

Anemier

Gunnar Birgegård, Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Karin Björkegren, Flogsta vårdcentral, Uppsala

Rolf Ljung, Barnmedicinska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund-Malmö

Inledning

Anemi är ett av de äldsta medicinska tillstånd som definierats, och dess betydelse i den medicinska världen har skiftat genom århundradena. Eftersom anemi dels kan vara primär, dels orsakas av annan sjukdom måste alla läkare kunna handskas med både utredning och behandling av anemi. Mer än 2 miljarder människor lider av anemi, och i ett globalt perspektiv dominerar järnbristanemi och anemi sekundär till infektioner. I den rika delen av världen finns numera goda möjligheter att diagnostisera och behandla de flesta former av anemi, och intresset för och medvetenheten om nyttan med att behandla anemi har ökat starkt under det senaste decenniet.

Definitioner och fysiologi

Anemi definieras av praktiska skäl som ett hemoglobinvärde (Hb) lägre än referensområdet (populationsmedelvärdet -2 SD). Numera används det referensområde som definierats av WHO, med anemigräns 120 g/l för (ickegravida) kvinnor och 130 g/l för män. Det är dock viktigt att komma ihåg att en individs Hb-nivå är tämligen stabil genom livet och att en biologiskt mer korrekt definition skulle vara ”ett lägre Hb än individens optimala”. Om tidigare Hb-nivå är känd, är alltså ett lägre Hb att betrakta som anemi hos individen, även om sänkningen inte passerat WHO-gränsen. Detta synsätt har särskild betydelse för att tidigt upptäcka processer med progredierande anemi. Vid hög ålder är Hb-nivån generellt lägre, men om orsaken är andra sjukdomar eller en oberoende Hb-sänkning är oklart.

Anemi kan orsakas av många sjukdomar, särskilt malignitet och inflammatorisk sjukdom. Tidigare trodde man allmänt att anemin då var en oförarglig eller rent av nyttig anpassning till grundsjukdomen. Nya studier har tvärtom visat att anemi i sig medför försämringar i funktionstillstånd och livskvalitet. Anemi ska alltid betraktas som patologisk och utgör vid sekundär anemi ett tillstånd som den normala homeostasen inte har förutsättningar att korrigera, även om kompensationsmekanismer i viss mån lindrar effekterna av anemin. Symtomen vid anemi orsakas av den vävnadshypoxi som blir följden av en lägre syrebärande kapacitet.

Hb är ett koncentrationsmått, vilket innebär att det är beroende av förändringar i plasmavolymen. Intorkning ger därför ett högre mätvärde för Hb, och vid akut blödning sjunker inte Hb förrän volymsförlusten ersatts av vätskeinträde till blodbanan från vävnaderna eller vätska genom intravenös tillförsel.

Symtom

Huvudsymtom vid anemi av alla slag är trötthet, nedsatt fysisk prestationsförmåga, huvudvärk, dyspné, koncentrationssvårigheter, nedstämdhet och andra mentala symtom, allt orsakat av vävnadshypoxi (se Tabell 1). Toleransen för anemi varierar kraftigt, beroende på individuella skillnader i de kompensatoriska mekanismernas effektivitet, bl a förmågan att högerförskjuta syredissociationskurvan genom ökning av 2,3-bisfosfoglycerat (2,3-BPG) i erytrocyterna. Om anemin utvecklas långsamt kan kompensatoriska mekanismer göra att symtomen förblir lindriga även vid låga Hb-nivåer. Ett sakta sjunkande Hb brukar också medföra en psykologisk anpassning till en lägre funktionsnivå, där ansträngning som ger symtom undviks. Anemi är därför inte sällan ett accidentellt fynd. Toleransen för anemi är lägre vid högre ålder. En kompensatorisk takykardi i vila uppträder ofta vid Hb-nivåer under 100 g/l, medan svårare kardiovaskulära symtom är ovanliga vid Hb över 80 g/l. Det bör dock understrykas att den individuella variationen är stor och att vissa individer har tämligen uttalade symtom av trötthet även vid måttlig anemi.

Vid järnbristanemi finns ibland vissa specifika symtom. Frekvensen av restless legs (RLS) har visats vara ökad vid järnbrist och järnbristanemi (1) och förbättras av järnbehandling (2, 3, 4), se vidare kapitlet Allmän neurologi och multipel skleros, avsnittet Restless legs-syndrom. Pica-beteende (av ordet för skata på latin) innebär en svårbemästrad lust att äta något speciellt, märkligt nog sällan något järninnehållande. Epitelförändringar som munvinkelragader och glossit har tidigare angivits som järnbristspecifika men är sällsynta och sannolikt orsakade av kombinerad brist på flera spårmetaller.

Det har under lång tid diskuterats huruvida järnbrist utan anemi ger symtom. I den diskussionen glöms ofta bort att somliga av de patienter som har tomma järnförråd, men Hb inom referensområdet, kan ha sjunkit från sitt optimala till ett lägre Hb. På senare år har flera studier publicerats som visar att patienter (särskilt kvinnor) med tomma järnförråd på grupp-nivå uppvisar mer trötthet och andra anemisymtom än jämförelsegrupper och

att symtomen förbättras av järnterapi. (5, 6, 7, 8) Detta gäller särskilt RLS, som kunnat reduceras i exempelvis blodgivarstudier med järnbrist utan anemi. (9) Det förefaller som om järnet har en specifik effekt oberoende av Hb i dessa studier. Flera studier har visat att järnbrist utan anemi kan påverka funktionsnivån (10). En rad viktiga studier har visat att behandling av järnbrist hos patienter med kronisk hjärtsvikt (CHF) leder till en betydande förbättring av hjärtfunktion och prestationsförmåga, oavsett om anemi föreligger eller ej. (11, 12)

Tabell 1. Vanliga anemisyntom

Trötthet	Huvudvärk
Yrsel	Kraftlöshet
Dyspné	Koncentrationssvårigheter
Sömnstörningar	Hjärtklappning
Menstruationsrubbningsar	Nedstämdhet

Anamnes och patientundersökning

Allmän trötthet är den vanligaste anledningen till att patienter med anemi söker läkare (13). Statusfynd som antyder vilken sorts anemi patienten har är tämligen sällsynta. Ikterus antyder hemolys, mjältförstoring likaså och/eller malignitetsanemi. Torrt och risigt hår är vanligt vid hypotyreos, en inte ovanlig anemiorsak. Telangiectasier i munnen eller näsan vid järnbristanemi kan vara tecken på kroniska blödningar på grund av Mb Osler.

Ofta finns vid första patientmötet redan svar på blodstatus och andra enkla laboratorieprover, som kan rikta anamnesen. Vid mikrocytär anemi hos en kvinna i fertil ålder är förstås en noggrann menstruationsanamnes avgörande liksom familjehistori-

en vid mikrocytär anemi hos en patient med rötter i endemiska talassemioråden. Allmänsymtom som viktnedgång, aptitförlust och rubbade avföringsvanor kan antyda malign genes. Trötthet är det vanligaste symtomet på anemin i sig själv, ibland ackompanjerad av huvudvärk, koncentrationssvårigheter och nedsatt fysisk prestationsförmåga.

Vissa slutsatser kan ibland dras om dynamiken i sjukdomen. En opåverkad patient med uttalad anemi har sannolikt anemiserats långsamt, medan en ung och för övrigt frisk patient med måttlig anemi och kardiovaskulär påverkan troligen har utvecklat anemin på kort tid.

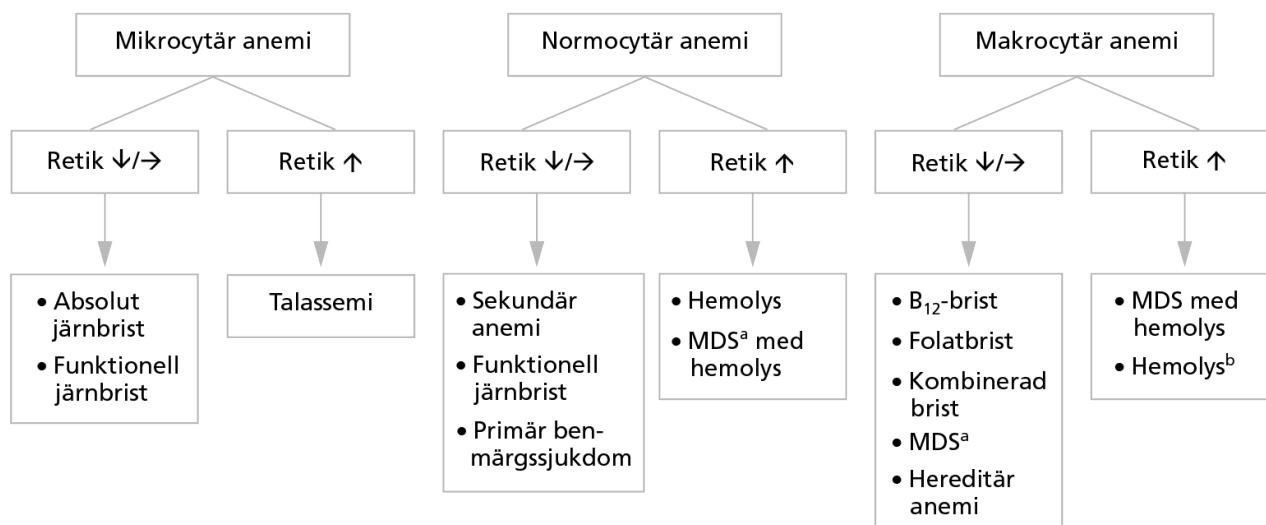
Laboratorieutredningens första steg

Några enkla grundläggande undersökningar ger anemiutredningen dess inriktning, och att utvärdera dessa sparar tid och kostnader. Allra först karakteriseras anemin med hjälp av mean corpuscular volume (MCV) och retikulocyternas antal, se Figur 1.

Anemierna indelas traditionellt i mikro-, normo- och makrocytära anemier, och denna indelning är fortfarande en mycket effektiv utgångspunkt för utredning. Retikulocyntantalet avslöjar om benmärgen kunnat svara med ökad RBC-produktion och ger därigenom omedelbart besked om huruvida hela produktionskedjan är intakt. Förhöjda retikulocyter avfärdar ett flertal tänkbara orsaker till anemin: vitaminbrist, järnbrist, benmärgssvikt och benmärgshämning.

Figur 1.

Anemiutredning med utgångspunkt från MCV och retikulocyter



^a Myelodysplastiskt syndrom

^b "Falsk makrocytos"

Mikro- och makrocytos

De mest avgörande byggstenarna för erytropoesen är järn respektive vitaminerna B₁₂ (kobalamin) och folat (folsyra). Utredning av anemi underlättas starkt av att brist på dem ger motsatt effekt på RBC-storleken: mikrocytos är alltid ett tecken på järnbegränsad erytropoes (utom vid talassemi), medan brist på B₁₂ och folat ger makrocytos via fördröjd celldelning. Vid samtidig brist (exempelvis vid malabsorption) överväger oftast makrocytos så att patientens RBC antingen är normocytära eller makrocytära.

Järnbegränsad erytropoes kan antingen bero på vanlig järnbrist ("tomma järnförråd"), eller på att befintligt järn inte kan utnyttjas, som vid funktionell järnbrist (se Sekundär anemi). I båda fallen utvecklas mikrocytos, men vid funktionell järnbrist föreligger oftast en samtidig inflammation, som kan ge en blandning av små och stora RBC och därför ett normalt värde för MCV.

En viktig aspekt på mikrocytos är att måttet MCV utgör ett deltall för volymen hos de röda blodkropparna i ett blodprov. Eftersom livslängden hos RBC är cirka 3 månader, kan cellerna ha bildats under olika förhållanden. Om en pågående blödning exempelvis tömt ut järnförråden för bara några veckor sedan, kan MCV vara normalt i ett aktuellt blodprov trots att patienten har järnbrist. Omvänt betyder ett uppmätt lågt värde för MCV att järnbristen har förelegat i minst 5–6 veckor.

Fortsatt utredning

När den initiala karaktäristiken är utförd, kan utredningen inriktas specifikt. Det finns i princip tre olika genoser till blodbrist:

1. Minskad RBC-produktion
 - a. brist på byggstenar
 - b. primär benmärgssjukdom
 - c. hämning av benmärgen
2. Ökat RBC-sönderfall (hemolys)
3. Ökade förluster av RBC (blödning)

Mikrocytär anemi

Mikrocytär anemi beror antingen på talassemi eller på järnbegränsad erytropoes. Om S-ferritin är sänkt, är järnbrist bekräftad och orsaken till denna ska efterforskas. Om järnbrist inte kan bekräftas (normalt eller högt S-ferritin) kan anamnesen vara till hjälp. Om patienten har förhöjda retikulocyter och ursprung i endemiskt talassemiområde görs hemoglobinopatiutredning. Om annan sjukdom föreligger samtidigt, särskilt inflammatorisk eller malign sjukdom, kan funktionell järnbrist misstänkas och provtagningen kompletteras med transferrinmättnad. Jämfärgning av ett representativt benmärgsutstryk är

det säkraste sättet att avgöra om patienten har järndepåer eller ej. S-ferritin är det effektivaste provet för att skilja järnbristanemi från annan anemi men kan, på grund av S-ferritins karaktär av akutfasreaktant, vara normalt trots tomma järnförråd vid samtidig inflammation.

Om ingen förklaring till mikrocytär anemi framkommer med tagna prover, kan enligt nya forskningsresultat en kronisk atrofisk gastrit, med eller utan *Helicobacter pylori* (HP)-infektion, misstänkas. Se vidare avsnittet Kronisk autoimmun gastrit.

Mer sällsynta orsaker till mikrocytär anemi omfattar mutationer i järnreglerande gener, som kan diagnostiseras med provanalyserade av speciallaboratorier.

Normocytär anemi

En kombinerad brist på järn och B₁₂/folat ger oftast en makrocytär anemi, men normocytos kan också förekomma. En lång rad sjukdomar kan ge anemi som sekundärt fenomen, och anemin är då ofta normocytär. Eftersom mekanismerna kan vara helt olika vid olika sjukdomar, kräver en normocytär anemi uttan uppenbar förklaring en utvidgning av provtagningen till att omfatta njurfunktion, leverskademarkörer, inflammationsmarkörer, SR (CRP är otillräckligt) och P/S-albumin.

Renal anemi uppstår grovt sett när en kronisk njurinsufficiens ger P/S-kreatinivärden omkring 200 µmol/l. Primär benmärgssjukdom, till exempel leukemi, myelomatos och myelofibros, är oftast normocytär. När leukemi är orsak till anemi riktas ofta misstankarna mot denna sjukdom genom avvikelser i de andra cellinjerna. Även om myelodysplastiskt syndrom (MDS) oftast ger en makrocytär bild förekommer normocytos.

Makrocytär anemi

Den vanligaste uppkomstmekanismen för makrocytos är en fördröjd celldelning hos erytroblasterna, vilket dels kan uppstå på grund av brist på vitamin B₁₂ eller folat (se nedan), dels på grund av rubbning i deras metabolism som vid leverpåverkan av exempelvis alkohol. Vid förhöjt antal retikulocyter stiger MCV som en direkt följd av att retikulocyterna är större än mogna RBC, vilket ger en "falsk makrocytos". Redan vid en måttlig retikulocytos kan MCV överstiga 105 fl.

Primära blodsjukdomar som MDS kan också ge makrocytos pga rubbningar i apoptotiska och andra mekanismer i mognad och differentiering.

Anemi med retikulocyt svar

En normocytär eller makrocytär anemi med retikulocyt svar är oftast en hemolytisk anemi. Haptoglobin konsumeras av frisatt hemoglobin, och S-haptoglobin är en känslig indikator på hemolys, men har ett begränsat värde när det gäller att gradera hemolysens intensitet eftersom redan en måttlig hemolys åstadkommer värden under metodens sensitivitetsgräns. Förhöjning av laktatdehydrogenas (LD) i kombination med lågt S-

haptoglobin konfirmerar också hemolysen och utgör ett bättre mått på dess intensitet. På grund av hemoglobins nedbrytning stiger också bilirubin, framför allt okonjugerat. Den stegringen kan komma senare än LD-stegringen och är också något nyckfullare.

Om anemin är mikrocytär, bör talassemi misstänkas och Hb-elektrofores utföras. Vid normocytos är nästa steg direkt antiglobulintest, DAT, för att spåra en autoimmun hemolys. För detaljer, se avsnittet Hemolytisk anemi, och kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Kronisk lymfatisk leukemi och autoimmun hemolys.

Järnbristanemi

Järnbristanemi bör numera indelas i två huvudgrupper: absolut järnbrist med tomma järnförråd ("iron deficiency anemia", IDA) och funktionell järnbrist ("functional iron deficiency", FID) med befintliga järnförråd men försvårat järnutnyttjande. Det senare är ett tillstånd som kartlagts det senaste decenniet, främst som en följd av de nya kunskaperna om järnets reglering via hepcidin. Båda formerna benämns numera "järnbegränsad erythropoes" ("iron-restricted erythropoiesis", IRE).

Absolut järnbrist

Uttrycket järnbrist används både om det tillstånd då järnförråden är tomma men Hb normalt och om järnbristanemi. Vid järnförlust, på grund av blödning eller negativ järnbalans av annat skäl, förbrukas förrådsjärnet i en strävan att behålla ett normalt Hb. Efter en viss tid är då förråden uttömda utan att Hb

förändrats (Figur 2). Benmärgsjärn kan inte påvisas och S-ferritin är sub normalt. Transferrinmättnaden (Tsat) är ett uttryck för hur mycket järn som transporteras från förråden via plasma till användningsplatserna i vävnaderna, framför allt benmärgen. När förråden är tömda sjunker därför Tsat och från denna tidpunkt är de nyproducerade erytrocyterna mikrocytära och hypokroma. En ökning av transferrinreceptorerna på erytroblasterna (vilket avspeglas i en ökning av lösliga transferrinreceptorerna i plasma) syftar till att på ett effektivare sätt fånga allt järn som kommer till cellerna via transferrin, men kan inte hindra anemiutvecklingen om den negativa järnbalansen kvarstår. Efter 5–6 veckor när tillblandningen av hypokroma, mikrocytära RBC blivit tillräcklig, blir också MCV sub normalt.

Prevalens

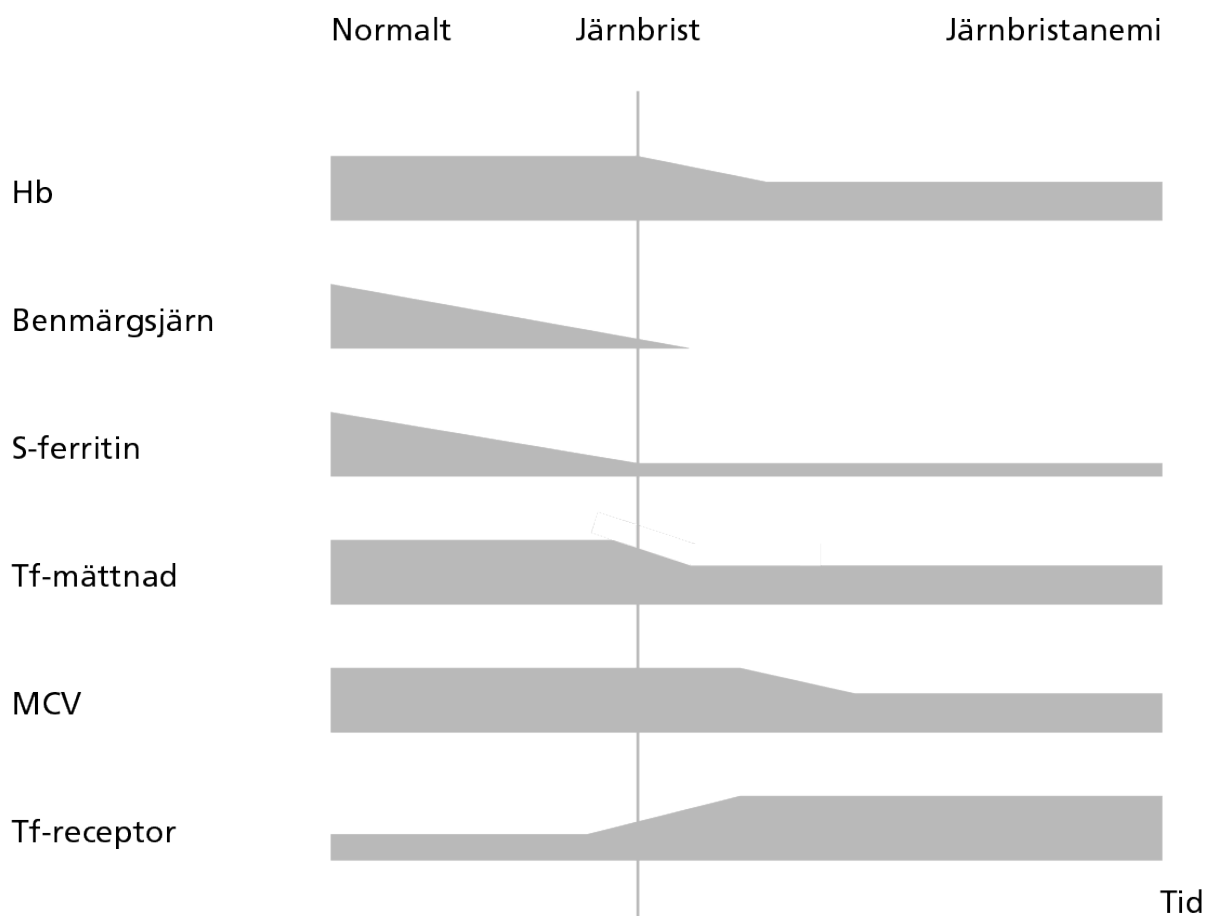
I de rika länderna är prevalensen av järnbristanemi bland kvinnor 7–8 % och bland män 1–3 %, medan järnbrist utan anemi återfinns hos cirka 25 % av kvinnorna i fertil ålder.

Etiologi

Blödning är den dominerande orsaken till järnbristanemi. Genesen har oftast med den kvinnliga reproduktionen att göra i form av menstruationer, graviditet och förlossning. Gastrointestinal blödning förekommer i alla åldrar men särskilt hos äldre.

Figur 2.

Tidsförloppet för utveckling av olika laboratorievariabler vid negativ järnbalans. Vid järnförluster bibehålls Hb tills järnförråden är uttömda, vilket avspeglas i negativ järnfärgning av benmärgsutstryk och subnormalt S-ferritin. Detta kallas järnbrist utan anemi. När förråden är tomma sjunker transferrinmättnaden och Hb, medan Tf-receptorers uttryck ökar för att försöka fånga in mer transferrinjärn. Efter 5–6 veckor, när tillräckligt stort antal mikrocytära celler bildats, uppmäts också ett sub normalt MCV.



Järnbristanemi på grund av menstruationer och under graviditet

Negativ järnbalans uppstår hos menstruerande kvinnor vid stora menstruationsblödningar, särskilt vid månatlig blödningsmängd över 80 ml. Ett underskott kan också uppstå hos en kvinna med tämligen ordinära blödningsmängder om hon samtidigt befinner sig i den nedre delen av normalfördelningen beträffande absorptionsförmåga. Det bör också framhållas, att kvinnor kan anse menstruationsvolymerna klart över 80 ml som normala eftersom de oftast bara kan referera till sig själva. En noggrann menstruationsanamnes är därför nödvändig för att få en uppfattning om blödningens storlek.

Anemi under graviditet

Under graviditet har kvinnan ett extra behov av järn, som uppskattats till cirka 1 000 mg. Absorptionen ökar visserligen när järnförråden minskar men nettoresultatet är klart negativt, och bara kvinnor med goda järnförråd kan räkna med att inte tömma ut dessa under en graviditet. Se vidare kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Anemi.

Målsättningen vid graviditet är i första hand att undvika anemi med Hb < 100–105 g/l eftersom negativa effekter påvisats både hos mor och foster vid dessa nivåer. Anemi före förlossning är också den viktigaste prognostiska faktorn för uttalad anemi post partum. Däremot är det inte övertygande visat att generell järnsubstitution till alla reducerar komplikationer. Därför är individualiserad handläggning nödvändig. Detta förutsätter screening med S-ferritin i början av graviditeten för att uppskatta järnförrådets storlek. I Sverige saknas tyvärr nationella rekommendationer för järnsubstitution och anemi, men Dansk Forening for Obstetrik og Gynekologi har riktlinjer och våra rekommendationer överensstämmer väsentligen med dessa. (14) Vanligen rekommenderas nu, i lokala rekommendationer, mätning av S-ferritin vid första MVC-besöket och järnsubstitution vid värden < 60 µg/l. Denna gräns är arbiträr, har svagt stöd i litteraturen och är enligt författarnas mening för lågt satt.

Om S-ferritin vid första MVC-kontrollen är lägre än rekommenderat bör järnsubstitution i dosen 100 mg peroralt dagligen ges i andra trimestern, när risken för illamående minskat. Kon-

troll av S-ferritin bör göras vid följande MVC-besök och sjunker värdet bör dosen ökas. Om kvinnan inte kan ta ordinerad dos på grund av biverkningar kan intravenös järntillsförsel övervägas. Måttlig järnbristanemi (Hb 90–110 g/l) under första och andra trimestern behandlas med peroralt järn i dosen 100 mg × 2. Vid intolerans eller om Hb inte stiger inom två veckor kan i stället intravenös järntillsförsel övervägas med iakttagande av de försiktighetsåtgärder som anges för intravenöst järn i produktresumé/FASS. Observera att den godkända indikationen för de parenterala järnpreparaten inte omfattar behandling under första trimestern. Vid järnbristanemi med Hb < 90 g/l rekommenderas intravenöst järn, liksom vid all anemi i tredje trimestern då peroral behandling inte kan förväntas hinna restituera Hb och järnförråd före partus. (15, 16, 17)

Anemi efter förlossning

Anemi efter förlossning är vanligt även om tillförlitliga incidenssiffror saknas. Kvinnor som har tomma järnförråd eller järnbristanemi före förlossningen har ett klart behov av järnsubstitution, särskilt om de får en signifikant förlossningsblödning. Innan en sådan patient skrivs ut från förlossningsavdelning bör järnsituationen utvärderas av läkare. Vid uttalad post partum-anemi med allmänpåverkan ges blodtransfusion följd av intravenöst järn. Transfusionsmängden bör med fördel begränsas för att inte släcka ut det naturliga erytropoetiska drivet. Målsättningen med transfusion bör således inte vara normalisering av Hb. Observera att intravenöst järn bör ges även till patienter som fått transfusion eftersom järnet i de transfunderade röda blodkropparna inte är omedelbart tillgängligt och mängden inte är större än cirka 225 mg/rbs-koncentrat. Vid måttlig järnbristanemi post partum kan man överväga att ge intravenöst järn eftersom Hb-ökningen då påvisats ske snabbare än med peroralt järn i denna situation. (18, 19, 20)

Korrigerings av post partum-anemi är av stor betydelse eftersom det visats att sådan kan medföra depression och anknytnings-svårigheter. Vid järnbristanemi och samtidig post partum-depression har järnbehandling visats ha signifikant effekt på depressionen. (21, 22) Det mänskliga argumentet att det borde vara självklart att ge en nybliven mor optimala förutsättningar för att ta hand om sitt barn och njuta av den första tiden med barnet har också stor tyngd.

Övrig järnbristanemi

Gastrointestinal blödning är den vanligaste järnbristorsaken hos kvinnor efter menopaus samt hos män. Diafragmabräck och ulcussjukdom är välkända orsaker liksom tumörer, särskilt koloncancer. Den senare är en av de sjukdomar som alltför ofta diagnostiseras med fördröjning både på grund av att patienten söker sent och fördröjningar i utredningen. Koloncancer och kolondivertiklar har högre incidens hos äldre, medan ventrikelsår och hiatusbräck har högre incidens hos yngre, se även kapitlet Kolorektala sjukdomar, avsnittet Koloncancer, samt avsnittet Kolondivertiklar/divertikulit, och kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, avsnittet Ventrikelulcus. Anemi på grund av hematuri är sällsynt. Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom kan vålla dels tarmlödning, dels sekundär anemi och funktionell järnbrist.

Mb Osler är en hereditär sjukdom med telangiektasier i nässeptum, munslemhinnan, tarmen och ibland även i luftvägarna. Blödningar förekommer särskilt från nässlemhinnan (> 90 % av fallen), men också från GI-kanalen och blodförlusterna kan kräva stora doser järn.

Malabsorption (till exempel celiaki) ger ofta en kombinerad brist av såväl järn som B₁₂ och/eller folat. Anemin är då oftast normo- eller makrocytär. Dietär järnbrist är ovanlig i Sverige och bör inte accepteras som etiologi annat än i undantagsfall, exempelvis vid strikt vegankost.

Kronisk autoimmun gastrit

På senare år har ett samband mellan kronisk autoimmun gastrit och järnbrist uppmärksamats, särskilt hos *Helicobacter pylori* (HP)-infekterade individer (23). Bakterien reducerar järnabsorptionen bl a genom att ge hypoklorhydri via en skada på ventrikelcellerna, en skada som kan utvecklas till autoimmun kronisk gastrit. Efter lång tid anses detta tillstånd kunna utvecklas till pernicios anemi, se vidare avsnittet Pernicios anemi. Nya rekommendationer anger därför att diagnostiken vid järnbristanemi utan påvisad blödning bör innefatta HP-diagnostik samt serologisk diagnostik för kronisk autoimmun gastrit (24). En eventuell HP-infektion bör behandlas med eradikering (se kapitlet Sjukdomar i matstrupe, magsäck och tolvfingertarm, Terapirekommendationerna – Eradikering av *Helicobacter pylori*) samtidigt som järnbristen behandlas.

Terapirekommendation 1. Behandling av järnbristanemi

Peroral järnbehandling

Standardbehandling vid tillfällig järnbristanemi är en dos motsvarande 100 mg Fe²⁺ 2 gånger/dag tills Hb normaliserats (planat ut) och ytterligare cirka 4 veckor.

Parenteral järnbehandling

Flera alternativ beträffande dosering finns och får vägas mot varandra med avseende på kostnad, patientens önskemål och möjligheter. 200 mg varannan vecka räcker väl för adekvat Hb-ökning. Alternativt kan högre dos ges vid ett eller flera tillfällen, beroende på behov.

Tillgängliga substanser (för detaljerad information om administration av respektive preparat, se produktresumé/Fass):

Järnsackaros	Kan ges som långsam iv injektion eller infusion i en dos upp till 200 mg.
Järnkarboximaltos	Kan ges som långsam iv injektion eller infusion i en dos upp till 1 000 mg.
Järn(III)isomaltoosid 1 000	Kan ges som iv infusion upp till 20 mg/kg kroppsvikt.
Järndextranokomplex	Kan ges som iv infusion upp till 20 mg/kg kroppsvikt. Vid varje tillfälle bör den första dosen om 25 mg järn ges som en 15 minuters infusion (se produktresumé/FASS). Kan även ges intramuskulärt.

Uppföljning vid järnbristanemi

Hb kontrolleras varannan vecka tills optimering uppnåtts. Vid otillräcklig Hb-ökning (< 7 g/l och vecka) kontrolleras följsamheten och diagnosen ifrågasätts. S-ferritin kontrolleras innan behandlingen avslutas.

Behandling av järnbristanemi

Standardbehandlingen vid järnbristanemi är järn peroralt som ferrosulfat eller ferroglycinsulfat i en dos motsvarande 100 mg Fe²⁺ 2 gånger/dag. En högre initialdos skulle egentligen vara önskvärd eftersom absorptionen är högst när järnbristen är som mest uttalad, men risken för gastrointestinala biverkningar talar för en måttlig dos.

Partiell intolerans för peroralt järn är vanlig, och därför är det viktigt att undvika biverkningar som medför att patienten får aversion mot behandlingen. Man ska därför tala med patienten om biverkningar, hur man undviker dem och vad man ska göra om de uppträder. Man kan be patienten att till en början ta järntabletterna efter maten, trots att absorptionen är högst på fastande mage. Om inga obehag uppträder, kan patienten pröva att gradvis övergå till att ta tabletterna någon timme före måltid. Om biverkningar hindrar patienten från att ta ordinerad dos bör behandlande läkare genast kontaktas för diskussion om åtgärder. Gastrointestinala biverkningar av järn brukar inte ge med sig under fortsatt behandling med oförändrad dos. Ofta minskar patienten på eget bevåg dosen till en nivå som de tolererar och risken är då stor att dosen blir otillräcklig.

Vid all behandling av järnbristanemi bör effekten kontrolleras varannan vecka tills Hb-värdet planat ut på en normal nivå. Om Hb-värdet inte har stigit efter 2 veckors behandling vid en okomplicerad anemi hos en patient med förmodad normal benmärgsfunktion, bör man undersöka om patienten kunnat ta den

ordinerade dosen. Om så är fallet, bör diagnosen ifrågasättas liksom möjligheten av en pågående blödning. Om benmärgsfunktionen är normal och inga hämmande tillstånd bromsar, bör Hb-ökningen uppgå till 7–10 g/l och vecka vid järnbehandling.

Järnbehandlingen bör fortsätta cirka 1 månad efter att Hb-nivån planat ut för att tillförsäkra patienten ett visst järnförråd. Detta gäller tillfällig järnbristanemi.

Kronisk negativ järnbalans

Helt annorlunda är situationen vid kroniskt negativ järnbalans, som utgör majoriteten av all järnbristanemi i Sverige. Det gäller menstruationsbetingad järnbrist, som ju är ett kroniskt tillstånd fram till menopaus (25). Menstruationsblödningar kan reduceras med hjälp av fibrinolyshämmare (tranexamsyra), eller med hormonbehandling (p-piller eller hormonspiral). Om järnbalansen fortfarande är negativ efter sådana åtgärder, bör patienten ha en kontinuerlig uppföljning för monitorering av järnsubstitutionen tills menopaus inträder. Efter överenskommelse med patienten om substitutionens utformning bör blodstatus och S-ferritin kontrolleras regelbundet för styrning av järndosen och förnyelse av recept. Blodkontroll var 3:e till 6:e månad med besked, till exempel brevsva, om provresultat och ordination är lämpligt i de flesta fall. På detta sätt skapas stabilitet och trygghet för att kvinnan alltid har adekvata järnförråd, och recidiv i anemi kan helt undvikas.

Substitutionens utformning diskuteras med patienten. Vissa kvinnor, som har god tolerans för peroralt järn, föredrar att ta exempelvis 100 mg Fe²⁺ 2 gånger/dag under veckan efter menstruationen då absorptionen är något högre, andra föredrar att ta en tablett dagligen kontinuerligt. Vid bristande tolerans för tablett kan parenteralt järn ofta ges med långa intervall, styrt av ferritinnivåerna som inte bör få närma sig bristvärden.

Parenteral järnbehandling

Om den dos patienten tolererar är för låg för ett fullgott resultat av behandling med peroralt järn, kan parenteralt järn väljas (26). Rädslan för anafylaxi, som uppstod på de gamla högmolekylära dextran-järnpreparatens tid, hämmar fortfarande en adekvat användning av parenteralt järn. De fyra preparat som för närvarande är registrerade i Sverige (se Terapirekommendationerna – Behandling av järnbristanemi) har emellertid alla låg biverkningsfrekvens och hög andel biologiskt tillgängligt järn.

Järnsackaros kan ges i maxdos om 200 mg. Järnkarboximaltosid och järn(III)isomaltosid 1 000 kan ges i stora engångsdoser om 1 000 mg eller mer. Priset för dessa är högre än för järnsackaros, men de längre behandlingsintervallen kan ibland neutralisera kostnaden. Järndextran-komplex, som också kan ges intramuskulärt, innehåller lågmolekylärt dextran, vilket i jämförelse med de äldre högmolekylära dextranpreparaten reducerar risken för anafylaktiska reaktioner. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs vetenskapliga kommitté CHMP (Committee for Medicinal Products for Human use) slutförde sommaren 2013 en granskning av intravenösa järnpreparat som används för att behandla järnbrist och anemi, och kom då fram till att nyttan med dessa läkemedel är större än dess risker förutsatt att lämpliga åtgärder vidtas för att minska risken för allergiska reaktioner. Se även avsnittet Anemi under graviditet.

Sekundär anemi och funktionell järnbrist (FID)

Många kroniska sjukdomar vållar sekundär anemi, som kallas ”anemia of chronic disease” (ACD). Mekanismerna är flerfaldiga: en direkt hämning av erytrocytproliferationen i benmärgen, ett nedsatt Epo (erythropoietin)-svar på hypoxin, förkortad livslängd hos RBC och, i många fall, en rubbad järnomsättning med funktionell järnbrist. De olika ingredienserna varierar mellan olika sjukdomar men också från individ till individ.

Vanliga orsaker till sekundär anemi

Alla inflammatoriska sjukdomar inklusive infektioner kan ge anemi, ofta komplicerad av funktionell järnbrist. Anemi vid malignitet är oftast ACD, med eller utan funktionell järnbrist, men kan vid hematologiska maligniteter också bero på benmärgssvikt eller -infiltration.

Njursviktsanemi har flera kända ingredienser: ökad nedbrytning av erythrocyter, nedsatt svar på endogent Epo och inadekvat Epo-stegring vid anemi. Betydelsen av uremiska toxiner som hämmar benmärgen är omdiskuterad.

Av hormonrubningarna är hypotyreos och testosteronbrist (oftast orsakad av testosteronsupprimerande behandling, exempelvis vid prostatacancer) välkända orsaker.

Beskrivning av ACD

Den klassiska beskrivningen av ACD är en måttligt uttalad, normocytär anemi med dåligt benmärgssvar. Om funktionell järnbrist är en del av anemin, kan bilden i stället vara mikrocytär.

Vid inflammation sker viktiga förändringar i järnomsättningen. Den normala erytropoesen är beroende av att 25–30 mg järn dagligen transporteras från makrofagerna, där de nedbrutna erythrocyternas järn omhändertas, via plasman till målcellerna, erytroblasterna. Denna transport är beroende av kroppens enda kända ”exportör” av järn, ferroportin, som för järnet över cellmembranet till transferrinet i plasma. Vid inflammation ger inflammatoriska cytokiner (främst IL-6) en uppreglering av järnproteinernas ”dirigent” hepcidin, och som en direkt följd nedregleras produktionen av ferroportin och dess nedbrytning ökar. Bristen på ferroportin försvårar exporten av järn från makrofagerna, vilket gör att transferrinmättnaden i plasma sjunker och att järnet ansamlas i makrofagerna. Transferrinmättnaden är ett uttryck för den tillgängliga (funktionella) järnpoolen, och när den är sänkt får erytroblasterna inte adekvata mängder järn, varvid Hb-produktionen minskar (27), se även avsnittet Absolut järnbrist. På sikt sänker detta MCV, och FID är ofta mikrocytär.

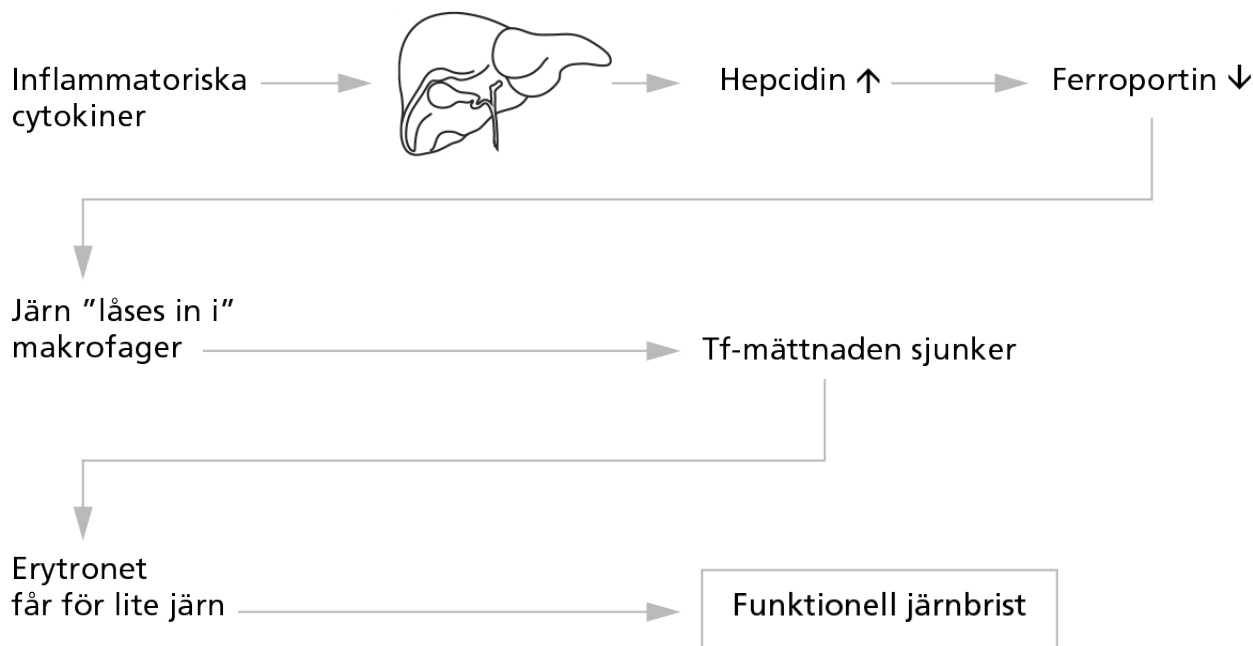
Inflammatoriska tillstånd ger emellertid också en störning av mognadsprocessen, vilken åstadkommer en förlängsamrad celldelning och hos en del av erytroblasterna makrocytos, vilket tenderar att ge ett normalt MCV hos många patienter med påvisad FID.

Incidensen av FID är ännu dåligt kartlagd, men från cancer-sjukvården har nyligen rapporterats att 40–50 % av patienterna med solida tumörer och anemi har FID (28). All inflammatorisk sjukdom kan vålla FID, och kronisk inflammatorisk tarm-sjukdom kan dessutom ännu oftare orsaka vanlig blödningsanemi.

Sammanfattningsvis är sekundär anemi (ACD) en övergripande term. Hos vissa patienter kan ACD förvärras av ett inslag av funktionell järnbrist (FID). Mekanismen för FID illustreras i Figur 3.

Figur 3.

Figuren illustrerar mekanismen vid funktionell järnbrist. Vid inflammatoriska tillstånd är järnmetabolismen rubbad genom uppregleringen av hepcidin, som åstadkommer en "inlåsning" av järn från nedbrutna erythrocyter i makrofagerna.



Diagnostik

Typiskt för FID är kombinationen av normala eller förhöjda järnförråd och låg transferrinmättnad vilket skiljer den från klassisk järnbrist med tomma förråd och sub normalt S-ferritin. Alla tillstånd med järnbegränsad erythropoes ger förhöjning av halten av löslig transferrinreceptor i plasma (Tfr) och andelen hypokroma erythrocyter. De senare analyserna är inte allmänt tillgängliga ännu.

För differentialdiagnostik mellan "vanlig" järnbristanemi, ACD med FID respektive ACD utan FID se Tabell 2.

Tabell 2. Diagnostik av "vanlig" järnbristanemi, ACD^a med FID^b respektive ACD utan FID

	"Vanlig" järnbristanemi	ACD med FID	ACD utan FID
S-ferritin	Sub normalt	Normalt eller högt	Normalt eller högt
MCV	Lågt	Lågt eller normalt	Normalt
Transferrinmättnad	Låg	Låg	Normal
Transferrinreceptor, löslig	Förhöjd	Förhöjd	Normal
Hypokroma RBC	Ökade	Ökade	Normala

a. ACD = anemi vid kronisk sjukdom

b. FID = funktionell järnbrist

Behandling av funktionell järnbrist

I första hand optimeras behandlingen av den grundsjukdom som gett upphov till den sekundära anemin och rubbningen av järnomsättningen. Om anemin kvarstår och FID kan påvisas ges parenteralt järn eftersom peroralt järn inte har effekt på detta tillstånd, eventuellt på grund av att hepcidinökningen minskar järnabsorptionen. Varför järn givet intravenöst inte stängs in i makrofagerna trots hepcidinökningen utan tycks vara tillgängligt för erytropoesen är inte känt.

Faktaruta 1. Utredning av makrocytär anemi med isolerad B₁₂-brist (där man uteslutit kombinerad brist)

> 65 år – begränsad utredning

- Lågt/sub normalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- Behandla och utvärdera effekten

40–65 år – måttlig utredning

- Lågt/sub normalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- S-gastrin och S-pepsinogen (gastrin högt och/eller pepsinogen sänkt)
- S-IgA-transglutaminasantikroppar
- Behandla och utvärdera effekten
- Gastroskopi med biopsi i oklara fall – syftar till att bekräfta förekomsten av kronisk autoimmun gastrit och utesluta celiaki.

< 40 år – maximal utredning

- Lågt/sub normalt S-kobalamin, normalt/högt S-folat och normalt S-ferritin
- S-gastrin och S-pepsinogen (gastrin högt och/eller pepsinogen sänkt)
- S-IgA-transglutaminasantikroppar
- Gastroskopi med biopsi i oklara fall – syftar till att bekräfta förekomsten av kronisk autoimmun gastrit och utesluta celiaki.

Perniciös anemi

Perniciös anemi orsakas av en kronisk autoimmun gastrit som i sent skede ger skador på parietalcellerna och en minskad eller upphävd produktion av intrinsic factor (IF). Detta ger en isolerad B₁₂-brist och är ett tillstånd som kräver livslång behandling och noga bör skiljas från generell malabsorption. Förekomsten av perniciös anemi är cirka 1 ‰ i befolkningen och sjukdomen är mycket vanligare i högre åldrar.

B₁₂ är ett coenzym i DNA-syntesen, och brist på vitaminet leder till en megaloblastisk cellbild i benmärgen som omfattar såväl erytropoes som myelopoies och trombocytopoes. Erytropoesen är ineffektiv med en omfattande intramedullär hemolys samt makrocytos i blodet (högt MCV). Som vid alla bristane-mier är retikulocytsvaret dåligt. Neutropeni och trombocytopeni förekommer men är relativt ovanligt. S-folat är normalt eller förhöjt. B-folat är en dålig analys som är på väg ut.

Innan B₁₂ kunde ges som läkemedel var sjukdomen mycket farlig, därav namnet perniciös anemi. Anemin utvecklas ofta mycket långsamt, vilket ger tid för kompensatoriska mekanismer att utvecklas. Patienterna har därför ibland mycket låga Hb-nivåer men relativt måttliga anemisyntom, se avsnittet Anamnes och patientundersökning. Vid uttalad B₁₂-brist kan dock neurologiska symtom uppträda som är reversibla så länge de är sensoriska rubbningar, medan senare uppträdande motoriska rubbningar kan bli permanenta. Med B₁₂-substitution lever patienterna ett friskt liv med en normal förväntad livslängd.

Eftersom behandlingen är specifik och livslång är en säker diagnos viktig, och i äldre åldrar, där sjukdomen är mindre vanlig, ska diagnosen drivas särskilt långt.

Vid makrocytär anemi med ett lågt/normalt antal retikulocyter tas S-kobalamin (B₁₂), S-folat och S-ferritin. Om endast B₁₂-värdet är lågt misstänks i första hand en perniciös anemi varvid man kan tillämpa en åldersstyrd utredning, där yngre patienter prövas särskilt noga, se Faktaruta 1.

Gastrin och pepsinogen i serum, båda markörer för funktionen av magslemhinnan, är två användbara test vid misstanke om atrofisk gastrit som orsak till perniciös anemi. Pepsinogen brukar anses motsvara ”en kemisk biopsi” av magslemhinnan. Ett lågt S-pepsinogen talar för uttalad atrofi av parietalcellsmassan. Ett högt gastrinvärde kan ibland bero på en gastrinproducerande tumör, men indikerar i allmänhet atrofi av corpus och fundus. Gastrin kan vara falskt normalt om även antrum omfattas av atrofien.

Behandling och behandlingskontroll

Om diagnosen perniciös anemi är rätt ska Hb normaliseras hos en patient med adekvat järnförråd med B₁₂-behandling, se Terapirekommendationerna.

Efter 10 dagars behandling kontrolleras Hb, retikulocyter, MCV och S-ferritin eller S-järn (sänkning av S-järn ses redan inom ett dygn). Det ska då föreligga retikulocytos. MCV och S-ferritin (eller S-järn) ska ha sjunkit. Hb ska öka 7–10 g/vecka. Om detta inte sker måste man omvärdera och ta ny ställning till diagnosen. Annars följer man Hb varannan vecka tills normalisering skett. Vid uttalad anemi förbrukas stora mängder järn och järntillskott bör ges. Även folatförrådet kan minska drastiskt och behöva fyllas på.

Terapirekommendation 2. Behandling av brist på vitamin B₁₂ och folat

Behandling av brist på B₁₂^a

Remissionsbehandling	Cyanokobalamin 2 mg peroralt 2 gånger dagligen i 1 månad eller hydroxokobalamin 1 mg injiceras intramuskulärt eller subkutant var till varannan dag i 7–14 dagar
Underhållsbehandling	Cyanokobalamin 1 mg peroralt dagligen eller hydroxokobalamin 1 mg injiceras med 1–3 månaders intervall (se produktresumé/Fass)

Behandling av brist på folat^b

Remissionsbehandling	Folsyra 1 mg, 2 tabletter 2–3 gånger/dag i ca 2 veckor
Underhållsbehandling	Folsyra 1 mg, 1 tablett 1 gång dagligen

a. Vid svåra akuta fall med fastställd eller misstänkt neuropati bör initialt intensiv parenteral behandling ges intramuskulärt eller subkutant (se produktresumé/Fass). Vid uttalad anemi bör S-ferritin mätas för att bestämma järnförrådets storlek, eftersom järnbrist kan uppstå när Hb-nivån korrigeras. Järnsubstitution tillråds om S-ferritin är < 100 µg/l vid terapistart.

b. B₁₂-brist måste uteslutas innan folsyrabehandling inleds eftersom en B₁₂-brist kan maskeras och därav beroende neurologiska symtom progrediera.

Andra orsaker till brist på B₁₂/folat

Utöver pernicios anemi är malabsorption den vanligaste orsaken till B₁₂-brist, som då oftast är förenad med brist på folat och ibland även järn. Celiaki och kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (särskilt Mb Crohn), ventrikelresektion och tunn-tarmsresektion ger risk för brister, men även överviktsopererade löper hög risk att utveckla framför allt B₁₂-brist och ska substitueras livslångt efter magsäcksoperationen. Då B₁₂ bara finns i animaliska produkter utvecklar veganer brist på sikt, men även genetiska defekter i de enzym till vilka B₁₂ och folat är coenzym respektive substrat kan ge brist. Dessa enzymdefekter kan oftast kompenseras genom ökat vitaminintag.

Andra förklaringar är ökat vitaminbehov till följd av läkemedelsinteraktioner (till exempel med antiepileptika, metotrexat och trimetoprim) och sjukdomar. En minskad absorption kan ses vid metforminbehandling, se kapitlet Diabetes mellitus, avsnittet Metformin. Ett ökat behov av folat ses vid graviditet, se kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Information till den fertila kvinnan. Personer som kontinuerligt står på syrahämmande läkemedel löper risk att utveckla B₁₂-brist eftersom miljön i magsäcken blir mer basisk, vilket påverkar B₁₂-absorptionen negativt. (29)

Utredning av kombinerad brist

Vid kombinerad brist på B₁₂ och folat föreligger ofta även järnbrist varvid utredningen utvidgas för att finna/utesluta celiaki, kronisk gastrit, inflammatorisk tarmsjukdom samt nutritionell brist.

Låga B₁₂/folatvärden utan anemi

B₁₂ och folat samverkar i en central reaktion i metyleringscykeln som om den störs resulterar i förhöjd S-homocysteinnivå (Hcy). Eftersom ett normalt Hcy i praktiken utesluter såväl folat- som B₁₂-brist kan Hcy användas som initialt diagnostiskt test, särskilt vid låg klinisk misstanke. Det prediktiva värdet för folatbrist av ett förhöjt Hcy-värde är dock begränsat, exempelvis vid nedsatt njurfunktion, då värdet stiger.

Kvarstår den anamnesticiska, kliniska misstanken starkt om B₁₂-brist bör S-metylmalonat (MMA) mätas. Ett förhöjt värde kan påvisa brist i vävnaderna innan B₁₂ sjunkit. Vid ett förhöjt MMA bör man mäta gastrin och pepsinogen (se Måttlig utredning Faktaruta 1).

Omkring 8 % av befolkningen har en homozygot mutation av genen för enzymet metylentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) med låga eller subnormala folatnivåer. Bland kvinnor i den här gruppen finns en ökad risk för återkommande spontanaborter samt att föda barn med ryggmärgsbräck. Man anser att dessa personer har en funktionell folatbrist och bör ha folsyratillskott för att upprätthålla en normal enzymfunktion, framför allt inför och under graviditet. Se även kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Information till den fertila kvinnan.

Observera att B₁₂-brist kan leda till falskt normalt folatvärde (minskad folatförbrukning ger anhopning). Omvänt kan folatbrist leda till falskt normalt B₁₂-värde. Folat i serum är, som tidigare nämnts, ofta högt vid B₁₂-brist men nivåerna kan sjunka kraftigt efter insatt B₁₂-behandling.

Behandling

För behandling av B₁₂- och folatbrist se Terapirekommendationerna. B₁₂-behandlingen i Sverige är världsunik på det viset att de flesta behandlas med tabletter. De svenska traditionerna på området håller även på att slå igenom internationellt (30). Svenska forskare har länge varit på det klara med att de klassiska dosrekommendationerna för folsyra varit alldeles för höga, varför man nu rekommenderar lägre doser än tidigare.

Hemolytisk anemi

Hemolytiska anemier utgör en heterogen grupp av sjukdomar som karaktäriseras av att röda blodkroppar sönderfaller i förtid. Orsakerna kan vara defekter i cellerna, autoimmuna eller mekaniska mekanismer eller exogena faktorer. Faktaruta 2 ger en översikt.

Faktaruta 2. Hemolytiska anemier

Erythrocytdefekter

- Membransjukdomar: sfärocytos, elliptocytos
- Hemoglobinopati: talassemi, sickelcellanemi
- Enzymdefekter: glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD), pyruvatkinasbrist

Extraerythrocytära orsaker

- Immunhemolytisk anemi (postinfektiös, autoimmun)
- **Mikroangiopatisk hemolys, till exempel DIC (disseminerad intravasal koagulation) och TTP/HUS (trombotisk trombocytopen purpura, hemolytiskt uremiskt syndrom)**
- **Mekanisk hemolys**

Utredning av misstänkt hemolys

Anemi med förhöjda retikulocyter visar att både homeostatiska signaler och alla delar i erythrocytbildningen fungerar normalt, det vill säga att den hypoxiska stimulationen resulterar i en ökad nybildning av röda blodkroppar. Bristtillstånd, benmärgsvikt och benmärgshämning kan då genast avfärdas som anemiorsak. I stället misstänks i första hand hemolys, som kan verifieras genom att S-haptoglobin är sänkt, S-LD och eventuellt S-bilirubin är förhöjda. Bekräftas hemolysmisstanken är det lämpligt att remittera till specialist för fortsatt utredning, varvid direkt antikroppstest (DAT) utförs för att utröna om hemolysen är autoimmun. Vid positivt DAT-test anges också från laboratoriet antikropparnas temperaturoptimum ("varm" eller "kall"). Är DAT negativt, görs blodutstryk för att leta schistocyter, vilket kan indikera mikroangiopatisk hemolytisk anemi (MAHA), eller sfärocyter vid arvetärfärocytos.

Medfödda hemolytiska anemier

Medfödda hemolytiska anemier, till exempel arvetärfärocytos, sickelcellanemi och G6PD, behandlas under Anemi hos barn, avsnittet Erythrocytär orsak till hemolys.

Förvärvade hemolytiska anemier

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)

Vid "varm" AIHA destrueras antikroppsbeklädda erythrocyter av mjältens makrofager. Antikropparna är oftast av IgG-natur och har temperaturoptimum på cirka 37 °C.

Typiskt för sjukdomen är dess skovvisa förlopp. Intensiteten i processen varierar kraftigt från en lindrig, tämligen asymtomatisk hemolys till ett stormande förlopp med mycket snabba och livshotande Hb-fall. Vid mycket uttalad hemolys kan fritt hemoglobin uppmätas i urinen, och njurfunktionsnedsättning förekommer i vissa fall.

Vid "kall" AIHA är temperaturoptimum ≤ 32 °C, vilket innebär att antikroppar fäster vid erythrocyterna i perifera kärl med lägre temperatur, där en komplementmedierad intravasal hemolys sker som oftast är tämligen låggradig. Akrocyanos och Raynauds fenomen är vanliga.

I många fall har patienten redan en diagnostiserad sjukdom som är en rimlig orsak till sekundär AIHA, exempelvis lymfatisk leukemi/lymfom (se kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Kronisk lymfatisk leukemi och autoimmun hemolys) eller autoimmun sjukdom, men saknas detta måste patienten utredas för att spåra en bakomliggande behandlingsbar sjukdom.

Behandling av autoimmun hemolytisk anemi

"Varm" AIHA behandlas med prednisolon 1–2 mg/kg kroppsvikt per dag. I behandlingsrefraktära fall prövas ibland högdos gammaglobulin, som dock oftast har en kortvarig effekt, eller splenektomi. Vid snabbt Hb-fall ges transfusioner, som kan vara brådskande och livräddande. Positivt korstest får inte utgöra hinder vid ett akut transfusionsbehov. Det är ett "provrörsfenomen" som uppträder vid de allra flesta immunhemolytiska anemier men som inte har klinisk relevans.

Vid "kall" AIHA har steroider och splenektomi sällan effekt. Cytostatika och monoklonala antikroppar mot lymfocyter, exempelvis anti-CD-20-antikroppar (rituximab), prövas ibland. Folatsubstitution bör ges vid AIHA för att undvika brist.

Mekanisk hemolys

Klaffproteser i hjärtat kan ge intravasal mekanisk destruktion av erythrocyter, vilket kan leda till anemi. Som vid all kronisk hemolys behövs substitution med folat vid detta tillstånd.

Tillfällig mekanisk hemolys kan uppträda vid långdistanslöpning men utgör sällan ett kliniskt problem.

Andra hematologiska anemisjukdomar

Myelodysplastiskt syndrom

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) kallas också refraktär anemi och är en stamcellssjukdom med risk för övergång i akut leukemi. En normo- eller makrocytär anemi utan retikulocyt svar, som inte uppvisar brister eller annan förklaring till anemin, bör misstänkas vara MDS. Många patienter debuterar

således med enbart anemi, men förr eller senare tillkommer leukopeni och/eller trombocytopeni. Hemolys är inte ovanligt som inslag i bilden vid MDS. Benmärgsundersökning och cytogenetik är nödvändiga för diagnostiken, som bör ske vid hematologisk enhet.

Anemin kan behandlas med erytropoesstimulerande medel som erythropoietin (Epo), vilket ger en svarsfrekvens på cirka 25 %. Genom tillägg av granulocytstimulerande behandling höjs denna siffra till cirka 40 %. Algoritmer finns för bedömning av chans till svar på tillväxtfaktorbehandling. Se även kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Myelodysplastiskt syndrom.

Aplastisk anemi

Aplastisk anemi är en sällsynt sjukdom som kan vara en stamcellssjukdom alternativt orsakad av ett läkemedel (till exempel tiklopidin och kloramfenikol) eller en virusinfektion. Karakteristiskt är engagemang av alla cellinjer i benmärgen som ger en pancytopeni, som kan vara mer eller mindre uttalad. Vid svår aplastisk anemi med neutrofila granulocyter $< 0,5 \times 10^9/l$ är risken stor för livshotande septiska infektioner. Dessa patienter ska tas om hand omedelbart på hematologisk enhet.

Diagnosen kräver benmärgsbiopsi, och behandlingen består av kraftig immunsuppression eller stamcellstransplantation. En speciell form av aplasi är Pure Red Cell Aplasia (PRCA), som enbart berör erytropoesen och som i vissa fall orsakas av parvovirus.

Myelofibros

Myelofibros räknas till de myeloproliferativa sjukdomarna men debuterar ofta med enbart normocytär anemi, ibland också med trombocytemi. Splenomegali föreligger i cirka 25 % av fallen vid debuten.

Diagnosen kräver benmärgsbiopsi, och i cirka 50 % av fallen finns en mutation i pseudokinasregionen på kromosom 9, JAK2V617F.

Den enda behandling som är botande är stamcellstransplantation. Övrig terapi är symtomatisk, exempelvis anemibehandling med tillväxtfaktor. Nyligen har så kallade JAK2-inhibitorer visats ha god symtomatisk effekt på allmänsymtom, avmagring och mjältförstoring, och ett dylikt preparat finns sedan 2013 registrerat för denna indikation. Se även kapitlet Hematologiska maligniteter, avsnittet Myeloproliferativa neoplacier.

Anemi hos barn

Anemi hos barn har delvis andra orsaker än hos vuxna. Flerparten hereditära anemier debuterar under barnaåren. Utredning av anemi börjar med att försöka fastställa om anemin beror på en produktionsbrist eller en ökad destruktion av erythrocyter (hemolys). Screeningundersökning framgår av Faktaruta 3.

Figur 4 visar schematiskt hur retikulocyttalet kan användas för att avgöra typen av anemi. Sänkt antal retikulocyter betyder att man har en bristande produktion av erythrocyter, medan ett ökat antal retikulocyter i regel tyder på en kompensation av en ökad hemolys. Det finns dock undantagsfall från denna enkla regel och ibland är retikulocyttalet normalt oavsett genes. Exempelvis ger hemolys som huvudsakligen sker i benmärgen ingen ökad retikulocytos. Värdet på MCV möjliggör indelning av anemin i mikro-, normo- respektive makrocytär form. I barnaåren är anemin vanligen mikrocytär och orsakad av bristande erytropoes med järnbrist och bärarskap av talassemi som de vanligaste orsakerna.

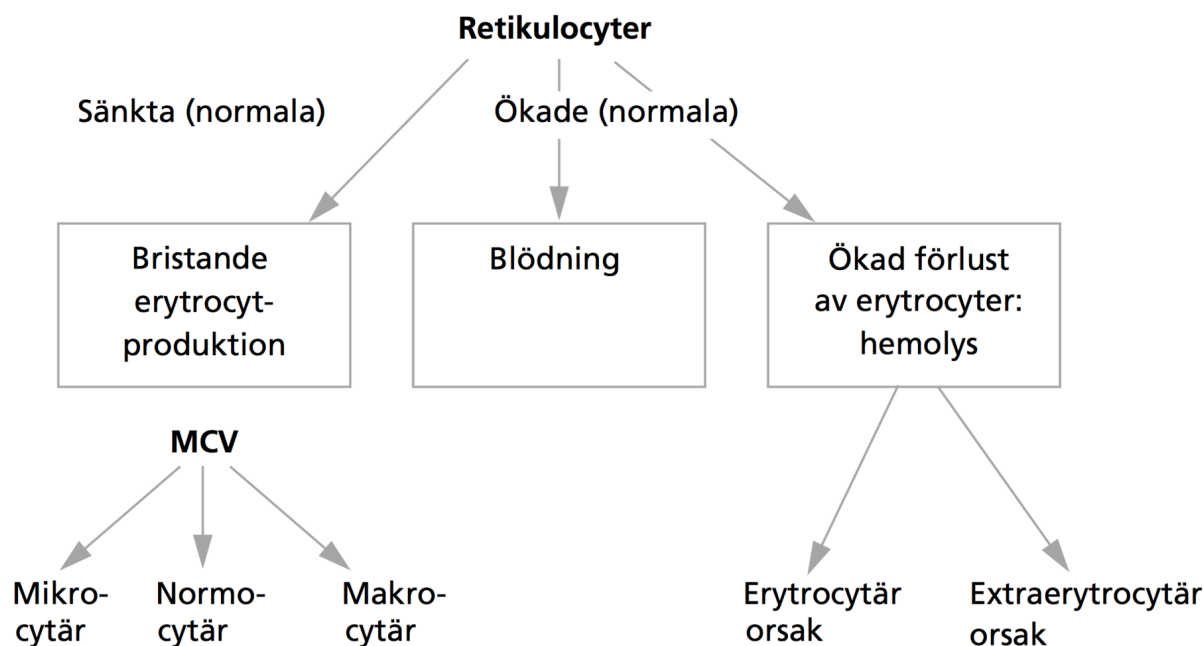
Hemolytiska anemier uppdelas enklast i dem som beror på problem i erythrocyten själv, som hemoglobinopati, cellväggsdefekt eller enzymbrist, respektive extraerythrocytära orsaker som immunhemolytisk anemi.

Faktaruta 3. Screeningundersökning vid anemi hos barn

- Hb
- MCV
- Retikulocyter
- Vita blodkroppar
- Trombocyter
- Differentialräkning

Figur 4.

Hur retikulocyttalet kan användas för att avgöra typen av anemi



Mikrocytär anemi

Järnbrist

Den vanligaste orsaken till mikrocytär anemi i barnaåldern är järnbrist. Under de sista veckorna av graviditeten sker en aktiv transport av järn över placenta. De mest prematura barnen går miste om detta och brukar därför profylaktiskt få järnsubstitution. Alla prematurfödda och fullgångna barn med födelsevikt under 2 500 g bör erbjudas järntillskott. (31) I 1-årsåldern ses järnbrist hos barn som endast ammas. I småbarnsåldern ses ibland järnbrist i samband med komjölks- eller glutenintolerans, blödande Meckels divertikel, näsblödningar eller gastrointestinala blödningar och ibland i kombination med ökad blödningsbenägenhet, vanligen trombocyt dysfunktion eller lindriga former av von Willebrands sjukdom. Hos de äldre barnen kan inflammatorisk tarmsjukdom vara orsak till järnbrist och hos flickor tillkommer menstruation, eventuellt kombinerat med lågt järnintag.

Om samtidig inflammation misstänks måste man tänka på att S-ferritin stiger och S-järn sjunker vid inflammatoriska processer varför löslig transferrinreceptor (sTfR), som inte påverkas av inflammation, ger en säkrare bedömning av järnbrist. Se även avsnittet Mikrocytär anemi.

Järnbrist är relativt vanligt hos barn och ungdomar och har inte enbart intresse för erytropoesen utan även för andra funktioner i den växande individen. Behandling sker med tillskott av järn, cirka 3 mg/kg kroppsvikt/dag, samt järnrik kost, framför allt kött och fisk. Järnbehandling till de minsta barnen ges lämpli-

gen som droppar/lösning och ska inte avslutas förrän man ser att förrådsjärnet, mätt som S-ferritin, har normaliserats. Ibland kan det vara svårt att motivera tonåringar till järnmedicinering och det kan då vara aktuellt att erbjuda ett antal intravenösa injektioner av järn för att få snabb bättring.

Talassemia minor

Talassemia minor, bärarskap, heterozygoti för α -talassemi eller β -talassemi, är en vanlig orsak till mikrocytär anemi hos barn med invandrarbakgrund. Talassemia minor ger upphov till lindrig mikrocytär hypokrom anemi, som kan förväxlas med järnbristanemi. I blodstryk finns så kallade targetceller och fraktionering av hemoglobin visar i regel förhöjt HbA₂ och vid β -talassemi ibland även förhöjt HbF. Järnbrist ger sänkt HbA₂ vilket kan maskera diagnosen talassemia minor vid Hb-fraktionering. Diagnosen α -talassemi fordrar ofta genanalys eftersom Hb-fraktionering i regel är normal eller visar endast lätt sänkt HbA₂. Idag ställs ofta talassemi diagnosen med hjälp av DNA-analys.

Behandling

α - eller β -talassemia minor kräver som regel ingen behandling utöver information om tillståndet, men det är viktigt att i vuxen ålder erbjudas genetisk information. Om man har tecken på livlig erythropoes med förhöjda retikulocyttal kan det ibland, framför allt i perioder av snabb tillväxt, uppstå folsyrabrist och därmed behov av substitution.

De svåra formerna av talassemi fordrar regelbunden transfusion av erythrocyter för att hålla medel-Hb över cirka 100 g/l och på så sätt stänga av den egna ineffektiva erythropoesen. Kronisk blodtransfusion leder till järnupplagring med problem från myokard (arytmi, hjärtinsufficiens), lever (cirros) samt endokrina organ med problem som diabetes, infertilitet och tillväxt. För att minska järninlagringen är det viktigt att behandla med kelerare – deferoxamin, deferipron eller deferasirox – som singel- eller kombinationsbehandling. För detaljer om denna behandling, som bör skötas av regionklinik, hänvisas till vårdprogram utarbetade av VPH (Vårdplaneringsgrupp för Pediatrisk Hematologi) (32).

Normocytär anemi

Normocytär anemi hos barn är antingen isolerad eller som del i en pancytopeni. TEC (Transient Erythroblastopenia of Childhood) är en isolerad anemi som drabbar småbarn som vid diagnos kan ha uttalad anemi, mycket lågt retikulyocytal och benmärg med mycket svag erythropoes. Vanligen är barnen tämligen opåverkade av sitt låga Hb och man saknar andra sjukdomssymtom utöver trötthet och blekhet. Sannolikt orsakas sjukdomen av virus och går i spontan regress men barnet kan behöva tillfällig erythrocyttransfusion. Ibland diagnostiseras sjukdomen just då retikulyocyterna återvänder och de kan då vara höga och man kan misstolka att det rör sig om hemolytisk anemi. Andra tecken på hemolys, som förhöjt okonjugerat bilirubin, saknas dock.

Andra orsaker till isolerad normocytär anemi

Andra orsaker till isolerad anemi hos barn kan vara tidig benmärgssjukdom (leukemi!), kronisk inflammation, aplastisk anemi, njurinsufficiens eller hypotyreos. Aplastisk anemi kan vara konstitutionell, som vid fanconianemi (FA) eller dyskeratosis congenita (DC). FA kan debutera i olika åldrar och debutsymtomen kan vara från olika poeser – anemi, leukopeni och trombocytopeni. Vid DC finns benmärgssjukdom i cirka hälften av fallen och vanligen leder nagelförändringar, leukoplaki i munhålan eller hyperpigmentering till korrekt diagnos.

Makrocytär anemi

Makrocytär anemi är ovanlig hos barn men kan uppträda vid en del genetiska sjukdomar eller vara förvärvad. I nyföddhets- och småbarnsåldern kan man överväga Diamond–Blackfans anemi (DBA), FA, sideroblastanemi, kongenital dyserythropoetisk anemi och DC. En viktig differentialdiagnos till DBA är TEC (se Normocytär anemi).

En annan hereditär makrocytär anemi är Imerslund–Gräsbecks syndrom där barnet har normal intrinsic factor men en selektiv defekt i upptaget av vitamin B₁₂ som inte kan korrigeras med intrinsic factor. Det finns ett flertal sällsynta defekter i folsyrametabolismen. Tonåringar, framför allt de som är veganer, utvecklar ibland alimentär brist på folsyra och/eller vitamin B₁₂.

Utöver dietråd är behandlingen som hos vuxna. Folsyrabrist kan också uppträda som läkemedelsbiverkning, till exempel av epilepsimedier. Perniciös anemi är sällsynt hos barn men kan uppträda som del i polyglandulära autoimmuna syndrom.

Faktaruta 4. Läkemedel som kan utlösa hemolys vid G6PD

- Antimalariamedel
- Sulfonamider/sulfoner
- Nitrofurantoin
- Nalidixinsyra
- Kloramfenikol
- Ciprofloxacin
- Acetylsalicylsyra
- Vitamin K-analoger
- Askorbinsyra

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi kan ha erythrocytär eller extraerythrocytär orsak. I Faktaruta 2 finns de vanligaste formerna av hemolytisk anemi. Barn har samma laboratorieprofil vid hemolys som vuxna, se avsnittet Hemolytisk anemi, men haptoglobin kan saknas eller vara lågt hos friska mindre barn.

Erythrocytär orsak till hemolys

Hereditär sfärocytos har varierande penetrans och symtomen kan variera kraftigt mellan olika familjemedlemmar. Typiska symtom är intermittent trötthet, blekhet, ikterus och man finner anemi och ofta splenomegali. Ökad bilirubinutsöndring kan leda till gallsten och symtom från gallvägarna i tidig ålder. Man försöker undvika splenektomi i alltför tidig ålder men ibland är det nödvändigt om det finns ett stort behov av erythrocyttransfusion och därmed problem med järnupplagring.

Sickelcellanemi (HbSS) orsakas av en punktmutation i β -globingenen, och är en av de vanligaste ärftliga sjukdomarna i världen, framför allt i Afrika och Mellanöstern. Vid sickelcellanemi är individen känslig för oxidativ stress som leder till deformation av den röda blodkroppen som blir halvmåneformad (sicklad). Sicklade celler fastnar i mikrocirkulationen och ger de typiska vasoocklusiva kriserna med ischemi, smärta och ibland trombos. Vanliga symtom är svullnad och smärta i fingrar, händer, fötter och extremiteter. Allvarliga former av vasoocklusiv kris är akut stroke, akut ”chest-syndrom” och priapism. Det kan också uppstå akut anemi på grund av hemolytisk kris i samband med infektioner, aplastisk kris vid till ex-

empel infektion med parvovirus eller så kallad sekvestreringskriser med akut, kraftig mjältförstoring, buksmärtor och cirkulatorisk kollaps. Det finns också en ökad risk för infektioner, som osteomyelit och peritonit, orsakade av främst salmonella och pneumokocker.

G6PD är en av de mest spridda mutationerna vi känner till hos människa och finns i hög prevalens (5–20 %) i Mellanöstern, Afrika och Fjärran Östern. Det finns över 200 mutationer med olika klinisk bild i olika befolkningar. *G6PD*-brist gör att erythrocyterna skadas av fria syreradikaler med hemolys som följd. Sjukdomen är X-kromosomal och drabbar pojkar, men även flickor kan vid extrem inaktivering av den ena X-kromosomen (lyonisering) få symtom.

Under normala förhållanden är patienten symtomfri, men akut hemolys kan utlösas av Fava (bond)-bönor, infektion samt vissa läkemedel. Olika mutationer ger dock en varierad klinisk bild. Faktaruta 4 tar upp läkemedel som kan orsaka hemolys vid *G6PD*. Den intravasala hemolysen kan vara mycket kraftig med feber, snabbt fall av hemoglobinnivån och mörk urin. Hemolysen avstannar utan specifik behandling men erythrocytttransfusion är ofta nödvändig i den akuta fasen.

Extraerytrocytär orsak till hemolys

Autoimmun hemolys kan vara postinfektiös eller kopplad till annan autoimmun sjukdom som exempelvis SLE. Med DAT (Coombs direkta antiglobulintest) kan man påvisa immunglobuliner eller komplement på erythrocytens yta. Alternativt kan man också påvisa cirkulerande antikroppar. Ibland förekommer köldagglutiner (IgM), till exempel vid mykoplasmainfektion. Sjukdomen kan ha ett mycket snabbt förlopp och leda till livshotande anemi. I lindriga, infektionsutlösta fall kan sjukdomen vara självbegränsande men ofta behövs steroidbehandling. Ovanliga fall kan kräva intensivvård, plasmabyte, erythrocytttransfusioner och behandling med intravenöst gammaglobulin, rituximab, azatioprin eller annan immunsuppressiv behandling.

Referenser

1. Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-377.
2. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R, et al. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:973-975.
3. Kryger MH, Otake K, Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med* 2002;3:127-32.
4. Lieske B, Becker I, Schulz RJ, Polidori MC, Kassubek J, Roehrig G. Intravenous iron administration in restless legs syndrome. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49:626-631.
5. Favrat B, Balck K, Breyman C, et al. Evaluation of a

single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94217. doi:10.1371/journal.pone.0094217

6. Herfs R, Fleitmann L, Kocsis I. Treatment of Iron Deficiency with or without Anaemia with Intravenous Ferric Carboxymaltose in Gynaecological Practices - A Non-Interventional Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; 74: 81-88.
7. Verdon F, Burnand B, Stubi CL et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2003 ;326(7399):1124.
8. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood*. 2011;118:3222-3227.
9. Birgegård G, Schneider K, Ulfberg J. High incidence of iron depletion and restless leg syndrome (RLS) in regular blood donors: intravenous iron sucrose substitution more effective than oral iron. *Vox Sang*. 2010;99:354-61
10. Haas JD, Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: A critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr*. 2001;131:676S-88S, diskussion 688S-90S.
11. Comin-Colet J, Enjuanes C, González G et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*. 2013 Oct;15:1164-1172.
12. Silverberg DS, Iaina A, Schwartz D, Wexler D. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep*. 2011 Mar;8:14-21.
13. Bickley LS, Szilagy PG. Bates guide to physical examination and history-taking with access code. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. ISBN 13: 9781609137625.
14. DSOG (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi). 2016. Anaemia and iron deficiency in pregnancy and postpartum. www.dsog.dk
15. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2016; DOI 10.1515/jpm-2016-0050.
16. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:577-80.
17. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia:

- a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:1347-1352.
18. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):267-278.
 19. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:435.e1-7
 20. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006;113:1248–52.
 21. Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Farahani Z, Ebrahimasab O. The efficacy of early iron supplementation on postpartum depression, a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2017;56:901-908.
 22. Eckerdal P, Kollia N, Löfblad J et al. Delineating the Association between Heavy Postpartum Haemorrhage and Postpartum Depression. *PLoS One.* 2016;11(1):e0144274.
 23. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HI. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2010;16:83–8.
 24. Mana F. The Maastricht III consensus: summary and comments. *Acta Gastroenterol Belg.* 2009;72:344–9.
 25. Dupont N, Preziosi P, Boutron-Ruault MC, et al. Consequences of iron depletion on health in menstruating women. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1169 .
 26. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338–47.
 27. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116: 4754–61.
 28. Aapro M, Österborg A, Gascón P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Ann Oncol.* 2012;23:1954–62.
 29. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015;45:409-16.
 30. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B₁₂ formulation and intermittent intramuscular vitamin B₁₂ in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther.* 2011;33:358–71 .
 31. Svenska neonatalföreningen. 2013. Järmtillskott till prematurfödda barn och barn med låg födelsevikt. www.barnlakarföreningen.se/vardprogram/
 32. Vårdprogram VPH (Vårdplaneringsgrupp för Pediatrik Hematologi). 2009. Thalassemi och kronisk blodtransfusion. www.blf.net

För vidare läsning

- a. Garthorn G, Juliusson G, red. *Blodets sjukdomar.* Lund: Studentlittertur AB; 2012 s 195–253. ISBN 9789144069241.
- b. Internationella hematologiska standardverk som har utkommit under senare år finns redovisade under rubriken Hematologisk onkologi i *Tumörsjukdomar – guide till information i Läkemedelsboken.*
- c. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. Th role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med* 2015;10:93-102.
- d. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptual period: recommendation from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. *Public Health Nutrition* 2015;16:1-14.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2017-07-04 08:31