



Table of contents

Kapitel 1 • Anemidiagnostik 4 (#1)

Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)

Kapitel 2 • Järnbristanemi 4 (#1)

Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)

Kapitel 3 • Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD) 4 (#1)

Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)

Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)

Kapitel 4 • Renal anemi..... 4 (#1)

Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)

Kapitel 5 • B12 eller folatbrist 4 (#1)

Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL).....	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)
Kapitel 6 • Alkohol	4 (#1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL).....	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)
Kapitel 7 • Hemolytisk anemi	4 (#1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL).....	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)
Kapitel 8 • Konstitutionella anemier	4 (#1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4

(#1.1)	
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)
Kapitel 9 · Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)
Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)
Kapitel 10 · Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)
Renal anemi	4 (#1.1)
B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Alkohol	4 (#1.1)
Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Konstitutionella anemier	4 (#1.1)

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL).....	4 (#1.1)	Renal anemi	4 (#1.1)
Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)	B12 eller folatbrist	4 (#1.1)
Rekommenderade läkemedel	4 (#1.1)	Alkohol	4 (#1.1)
Kapitel 11 • Rekommenderade läkemedel.....	4 (#1)	Hemolytisk anemi	4 (#1.1)
Anemidiagnostik	4 (#1.1)	Konstitutionella anemier.....	4 (#1.1)
Järnbristanemi	4 (#1.1)	Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)	4 (#1.1)
Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)	4 (#1.1)	Vilka patienter skall remitteras till hematolog?	4 (#1.1)
		Rekommenderade läkemedel.....	4 (#1.1)

Kapitel 1 · Anemidiagnostik

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermitterande järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken. \(https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31\)](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folicin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erytrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erytrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontaktppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 2 · Järnbristanemi

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talasemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erytropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svår-tolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidigt järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrat LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symptomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erytrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erytrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 3 · Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erytropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytytosis är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malab-

sorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostata-cancer), hypothyreos och andra hormonella störningar, kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken. \(https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31\)](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att

kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt erytropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulyocytal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulyocytal >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folicin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontaktppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 4 · Renal anemi

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑	Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑	Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talasemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocyter är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidigt järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrat LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symptomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymlbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulytocyter. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erytrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmärgssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulytocyter inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmärgssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmärgssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erytrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmärgssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 5 • B12 eller folatbrist

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermitterande järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostata-cancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobolamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobolamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobolamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erytrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontaktppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 6 · Alkohol

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talasemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS – myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidigt järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrat LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symptomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserytropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulyctos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulycter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulyctos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 7 • Hemolytisk anemi

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmätnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmätnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmätnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermitterande järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken. \(https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31\)](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erytrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmärgssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmärgssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmärgssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erytrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmärgssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 8 · Konstitutionella anemier

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑	Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑	Retikulyter ↓→	Retikulyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talasemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS – myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocyter är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svår-tolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidigt järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrat LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symptomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymlbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 9 · Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erytropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malab-

sorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostata-cancer), hypothyreos och andra hormonella störningar, kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken. \(https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31\)](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att

kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt erytropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulyocytal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktspatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulyocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folicin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmärgssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmärgssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmärgssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmärgssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontaktppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 10 · Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓→	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talasemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med lågt järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malab-

sorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermittent järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostata-cancer), hypothyreos och andra hormonella störningar, kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erythropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att

kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt erytropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocytal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidigt järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symptomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erythrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulyctos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulycter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmargssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulyctos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmargssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmargssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).




Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmargssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontakttuppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			

Kapitel 11 · Rekommenderade läkemedel

Anemidiagnostik

Basala prover: Hb, LPK, TPK, differentialräkning, MCV, retikulocyter.

Genom att som första steg karaktärisera anemin med hjälp av MCV och retikulocyter (figur 2.1) kan anemiutredningen få en initial inriktning.

Tänk på primär benmärgssjukdom vid samtidig avvikelse i andra poeser (LPK, TPK)!

FIGUR 2.1
Matris för anemiutredning på basen av MCV och retikulocyter

Mikrocytär anemi (MCV < 82)		Normocytär anemi (MCV 82-98)		Makrocytär anemi (MCV > 98)	
Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑	Retikulocyter ↓↘	Retikulocyter ↑
Absolut järnbrist Funktionell järnbrist	Talassemi	Sekundär anemi Funktionell järnbrist Primär benmärgssjukdom	Hemolys Blödning	B12-brist Folatbrist Alkohol MDS	Hemolys

MDS = myelodysplastiskt syndrom

Järnbristanemi

Prover: S-Järn, P-Transferrin, P-Järnmättnad, P-Ferritin, P-CRP.

I det typiska fallet föreligger lågt MCV och låga retikulocyter p.g.a. hämmad erythropoes. I första hand kontrolleras ferritin, järn, transferrin och järnmättnad. Vid järnbrist utan inflammation är ferritin lågt, vid inflammation stiger ferritin. Ferritin <30 µg/L är diagnostiskt, ferritin >100 µg/L är som regel inte järnbrist. Vid absolut brist på järn ses lågt järn och **högt** transferrin med låg järnmättnad (<15 %).

Trombocytos är vanligt vid järnbrist.

Vid konstaterad järnbrist måste man alltid ta ställning till att utreda orsaken. Vanligaste orsaken är blödning. Hos yngre kvinnor är riklig menstruation en vanlig orsak till järnbristanemi.

Vid oklar orsak – utred eventuell blödning och malabsorption. **Om järnbrist är konstaterad tillför F-Hb föga!** Utred magtarmkanalen för att utesluta tumör eller ulcus. Glöm inte celiaki och atrofisk gastrit!

MCV förändras långsamt vilket innebär att en patient med anemi och lågt MCV har utvecklat anemin under lång tid och oftast inte kräver akut behandling.

Behandling

Förstahandsbehandling är **peroralt järn** 100 mg, 1-2 gånger dagligen. Efter insatt behandling stiger retikulocyter efter 10-14 dagar som ett kvitto på att järnbehandlingen fungerar. Det är lämpligt att kontrollera Hb efter 3-4 veckor. Järnbehandlingen behöver i allmänhet fortsätta efter att Hb har normaliserats för att fylla på järndepåerna. Järndepåerna kan bedömas genom att analysera ferritin.

Kontinuerlig eller intermitterande järnbehandling kan vara indicerad om orsaken till järnförlusterna inte kan undanröjas.

Gastrointestinala biverkningar är relaterade till dos men inte beredning. **Obs! att järn inte skall ges samtidigt som thyreoideahormon eller kalciumpreparat p.g.a. att upptaget i tarmen hämmas.** Vid koloskopi bör järn utsättas sju dagar i förväg (annars blir allt svart).

Intravenöst järn kan numera ges utan någon större risk för biverkningar. Indikationer är bl.a.

- Intolerans för peroralt järn
- Så stora förluster att de inte kan täckas av järn per os
- Behov av att snabbt fylla järndepåer
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och Hb < 100 g/L eller uttalad sjukdomsaktivitet

Intravenöst järn kan ges i primärvården.

Sekundäranemi (anemia of chronic disease, ACD)

Prover: B-SR, P-CRP, P-Kreatinin, P-TSH.

Många kroniska sjukdomar, t.ex. njursvikt, kronisk hjärtsvikt, inflammatoriska sjukdomar, malignitet, testosteronbrist (så som vid behandling av prostatacancer), hypothyreos och andra hormonella störningar,

kan genom olika mekanismer orsaka anemi, sekundäranemi, ACD. Generellt gäller att ACD behandlas genom att grundsjukdomen behandlas.

För differentialdiagnostik mellan ”vanlig” järnbristanemi och sekundäranemi med respektive utan funktionell järnbrist se tabell 2.1.

TABELL 2.1			
Diagnostik av järnbristanemi resp. sekundäranemi med eller utan funktionell järnbrist			
	Järnbrist	Sekundäranemi med funktionell järnbrist	Sekundäranemi utan funktionell järnbrist
S-Ferritin	Lågt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Järnmättnad	Låg	Låg	Normal

Sekundäranemi med funktionell järnbrist

(Functional iron deficiency, FID)

Funktionell järnbrist innebär att man inte kan utnyttja det järn som finns i depåerna. Man uppmäter en låg järnmättnad med lågt transferrin och samtidigt normalt eller högt ferritin, en benmärgsundersökning kan i dessa fall påvisa att det finns retikulärt järn i depåerna. Peroralt järn tas inte upp men intravenöst järn kan ibland ge effekt på erytropoesen. Rådgör med respektive organspecialist.

Behandling

Behandling skall riktas mot bakomliggande sjukdom. Eventuellt intravenöst järn.

Mer om sekundäranemi och funktionell järnbrist finns i [Läkemedelsboken](https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31). (https://lakemedelsboken.se/kapitel/blod/anemier.html?id=d1_31#d1_31)

Renal anemi

Prover: P-Kreatinin, S-Cystatin, B-RET-He, P-Ferritin.

Renal anemi utvecklas till följd av otillräcklig erytropoetinproduktion. I klinisk praxis är det sällan aktuellt att kontrollera erytropoetinnivåer. Anemi vid kronisk njursvikt uppstår vanligast vid glomerulär filtrationshastighet (GFR) under 30 ml/min men nedsatt ery-

tropoes kan noteras redan vid GFR 50-60 ml/min. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos vid normocytär anemi med relativt lågt retikulocyttal.

Kronisk njursvikt är ofta associerad med funktionell järnbrist. Järnbrist kan även förekomma vid normala ferritinvärden. Till njursviktpatienter rekommenderas S-Ferritin >200 µg/L, transferrinmättnad >25 % och retikulocythemoglobin >30 pg.

Behandling

Ofta är det värt att pröva enbart med järnbehandling innan behandling med erytropoesstimulerande läkemedel (ESL). I första hand rekommenderas oral järnbehandling (minst 200 mg dagligen) vid renal anemi hos icke dialyspatienter. Effekten bör utvärderas efter 1-2 månader och om inte effekt ses bör man pröva parenteralt järn.

Mål för hemoglobin vid ESL-behandling är 100-120 g/L. Behandling med ESL är vanligtvis inte aktuell vid Hb >100 g/L och vid nivåer >120 g/L ökar risken för komplikationer. Om sådan behandling övervägs skall njurläkare konsulteras.

B12 eller folatbrist

Prover: S-Kobolamin, S-Folat.

Vid måttligt sänkta nivåer av vitamin B12 komplettera med P-metylmalonat som är specifikt förhöjt vid B12-brist. P-homocystein är ett känsligt prov för både B12 och folatbrist men är ospecifikt och förhöjda värden ses vid njursvikt och andra sjukdomstillstånd. Vid B12-brist ska man också kontrollera järnstatus men man får vara medveten om att järnproverna kan vara svårtolkade.

När hematopoesen stryps pga. B12-brist så blir behovet av järn mindre och ferritin och järnmättnad stiger även om järndepåerna är små.

Vid klassisk pernicios anemi föreligger högt MCV och en långsamt utvecklad anemi. När B12-brist ger anemi så föreligger som regel benmärgshemolys med högt LD och sänkt haptoglobin och i uttalade fall förhöjt bilirubin. Överväg bakomliggande orsak t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, celiaki, atrofisk gastrit, gastric-bypass, Mb Crohn, strikta veganer.

Det är rimligt att remittera yngre patienter för utredning

med avseende på malabsorption, atrofisk gastrit och tarmsjukdom medan utredning hos äldre kan vara mindre omfattande.

B12-brist kan ge neurologiska symtom utan att det föreligger någon anemi. Utredningen bör i dessa fall kompletteras med P-metylmalonat och P-homocystein.

Isolerad folatbrist är en ovanlig orsak till anemi. Det kan emellertid föreligga vid malabsorption. Vid substitution med enbart folsyra är det viktigt att det inte samtidigt föreligger obehandlad B12-brist. I sådant fall kan neurologiska symtom förvärras.

Behandling

I första hand ges peroral behandling med **cyanokobalamin** 1 mg dagligen. Vid grav B12-brist med uttalade symtom eller tarmsjukdom ges parenteral behandling med **hydroxokobalamin** 1 mg varannan dag 5 gånger, därefter 1 mg varannan månad alternativt byte till peroral behandling. Remissionsbehandling kan också ges peroralt med 2 mg cyanokobalamin 2 gånger dagligen i en månad.

Vid behandling av B12-brist ökar förbrukningen av folsyra ge därför första två veckorna 5 mg **folsyra (Folacin)**, dagligen, om substitutionen skall förlängas räcker det med 1 mg dagligen. Initialt kan även extra järn behövas eftersom järn sjunker när erytropoesen kommer igång.

Kontrollera Hb efter 3-4 veckors behandling. Vid tveksam effekt kontrollera även retikulocyter som skall stiga inom 2 veckor efter behandlingsstart. Om Hb och retikulocyter inte stiger – ompröva diagnosen. Föreligger samtidig järnbrist?

Vid grav folsyrabrist kan behandling ges initialt med 10-20 mg peroralt per dag i två veckor. Därefter underhållsbehandling med 1 mg per dag.

Alkohol

Kontinuerligt alkoholintag påverkar benmärgen och ger en mognadshämning. Isolerat förhöjt MCV förekommer, vid kontinuerligt missbruk sjunker Hb och TPK och ibland också LPK. När alkoholintaget upphör hämtar sig benmärgen snabbt och man ser då ofta reaktiv trombocytos efter 1-2 veckor. PEth avspeglar patientens alkoholkonsumtion.

Hemolytisk anemi

Prover: B-Retikulocyter, P-Haptoglobin, LD, bilirubin, B-DAT (Direkt AntiglobulinTest), eventuellt blodutstryk – ”schistocyter”?

Vid ökad nedbrytning av blodkroppar – hemolys – ses sänkt haptoglobin som den känsligaste markören för tillståndet som i övrigt karaktäriseras av stegrade retikulocyter samt mer eller mindre stegrad LD och bilirubin.

Den delvis komplicerade utredningen och behandlingen gör att de flesta patienter med påvisad hemolys bör bedömas av hematolog.

- **DAT-positiv hemolys** – ses inte sällan i samband med hematologisk malignitet såsom KLL, reumatisk systemsjukdom eller efter infektion. Vid symtomgivande anemi behandlas det i första hand med kortison i hög dos t.ex. Deltison 1-2 mg/kg kroppsvikt.
- **DAT-negativ hemolys** kan ha många orsaker: Hereditära rubbningar som sfärocytos, enzymbrist och hemoglobinopati.
- **Vid mikroangiopati** (TTP-syndrom) ses schistocyter (fragmenterade erytrocyter) i blodutstryk hos en oftast svårt sjuk patient med samtidig trombocytopeni, njursvikt och neurologiska symtom.
- **Mekanisk hemolys** ses regelmässigt vid förekomst av mekanisk klaffprotes och fordrar ingen åtgärd om Hb är normalt.

Vid all kronisk hemolys anses att man bör vara frikostig med folsyratillskott.

Konstitutionella anemier

Konstitutionella anemier har medfödda rubbningar i hemoglobinsyntesen. Vi kan dela in dem i tre huvudgrupper. Talassemier har en defekt syntes av en eller flera globinmolekyler. Punktmutationer leder till avvikande globinmolekyler, exempelvis HbS (sickle cell anemi), HbE och HbC. Den tredje gruppen består av ett antal ovanliga syndrom som ofta är kombinerade med missbildningar och ökad risk för cancer (Kongenital dyserythropoetisk anemi, Diamond Blackfan anemi, dyskeratosis congenita).

Talassemi

Talassemi har sin huvudsakliga geografiska utbredning i ett bälte från medelhavsområdet, mellanöstern, Indien, Sydostasien och stillahavsområdet. Med anledning av immigration från dessa områden så har denna sjukdomsgrupp ökat markant i Sverige. Sjukdomsspektret är mycket stort från väsentligen symtomfria anlagsbärare till transfusionskrävande patienter med förkortad livslängd.

Laboratoriemässigt karakteriseras talassemierna av ett lågt MCV i kombination med retikulocytos. Ofta finns också ett hemolytiskt inslag. Utifrån Hb-nivå och transfusionsbehov delar man in talassemier i tre grupper. Talassemia minor är anlagsbärare och har ofta en Hb nivå mellan 80-110 g/L. Talassemia intermedia har ett lägre Hb (60-80 g/L) och är tidvis transfusionsberoende. Talassemia major är helt beroende av blodtransfusion för överlevnad. Talassemipatienter med stort transfusionsbehov kan vara aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Sickle cell anemi

Sickle cell anemi har sin huvudsakliga utbredning i Afrika. Förekomsten av HbS i erythrocyterna leder till ”sickling” vid deoxygenering. Resultatet blir hemolytisk anemi i skov men även mikrovaskulär ocklusion och inflammation. Hb ligger ofta mellan 60-110 g/L. Anemin är normocytär med förhöjning av retikulocyter. Blodtransfusioner kan behövas vid skov med sickling.

Blodtransfusion och Erytropoes-stimulerande läkemedel (ESL)

Blodtransfusion är ofta nödvändigt i samband med trauma, operationer och vid behandling av benmärgssjukdomar. Vid blödning sjunker Hb efter några timmar och Hb kan fortsätta att sjunka under några dagar. Blödning leder till retikulocytos inom 48 timmar. Patienter med långsamt insättande anemi adapterar sig som regel till en lägre Hb-nivå. Äldre patienter med komplicerande hjärt- eller lungsjukdom och symtomgivande anemi kan behöva transfunderas vid högre Hb och ofta vid ca 80 g/L. Yngre friska personer kan tolerera Hb ner mot 60 g/L utan påtagliga symtom. Man bör överväga patientens aktivitetsnivå och nyttan av transfusionen. Oftast behöver eventuell transfusion inte ske akut. På grund av risk för

HLA-sensibilisering rekommenderas en restriktiv transfusionspolicy till patienter som kan bli aktuella för organtransplantation.

ESL används ibland som alternativ till transfusion vid benmärgssvikt, framförallt till patienter med MDS.

Vid cytostatikabehandling av patienter med maligna sjukdomar har ESL ingen större plats eftersom benmärgen som regel är hämmad av behandlingen och inte kan svara, vid behov får man ge blod istället.

Patienter som får regelbundna blodtransfusioner pga. benmärgssjukdom (ex. MDS, myelofibros) eller talassemi löper efterhand risk att utveckla sekundär hemokromatos. Detta kan motverkas med kelerande behandling som ofta blir aktuell efter 20-25 erythrocytenheter. Ferritinkoncentration på 1000 mg/L används också som ett riktmärke för att starta behandling. Behandlingen kan ges parenteralt (Desferal) eller i tablettform (Exjade, Ferriprox).


Vilka patienter skall remitteras till hematolog?

I första hand vid misstanke om benmärgssjukdom. Akut remiss är indicerad vid förekomst av omogna leukocyter i diffen (blaster, promyelocyter), blödningssymtom, avvikande koagulationsprover, avvikande antal leukocyter eller trombocytopeni.

Utarbetad av Terapigrupp Anemi

Terapigruppens sammansättning och kontaktppgifter återfinns i kapitel 27.

Rekommenderade läkemedel

REKOMMENDERADE LÄKEMEDEL			
Anemi			
Järn			
ferrosulfat	Duroferon , depottablett 100 mg		
järn(II)glycinsulfat	Niferex , kapsel 100 mg		Ej förmån
	Niferex , orala droppar 30 mg/ml		
järn(III)isomaltosid 1000	Monofer , injektionsvätska 100 mg/ml		Upp till 2 g som engångsdos. Upphandlat
järn, trevärt	Venofer , injektionsvätska 20 mg/ml		Max 200 mg som engångsdos. Upphandlat
Erytropoesstimulerande läkemedel			
epoetin theta	Eporatio		Upphandlat
darbepoetin alfa	Aranesp		Upphandlat
Vitamin B12			
cyanokobalamin	Cyanokobalamin , tablett 1 mg		
hydroxokobalamin	Hydroxycobalamin , injektionsvätska 1 mg/ml		
Folsyra			
folsyra	Folacin , tablett 1 mg		Folacin 5 mg vid extra höga behov
 = kan bli föremål för utbyte på apotek			