

Vårdprogram

Anemi och trombocytopeni

Gäller från november 2002

Ansvariga

För Akademiska sjukhuset
Professor Gunnar Birgegård och docent Gunnar Öberg

För primärvården
Leg läkare Elsvig Löwenhoff och leg läkare Anita Björndahl

Kontaktperson

Professor Gunnar Birgegård,
medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, 018-611 00 00 vx.

Innehåll

Principer	3
Uppläggning	3
Steg 1. Anemi konstaterad i ”rutinprov”	4
I. Mikrocytär anemi	4
Kommentar	5
II. Makrocytär anemi	6
Kommentar	7
III. Normocytär anemi	8
Kommentar	8
IV. Pancytopeni, oberoende av MCV	9
Utredning av makrocytär anemi med isolerad B12-brist	10
Låga B12-värden utan anemi	11
Genvägar vid anemiutredning	12
Behandling och uppföljning av järnbrist	13
Intolerans för peroralt järn eller otillräcklig absorption	14
Järnsubstitution vid kroniska förluster	15
Mensanamnes och järnbrist	16
Användning av S-ferritinbestämningar	17
Trombocytopeni	18
Kommentar	19
Anemi hos äldre	20

Principer

Detta vårdprogram för anemidiagnostik följer de principer som är förhärskande både nationellt och internationellt. Utgångspunkten är vissa enkla laboratorieprov som framför allt ger morfologisk information, och som bör utvärderas i ett första steg, innan utredningens inriktning bestäms och ytterligare prover tas.

Orsaken till denna strategi är inte enbart att spara pengar på provtagning, utan också att locka utredaren till ett logiskt, patofysiologiskt tänkesätt under hela utredningen. Om varje viktigt tankesteg i anemiutredningen följs och provresultaten utvärderas stegvis, blir diagnosen säkrare och tidigare ställd.

Uppläggning

Den första delen av vårdprogrammet utgår från den vanliga situationen när en patient med hjälp av ”rutinprover” upptäcks ha anemi, antingen accidentellt eller pga att anamnesen ger en misstanke. Utredningsgången skildras steg för steg med de olika inriktningar som de basala proverna ger upphov till. Speciella avsnitt om vissa delar av utredning och tolkning av laboratoriedata har samlats till slutet.

Steg 1. Anemi konstaterad i "rutinprov"

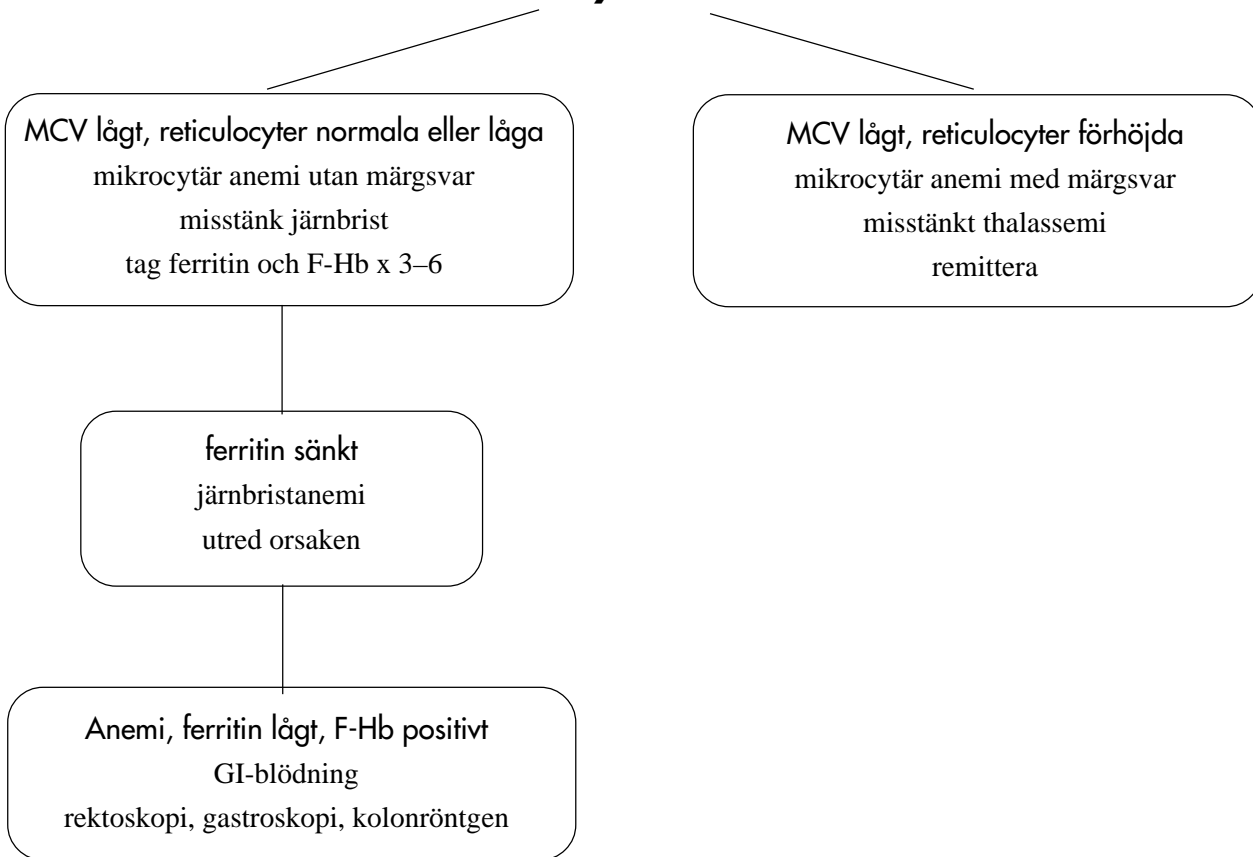
Grav anemi och/eller påverkad patient

akut remiss till medicinakuten vid Akademiska sjukhuset

Lätt eller måttlig anemi, opåverkad patient

Förutom Hb, tag MCV, LPK och TPK samt retikulocyter och CRP. Utvärdera!

Mikrocytär anemi



Kommentarer

Grundkaraktäristik av anemin med MCV och retikuloocyter

MCV är ett helt centralt prov, eftersom såväl mikro- som makrocytos ger så effektiv ”kortslutning” av utredningen. Retikuloocyterna avslöjar om benmärgen kan svara med förhöjd produktion, vilket också är en grundläggande upplysning. Antal retikuloocyter är ett säkrare mått än % reticuloocyter.

- När det blir tomt i järnförråden, börjar mikrocytära erythrocyter att produceras. Det tar ett antal veckor, troligen minst fyra, innan detta slår igenom som ett sänkt MCV (Mean Corpuscular Volume). Om ett lågt MCV beror på järnbrist, är det alltså ett bevis på att järnet varit slut i förråden ett antal veckor, troligen längre än 4 veckor.

- Vid konstaterad mikrocytär anemi finns ingen anledning att mäta B12 och folat.

- Om benmärgen kan svara med förhöjd produktion av retikuloocyter, har patienten ingen brist på järn eller andra byggstenar. En blödningsanemi *kan* uppvisa denna bild tidigt i förloppet, innan järnförråden är uttömda. Dock brukar då MCV fortfarande vara normalt.

F-Hb

Man vinner tid genom att tidigt i förloppet börja ta F-Hb. Gastrointestinala blödningar är ofta intermittenta. Även om den nya metoden för detektion av blod i faces har högre sensitivitet och specificitet än den gamla, kvarstår fortfarande det faktum att tumörer ofta blöder intermittent! Man kan således inte heller nu nöja sig med enstaka F-Hb. Den nya immunologiska testmetoden är överlägsen den gamla eftersom den ger mycket färre falska positiva svar.

Varför S-ferritin?

S-ferritin har högre prediktionsvärde än transferrinmättnad när det gäller att skilja järnbristanemi från annan anemi. (Se kommentar till tolkning av S-ferritin på sid 18). Tag hellre ferritin än järn och transferrin. Tag aldrig S-järn ensamt.

- Är ferritin subnormalt finns ingen anledning att ta hemolysprover.

- CRP behövs för att kunna värdera ferritin, som stiger vid inflammation. Detta problem finns även med S-järn, som sjunker kraftigt vid inflammation.

Snabb utredning vid stark misstanke

Om patienten har starkt tumörmisstänkta symtom måste utredningen genomföras skyndsamt. Direktkontakt med röntgen tillråds för att säkerställa att undersökning sker snabbt efter att röntgenremiss skickats. Om detta inte kan uppnås är alternativet snabb inläggning för utredning via kontakt med gastrosektionen vid medicinkliniken.

- Om man misstänker malignitet, bör en dialog föras med patienten om detta. Det är inte fel att väcka oro. Tvärtom är det mycket viktigt att patienten får en möjlighet att förbereda sig på möjligheten att det är en allvarlig sjukdom. Detta förbättrar starkt möjligheterna att hantera den kris ett cancerbesked alltid ger. *Det värsta traumat är blixten från klar himmel.*

Thalassemissstanke

- Om patienten har en mikrocytär anemi och järnbrist kan uteslutas, så att thalassemi är starkt misstänkt, bör patienten remitteras till hematologisektionen, Akademiska sjukhuset, som fastställer diagnos och informerar patienten. (Observera att vissa milda alfa-thalassemier inte kan diagnosticeras via Hb-elfores.) Milda thalassemier kan sedan skötas i primärvården.

- Grundregeln är att thalassemipatienter inte ska järnbehandlas. Detta bygger på att de inte *behöver* järnbehandling trots mikrocytosen, eftersom denna har annan orsak. Observera dock att det givetvis förekommer att även thalassemipatienter får järnbrist, exempelvis vid hypermenorrhé. De sjunker då ytterligare i Hb från sin habituella nivå. Järnbristanemi hos thalassemipatienter ska utredas på samma sätt som hos andra patienter.

II. Makrocytär anemi

MCV högt, reticulocyter normala eller låga:
makrocytär anemi utan märgsvar
misstänk brist
tag B12, folat, ferritin

MCV högt, reticulocyter höga:
makrocytär anemi med märgsvar
misstänk hemolys
remittera

A. Makrocytär anemi med isolerad B12-brist
misstänk perniciososa
utredning, se sid 10

B. Makrocytär anemi med kombinerad brist
misstänk malabsorption
tunntarmsbiopsi

C. Makrocytär anemi, inga brister
misstänk MDS, remittera
alt misstänk alkohol
om B12 är lågnormalt, mät metylmalonat

Kommentarer

Varför makrocytos?

Makrocytos ger utredningen en helt annan inriktning. Man kontrollerar först att makrocytosen inte kan förklaras av ett förhöjt antal retikulocyter, som ju är större än mogna erythrocyter. Om detta inte är förklaringen föreligger en äkta makrocytos. Orsaken till att erythrocyterna är förstörade är då en mognadshämning, så att förstadierna till de röda blodkropparna växer för långt i storlek innan de delar sig. Detta beror nästan alltid på brist på co-enzymerna vitamin B12 eller folat eller på en rubbning i deras omsättning (som vid alkoholöverkonsumtion).

”Kombinerad brist” och makrocytos

Med ”kombinerad brist” brukar man mena samtidig brist på järn och vitamin B12 och/eller folat. Vid makrocytos finns järnbrist bara med i bilden som ett tänkbart led i kombinerad brist. Vid samtidig brist på järn och B12 eller folat brukar makrocytosen överväga.

Eftersom det är nödvändigt att skilja på pernicios anemi och malabsorption, måste dock alltid ferritin tas vid makrocytär anemi för att spåra kombinerad brist.

S-Metylmalonat

Vid makrocytär anemi med B12-värden i det låga normalområdet kan det vara värt att mäta metylmalonat, som stiger vid brist på B12-vitamin i vävnaderna och alltså är ett känsligare prov.

S-Homocystein

Homocystein i serum stiger vid brist på B12 och/eller folat och vid vissa ärftliga ämnesomsättnings-sjukdomar. Det är alltså ett mindre specifikt prov och kan inte differentiera mellan B12- och folatbrist.

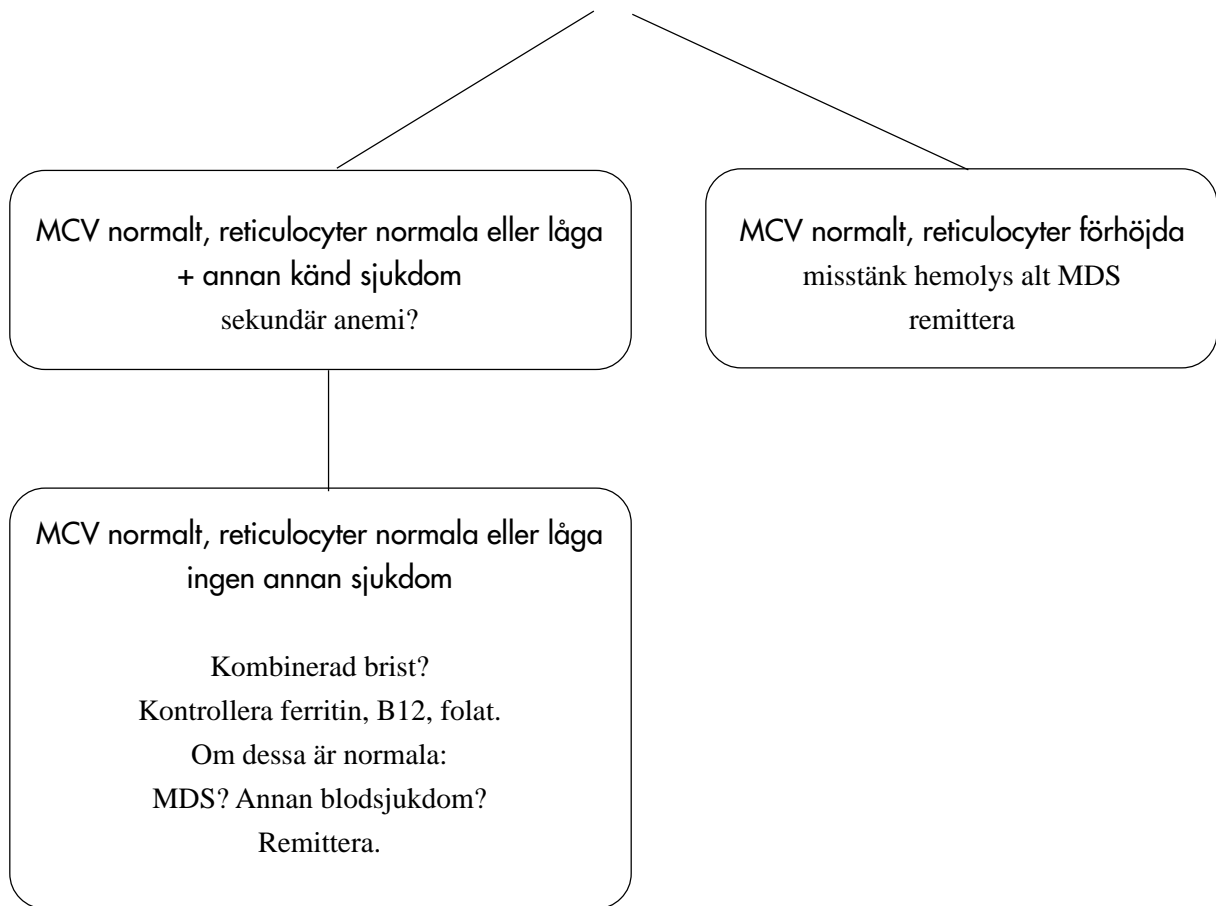
Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi är antingen primär eller också sekundär till annan sjukdom, oftast malignitet eller autoimmun sjukdom. I en stor del av fallen är den bakomliggande sjukdomen redan känd när hemolysen debuterar. Utredning och behandling av hemolytisk anemi bör skötas av hematologispecialist.

Myelodysplastiskt syndrom/refraktär anemi

Myelodysplastiskt syndrom (MDS), tidigare benämnt refraktär anemi, ger också ofta makrocytos och brukar debutera med bara anemi. Ibland föreligger en viss hemolys vid MDS. Sjukdomen är inte så sällsynt som man tidigare trott. Utredning och behandling bör skötas av hematologispecialist.

III. Normocytär anemi



Kommentarer

Sekundäranemi

Den vanligaste normocytära anemin är sekundäranemin, oftast kallad ACD (anemia of chronic disease). Alla inflammatoriska sjukdomar, inklusive akuta infektioner, liksom maligniteter, kan ge anemi. Svårigheten är ofta att avgöra om det är sannolikt att anemin kan förklaras enbart av en bakomliggande sjukdom hos patienten. Vägledande kan då vara att sekundäranemi ofta är lätt till måttlig, att den utvecklas långsamt och att det oftast finns en relation till aktiviteten hos grundsjukdomen. ACD är inte alltid normocytär; vid RA kan såväl mikro- som makrocytos förekomma.

Det är omöjligt att ge fasta rekommendationer, men med tanke på att anemi påverkar livskvaliteten rätt avsevärt bör alltid patienter med Hb <100 g/L utredas, även om de har andra kroniska anemi-framkallande sjukdomar.

Kombinerad brist

Vid kombinerad brist (brist på både järn och B12 och/eller folat) överväger oftast tendensen till makrocytos och MCV är förhöjt, men det är inte ovanligt att rubbningarna "tar ut varandra" med normalt MCV som följd.

IV. Pancytopeni, oberoende av MCV

Primär benmärgssjukdom

En patient med tecken på rubbning i alla tre cellinjerna i form av anemi, leukopeni och trombocytopeni måste alltid vara starkt misstänkt för att ha en malign blodsjukdom, ofta av akut typ.

Akut leukemi debuterar i nästan hälften av fallen med leukopeni i stället för leukocytos.

Vid en uttalad pancytopeni är misstankarna i första hand akut leukemi och aplastisk anemi.

Observera att anemin inte alls behöver vara särskilt uttalad eller ens närvarande från början. Om patienten inte har någon infektion, är det heller inte alls säkert att hon/han känner sig särskilt sjuk.

En måttlig leukopeni är vanlig vid MDS och föreligger inte sällan vid lymfom.

Sekundär pancytopeni

Det finns några andra tillstånd, som förutom en måttlig anemi kan ge rubbningar i de andra cellinjerna:

- Leversjukdom, särskilt levercirrhos, kan ge en pancytopeni som oftast är relativt måttlig.

- Kronisk inflammatorisk sjukdom, särskilt SLE. Trombocytopenin kan vara mycket uttalad.

RA medför ju tvärtom ofta trombocytos, medan leukopeni är relativt vanligt.

- Läkemedel kan ge en cytopeni på flera sätt. Läkemedelsbetingad aplastisk anemi förekommer, men också en mildare, ofta mer selektiv toxisk benmärgspåverkan som till exempel kan ge måttlig leukopeni (exempelvis vissa psykofarmaka och tyreostatika).

- Alkoholöverkonsumtion ger i första hand lätt trombocytopeni men kan efter lång tid även ge leukopeni och anemi. Anemin är dock i ca 1/2 av fallen huvudsakligen blödningsbetingad. Bilden kan vara svårtolkad, eftersom en rubbad folatmetabolism ger makrocytos hos de flesta alkoholister. Kan man åstadkomma alkoholabstinens, normaliseras trombocyter och leukocyter inom ett par veckor.

Riktlinjer

Ett tillstånd som kan misstänkas ha uppkommit snabbt bör föranleda akut remiss eller ännu hellre telefonkontakt med hematologjouren, även om cytopenin inte är särskilt uttalad. En grav pancytopeni med LPK $<0.5 \times 10^9/L$ bör alltid föranleda direktkontakt med hematologjouren. Är patienten infekterad är det särskilt bråttom.

En patient som långsamt utvecklats en lätt till måttlig pancytopeni och som har andra komplicerande sjukdomar bör remitteras för bedömning.

Utredning av makrocytär anemi med isolerad B12-brist

Hur mycket utredning behöver man göra om man har en patient med makrocytär anemi och konstaterad B12-brist? Svaret måste rimligen bero på situationen, och patientens ålder bör påverka, eftersom pernicios anemi är så ovanlig i yngre åldrar.

Termen pernicios anemi bör reserveras för den sjukdom med brist på intrinsic factor (IF) som beror på autoantikroppar mot parietalcellerna, dvs klassisk pernicioosa. En patient med B12-brist pga exempelvis ventrikelsektion bör inte ges diagnosen pernicios anemi. Ett dylikt tillstånd kommer med all sannolikhet att så småningom ge upphov till brist även på järn och folat (beroende på hur omfattande resektionen varit) och alltså bli en kombinerad brist på malnutritionsbasis.

Diagnosen pernicios anemi bör ställas med omsorg, eftersom den ska leda till livslång behandling och kontroll. Emellertid kan utredningen ibland begränsas till några viktiga moment.

I. Begränsad utredning av äldre patient

- Konstaterande av makrocytär anemi
- Sub normalt B12 (alt normalt B12 men förhöjt metylmalonat i serum), normalt folat och ferritin (alt transferrinmättnad)
- Noggrann kontroll av behandlingens effekt (se nedan)

II. Utredning av "yngre" patient (< ca 65 år)

- Konstaterande av makrocytär anemi
- Sub normalt B12, normalt folat och ferritin (alt transferrinmättnad)
- Förhöjt gastrin eller pepsinogen I
- Noggrann kontroll av behandlingens effekt (se nedan)
- Mätning av parietalcellsantikroppar
- Gastroskopi med biopsi i oklara fall
- Ev Schillingtest

Diagnosen bygger egentligen på att man bevisar IF-brist. Vid en begränsad utredning (I) avstår man från detta och nöjer sig med att tillförsel av vitamin B12 normaliserar anemin.

Gastrin och pepsinogen I har nu visats ha högre specificitet än metylmalonat och homocystein. De kan i de flesta fall ersätta Scillingtest. Gastroskopi bör naturligtvis göras i fall som reser frågetecken, där bilden inte stämmer med ovanstående, patienten magrar, har gastrointestinala symtom eller kombinerad brist.

III. "Maximal" utredning av patienter < 40 år

Pernicios anemi är så sällsynt i denna åldersgrupp att diagnosen starkt måste ifrågasättas tills den är säkert bevisad och alla andra tänkbara orsaker uteslutna. Förutom ovanstående undersökningar bör därför tilläggas:

- Gastroskopi med duodenalbiopsi för att utesluta glutenenteropati
- Pentagastrintest eller motsvarande för att bevisa achyli
- Benmärgsundersökning för att utesluta MDS

Dessa patienter bör utredas av hematolog eller gastroenterolog.

Noggrann behandlingskontroll som del av diagnostiken

Om diagnosen är rätt ska Hb normaliseras på B12-behandling, förutsatt att patienten inte får slut på sina järnförråd under behandlingen. Blir inte Hb normalt, ska diagnosen ifrågasättas.

Behandlingskontrollen består av två steg:

1. Kontroll efter ca 10 dagar av Hb, retikulyter, MCV och den av järnvariablerna som man har utgångsvärde på. Retikulytocyter skall föreligga, ferritin (alt. S-järn) skall ha sjunkit liksom MCV, och Hb skall ha ökat ca 7 g/L/vecka. Har inte detta skett, måste ny ställning tas.
2. Om 10-dagarskontrollen ger tillfredsställande resultat, följs Hb-utvecklingen varannan vecka tills Hb normaliserats. Om patienten har ett lågt utgångsvärde, förbrukas stora mängder järn och järntillskott behövs inte sällan. Detta avgörs genom bestämning av ferritin. I vissa fall kan även förrådet av folat utarmas och behöva påfyllning.

Låga B12-värden utan anemi

På senare år har det visat sig att detta tillstånd är betydligt vanligare än makrocytär anemi med B12-brist. Oftast är det då inte ett hematologiskt problem. Det är dock möjligt att ha en begynnande perniciososa med låga B12-värden utan anemi. I denna situation kan bestämning av metylmalonat i serum vara av värde, eftersom det kan påvisa brist på B12 i vävnaderna innan B12 sjunkit. Bestämning av homocystein i serum är av mindre värde (se sid 7). Skulle patienten ha lågt B12, normalt Hb men patologiskt metylmalonat bör hon remitteras till hematolog för fortsatt utredning.

Den för allmänläkaren vanliga situationen med lågt B12 utan anemi eller säkra symtom faller utom ramen för detta vårdprogram. En livlig debatt förs för närvarande om vilken betydelse låga B12-nivåer har för framför allt CNS-funktion hos äldre. I det vetenskapligt sett osäkra läge som för närvarande råder, där det är omöjligt att ge säkra kriterier för vilka av dessa patienter man skulle kunna avstå från att behandla, är det svårt att argumentera mot en liberal inställning, särskilt som B12-behandling är billig och ofarlig. Dock bör man inte ge dessa patienter diagnosen perniciososa.

Genvägar vid anemiutredning

***Nedanstående punkter ska betraktas som praktiska tips.
Givetvis täcker dessa inte alla tänkbara situationer.***

Mikrocytos betyder i praktiken	Järnbrist >4–6 veckor eller thalassemi
Retikulocytos	onödigt ta B12, folat långvarig brist utesluten
2 eller 3 cellinjer berörda	alltid STP onödigt utreda brister före STP
Uttalad anemi, normalt MCV	knappast brist
Järnbrist trots parenteral järnbehandling	blödning alltid starkt misstänkt

Finns det järnbristsituationer där man kan avstå från gastrointestinal utredning?

- Om patienten har neg F-Hb x 6 och
- klar hypermenorrhé
 - fastställd kombinerad brist
 - är gravid

kan man vanligen avstå från skopier och gastrointestinal röntgen.

Om patienten är ventrikelresecerad är det i och för sig förväntat att järnbrist liksom brist på folat och/eller B12 så småningom uppträder, men man måste då också ta hänsyn till risken för malignitet, som är ökad efter ventrikelresektion.

Behandling och uppföljning av järnbrist

Standardsituationen

En tillfällig järnbrist som ska substitueras utgör oftast inget problem. Ju svårare järnbristen är, desto högre är absorptionen av såväl födoämnesjärn som järnmedicin parenteralt. Det är alltså mycket effektivt att ge en hög dos järn i början, medan absorptionen är som högst.

Det är dock värt att påpeka, att absorptionen från exempelvis 200 mg järn p.o. per dag ger fullt tillräckligt med järn till benmärgen för att Hb-ökningen ska kunna ske i maximal takt, om patienten har en normal absorptionsförmåga.

Förslag: 100 mg 2-värt järn x 2–4 dagligen de första veckorna, beroende på hur uttalad järnbristanemin är och vad patienten tolererar.

Man kan be patienten börja med att ta tablettorna på fastande mage, vilket ger den bästa absorptionen, men om biverkningar i form av illamående och magont blir besvärande, i stället ta dem efter maten. Givetvis kan man välja att göra tvärtom: be patienten först ta tablettorna efter maten för att undvika biverkningar och att övergå till att ta på fastande mage om inga biverkningar uppträder. Med en ”biverkningsbenägen” patient eller en som tidigare haft problem med järnmedicinering är den senare strategin troligen bäst. Durettberedningar ger mindre gastrointestinala biverkningar. Förstoppning är en långt vanligare biverkning än diarré, men båda förekommer.

Effektkontroll

Om benmärgen är frisk och orsaken till järnbristanemin är undanröjd, bör Hb stiga med 7–10 g/L per vecka. Sker inte detta, måste situationen omprövas.

Behandlingens duration

Så länge Hb stiger, används praktiskt taget allt det absorberade järnet till Hb-syntes. Inte förrän Hb planat ut på patientens optimala nivå, börjar järn samlas i förråden i någon större utsträckning.

Man bör därför fortsätta med järnbehandlingen ca 4 veckor efter att Hb planat ut. Eftersom biverkningarna är dosberoende, är det klokt att minska dosen efter hand till 100 mg x 1-2.

?

Vid intolerans för peroralt järn eller otillräcklig absorption

Det är inte ovanligt med intolerans för peroralt järn. Det finns också situationer där kroniska förluster är för stora för att ersättas peroralt eller där absorptionen är för dålig för att ge patienten en positiv järnbalans.

I dessa situationer bör man överväga parenteral järnbehandling. Det finns för närvarande ett parenteralt preparat godkänt i Sverige, Venofer® (Vifor), vilket ges som intravenös injektion eller infusion. Biverkningarna är få och biotillgängligheten hög. Preparatet kan ges som långsam injektion på några minuter. Enstaka patienter upplever metallsmak i munnen eller smärta på injektionsplatsen. Biverkningarna kan minskas genom att 100 mg Venofer® blandas i 100 ml NaCl och ges som en kort infusion på 15–30 min, alternativt en långsam injektion av Venofer spätt i 10–20 ml NaCl. Oavsett hur det ges, bör man spola med koksalt efter att nålen satts på plats för att undvika extravasal injektion, som är smärtsam. I vissa fall kan engångsdoser om 200 mg (10 ml) behöva ges.

Tyvär har användningen av Venofer® ännu inte fått den omfattning den borde ha. Det beror sannolikt på en kvardröjande rädsla för överkänslighetsreaktioner på intravenöst tillfört järn från de gamla järn-dextranpreparatens tid och att produkten relativt nyligen blivit registrerad i Sverige. Venofer® är dock väl dokumenterat då det använts i samband med EPO-behandling av njurpatienter sedan många år och är registrerat sedan länge i andra europeiska länder.

Vid intolerans för peroralt järn eller otillräcklig absorption ge i första hand Venofer® 20 mg/ml, 5 ml i.v.

Hur beräkna dosen för Venofer®?

Man kan utgå ifrån att nästan allt tillfört järn är biotillgängligt. En ampull om 100 mg motsvarar alltså ungefär 10 tabletter a 100 mg om absorptionen av tablettjärnet är maximal, ca 10 %.

En praktisk allmän regel skulle då kunna vara att 1–2 inj Venofer®/vecka räcker för att ge benmärgen råvara för en maximal Hb-ökning.

Vid en tillfällig substitution av järnbristanemi kan man förslagsvis ge 5 ml (100 mg) 2 gånger per vecka de första två veckorna, sedan 1 gång per vecka tills Hb planat ut och ytterligare 4 veckor (förutsätter att förlusterna upphört)¹.
Beträffande substitution vid kroniska förluster, se nedan.

¹ Vill man beräkna behovet kan följande formel användas: $\text{Vikt(kg)} \times (\text{eftersträvat Hb} - \text{aktuellt Hb i g/L}) \times 0.24 + \text{önskad depå i mg, exv 500 mg}$. Exempel: $75(\text{kg}) \times (135 - 80) \times 0.24 + 500 = 1490 \text{ mg}$, dvs totalt 15 inj.

Järnsubstitution vid kroniska förluster

Vissa patienter har kroniska järnförluster i form av blödning. Den vanligaste kroniska blödningen är förstas hypermenorrhén. Mb Osler (hemangiom i mag-tarmkanalen) och inflammatorisk tarmsjukdom är andra orsaker till kronisk blödning. De senare är fall för specialist, hematolog respektive gastroenterolog. Kvinnor med stora mensblödningar är däremot en relativt stor patientgrupp som tyvärr ofta undersubstitueras, liksom patienter med postpartum-anemi och anemi pga operationsblödningar.

Det finns ingen anledning att låta hypermenstruerande kvinnor ha negativ järnbalans och anemi. Med konsekvent terapi går det alltid att åstadkomma positiv järnbalans och optimalt Hb.

Kvinnor med stora menstruationer löper stor risk att hamna i en mycket otrygg situation där de känner sig osäkra på om de är friska eller sjuka, om de har blodbrist eller järnbrist eller båda delarna och om diverse symptom kan bero på något av detta. Det är oftast en tämligen enkel sak att med god kontinuitet och intelligent monitorering av järnbalansen samt konsekvent terapi skapa stabilitet och trygghet för dessa kvinnor.

Regelbundna ferritinbestämningar är basen för all monitorering av järnstatus.

Observera att ferritin blir falskt för högt under ca 1 vecka efter järninjektion. Vid peroral behandling räcker det med 3 dagars järnkarens för att få pålitliga värden.²

Vid konstaterad järnbristanemi pga hypermenorrhé

Järnsubstitution enligt ovanstående principer.

T. Cyklokapron 1-2 x 3 under menstruationens rikligaste dagar. Illamående är den vanligaste biverkan, och den är dosberoende.

Eventuellt hormonbehandling för att minska blödningsmängden.

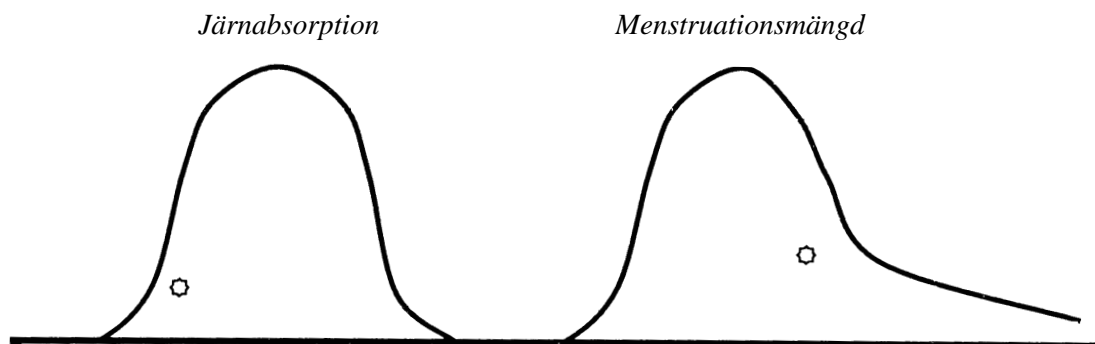
1. Substituera till optimalt Hb och förekomst av ett visst järnförråd.
2. Försök skatta hur mycket järn som behöver tillföras varje menscykel.
3. Kom sedan överens med patienten om vilken modell för järntillförsel hon vill välja
 - p.o. en period under och efter mens?
 - kontinuerligt i lägre dos?
4. Mät Hb och ferritin efter två menscykler för att se om järnbalansen är positiv. Skulle ferritin ha sjunkit, öka den månatliga järntillförseln.
Tillåt aldrig ferritin att gå ner till subnormala värden, så kan du garantera patienten ett optimalt Hb.

² Järn stimulerar ferritinsyntesen i levern, som avspeglar sig i en topp i serum. Vid en injektion kommer så pass mycket järn till levern att denna syntesökning blir tämligen kraftig.

Mensanamnes och järnbrist

Även om diagnosen järnbrist pga stora mensblödningar till viss del är en uteslutningsdiagnos, är en bra mensanamnes av stort värde. Det är då viktigt att vara medveten om att patienten själv mycket sällan vet hur stor menstruationen är jämfört med andra kvinnors. Uttryck som "normal", "ganska stor", "inte så stor" kan betyda helt olika kvantiteter. Menstruationsmängden är snedfördelad i populationen med stor spridning uppåt.

Vidare är det viktigt att tänka på att en kvinna mycket väl kan få en negativ järnbalans om hon tillhör den lägre delen av populationens normalfördelning beträffande järnabsorption, även om blodförlusterna inte är så stora.



Ovanstående kombination leder lätt till negativ järnbalans och järnbrist.

Om man vill ha en god mensanamnes måste man be kvinnan beskriva i detalj hur hon hanterar blödningen, till exempel enligt nedan:

Dag 1: specialbinda, byts var 3:e tim, ej helt genomblödda

Natten: specialbinda + tampong, byts 2 ggr, bägge bindorna genomblödda

Dag 2: specialbinda + tampong, byts varannan tim, bindan genomblödd

Natten: specialbinda, byts 1 gång, genomblödd

Dag 3: vanlig binda, byts 3-4 ggr, ej helt genomblödd

Natten: en genomblödd specialbinda, inget byte

Dag 4: tampong, byts 2 ggr.

Med tiden får man en egen referens att jämföra med. Ovanstående motsvarar en klart förhöjd blödningsmängd.

Användning av S-ferritinbestämningar

Ferritin kan användas dels i den primära järnbristdiagnostiken, dels för att följa och styra järnförrådets storlek hos patienter med järnbehandling och/eller järnförluster eller överskott av järn.

Ferritin har bättre diskriminerande förmåga än järn/transferrin när det gäller att diagnostisera järnbrist och ger dessutom information om järnförrådets storlek, vilket de andra inte gör.

Korrelation till järnförråd

Ferritin korrelerar till järnförrådets storlek i kroppen och sjunker alltså kontinuerligt vid järnförluster. Ett ferritin i det låga normalområdet visar alltså att individen har mycket små järnförråd. När ferritin blir subnormalt är järnförråden tomma. Falskt låga ferritinvärden finns inte i praktiken.

En individ kan ha tomma järnförråd (subnormalt ferritin) men ändå normalt Hb. I den situationen är balansen inställd så att allt absorberat järn går direkt till nybildning av erythrocyter. Detta är inte ovanligt hos menstruerande kvinnor. Det är då viktigt att se på MCV. Är detta sänkt, har individen troligen inte ett *optimalt* Hb, även om det ligger inom referensområdet, och patienten bör få järnbehandling.

Monitorering av järnbehandling

Vid en tillfällig järnbehandling kan man kontrollera om patienten fått ett visst järnförråd efter att Hb normaliserats genom att mäta ferritin exempelvis efter en månads behandling efter att Hb normaliserats.

Vid långvarig substitutionsbehandling, exempelvis av kvinnor med stora mensblödningar, bör terapin styras med hjälp av ferritinnivån. Genom att regelbundet mäta ferritin kan man säkerställa att patienten har ett visst järnförråd och alltså *aldrig behöver sjunka i Hb!* Detta ger patienten bättre trygghet än om bara Hb-nivån används för övervakningen.

Ferritin och inflammation

Ferritin är en akutfasreaktant och ökar alltså vid inflammation. En banal förkylning ger knappast någon reaktion, medan en pneumoni eller annan kraftig infektion kan ge en 10-20-faldig ökning. Kronisk inflammation ger också förhöjning av ferritinnivån. Graden av ferritinstegegring är beroende av utgångsnivån; har individen rikligt med järn i förråden och ett relativt högt ferritin, blir stegringen större vid inflammation. Det innebär att ferritin kan användas för järnbristdiagnostik även vid inflammation:

En patient med pågående inflammation (exempelvis en aktiv RA) och ett ferritin i det låga normalområdet har med största sannolikhet järnbrist. Ett ferritinvärde på ca 75 µg/L utesluter å andra sidan järnbrist även vid inflammation.

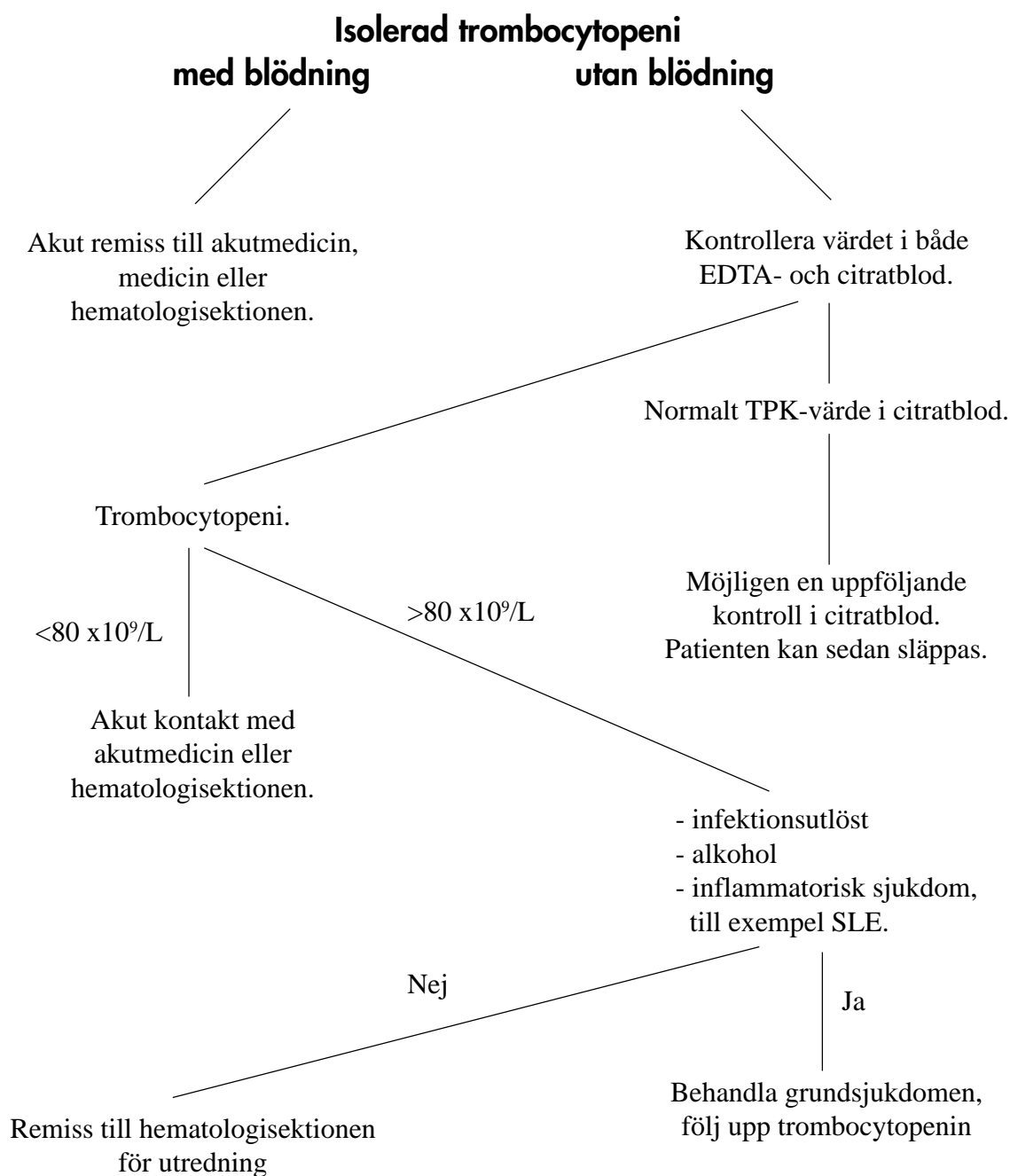
Några nya analytmetoder finns nu att ta till i denna situation. S-transferrinreceptor (löslig) kan mätas i serum och stiger vid järnbrist. Andelen hypokroma erythrocyter liksom hemoglobininnehållet i retikulocyter (CHr) kan mätas av vissa nya autoanalyzers och har samma egenskap. Det intressanta med dessa tre variabler är att de inte påverkas av inflammation. De ersätter inte ferritinbestämning i vanliga utredningar, men blir troligen ett bra komplement i särskilda situationer.

Ferritin och leverskada

Eftersom ferritin finns i riklig mängd i levercellerna, stiger ferritin vid alla tillstånd med läckage från dessa. Vid levercirrhos är ferritin i praktiken tämligen oanvändbart för uppskattning av järnförråden.

Ferritin kan också produceras av vissa tumörer och alltså vara en tumörmarkör, till exempel vid lymfom och leukemi.

Trombocytopeni



Kommentar

Vidstående flödesschema vid isolerad trombocytopeni ger några riktlinjer för handläggning av trombocytopeni utan att täcka alla tänkbara situationer.

Patienter med kombination av trombocytopeni, lågt Hb och låga vita bör föranleda akut kontakt med hematologisektion, likaså en trombocytopeni kombinerad med antingen lågt Hb eller lågt LPK-värde.

Akut idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) ger i allmänhet petechier och blödningar som leder till diagnos. Emellertid upptäcks ibland måttligt sänkta TPK-nivåer av en slump hos patienter som söker av andra skäl. Ibland finns andra orsaker, men ofta rör det sig om en kronisk eller subakut ITP. Även dessa patienter kan ibland botas med terapi, och chansen till bot är sämre ju längre tid som tillståndet varat. Det är därför angeläget att dessa patienter blir föremål för utredning och bedömning av hematolog.

Isolerad trombocytopeni förekommer ibland vid alkoholmissbruk både vid ”direkt toxisk effekt av alkoholöverdos” och också naturligtvis som ett följdfenomen till levercirros och stor mjälte. Det är därför viktigt att ta en riktig alkoholanamnes och att alltid göra ett ordentligt bukstatus.

Patienter med trombocytopeni skall inte inta salicylsyrapreparat eftersom det försämrar funktionen av trombocytorna och därför kan leda till blödningar. Denna funktionsdefekt kan finnas kvar upp till 10–24 dagar efter salicylintag. Det är viktigt att patienterna informeras om detta så fort man hittar ett värde på trombocyter som ligger ”lågt”. Några generella gränser kan inte anges, eftersom risken för blödning är beroende av trombocytornas funktion. En patient som har en trombocytfunktionsdefekt och tillika en trombocytopeni kommer med största sannolikhet att få blödningar på betydligt högre värden än en patient med normalt fungerande trombocyter och låga trombocyt-nivåer.

Det är till och med ibland så att en patient med ITP kan ha mycket låga trombocyt-nivåer utan att ha blödningsmanifestationer. Detta beror på att de trombocyter som hela tiden nybildas är färska och välfungerande.

Anemi hos äldre

Det har ibland ansetts att äldre patienter normalt har lägre Hb än yngre. Möjligen är det riktigt men det är inte klart visat att nedre normalgränsen på Hb hos äldre verkligen ligger lägre än hos medelålders. Således skall anemi hos äldre utredas på samma indikationer som hos yngre.

Några punkter kan vara värda att notera när det gäller utredning av anemi hos äldre.

1. Vid järnbrist kan det vara frestande att skylla denna på sämre kostintag hos äldre. Det har emellertid visat sig att det är mycket ovanligt med järnbristanemi till följd av dåligt kostintag. En förklaring till detta är bland annat att patienterna med stigande ålder och lägre aktivitetsgrad får reducerad muskelmassa som i sin tur frisläpper en del järn som kan utnyttjas i blodbildningen. Indikation för att utreda järnbristanemi är således densamma hos äldre som hos yngre patienter.
2. Hos äldre är det vanligt med kombinationsorsaker till anemi. Exempel på detta är järnbrist + sekundär anemi till följd av någon kronisk infektion eller inflammatorisk sjukdom. Detta är viktigt att minnas om patienten inte svarar adekvat på insatt järnterapi även om man har påvisat en järnbrist. Vidare finns det hos äldre patienter oftare kombination mellan B12/folsyrabrist och järnbrist vilket kan dölja makrocytosen och försvåra diagnostiken. Således bör man vid utredning av anemi hos äldre patienter vara medveten om att det är vanligare med svårförståeliga laboratorievärden som kräver noggrann tolkning.

Behandling

När det gäller behandlingen av äldre patienter följs sedvanliga riktlinjer för anemibehandling. Beträffande blodtransfusioner skall man hålla i minnet att patienter med hjärtbesvär är känsliga för stora volymer och man bör därför transfundera långsamt. När det gäller transfusionsbehovet måste man ta hänsyn till patienten och patientens besvär mer än till själva Hb-nivån. En patient med mycket liten fysisk aktivitet utan hjärtbesvär klarar ett betydligt lägre Hb än en patient med stor fysisk aktivitet och kanske angina pectorisbesvär. Det är dock generellt så att äldre patienter påverkas mer av anemi än yngre, och de allra flesta mår bättre med Hb över 90 g/L än därunder. Det bör därför bara vara undantagsvis som transfusionsgränsen sätts lägre än 90 g/L.

På senare tid har viktiga insikter vunnits beträffande Hb-nivå och livskvalitet, sedan man vid olika typer av anemi fått möjlighet att med hjälp av epoetinbehandling höja Hb-nivån till högre värden än den man nöjer sig med vid transfusionsterapi. Det har visat sig att såväl patienter med uremibetingad anemi som patienter med canceranemi får en bättre fysisk och psykisk livskvalitet om Hb höjs till normala värden än om man nöjer sig med behandlingsmål runt 110-115 g/L. Man har även påvisat en kontinuerligt positiv korrelation med Hb ända upp i normalområdet för sådana variabler som hjärnans genombloodning, syreupptagningsförmåga, muskelfunktion, nutrition, kognitiv förmåga och psykiskt välbefinnande. Detta talar för att vi bör omvärdera vår syn på behandlingsmålet vid kronisk anemi.

För vidare information se "Anemier diagnostik och behandling inom primärvården" utgiven av Hässle, där det finns ett separat kapitel om anemi hos äldre.