukdom kan förklaringen vara just att föräldrarna bär på anlaget men inte visat symtom på grund av varierande expressivitet. Detta gör att ett syskon till det sjuka barnet löper hög risk för att själv drabbas av sjukdomen.

En annan förklaring kan dock vara nedsatt penetration, dvs att alla med sjukdom anlaget inte får symtom.

MOSAICISM

Calico cats är bra exempel på detta då genen för pälsfärg sitter på X-kromosomen.

- Beroende på vilken X-kromosom som är inaktiverad kommer cellerna generera olika färger på pälsen (katten blir fläckig)



- Samma gäller kvinnor, men det visas inte lika tydligt i deras fenotyp

DE-NOVO VARIANTER

Innebär att en förändring har uppstått för första gången i en individ.

GENETIC PEDIGREE SYMBOLS AND LINES

	Male	Female	Sex Unknown
Individual			
Affected individual (symbol coloured in)			
Multiple individuals			
Deceased			
Pregnancy			
Miscarriage			
Person providing pedigree information			

Marriage/partnership	
Divorce/separation	
Where the partners are blood relatives (consanguineous relationship)	
Children/siblings	
Identical twins (monozygotic)	
Non-identical twins (dizygotic)	

GENETISK VÄGLEDNING

Syftet med genetisk vägledning är att:

- Förstå medicinsk fakta om sjukdomar
- Förstå ärftlighet och återupprepningsrisken för släktingar
- Förstå alternativ för att hantera återupprepningsrisken
- Välja **sin** bästa väg att gå vidare
- Hjälpa att anpassa sig till diagnosen och återupprepningsrisken

→ **patientcentrerad process.**