



**Karolinska
Institutet**

Klinisk Medicin 1

Sareen Ahmad

Kardiologi.....	4
Anamnes, status, EKG.....	4
Epidemiologi, etiologi, prognos.....	8
Kranskärl – Ischemi.....	10
Hjärtsvikt.....	22
Kardiomyopati.....	34
Arytmi.....	40
Komplexa hjärtsjukdomar.....	52
Patientperspektiv/etiska aspekter.....	60
Endokrinologi.....	61
Diabetologi.....	61
Hypofys och Binjure.....	81
Tyreoidea, kalk och osteoporos.....	93
Lungmedicin och Allergologi.....	106
Diagnostik.....	106
Interstitiella lungsjukdomar.....	108
Pleuralsjukdomar inkl pneumothorax.....	119
Andningssvikt/Respiratorisk insufficiens.....	128
Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).....	132
Rinokonjunktivit.....	139
Astma – Diagnostik och Behandling.....	143
Anafylaxi - Diagnostik och akut behandling.....	149
Urtikaria, angioödem, hereditärt angioödem.....	154
Insektsgiftöverkänslighet.....	156
Njurmedicin.....	159
Njurfysiologi och -funktion.....	159
Utredning njursjukdom.....	161
Akut njurskada.....	165
Inflammatoriska njursjukdomar.....	169
Vätskebalans.....	173
Kronisk njursjukdom (CKD).....	174
Icke-inflammatoriska njursjukdomar.....	180
Uremivård.....	188
Reumatologi.....	192
Artritsjukdomar.....	192
Spondylartritsjukdomar.....	208
Inflammatoriska systemsjukdomar.....	216
Hematologi.....	234
Myeloida maligniteter.....	234
Benign hematologi.....	240
Myelom.....	245
Lymfom och ALL.....	248
Medfödda och förvärvade blödningstillstånd.....	252
Koagulation.....	258

Förhindra eller stoppa allvarlig blödning vid oral antitrombotisk behandling.....	262
Specifik reversering: antidot riktad mot specifika läkemedel/läkemedelsgrupp för att neutralisera effekt:.....	262
Gastroenterologi.....	264
Funktion och Motilitet.....	264
Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).....	283
Hepatologi.....	300

Kardiologi

Anamnes, status, EKG

Utifrån symtom som till exempel bröstsmärta, andfåddhet, bensvullnad, svimning och yrsel kunna ta en relevant anamnes och identifiera ytterligare symtom och fynd som inger misstanke om akut eller kronisk hjärtsjukdom (hjärtsvikt, klaffel, arytm, kranskärlssjukdom och syncope). (M3-4)

Anamnesen anpassas utifrån förutsättningarna och patientens tillstånd.

- 1) Tidigare/nuvarande sjukdomar – tidigare hjärtinfarkt med liknande symtom ökar sannolikheten för AKS. Unga friska individer kan ibland känna kortvarig bröstsmärta utan att det finns någon bakomliggande patologi.
- 2) Aktuella läkemedel
- 3) Beskrivning av smärtan – Utstrålning? Rörelserelaterat? Ansträngningsrelaterat?
- 4) Synkope? Viktigaste differentialdiagnoserna är arytm (till följd av myokardischemi), aortadissektion och massiv lungemboli.
- 5) Andningspåverkan? Viktigaste differentialdiagnoserna är lungemboli, hjärtsvikt och pneumoni.
- 6) Andra specifika frågor
 - Virus - Infektionstecken i närliggande tid?
 - Viktnedgång, rökning → Lungcancer misstanke
 - Extra mycket besvär när man lägger sig, ofta speciellt nattetid → Refluxmisstanke
- 7) Kartläggning av kardiovaskulära riskfaktorer, t.ex ärftlighet, rökning, diabetes, hypertoni och dyslipidemi.

I status kunna genomföra relevant hjärt-kärlstatus för detektion och bedömning av hemodynamiskt status, tecken på hjärtsvikt, samt på en basal nivå kunna identifiera, särskilja och bedöma kardiella blås- och biljud, blodtrycksmätning (inklusive ABI och ortostatiskt blodtryck), samt relevant lungbedömning. (M4)

- Inspektion:
 - Takypné – mer än 20 andetag/min
 - Cyanos – ses vid t.ex hypoxi, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, hypotermi, lungsjukdomar
 - Bilaterala benödem och pittingödem – tecken på hjärtinsufficiens (ensidig - venös)
 - Halsvenstas – överdriven fyllnad av v. jugularis externa talar för högersvikt.

- Palpation
 - Karotispuls – svag puls talar för låg slagvolym/bristande funktion i vänster kammare eller aortastenosis. Valfyllt puls som snabbt faller samman kan tala för aortainsufficiens (blodet flödar tillbaka till vänster kammare)
 - Perifera pulsar – palperas i aa. radialis och tibialis posterior. Saknas puls här så sök mer proximalt (t.ex. vid hypotension)
 - Palpera leverkanten - högersvikt kan ge förstörd lever
- Auskultation
 - Bedöm rytm, frekvens, hjärttoner och blåsljud/biljud.
 - Blåsljud bedöms efter läge i hjärtecykeln, duration och intensitet. Den kommer i samband med turbulent flöde och kan delas upp i tre olika typer: systoliskt, diastoliskt och kontinuerligt. Blåsljud uppkommer vid klaffpatologi. Biljud kan höras vid perikardit och låter som knarrade snö.
- Blodtrycket
 - Normalvärden – under 140/90 mmHg. Hos patienter med diabetes, njursjukdom eller mycket hög risk för hjärt-kärlsjukdom bör måltrycket vara under 140–130/85–80 mmHg.
 - Ortostatisk blodtryck – ett systoliskt blodtrycksfall på minst 20 mmHg eller ett diastoliskt blodtrycksfall på minst 10 mmHg inom loppet av 3 minuter i stående ställning, oavsett om patienten får symptom eller inte. Det görs vid utredning av synkope och ortostatisk hypotoni
 - ABI – trycket i a. tibialis posterior dividerat med högsta uppmätta armtrycket. Normalt 0,9-1,3 och normalt sett är trycket lika högt i armar och ben. Genom att jämföra ankeltrycket med blodtrycket i armen kan man diagnostisera extremitetsischemi.

Översiktligt redogöra för metoder att användas i basal utredning av hjärt-kärl sjukdom. (S3)

Det finns flera metoder som används i basal utredning av hjärt-kärlsjukdomar. De vanligaste metoderna är:

- Anamnes och klinisk undersökning. Patienten: frågor om aktuella symtom som hjärtklappning, oregelbunden rytm, bröstsmärtor, andfåddhet, trötthet, andra relevanta symtom, kardiovaskulära sjukdomar och medvetandeförlust. Riskfaktorer: Utvärdering av livsstil (kost, fysisk aktivitet, rökning). Familjehistoria: kardiovaskulära sjukdomar, upprepade synkope, känd genetisk mutation, plötsligt död, och spädbarnsdöd.
- Status
 - Inspektion: dekliva ödem, hudstatus
 - Palpation: karotispuls, perifera pulsar, leverkanten
 - Auskultation: blåsljud eller biljud, lunggrassel
 - Blodtrycksmätningar
- EKG
- Labb: elektrolyter, thyroidea, NT-pro-BNP, även lipider, blodsocker, troponiner och CRP kan vara relevanta
- Holter: längre registrering av EKG
- Arbetsprov: för att se hur en arytmia beter sig under arbetet. Dock inte bra för ischemi utredning
- Ekokardiografi: för att bedöma strukturella förändringar, pumpfunktion och eventuell klaffsjukdom
- MR: mer detaljerad kartläggning av myokardiet
- Kranskärlutredning: icke invasiv eller invasiv
- Provokationstest
- Elektrofysiologisk undersökning
- Gentest

Kunna beskriva EKG utifrån rytm, överledning, kammar de- och repolarisation; identifiera och tolka typiska avvikelser samt värdera typiska EKG-förändringar (inklusive högriskfynd) vid rytmrubbningar, syncope, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och hjärtmuskelsjukdom. (M3)

Hjärtsvikt – ofta förekommer flera ospecifika EKG-förändringar

- Förlängd QRS-duration alt. grenblockering (särskilt vänstergrenblockering som tecken på dilaterad vänsterkammare)
- ST-T-förändringar
- Ökad QRS-amplitud som tecken på vänsterkammarhypertrofi
- Patologisk Q-våg
- AV-blockering
- Ventrikulär arytmi
- Sinustakykardi
- 20–40% av hjärtsviktpatienter har även förmaksflimmer

STEMI – ST-höjningar eller nytillkommet LBBB. ST-höjningar över infarktområdet i ≥ 2 intilliggande avledningar.

- V2-V3 män: > 2 mm (> 40 år) och $> 2,5$ mm (< 40 år)
- V2-V3 kvinnor: $> 1,5$ mm
- Övriga avledningar 1 mm

NSTEMI – ST-sänkning/patologisk T-vågsinvertering/normalt EKG

- ST-sänkning $\geq 0,5$ mm i ≥ 2 intilliggande avledningar
- T-vågsnegativitet (ej patologisk om endast V1 eller III). Bifasisk eller flack.

VT Diagnostiska kriterier

- AV-dissociation
- “Capture-slag”: ett smalt QRS-komplex i en takykardi med breda QRS och regelbundna RR-intervaller

VT Sannolikhetskriterier

- Frånvaro av RS-komplex i alla bröstavledningar, dvs positiv eller negativ konkordans
- RS-intervall > 100 msek i någon bröstavledning
- QRS-bredd oftast > 140 msek utan typiskt grenblock utseende
- Abnorm elektrisk axel (elaxel i “nordväst” talar för VT)

Epidemiologi, etiologi, prognos

Redogöra för incidens, prevalens, riskfaktorer (ärftlighet, kön, livsstil, samsjuklighet), etiologi och prognos för aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom, hjärtsvikt, klaffel, rytmrubbningar, syncope och plötsligt död. (S4)

Atersklerotisk hjärt- och kärlsjukdom

Två miljoner människor lever med hjärt-kärlsjukdom (CVD) idag. Mellan 2002 och 2017 minskade antalet hjärtinfarkter från omkring 650 till runt 350 fall per 100 000 invånare. Möjligheten att överleva en infarkt har ökat markant. Sammantaget har detta gjort att dödligheten i hjärtinfarkt har minskat från omkring 200 till runt 75 dödsfall per 100 000 invånare på bara 15 år. Trots detta är hjärt-kärlsjukdom fortfarande den vanligaste dödsorsaken i Sverige och i hela världen. I Sverige utgör den 31% av alla dödsfall årligen.

- Av alla patienter som vårdas på HIA får ca 30% diagnosen hjärtinfarkt och 8% stabil angina. Av alla hjärtinfarkter är ca 65% av typen NSTEMI och 30-35% STEMI. Riskfaktorer för hjärtinfarkt är *ålder, kön, ärftlighet*, hyperlipidemi, rökning, diabetes, hypertoni, njursvikt, perifer kärlsjukdom, övervikt/bukfetma, fysisk inaktivitet och stillasittande, stress och psykisk ohälsa.
- MINOCA utgör 5-10% av alla hjärtinfarkter och är både en arbetsdiagnos och en slutlig diagnos. Medianåldern är 55 år; 40% kvinnor. Det har samma kardiovaskulära riskfaktorer som vid hjärtinfarkt, förutom hyperlipidemi. 1/3 STEMI och 2/3 NSTEMI.
- SCAD utgör 1-4% av alla akuta hjärtinfarkter. 25-35% av alla hjärtinfarkter hos kvinnor < 50 år är SCAD och det är vanligast hos kvinnor i åldern 45-55 år (90%). SCAD har en lägre prevalens av traditionella riskfaktorer och det är inte ovanligt med emotionell eller fysisk trigger. Riskfaktorer är kvinnligt kön, graviditet, bindvävssjukdomar (t.ex Ehlers-Danlos, Marfans), depression/ångest och fibromuskulär dysplasi.

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt är vanligt hos 2% av befolkningen, 20% av gamla. Dödligheten är 28% vid 1 år och det är den vanligaste orsaken till hospitalisering. Hjärtsvikt orsakas till stor del av arytmi och ateroskleros/hjärtinfarkt och till mindre grad av klaffsjukdom samt medfött hjärtfel. Även hypertoni, diabetes och njursjukdom bidrar till och orsakar hjärtsvikt ffa HFpEF, diastolisk hjärtsvikt. Akut hjärtsvikt har hög dödlighet, 4-10% mortalitet vid hospitalisering och 30% för rehospitalisering inom en månad. Kardiogen chock, över 50% mortalitet. Risken för död inom ett år efter utskrivning är även hög.

Rytmrubbningar

Totalt ca 3% av den svenska vuxna befolkningen har förmaksflimmer; 50-åringar ca 1% och 80-åringar ca 15%. I Sverige är det vanligare bland män. Ca 20-30% av all stroke orsakas av förmaksflimmer. Det är multifaktoriellt och ofta en kombination av flera riskfaktorer, oftast obesitas, hypertoni och hög alkoholkonsumtion. Övriga riskfaktorer är hög ålder (leder till degeneration i myokard och retledningssystem vilket ökar förutsättningen för FF), manligt kön, hjärtsvikt, vänsterkammerhypertrofi, kardiomyopati, rökning, diabetes, tyreotoxikos, mitralisinsufficiens, pulmonell hypertension, sömnapné och KOL.

Kranskärl – Ischemi

Kunna tolka och värdera anamnes och kliniska fynd (status och undersökningar) avseende vanlig, akut och allvarlig hjärtsjukdom och utifrån dessa initiera en relevant handläggning avseende akut och/eller kronisk hjärtsjukdom. (M4)

Lågriskpatienter: patienter med Troponin T < 14 ng/L vid ankomst och ingen ökning (>2ng/L) efter 1 timme och ett HEART-score < 4. Om ingen misstanke om annan allvarlig sjukdom föreligger, kan dessa patienter följas polikliniskt.

1) Δ (Troponin T (1h) - Troponin T (0h)) = < 3 ng/L

2) HEART-score = < 4

HEART-score		
Heart Symtom	Stark misstanke om kardiell ischemi	2
	Måttlig misstanke om kardiell ischemi	1
	Svag misstanke om kardiell ischemi	0
EKG	ST-sänkning som vid ischemi	2
	Ospecifika ST-T förändringar	1
	Normalt EKG	0
Ålder	≥65	2
	45-64	1
	<45	0
Riskfaktorer	≥3 riskfaktorer*/känd	2
	1-2 riskfaktorer	1
	Inga riskfaktorer	0
TroponinT	≤14 ng/L	0

Risk faktorer (t.e.x)

- Hyperkolesterolemi
- Hypertoni
- Diabetes Mellitus
- Rökning
- Hereditet
- Tidigare hjärtinfarkt
- Perifer kärlsjukdom

Handläggning av NSTEMI

Man gör en snabb riskstratifiering (låg, hög och mycket hög risk) och kollar då på hemodynamisk stabilitet, arytmier och bröstsmärta. Behandlingen sker utefter det.

- Mycket högrisk patienter ska revaskulariseras inom 2 timmar
- Högrisk patienter ska revaskilueras inom 24 timmar
- Lågrisk patienter ska revaskulariseras men kan vänta mer än 24 timmar

Handläggning STEMI

Målet är att korta ner totala ischemi tiden:

- 1) Snabb EKG (inom 10 min)
- 2) Snabb PCI (inom 2 timmar) eftersom graden av myokardförlust är beroende av tiden det tar att åtgärda ocklusionen.
- 3) Om PCI är ej tillgänglig görs fibrinolys/trombolys och planera för senare PCI.

Redogöra för vanliga diagnostiska metoder för utredning av kranskärslsjukdom och diskutera deras styrkor och begränsningar, och hur den kliniska sannolikheten påverkar när de är lämpade att användas. (S4)

- 1) **Anamnes + status** – det finns ingen typisk undersökningsfynd; allmänpåverkan, blekhet och kallsvettighet är vanligt vid pågående smärta. Andra fynd som kan förekomma är hypotension/chock, oregelbunden rytm, 3:e ton, blåsljud, rassel vid lungauskultation och halsvenstas. 1/3 är “tysta” infarkter utan några symtom. Äldre, diabetiker och kvinnor får atypiska symtom.
- 2) **EKG** ska tas och tolkas inom 10 min från ankomst. ST-höjningar är diagnostiskt EKG men ca 30-40% har icke-diagnostiskt EKG. Normalt EKG utesluter inte infarkt; 5-10% av alla infarkter har normalt EKG vid ankomst. Dessutom är EKG-förändringar dynamiska och kan ändra sig från minut till minut. Hos en del patienter kan EKG förändringar vara svåra att hitta och vid starka misstankar om hjärtinfarkt läggs extra elektroder.
 - Vänster scapula V7-V9: Posterolateral infarkt (vid isolerad ST-sänkning V2-V4/normalt EKG)
 - Höger om sternum på 4:e intercostalrum V4R: högerkammarsinfarkt (tas vid inferior ST-höjning)
 - Ekokardiografi kan här vara ett komplement
- 3) **Troponin** – beslutsgräns ofta satt vid värden >14 ng/L för TnT. På grund av olika analysmetoder varierar beslutsgränsen för TnI, mellan >15 till >37 för kvinnor och >33 till >56 för män. Troponin utsöndras i blodet vid hjärtskada men anger inte orsaken till hjärtskadan. Lågt troponin har högt negativt prediktivt värde för AKS. Ju högre troponin desto högre positivt prediktivt värde för AKS. Vid hjärtinfarkt följer troponinvärdena ett dynamiskt förlopp. Troponin frisätts omedelbart efter akut hjärtskada men förhöjda värden detekteras 3 timmar efter smärtdebut, högsta värdet efter ca 1 dygn.

Rule in and rule-out algoritm för AKS avgör hur stor sannolikheten är att patienten har drabbats av en AKS, beroende på hur högt troponinet är samt inom vilket tidsspänn man tagit provet.

0h: Man tar det första provet när patienten kommer in till akuten. Om det har gått mer än 3 timmar sedan smärtdebut och troponin-värdet är lågt så är det stor sannolikhet att patienten inte har AKS.

1h: Nästa prov tas en timme efter det första och om det visar bara en marginell stegring kan man rule-out patienten, det vill säga att den inte har AKS. Man kan även ta ett prov efter två timmar, men enbart om man av någon anledning inte kunnat ta 1h-provet.

Kronisk stegring av troponin ses bland annat vid kronisk njursvikt, hjärtsvikt/kardiomyopati, T2DM och stabil angina. Friska människors troponin värden stiger också i samband med stigande ålder.

Invasiv utredning vid ischemisk hjärtsjukdom

Koronarangiografi är en utredning där kontrast injiceras i hjärtats blodkärl via tunna katetrar vilket ger en 2D bild av hjärtats blodkärl. Information den ger:

- 1) Bekräfta/utesluta närvaro av kranskärlsjukdom samt karakterisera det; ateromatos (förändringar i kärlväggen), dissektion, koronaranomali.
- 2) Kunna se omfattningen och lokaliseringen av ateromatos
- 3) Besluta om bästa terapeutiska alternativ för varje enskilt fall: OMT, PCI eller CABG

Indikationer för att göra koronarangiografi:

- STEMI – ökad överlevnad och minskad risk för hjärtsvikt
- NSTEMI/IAP – undvika större infarkt/MI och minskad MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)
- Angina – bekräfta diagnos misstanke, riskutvärdering och symtomlindring
- Hjärtsviktsutredning – svikt genes samt revaskularisering → bättre hjärtfunktion
- Klaffsjukdom – undvika cirkulatorisk instabilitet i samband med kirurgi, inför annan thoraxkirurgi samt för att undvika hjärtsvikt
- Organdonation – bekräfta lämpliga donatorer

PCI – för att göra undersökningen behövs kärlaccess. I Sverige är det vanligast att gå in via a. radialis, men man kan även gå in via a. femoralis (dock större risk för blödningar). Kärlaccess via a. femoralis kräver ultraljudsledd punktion för att öka säkerheten. En tunn slang (kateter) förs in genom a. radialis eller a. femoralis och leds upp till kranskärlen där förträngningar identifieras med hjälp av kontrastvätska och röntgen. På kateter sitter oftast en ballong som vidgas vid förträngningen och en stent som sitter på ballongen håller kranskärllet öppet och tränger undan den ateroklerotiska lesionen. Över 95% av alla stent är täckta av ett läkemedel som långsamt utsöndras i anslutning till aterosklerotiska lesionen (DES, drug eluting stent). Den principiella substansen är Rapamycin eller Rapamycin liknande preparat som hämmar proliferation av glatt muskel och minskar risken för återförträngning.

Procedur-relaterade komplikationer: vanligaste är blödning i access kärlet som kan vara lindrig men även livshotande. Övriga komplikationer är kranskärldsdissektion, no-reflow, arytmier, embolisering, perforation → tamponad, periprocedur MI, kontrast allergi, kontrastinducerad njurskada och strålningskada.

Stenos utvärdering: $\geq 50\%$ luminal diameter/area minskning = stenosis. $\geq 70\%$ *signifikant* stenosis, kräver ingen vidare utvärdering. Hos patienter där det är svårt att utvärdera stenosis, använder man sig av andra metoder.

- FFR (Fractional Flow Reserve): mäter tryckfallet över en stenosis under maximal hyperemi. $FFR < 0,80$ bedöms som flödesbegränsande. Svagheter: diffussjukdom, huvudstamsstenosis ffa i närvaro av andra stenoser och obehag pga adenosin.
- IVUS (Intravascular Ultrasound): 3D bild möjliggör utvidgad analys av kärlvägg.
- OCT (Optical Coherence Tomography): använder ljus med våglängd strax under infrarött som reflekteras av vävnaden och ger högupplöst bild. Det kräver kontrast.

CABG – vissa patienter är inte lämpliga för PCI och då görs istället CABG. Indikationer:

- 3 kärllsjukdom
- Sjuk huvudstam + 2 kärllsjukdom
- Komplex anatomi där PCI blir svårt
- Signifikant klaffsjukdom + kranskärllsjukdom

Man tar blodkärlet LIMA (left internal mammary artery) som går från insidan av bröstkorgsväggen och kopplar den till LAD, nedanför förträngningen. Sedan tar man vener från benet och kopplar dem på aortan och därefter på de kärlet man vill bypassa.

Översiktligt redogöra för symtom, fynd och diagnostik vid tidiga och sena komplikationer vid akut hjärtinfarkt samt för MINOCA, SCAD, Takotsubo. (S3)

Tidiga komplikationer vid AKS

AV-block – blockering eller fördröjning i den elektriska impulsöverföringen mellan förmak och kammare. Symtomen inkluderar yrsel, synkopé, bradykardi. Olika fynd kan vara långsam hjärtrytm och hypotension. För diagnos ska EKG kriterier uppfyllas; förlängd PR-intervall (AV-block I), intermittent bortfall av QRS-komplex (AV-block II) eller komplett dissociation mellan förmaks- och kammaraktivitet (AV-block III).

Kammararytmier – leder till hjärtstillestånd som handläggs akut med HLR. Adrenalin 0,1 mg/ml: 1 mg i.v efter 3 defibrilleringar och därefter var 4:e minut. Amiodaron 50 mg/ml: 300 mg i.v om fortsatt VF/VT efter 3 defibrilleringar och ytterligare 150 mg i.v om fortsatt VF/VT efter 5 defibrilleringar. Allvarligare ventrikulära arytmier inom 48 timmar tillhör normoförloppet vid en infarkt och reperfusion, men om de inträffar senare bör ICD övervägas. Symtom inkluderar palpitationer, yrsel, bröstsmärta, dyspné och medvetslöshet vid ventrikelflimmer. Vid kammararytmier kan man hitta oregelbunden eller mycket snabb hjärtrytm, pulslöshet vid ventrikelflimmer. EKG visar VT med breddökade QRS-komplex eller VF med kaotisk elektrisk aktivitet.

Kardiogen chock – (ett ihållande systoliskt blodtryck < 90 mmHg) livshotande tillstånd vid STEMI. Behandling med direkt PCI har minskat mortaliteten från 90% till 50%. Patienter med kardiogen chock bör alltså inte behandlas med trombolys. Ekokardiografi ska göras omgående för att diagnostisera eventuella mekaniska komplikationer som VSD, hjärttamponad eller papillarmuskelruptur. Övrig behandling inkluderar inotropa läkemedel (NA, dobutamin mm), aortaballongpump, CPAP m.m. Olika fynd inkluderar ett systoliskt blodtryck < 90 mmHg, takykardi, kalla extremiteter, lungödem, nedsatt perifer cirkulation. Även desaturation, tecken på hypoperfusion, organpåverkan (minskad diures) och påverkat sensorium kan förekomma. För diagnostik kan man använda EKG, blodgasanalys, ekokardiografi som visar nedsatt vänsterkammarfunktion, och högt tryck i vänster förmak och lungkretsloppet.

Sena komplikationer vid AKS

Akut mitralisinsufficiens – fås oftast sekundärt till papillarmuskelruptur eller dysfunktion pga ischemi. När papillarmuskler inte fungerar som de ska kan mitralisklaffen inte stängas ordentligt under systole → återflöde av blod till vänster förmak och lungan. Symtomen inkluderar därför plötslig andfåddhet, lungödem och akut vänstersvikt. Diagnosen ställs med ekokardiografi.

VSD – ruptur av septum orsakad av nekros i infarkt område i septum så att blodet från vänster kammare pumpas in i höger kammare. Den uppträder ofta efter ett par dagar till en vecka och ger blodtrycksfall och chockbild. Ofta kan ett systoliskt blåsljud höras, men ju större defekten är, desto svagare är ljudet. Diagnosen ställs med ekokardiografi och därefter krävs akut kirurgisk behandling.

Hjärtruptur – bristning i hjärtväggen, ofta i vänster kammare. Den kan delas in i fri väggruptur, septal ruptur (VSD), och ibland ruptur av papillarmuskler. Hjärtruptur orsakas ofta av transmural hjärtinfarkt där nekros av hela hjärtväggen försvagar strukturen. Detta leder till att myokardiet brister, ofta inom 3-5 dagar efter infarkten, när inflammationsprocessen är som mest aktiv → hjärtmuskeln försvagas → tamponad → cirkulationskollaps och död. Symtomen inkluderar plötslig bröstsmärta, snabb försämring, medvetslöshet, ofta dödligt inom kort tid. Man kan hitta tamponad med halsvenstas, dämpade hjärttoner och hypotension. Diagnosen ställs med ekokardiografi där den visar fri vätska (blod) i perikardiet och tecken på tamponad.

MINOCA (Myocardial Infarction with Non Obstructive Coronary Arteries)

1) Uppfyllande av hjärtinfarktskriterierna (*4th universal Definition of MI*):

- a) Förhöjt troponin med dynamik
- b) Kliniska tecken till infarkt/ischemi (minst ett)
 - Symptom på ischemi
 - Nya ST-T-förändringar, LBBB/RBBB eller Q-våg
 - Bildmässig förlust av viabelt myokard eller ny hypo-/akinesi
 - Intrakoronartromb vid angio alt. obduktion

2) Icke-obstruktiv kranskärlssjukdom: helt rena kranskärl 0% plack/stenos $\leq 50\%$

3) Ingen annan uppenbar orsak inför koronarangiografien, t.ex lungemboli

Patienten har samma symtom som vid vanligt hjärtinfarkt med kranskärlsförträngningar och utredningen sker på samma sätt. Troponin, pro-BNP, D-dimer, EKG, akut eller subakut kranskärlsröntgen, ekokardiografi, vänsterkammerangio och MR. MR är viktigt för att bekräfta diagnosen och bör utföras tidigt och inneliggande.

SCAD (Spontaneous Coronary Artery Dissection)

SCAD är en icke-traumatisk, icke-iatrogen, icke-aterosklerotisk dissektion i kärlväggen av kranskärlen. Det uppstår genom ett intramuralt hematoma i kärlväggen som ger upphov till en kompression av lumen och leder på så sätt till myokardischemi. **Klinisk bild:** bröstsmärta (80%), illamående/kräkningar (25%), STEMI (20-50%), hjärtstopp (10-15%). SCAD har en lägre prevalens av traditionella riskfaktorer och det är inte ovanligt med emotionell eller fysisk trigger. **Riskfaktorer:** kvinnligt kön, graviditet, bindvävssjukdomar (t.ex Ehlers-Danlos, Marfans), depression/ångest, fibromuskulär dysplasi. Ca 50% av alla patienter med spontan kranskärlsdissektion har fibromuskulär dysplasi som är en icke-aterosklerotisk, icke-inflammatorisk sjukdom av arteriella kärlväggar. Det kan leda till stenoser, dissektioner

och aneurysm t.ex i njurar, hjärna, hals och iliacakärnen. SCAD i samband med graviditet utgör ca 20% av alla hjärtinfarkter och ca 50% av alla hjärtinfarkter postpartum. Gravida patienter som får SCAD får oftast allvarligare sjukdom med högre risk för STEMI, kardiogen chock, hjärtstopp och hjärtsvikt än hos icke-gravida.

Takotsubo syndrom

Definieras som övergående pumpfunktionsnedsättning omfattande mer än ett enskilt kranskärlterritorium, med normalisering av hjärtfunktionen inom dagar till månader. Det utgör 1-2% av alla hjärtinfarkter och drabbar 90% av kvinnor efter klimakteriet; medelåldern 68 år. 50% av patienterna har psykiatrisk och neurologisk underliggande sjukdom och det är även vanligt med KOL. **Patofysiologin** är oklar. Katekolaminhypotesen; fysisk eller emotionell stress leder till sympatikuspåslag med kraftigt ökade nivåer av katekolaminer. **Utredning:** Troponiner, proBNP, EKG, kranskärlsröntgen och EKO som vid hjärtinfarkt. MR kan säkerställa diagnosen, det skall göras tidigt och inläggande.

Handlägga patient med bröstsmärta, diagnosticera och bekräfta eller utesluta AKS med hjälp av bröstsmärte-anamnes, EKG, riskfaktorer och troponin (HEART-score), samt diagnosticera vanliga differentialdiagnoser, samt initiera relevant AKS-behandling.

När man handlägger en patient med bröstsmärta är den primära uppgiften att utesluta/verifiera potentiellt livshotande tillstånd. Vid bröstsmärta är det viktigt att ta ett tidigt EKG (inom 10 min) för att upptäcka ST-höjning och likvärdiga EKG-förändringar som ska handläggas med sikte på snabb revaskularisering. För övriga patienter är troponiner en hörnsten i diagnostiken.

Riskfaktorer: hereditet, hypertoni, rökning, dyslipidemi, obesitas, diabetes, alkoholmissbruk, fysisk inaktivitet, kost, cerebral/perifer kärlsjukdom, psykosocial stress och socioekonomisk status.

Vanliga differentialdiagnoser: akut aortadissektion, lungemboli, myokardit/perikardit, skelett-muskelsmärta, esofagit, ulcus duodeni, kolecystit, pneumothorax, pneumoni, pleurit och panikångest.

AKS behandlas enligt SATSA:

- S. Smärtlindring:** morfin och syrgas (om sat < 90%)
- A. Antiischemisk behandling:** vid STEMI är det viktigaste att snabbt öppna upp det trombotiserade kärlet – genom *PCI* eller *trombolys*. Läkemedel är ett viktigt komplement som möjliggör att en *PCI* lyckas. *Nitroglycerin* i låga doser är kärldilaterande ffa på venösa sidan (minskad preload) och har god smärtstillande effekt. Ges vanligen sublingualt, kan upprepas, v.b infusion. *Betablockad* vid takykardi, Metoprolol (Seloken) vanligast. Minskar myokardets syrebehov och har en god smärtlindrande effekt. I.v Metoprolol 5 mg, eller p.o om mindre bråttom.
- T. Trombosbehandling:** dubbel trombocythämning + antikoagulantia
- S. Sviktbehandling:** nitroglycerin, NIV, loop-diuretika, inotropa läkemedel, ACEi
- A. Arytmibehandling:** betablockad med försiktighet. Individualiserad behandling vid andra arytmier, t.ex atropin/pacemaker vid AV-block, ibland kalciumhämmare vid takykardi, elkonvertering, takypacing vid Torsade-VF mm.

Förklara, jämföra och kontrastera patofysiologi, sjukdomsbild, diagnostik, sjukdomsförlopp och grundläggande principer för behandling av akuta koronara syndrom (STEMI, NSTEMI, instabil angina), inklusive vinster, risker och vanliga komplikationer till sjukdomen och behandlingen. (S4)

Typer av hjärtinfarkt

Typ 1: Spontan hjärtinfarkt orsakat av plackruptur/erosion med åtföljande tromb

Typ 2: Sekundär hjärtinfarkt pga obalans mellan supply och demand

Typ 3: Plötslig kardiell död med symtom på ischemi och ST-höjning/LBBB, eller koronar tromb påvisad med angiografi eller obduktion men där stegrade myokardskademarkörer inte hunnit påvisas

Typ 4a: PCI-relaterad hjärtinfarkt

4b: Hjärtinfarkt orsakat av stent-ocklusion (stenttrombos)

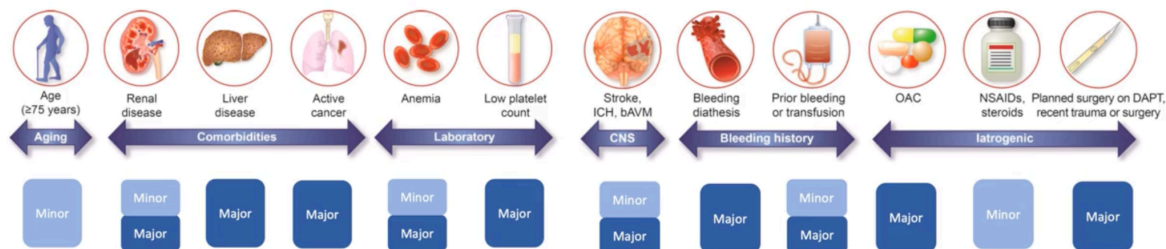
4c: Hjärtinfarkt orsakat av in-stent restenos

Typ 5: CABG-relaterad hjärtinfarkt

Antitrombotisk behandling vid AKS om ej OAK indikation

DAPT med ASA och P2Y12-hämmare. ASA (aspirin) hämmar COX-1 vilket hämmar syntes av tromboxan A2 och leder till försämrad aktiverings- samt aggregationsförmåga hos trombocyter. **ADP-receptorantagonister** hämmar ADP-receptorn P2Y12 på trombocyterna och förstärker den aggregationshämmande effekten av ASA. Ticagrelor eller Prasugrel används i första hand. **Ticagrelor** kan ges till patienter oavsett vilken tidpunkt i anslutning till AKS medan **Prasugrel** endast ges till patienter som gör PCI. Prasugrel är kontraindicerad om man har haft en tidigare stroke, och ska dosreduceras om > 75 år eller < 60 kg. Prasugrel före Ticagrelor om PCI. **ASA** ges till alla patienter med AKS och KKS.

Vid AKS oavsett angio/PCI eller konserverativ behandling är rekommenderad längd av DAPT 12 månader och därefter SAPT (ASA eller P2Y12i) livslångt. Det finns flera alternativa strategier för att reducera blödning som grovt kan delas in i två varianter; förkorta längden av DAPT till 1-3 mån och/eller byta från Ticagrelor/Prasugrel till Clopidogrel som är en mindre effektiv trombocythämmare. Detta är främst aktuellt för patienter med hög blödningsrisk. För att uppfylla hög blödningsrisk ska man uppfylla 1 Major och 2 Minor kriterier enligt ARC-HBR.



Behandling vid STEMI:

- ASA 500 mg + Clopidogrel 600 mg / Ticagrelor 180 mg / Prasugrel 60 mg
- Akut PCI eller trombolys
- Därefter: Sviktbeh, hypertoni-beh, fortsatt behandling med ASA, Plavix 75 mg x1/ Ticagrelor 90 mg x2/ Prasugrel 10 / 5 mg x1 i 1 år, statin, beta-blockare, ACE-hämmare

Behandling vid NSTEMI:

- ASA, Clopidogrel 600 mg/ Ticagrelor 180 mg/ Prasugrel 60 mg (bolusdoser)
- Fondaparinux (LMWH) 2.5 mg/ml subkutan x1 alt. LMWH under vårdtiden tills angio eller om konserv beh; max 7 dagar.
- Angio under vårdtiden, när beror på om patient är instabil/riskfaktorer

Antitrombotisk behandling vid KKS

DAPT om PCI görs, dock endast i 6 månader och Clopidogrel ges istället för Ticagrelor/Prasugrel. Vid KKS, där PCI eller CABG inte gjorts, gäller endast ASA tills vidare.

Antitrombotisk behandling om OAK indikation

Av alla patienter med AKS så har ca 15% samtidigt förmaksflimmer och indikation för antikoagulantia. För dessa patienter gäller en annan rekommendation. Trippelbehandling med DAPT och OAK så kort som möjligt; några dagar upp till en vecka. Därefter dubbelbehandling med Clopidogrel + OAK (Eliquis). Clopidogrel är mindre effektiv och används istället för Ticagrelor/Prasugrel i kombination med OAK för att minska blödningsrisken. Dubbelbehandling ges upp till 6 månader eller 1 år beroende på blödningsrisk.

Redogöra för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid sekundär prevention av ischemisk hjärtsjukdom (S4)

Sekundär prevention är i princip samma för alla patienter efter hjärtinfarkt, stroke, TIA, instabil angina, stabil angina eller perifer arteriell kärlsjukdom. Syftet är att förebygga nya hjärtkärlhändelser. **Rökstopp** är den enskilt viktigaste faktorn. Risken för hjärtinfarkt har minskat med 20% efter införande av rökförbud på allmän plats, restauranger, etc. Rökstopp efter hjärtinfarkt medför ca 45-50% riskreduktion för hjärtinfarkt redan efter 6-12 mån. Kranskärlssköterska ger kvalificerad rökavvänjning och använder sig av motiverande samtal, nikotinpreparat och Vareniklin (Champix®) – blockerar nikotinkicken.

Hälsosam mat – Evidensbaserade råd

ÖKA	BYT UT	MINSKA
Grönsaker Baljväxter	Spannmåls- produkter av vitt/sikatat mjöl	Spannmåls- produkter av fullkorn
Frukt och bär	Smör, smör- baserade matfetter	Vegetabiliska oljor, oljebaserade matfetter
Fisk och skaldjur	Feta mejeri- produkter	Magra mejeri- produkter
Nötter och frön		Salt Alkohol

Fysisk träningsprogram med sjukgymnast ger 26% relativ riskreduktion för död i hjärtsjukdom och 31% relativ riskreduktion för inläggning på sjukhus jmf sedvanlig behandling. Man ska även undvika stillasittandet.

Målvärde för blodtryck om < 70 år: systolisk 120-129 och diastolisk < 80 mmHg.
Målvärde för blodtryck om ≥ 70 år: systolisk 130-139 och diastolisk < 80 mmHg.
 Samma målvärde gäller även för patienter med diabetes. De flesta patienter behöver en kombinationsbehandling för att uppnå mål blodtrycket. **Steg 1:** ACE/ARB + CCA eller diuretika. **Steg 2:** ACE/ARB + CCA + Diuretika. **Steg 3:** Resistent hypertoni; ovanstående + spironolakton eller annat diuretikum, alfablockerare eller betablockerare.

Lipidsänkning är också en sekundär preventiv åtgärd. Målvärde LDL-kolesterol < 1,4 mmol/L OCH minst 50% sänkning från ett obehandlat värde. Lipidsänkande läkemedel:

- Statiner (HMG-CoA reductas inhibitorer) – Atorvastatin 80 mg x 1 eller Rosuvastatin 40 mg (mer potent). Målsättningen är att ge högsta tolererbara dos.
- Icke-statiner – vid behov, tillägg Ezetimib (Ezetrol®) 10 mg x 1. Vid behov, tillägg PCSK9-hämmare.

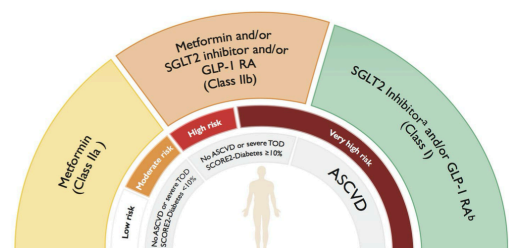
Intensity of lipid-lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈ 30%
High-intensity statin	≈ 50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Fasteblodsocker och HbA1c bör kontrolleras regelbundet hos diabetespatienter med samtidig kranskärslsjukdom. Individer med diabetes har 2-4 gånger ökad risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom såsom kranskärslsjukdom, stroke, hjärtsvikt och förmaksflimmer. Individer med kranskärslsjukdom och T2DM har dubbelt så hög mortalitet jämfört med individer utan T2DM. 50% av mortaliteten hos individer med T2DM är kopplad till makrovaskulära komplikationer. Dödligheten i hjärtinfarkt sjunker, men 1-års mortaliteten är 30% högre hos individer med T2DM. Patienter med diabetes kan delas in enligt nedan riskkategorier:

Mycket hög kardiovaskulär risk	Patienter med T2DM med <ul style="list-style-type: none"> • Kliniskt etablerad aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom eller • Svår organspecifik skada^a eller • 10-års kardiovaskulär risk ≥20% med SCORE2-Diabetes^b
Hög kardiovaskulär risk	Patienter med T2DM med: <ul style="list-style-type: none"> • 10-års kardiovaskulär risk 10 -<20% med SCORE2-Diabetes
Måttlig kardiovaskulär risk	Patienter med T2DM med: <ul style="list-style-type: none"> • 10-års kardiovaskulär risk 5 -<10% med SCORE2-Diabetes
Låg kardiovaskulär risk	Patienter med T2DM med: <ul style="list-style-type: none"> • 10-års kardiovaskulär risk <5% med SCORE2-Diabetes

- Vid förväntad lång livslängd: HbA1c < 53 mmol/mol men undvika hypoglykemier.
Vid förväntad kort livslängd: HbA1c < 69 mmol/mol
- Blodtryck < 130/80, med fördel behandling med ACEi/ARB.
Blodtryck 130-139 hos individer > 65 år
- Livsstilsfaktorer: absolut rökstopp, fysisk aktivitet minst 150 min måttlig ansträngning/vecka, medelhavsdiet och viktning vid övervikt/fetma
- Lipider: LDL < 2,6 vid måttlig CV risk. LDL < 1,8 vid hög CV risk. LDL < 1,4 vid mycket hög CV risk.
- Glukossänkande läkemedel: Metformin, SGLT2-blockerar och GLP-1 analoger.
 - **Metformin:** stimulerar inte insulinfrisättning och orsakar därför inte hypoglykemi. Mycket väldokumenterad glukossänkande effekt, sänker HbA1c effektivt. Tablettform två-tre gånger dagligen. **Nackdelar:** bör dosreduceras eller sättas ut vid nedsatt njurfunktion. Bör pausas/dosreduceras vid akut sjukdom, särskilt tillstånd som kan leda till uttorkning. Biverkningar är främst GI-besvär och det finns sparsamt med data kring kardiovaskulär nytta.
 - **GLP1-analoger:** låg risk för hypoglykemi eftersom insulinfrisättning upphör vid normalt p-glukos. Sänker HbA1c effektivt och leder till viktning. Kan användas vid nedsatt njurfunktion samt ger minskad risk för hjärtinfarkt, stroke och död. **Nackdelar:** Biverkningar främst i form av GI-besvär, dock övergående. Mindre HbA1c-minskning än metformin. Ges oftast som subkutan injektion.
 - **SGLT2-hämmare:** god glukossänkande effekt. Tablettform en gång dagligen. Positiva effekter på njurfunktion samt förbättrar hjärtats pumpförmåga. Minskad risk för hjärtsvikt och kardiovaskulär död. **Nackdelar:** biverkningar i form av infektioner i nedre urinvägarna. Verkningsmekanism oberoende av insulinsekretion, därför liten risk för hypoglykemi. Mindre HbA1c-minskning än Metformin.

Vid typ 2 diabetes med hög-mycket hög kardiovaskulär risk har SGLT2-hämmare och GLP1-analoger väldokumenterad effekt i att minska kardiovaskulära händelser. Dessa läkemedel bör ordineras oavsett HbA1c-nivå vid T2DM och etablerad kranskärslsjukdom. SGLT2-hämmare rekommenderas till alla patienter med diabetes och hjärtsvikt. Den sänker blodsockret och stärker hjärtats pumpförmåga samt minskar risken för sjukhusinläggning för hjärtsvikt och kardiovaskulär död.



Hjärtsvikt

Redogöra för klinisk definition, klinisk bild och kännetecknen vid hjärtsvikt samt förklara grundläggande hemodynamiska förändringar preload, afterload, framåtsvikt, bakåtsvikt. (S4)

Hjärtsvikt är ett syndrom som kännetecknas av otillräcklig cardiac output för att möta kroppens behov (framåtsvikt) eller tillräcklig cardiac output men endast vare neurohormonell kompensation (ffa förhöjda fyllnadstryck, bakåtsvikt). Detta leder till en oförmåga att leverera adekvat syretillförsel och näring till vävnader och organ. Hjärtsvikt delas upp i två huvudtyper: vänstersvikt och högersvikt. Både vänstersidig och högersidig hjärtsvikt kan vara antingen systolisk eller diastolisk. Dock bör sägas i sammanhanget att då hjärtats sidor påverkar varandra och hjärtsvikt orsakas i de flesta fall av vänstersvikt.

- **Vänstersidig hjärtsvikt (framåtsvikt):** det nedsatta HMV kan leda till att blodet blir mer stillastående hela vägen från vänster förmak och bakåt in i lungkretsloppet. Det "stillastående" blodet i lungvenerna leder till ökat tryck i lungartärerna med påföljande pulmonell hypertension och lungödem. Om lungödem uppstår försvåras gasutbytet i lungorna med symptom i form av dyspné och/eller ortopné. Detta orsakar minskat blodflöde till systemcirkulationen vilket leder till trötthet, nedsatt prestationsförmåga och yrsel. 30% för rehospitalisering inom en månad.

Symtom: Dyspné, särskilt vid ansträngning eller liggande (ortopné), nattliga hostattacker, trötthet.

Fynd: Lungstas eller lungödem, vilket hörs som rassel vid lungauskultation.

- **Högersidig hjärtsvikt (bakåtsvikt):** det ökade trycket i lungkretsloppet vid vänstersidig hjärtsvikt kan leda till högersidig hjärtsvikt. Om även högerhjärtat börjar svikta backar blodet istället ut i det systemiska kretsloppet. Detta kan orsaka symptom såsom ökat fyllnadstryck i v. jugularis. Blodet kan även backa till lever och mjälte och orsaka hepatosplenomegali samt på sikt även levercirros.

Symtom: Svullna ben, viktuppgång, och i svåra fall ascites (vätska i buken).

Fynd: Jugularvenstas, hepatomegali och pittingödem.

Hemodynamiska Förändringar:

Preload: det tryck som finns i hjärtat precis innan kontraktion, beroende på venöst återflöde och fyllnad av hjärtkamrarna. Vid hjärtsvikt är preload ofta förhöjt på grund av vätskeretention och nedsatt pumpfunktion. Ökad preload kan initialt kompensera för hjärtsvikt genom ökad slagvolym enligt Frank-Starling-mekanismen, men när preload överskrider en viss nivå leder det till ökat intrakardiellt tryck och symtom som lungstas.

Afterload: det motstånd som vänster kammare måste övervinna för att pumpa blodet ut i systemkretsloppet. Afterload påverkas av arteriellt blodtryck och vaskulär resistens. Vid hjärtsvikt ökar afterload som ett resultat av vasokonstriktion medierad aktivering av RAAS och sympatikus. Förhöjt afterload ökar hjärtats arbetsbörda och försämrar dess förmåga att tömma sig.

- **Stabil hjärtsvikt:** normal blodtryck (sys > 90 mmHg) och normal fyllnadstryck (< 15 mmHg). Patienten får långsiktig behandling.
- **Framåtsvikt (forward failure):** sänkt blodtryck (sys < 90 mmHg) och/eller sänkt cardiac index (< 2,5). Syftar på den försämrade pumpfunktionen där hjärtat inte kan leverera tillräckligt med blod till systemcirkulationen. Symtomen innefattar svimning, yrsel, konfusion, hyponatremi, oliguri, försämrad njur- eller leverfunktion och kalla extremiteter. Behandlas med i.v vätska, inotropi (ev i kombination med vasopressor) och mekaniskt cirkulationsstöd.
- **Bakåtsvikt (backward failure):** normal blodtryck (sys > 90 mmHg) men förhöjd fyllnadstryck (>15-20 mmHg). Här uppstår en venös stas eftersom hjärtat inte kan hantera den inkommande volymen av blod. Symtomen innefattar ortopné/dyspné, rassel, stas på röntgen, halsvenstas, hepatomegali, ödem, abd-jugular reflex och njur- eller leversvikt sekundärt till stas. Behandling är nitrater och diuretika.
- **Bakåt-och framåtsvikt:** sänkt blodtryck (sys < 90 mmHg) och förhöjd fyllnadstryck (> 15-20 mmHg). Behandlas med inotropi (av i kombination med vasopressor) och mekaniskt cirkulationsstöd.

Översiktligt kunna redogöra för patofysiologi samt neurohormonella system mekanismer vid HFrEF. (S3)

HFrEF kännetecknas av en ejektionsfraktion (EF) < 40%, vilket innebär att en signifikant andel av blodet kvarstår i hjärtkamrarna efter varje kontraktion. Denna typ av hjärtsvikt är ofta en följd av strukturella hjärtskador som myokardinfarkt, hypertoni, eller dilaterad kardiomyopati.

- **Minskad kontraktilitet:** hjärtmuskelskada (t.ex. efter en infarkt) leder till minskad kontraktilitet i vänster kammare. Denna minskade förmåga att pumpa blod effektivt orsakar en sänkt EF och ökade slutdiastoliska tryck, vilket kan leda till pulmonell stas och dyspné.
- **Kammarremodellering:** vid långvarig hjärtsvikt sker patologiska förändringar i hjärtmuskulaturen, såsom hypertrofi och fibros. Detta leder till ytterligare försämring av hjärtfunktionen eftersom hjärtmuskeln elasticitet och kontraktilitet påverkas negativt.
- **Volymöverbelastning:** minskad hjärtminutvolym leder till aktivering av RAAS och ökad vätskeretention, vilket ytterligare ökar preload och volym belastningen på hjärtat. Detta skapar en ond cirkel av försämrad hjärtfunktion. Hjärtsvikt leder till aktivering av flera neurohormonella system som försöker kompensera för den nedsatta hjärtfunktionen men bidrar paradoxalt nog till sjukdomens progression.
- **RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systemet):** vid nedsatt blodflöde till njurarna frisätts renin, vilket startar en kaskad som leder till produktionen av angiotensin II. Angiotensin II orsakar kraftig vasokonstriktion, vilket ökar afterload och minskar HMV. Det stimulerar också frisättningen av aldosteron som ökar natrium- och vattenretention, vilket ökar preload. Dessa mekanismer på lång sikt bidrar till hjärtmuskelskada genom ökad hemodynamisk belastning och fibrosutveckling.
- **Sympatiska nervsystemet (SNS):** minskad HMV och blodtryck aktiverar SNS som frisätter noradrenalin. Detta ökar hjärtfrekvensen, kontraktiliteten och leder till perifer vasokonstriktion. Långvarig aktivering leder till ökad syreförbrukning i myokardiet, celledöd, hypertrofi och remodellering av hjärtat samt en ökad risk för arytmier.
- **Natriuretiska Peptider (BNP och ANP):** dessa peptider frisätts vid ökat kammartryck och volymbelastning som en kompensatorisk mekanism för att minska blodvolymen genom natriures (utsöndring av natrium i urinen). BNP och ANP motverkar effekterna av RAAS och sympatikus genom att orsaka vasodilatation och natriumutsöndring, vilket minskar preload och afterload. Även om dessa peptider är skyddande, är deras effekt ofta otillräcklig i förhållande till de dominerande neurohormonella systemen vid hjärtsvikt.

Redogöra för diagnostiska principer och metoder vid diagnos av hjärtsvikt (lab, eko, bildiagnostik utifrån genes, hjärtkat). (S4)

Diagnosen hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom och man sätter diagnosen om man uppfyller kraven för dessa tre punkter:

- 1) Symtom förenade med hjärtsviktsdiagnos
- 2) Kliniska tecken förenade med hjärtsviktsdiagnos
- 3) Objektiva tecken på strukturell eller funktionell abnormalitet av hjärtat vid vila (t.ex EKO, lungröntgen, MR eller NT-proBNP)

Klinisk undersökning: färg (blek, cyanos, rosig), hudtemperatur perifert (kall, varm), syresaturation, andningsfrekvens (snabb-normal), palpabel puls (snabb, långsam), blodtryck (lågt, högt), sinnestillstånd (ångestladdad, lugn), rassel vid lungauskultation, ödem, tecken på vätskeretention.

Klinisk klassificering:

- A. **Warm and dry:** normal perfusion, normal HMV
- B. **Warm and wet:** normal perfusion, tecken till vätskeretention och stas; t.ex akut lungödem, akut dekompenenserad hjärtsvikt
- C. **Cold and dry:** perifer vasokonstriktion och hypoperfusion, normal HMV
- D. **Cold and wet:** perifer vasokonstriktion och hypoperfusion, tecken till vätskeretention och stas, t.ex isolerad högerkammarsvikt, kardiogen chock, akut dekompenenserad hjärtsvikt

Diagnosen av hjärtsvikt ställs med:

- EKG
- Hjärtultraljud: EF? Dimensioner? Klaffar?
- Lungultraljud: B-lines, pleuravätska.
- Lungröntgen ffa vid dyspné.
- Lab: NT-proBNP (osannolikt hjärtsvikt om NT-proBNP <125 pg/ml eller om BNP <35 pg/m), Troponiner, Hemoglobin, el.status, kreatinin, transaminaser.
- Blodgas, laktat
- MR hjärta – viktig metod för att diagnostisera orsaken till oklar hjärtsvikt
- Högerkateterisering – bör övervägas när konstriktiv perikardit, restriktiv kardiomyopati eller medfött hjärtfel misstänks vara orsak till hjärtsvikt alternativt när ultraljud av hjärtat visar misstänkt pulmonell arteriell hypertension

Metoden för diagnosen väljs utifrån genesen.

- Ischemi: EKG, koronarangiografi
- Arytmi: EKG, telemetri
- Hypertoni: BT kontroller, journaler från tidigare?
- Anemi: lab
- Myokardit: eko
- Klaffel: eko
- Akut på kronisk svikt: anamnes, symtom sedan en längre tid
- Inläggningsfall

Handlägga en patient med hjärtsvikt.

- **Diagnostik:** Har patienten akut hjärtsvikt? Hur svår är hjärtsvikten? Vad är genesen till hjärtsvikten? Finns det utlösande faktorer?
- **Behandlingen** inriktar sig på att behandla själva hjärtsvikten och utlösande faktorer parallellt.

Förklara, jämföra och kontrastera patofysiologi, sjukdomsbild, diagnostik, sjukdomsförlopp och grundläggande principer för behandling av olika typer av hjärtsvikt (HFrEF, HFpEF, HFmrEF), inklusive vinster, risker och vanliga komplikationer till behandlingen. (S4)

Systolisk hjärtsvikt (HFrEF): hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion, $EF \leq 40\%$. Det orsakas av ett skadat myokardium, där ischemisk hjärtsjukdom är den vanligaste orsaken till myokardskadan. En annan vanlig orsak är hypertoni där vänster kammare behöver arbeta mot ett högre motstånd (afterload), och därmed pumpa hårdare. Den ökade afterload vid hypertoni orsakar vänsterkammahypertrofi som med tiden leder till ökat syrebehov samtidigt som koronarkärlen blir ihoptryckta av den ökade muskelvolymen. Detta kan på sikt minska kontraktionsförmåga vilket sänker EF och orsakar systolisk hjärtsvikt. En nedsatt myokardfunktion leder till minskad HMV som aktiverar sympatikus och RAAS. Detta leder till vasokonstriktion och salt-/vattenretention som ökar preload och afterload. Sympatikus ökar hjärtfrekvensen, kontraktiliteten och ger upphov till en myokardhypertrofi, som ökar hjärtats energiförbrukning vilket gör att det svälter och myokardceller kan dö. Detta gör också att myokardfunktionen minskar som ytterligare ökar aktivering av RAAS och sympatikus. Resultatet blir cellnekros och apoptos samt excentrisk LV remodelering.

HFmrEF: hjärtsvikt med mildt reduced ejektionsfraktion, 41-49% . Det är en mellankategori mellan HFrEF och HFpEF.

Diastolisk hjärtsvikt (HFpEF): hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion ($\geq 50\%$) där diastoliska fyllnadsförmågan av vänster kammare är påverkad. HFpEF är vanligare hos äldre, kvinnor och hypertoniker. Med åldern blir hjärtmuskelväggen stelare vilket gör att kamrarna inte kan slappna av lika mycket och suga ner blodet från förmaken. Därmed spelar förmakens kontraktion större roll ju äldre man blir. Vid HFpEF blir totalvolymen lägre och trots att EF är normal blir HMV lägre än hos en frisk individ. Den störda diastoliska fyllnadsförmågan kallas även för minskad preload. Slagvolymens storlek påverkas av fyllnadsgraden under diastole (totalvolym eller preload) genom att hjärtmuskelcellerna kontraherar som kraftigast om de först tänjs ut. Är fyllnadsgraden för låg sker ingen uttänjning och slagvolymen blir mindre, men om å andra sidan ventrikeln fylls alltför mycket och hjärtmuskelcellerna tänjs ut för mycket blir också kontraktionen mindre effektiv. Sambandet mellan uttänjning och kontraktionsförmåga kallas Frank-Starling mekanismen. Komorbiditeter, t.ex obesitas, förmaksflimmer, kronisk njursjukdom, T2DM, vänsterkammahypertrofi leder till systemförändringar inklusive mikrovaskulär inflammation. Förändringar i endotelceller sekundärt till inflammation leder till kollagen deposition i hjärtat och även i njurar. Detta i sin tur leder till mikrovaskulär ischemi i kardiomyocyter samt koncentrisk LV remodelering.

Behandling

I första hand läkemedel med bevisad mortalitetsreduktion: ACEi/ARB, betablockerare, MRA, ARNI och SGLT2i

- **ACEi, ARB:** blodtryckssänkande medicin med vasodilaterande effekt som minskar afterload och därmed minskad remodelering av hjärtmuskulaturen. Biverkningar är njurpåverkan, hyperkalemi, angioödem och hosta (ACEi).
- **Betablockerare:** sänker hjärtfrekvensen (hämmar den ökade sympatikusaktiviteten) och ökar därigenom tiden som är tillgänglig för att perfundera hjärtmuskeln (anti-ischemiska effekter). Den minskar även kontraktiliteten. Undvik vid dekomenserad svikt och försiktighet vid akut svikt då det är den adrenerga aktiveringen som håller patienten levande. Om patienten överlever det akuta stadiet, ger långvarigt sympatikuspåslag negativa effekter. Biverkningar är yrsel, mardrömmar, trötthet och impotens.
- **MRA:** aldosteron ökar bl.a som svar på renin aktivering via angiotensin II. MRA (spironolakton, eplerenon) hämmar den intracellulära MR vilket leder till minskat uttryck av ENaC. Natriumreabsorptionen minskar vilket leder till minskad natrium och vätska i

blodbanan. Den hämmar även Na/K-ATPas vilket höjer kalium i blodet. MRA ges till patienter med tidigare hjärtinfarkt och är kontraindicerat vid njursvikt. Biverkningar är främst hyperkalemi och spironolakton har viss selektivitet för androgenreceptorn vilket kan ge gynekomasti hos män, samt hirsutism och menstruationsrubbingar hos kvinnor. Eplerenon är mer selektivt MRA och därför är det mindre vanligt med gynekomasti.

- **Sakubitril–Valsartan (Entresto):** ARNI (ARB + Nephilysin inhibitor). Nephilysin är ett enzym som bryter ned ANP/BNP, vasoaktiva peptider och bradykinin till inaktiva fragment. Genom att hämma degradering av ANP/BNP förstärks deras effekt som leder till ökad diures och utsöndring av natrium samt minskad renin-insöndring. ARNI blockerar maladaptation genom hämning av angiotensin-receptor och stimulerar adaptation. Även minskad mortalitet, men dyrt. Biverkningar är som ACEi/ARB: njurpåverkan, hyperkalemi, angioödem och hosta (ACEi).
- **SGLT2i:** nyaste tillskott. Diabetesläkemedel med måttlig effekt på blodsocker, aldrig hypoglykemi med enbart SGLT2i. Det har en påvisad effekt på proteinuri och empagliflozin har dokumenterat positiv effekt vid njursvikt. Det hämmar reabsorptionen av glukos och natrium i proximala tubuli. Läkemedlet leder till viktnedgång, påverkar metabolismen och verkar natriuretiskt. SGLT2i har i stora studier visats minska risken för kardiovaskulär död och morbiditet hos patienter med HFrEF oavsett om de har diabetes eller inte. Rekommenderas numera även till patienter med HFpEF. Biverkningar är ketoacidosis med normalt blodsocker, svampinfektioner i underlivet och UVI.

Behandling vid HFrEF för att minska mortalitet:

- Sätt in en liten dos av alla LM: ACEi/ARNI + BB + MRA + SGLT2i
- Öka långsamt
- Sviktsjuksköterska efter 1-2 veckor

EF < 40% och åtminstone NYHA II har god evidens för behandling. EF 40-50% kan sannolikt behandlas på liknande sätt. HFpEF behandlas med diuretika och SGLT2i.

Komplikationer till behandling: Med tiden minskar hjärtats pumpfunktion → sjunkande blodtryck → man vill minska diuretika/ge vätska. Samtidigt vätska i perifer vävnad och i pleura → vill ha vätskerestriktion/ge diuretika. Det blir en svår balansgång. Till slut orkar hjärtat inte mer. Komplikationer innefattar akut hjärtsvikt med lungödem, levercirros, pulmonell hypertension, tromboembolism, depression och sömnsvårigheter

Redogöra för principerna föreslå initial behandling och riktad utredning vid akut hjärtsvikt. (S4)

Akut hjärtsvikt kännetecknas av snabbt påkomna eller gradvis ökande symtom och tecken på hjärtsvikt som leder till att patienten behöver akut vård. Det är en vanlig orsak till sjukhusvård hos den äldre befolkningen. Den kliniska bilden och den bakomliggande etiologin vid akut hjärtsvikt kan variera. Behandlingen av patienter med akut hjärtsvikt är däremot ofta likadan: diuretika och vasodilaterande läkemedel samt ventilationsstöd och eventuellt tillägg av inotropa läkemedel i sista hand.

Lungödem – akut vänstersidig hjärtsvikt

Akut ökning av fyllnadstrycken i vänster förmak leder till akut stas till lungkretsloppet och respiratorisk svikt. Det orsakas av akut högt blodtryck (akut afterload ökning = flash pulmonary edema), akuta klafffel, akut ischemi, akut arytmia samt akut försämrade dekompenisering.

Klinisk bild: ångest, sänkt syresaturation, ökad andningsfrekvens, rosslig andning, takykardi (stresspåslag) och ofta högt blodtryck.

Behandling:

- Syrgas, ev högflödesgrimma. Sikta på 94-98% syremättnad.
- CPAP: ger bland annat minskat alveolärt och interstitiellt ödem samt ökar intrathorakalt tryck vilket minskar preload. Man får också minskat blodtryck vilket minskar afterload
- Diuretika: Furosemid 20-40 mg i.v. Utsöndring av vatten och natrium, sänker fyllnadstryck och ger vasodilatation vid intravenös tillförsel. Dock ökar inte diuretika överlevnaden, utan det är endast en symptomatisk behandling.
- Sänka afterload: vasodilatation om högt blodtryck, Nitroinfusion om BT > 110 mmHg.
- Ångestdämpande Morfin 1-5 mg i.v v.b
- LMWH för att minska risk för tromboembolism

Behandling av underliggande orsaker akut hjärtsvikt

- Snabbt förmaksflimmer: bromsa med digoxin 0,25 mg i.v, kan upprepas. Lågdos betablockad 1-3 mg Metoprolol, om blodtrycket är normalt. Dronedroned infusion (klass III antiarytmika), Elkonvertering? Obs duration, antikoagulation.
- Ischemi: koronarangiografi, PCI

Kardiogen chock

Akut pumpsvikt som orsakas av akut hjärtinfarkt, arytmier (kammartakykardi, svår bradyarytmi), tamponad, akut myokardit och akut klaffproblematik (chordaruptur).

Klinisk bild: kall perifert, lågt blodtryck, puls (långsam-snabb), desaturering, tecken på hypoperfusion, organpåverkan, minskad diures, påverkad sensorium – omtöcknad.

Handläggning:

- Förbättra cirkulation
- Syrgas som låg saturation
- Vasopressor (NA-infusion), Inotropi (Milrinon, Dobutamin)
- Akut PCI
- Behov av korttids mekanisk assist?
- Vid behov av kontinuerlig monitorering läggs patienten in i intensivvård. Man tar saturationen, hjärtfrekvens, rytm, 12-avl EKG, blodtryck via artärnål, urinkateter: timdiures, CVK för tryckmätning och centralvenös saturation.

Övriga behandlingsalternativ utöver ovan nämnda:

- **Cardiac Resynchronization Therapy, Sviktpacemaker (CRT)** – biventrikulär pacemaker. Hjärtats höger- och vänsterkammare pacas synkront av en kammersladd på var sida, därmed återställs den dyssynkroni som många hjärtsviktpatienter uppvisar och som försämrar pumpförmågan och ger ökade symtom. Indikationer (NYHA II-IV):
 - Hjärtsvikt $EF \leq 35\%$ tillsammans med skänkelblock (LBBB eller RBBB) med QRS >130 ms. Det har visat sig ge minskad mortalitet och morbiditet.
 - Vid pacemakerbehov och $EF \leq 40\%$.
- **Ivabradin (Procoralan®)** – hämmar selektivt Natriumkanaler (I_f -current) i sinusknutan och sänker hjärtfrekvensen med ca 10 slag/min. Hög puls med hjärtsvikt är förknippad med hög dödlighet. Ivabradin har visat sig minska hospitalisering och mortalitet. Kan ges till patienter med $EF \leq 35\%$ och hjärtfrekvens ≥ 70 /min vid sinusrytm!
- **Intravenös järnbehandling (ges vid järnbrist)** – det är vanligt med järnbrist bland hjärtsviktpatienter, oavsett om anemi föreligger eller ej. Intravenös järnbehandling (Ferinject) har visat god symtomlindring med ökad prestationsförmåga och livskvalitet och minskar sjukhusinläggningar. Något ökad risk för anafylaktiska reaktioner, beredskap för detta bör finnas!

- **Digitalis** – Indikation: symtomatiska patienter trots optimal behandling enligt ovan, förmaksflimmer och hjärtfrekvens >80 eller EF <40% och NYHA II-IV trots annan behandling. Monitorera serumkoncentration.
- **Avancerad behandling** med inotropa läkemedel, hjärtpump eller transplantation.
- **Palliativ vård** – optimal hjärtsviktsbehandling är palliativ behandling. Där ingår det hjärtsvikts läkemedel som doseras efter vad patienten tål, järn i.v och även CRT (cardiac resynchronization therapy). När patienten blir sämre; ställningstagande till stänga av ICD (implantable cardioverter-defibrillator) och om patienten behöver ASIH (avancerad sjukvård i hemmet) – vård i livets slutskede.

Planera uppföljning av patienter med kronisk hjärtsvikt och planera relevanta prover och undersökningar, samt på basal nivå kunna justera hjärtsviktsbehandling utifrån hemodynamiskt status och hydreringsgrad och kunna identifiera tecken på försämring som bör föranleda vidare utredning eller åtgärd. (S4)

Svår hjärtsvikt

Definieras av hjärtsviktssymtom trots optimal behandling.

- 1) Persisterande symtom på hjärtsvikt (NYHA III-IV)
- 2) Objektiva tecken på kardiell dysfunktion, t.ex. LVEF < 30%, uttalad, isolerad HK-svikt, icke korrigerbara klaffel eller medfödda hjärtfel, uttalad diastolisk dysfunktion eller HFpEF + högt NTproBNP
- 3) Stort sjukvårdsbehov; ≥ 2 tillfällen senaste året med inläggning pga hjärtsvikt
- 4) Uttalad nedsatt arbetskapacitet

Klinisk bild: uttalat sänkt kondition, lättutlöst dyspné, hosta vid ansträngning, nattlig uppvaknande, ortopné, ödem, nedsatt aptit, illamående, muskelsvaghet, yrsel, trötthet och nedsatt livskvalitet.

Fynd: hypoton; behov av att minska läkemedlen. Påverkad funktion i andra organ, stas och framåtsvikt. Nedsatt njurfunktion, kardiorenalt syndrom. Leverstas, hyperbilirubinemi. Nedsatt muskelmassa. Nedsatt kognitiv förmåga.

I NEED HELP – minnesramsa för när man bör remittera dessa patienter

- I. Inotropes – tidigare eller pågående behandling med inotropiska läkemedel
- N. NYHA klass/NP – NYHA III/IV och/eller konstant hög BNP eller NT-proBNP
- E. End organ dysfunction – försämrad renal eller hepatisk dysfunction
- E. EF < 20%
- D. Defibrillator – upprepade ICD-chock pga VT eller VF
- H. recurrent Hospitalisations – mer än 1 hospitalisering under senaste året
- E. Edema – svarar ej tillräckligt på diuretika
- L. Lågt BT – systoliskt blodtryck < 90 mmHg
- P. Prognostic Medications – intolerans av neurohormonell blockad

Det är viktigt att se till om det finns något mera att göra för patienten.

- Har patienten alla läkemedel enligt guidelines?
- Grenblock? Biventrikulär pacemaker, CRT (cardiac resynchronization therapy)
- Arytmier som bidragit till försämringen? Aktuellt med ablation för att behandla förmaksflimmer?
- Ischemi? (om anginösa symtom)

Patienter kan även ha behov av stöd som kurator, arbetsterapeut, dietist och sjukgymnast. Det är viktigt med ställningstagande till avancerad hjärtsviktsbehandling eller palliativ behandling. Man skickar remiss till Hjärtsviktscenter för bedömning och utvärdering. Kan patienten bli fall för hjärtrtransplantationsutredning? Kan patienten vara aktuell för mekanisk assist, LVAD i väntan på hjärtrtransplantation? Inför detta sker en omfattande utredning. Det finns 3 viktiga frågor vid ställningstagandet till hjärtrtransplantation.

- 1) Har patienten tillräckligt svår hjärtsvikt?
- 2) Har all annan möjlig behandling givits?
- 3) Föreligger några hinder för hjärtrtransplantation?

Indikationer hjärtrtransplantation: svår hjärtsvikt med ingen annan terapeutisk alternativ än LVAD (left ventricular assist device); bridge to transplantation (BTT) i väntan på operation. Det görs på patienter med hög pulmonell vaskulär resistens (PVR); LVAD kan leda till att PVR sjunker.

Kontraindikationer hjärttransplantation: pågående infektion, svår perifer arteriell eller cerebrovaskulär sjukdom, malignitet med dålig prognos, irreversibel lever- eller njurdysfunktion, systemiska sjukdomar, annan komorbiditet med dålig prognos, BMI > 35 kg/m², alkohol/drogmissbruk, psykologisk instabilitet samt otillräckligt socialt stöd.

Vid hjärttransplantation krävs fortsatt utredning för prognostiskt bedömning av patienten:

- Hjärtats funktion
 - Ekokardiografi: vänster och högerkammarmfunktion, dimensioner, fyllnadstryck
 - MR-undersökning: hjärtats funktion, slagvolym, klaffar, fibros
- Ergospirometri: ett arbetsprov med gasutbyte- och ventilationsanalys. Maximalt uppnåddt arbete RER ska vara > 1,05. Max syreupptag (VO₂-max) har en negativ prognostisk värde om < 12-14 ml/kg/min. Lutningen av andningskrivorna (VE/VCO₂ slope) har en negativ prognostisk värde om > 35.
- Högersidig hjärtkateterisering: mäter tryck i lungkretsloppet samt pulmonellt kapillärt Wedgetryck (PCWP) som reflekterar trycket i vänster förmak och används för att bedöma vänsterkammarens fyllnadstryck. Även tryck i höger förmak, höger kammare, HMV, cardiac index, AVO₂-differens samt beräknar lungkärlsresistensen (PVR).

Kardiomyopati

Förstå vad samlingsbegreppet kardiomyopati betyder och vilka tillstånd som åsyftas. Känna till gemensamma egenskaper för kardiomyopati samt vissa specifika egenskaper med fokus på de vanligare typerna dilaterad kardiomyopati och hypertrof kardiomyopati.

Kardiomyopati är hjärtmuskelsjukdomar med strukturella och/eller funktionella avvikelser i frånvaro av: kranskärslsjukdom, hypertoni, klaffsjukdomar, medfödd hjärtsjukdom; av tillräcklig grad för att orsaka hjärtsjukdomen. Kardiomyopati kan vara ärftliga och i flera fall finns definierade genmutationer som leder till en specifik fenotyp. Påvisad genmutation kan saknas trots tydlig familjär nedärvning. Kardiomyopati kan även ha andra orsaker: systemsjukdomar, infektioner, toxiska skador på hjärtat, del av missbildningssyndrom eller metabola. Misstänk kardiomyopati vid:

- Yngre patienter med symtom på hjärtsjukdom
- Atypiska EKG-förändringar
- Avsaknad av typiska riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom
- Ärftlighet för hjärtsvikt eller plötslig hjärtdöd
- Samtidiga symtom eller onormala fynd från andra organsystem

Diagnosen ska ställas kliniskt innan genetisk utredning. Fynd av sjukdomsspecifik mutation ändrar sällan handläggningen för den enskilda patienten men möjliggör kaskadscreening av anhöriga. Utan fynd av mutation behöver anhöriga i många fall följas kliniskt regelbundet i många år. Vid genetisk provtagning finns alltid risk för oklara fynd (VUS).

Dilaterad kardiomyopati (DCM)

Den vanligaste orsaken till hjärtsvikt (HFrEF) hos yngre. Debuterar vanligtvis mellan 20 och 50 års ålder och har en prevalens på 0,036-0,4%. Definieras som vänsterkammarens EDV mer än 2 standardavvikelser från normalt som ej förklaras av ischemisk hjärtsjukdom (IHD), hypertoni eller klaffsjukdom. Det karaktäriseras av dilatation och nedsatt systolisk funktion, drabbande vänster (och höger) kammare vilket leder till global vänsterkammardysfunktion.

Primära orsaker: familjär 30-40% där autosomt dominant är vanligast, flertalet olika genmutationer kan ge DCM. Det kan även vara idiopatisk.

Sekundära orsaker: toxisk genes (alkohol, kokain), metabola orsaker, neuromuskulära tillstånd (Duchennes muskeldystrofi), infektiösa orsaker (virus, parasitsjukdom), systemsjukdomar (sarkoidos, hemokromatos).

Handläggning av DCM:

- 1) Behandla enligt riktlinjer för HFrEF
- 2) Säkerställ att det är DCM – uteslut andra orsaker till HFrEF
- 3) Ta ställning till genetisk utredning
- 4) Säkerställ att anhöriga erbjuds screening i lämpliga fall
- 5) Värdera risk för plötslig hjärtdöd och indikation för ICD

Hypertrof kardiomyopati (HCM)

Hypertrof kardiomyopati är den vanligaste av kardiomyopatierna med prevalens på 0,2%. HCM definieras som vägg tjocklek ≥ 15 mm i något av vänster kammars segment. Hypertrofin ska inte orsakas av onormala tryckförhållanden som vid hypertoni eller aortastenosis. Klinisk misstanke om HCM:

- Patienter med HCM kan drabbas av alla kardiologiska typ-symtom: angina, dyspné, hjärtklappning, synkopé och plötslig död.
- Systolisk blåsljud
- EKG-förändringar: tecken på hypertrofi med höga R-vågor och sekundära ST-T förändringar
- Känd ärftlighet

Prognosen är bra men förutsätter modern behandling och mortaliteten är endast 0,5% per år. Symtomen varierar mellan patienter med HCM: allvarliga arytmier med risk för plötslig hjärtdöd, hjärtsvikt med/utan obstruktion av vänster kammars utflödestrakt (LVOTO), förmaksflimmer och stroke. Upp till 46% av patienter har lindriga eller inga symtomen och har då ett benignt förlopp. Symtom (synkopé, angina, dyspné) + signifikant LVOTO är behandlingsindikation.

→ Farmakologisk: betablockerare, verapamil (CCB), disopyramid (klass I antiarytmika), ev diuretika

→ Invasiv: myektomi, septal alkohol ablation

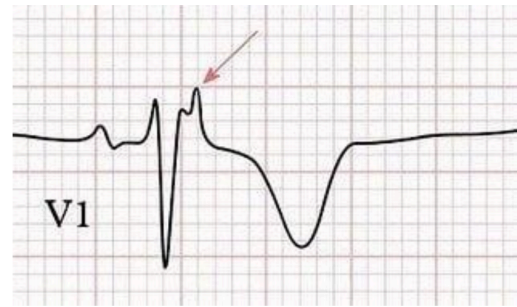
Behandlingsprinciper vid HCM

→ Symtomstyrd behandling, ingen sjukdomsmodulerande terapi tillgänglig: Sviktsymtom? Arytmi? Bröstsmärta?

→ Indikation för primärprofylaktisk ICD utifrån riskfaktorer

Arytmogen högerkammarmarkardiomyopati (ARVC)

Myocyter i höger kammare ersätts av fibros och fettvävnad. Det finns risk för ventrikulära arytmier och plötslig hjärtdöd. Det upptäcks inte sällan i samband med fysisk aktivitet och man ser typiska EKG-förändringar i V1-V3. MR-hjärta är viktigt för diagnostik tillsammans med flera andra kriterier. ARVC behandlas med betablockad och patienten ska undvika tävlingsidrott. ICD efter riskvärdering.



Restriktiv kardiomyopati (RCM)

Det är en ovanlig kardiomyopati som beror på diastolisk funktionsnedsättning med restriktivt fyllnadsmönster och nedsatt relaxation – liknar HFpEF i klinisk presentation. Normal till ökad vägg tjocklek, normalstora hjärtrum (förstorade förmak) och normal till lätt nedsatt systolisk funktion. Viktig differentialdiagnos är konstriktiv perikardit (“pansarhjärta” kronisk perikardit, TBC).

Synkope

Redogöra för patofysiologiska mekanismer för de vanligaste formerna av synkope (S4)

Synkope definieras som en plötslig, övergående förlust av medvetandet och muskeltonus, orsakad av en tillfällig minskning av cerebralt blodflöde och anoxi. Blodflödet i hjärnan styrs av det systemiska blodtrycket genom autoregulation och lokala faktorer i hjärnvävnaden men det finns en rad mekanismer som kan sätta autoregulationen ur spel och störa cirkulationen. Hjärnans syrebehov motsvarar normalt 12-15% av HVM och redan av en 20% minskning av syrgastransporten kan personen tappa medvetandet. Det kan orsaka några sekunders avbrott i cirkulationen och total anoxi i några minuter kan ge irreversibla hjärnskador. Äldre människor är vanligen känsligare för hypoxi än unga. Denna medvetlöshet varar i regel några sekunder till några minuter och följs av en snabb och fullständig återhämtning. Ofta kommer insjuknande plötsligt men ibland föregås det av prodromalsymtom i form av yrsel, illamående och kallsvettningar. De vanligaste orsakerna till synkope delas in i tre huvudtyper: reflex/neurogen, ortostatisk och kardiell.

Reflex/Neurogen synkope (Vasovagal synkope, Situationsbetingad synkope)

Reflex/neurogen synkope är den vanligaste typen av synkope som beror på en onormal reflexmedierad respons. Det leder till transient vasodilatation och/eller bradykardi.

Vasovagal synkope: den utlöses ofta av emotionella stimuli (t.ex. rädsla, smärta, blodprovstagning) eller långvarigt stående. Dessa stimuli aktiverar det centrala nervsystemet, särskilt hjärnstammen, vilket leder till en plötslig aktivering av det parasympatiska nervsystemet och samtidigt hämning av det sympatiska nervsystemet. Den ökade vagala tonen leder till bradykardi och asystoli (kortvarigt hjärtstopp), medan den minskade sympatiska aktiviteten orsakar perifer vasodilatation. Denna kombination resulterar i kraftigt reducerat blodtryck och minskat cerebralt blodflöde, vilket utlöser medvetlöshet. Innan medvetlöshet upplever patienten ofta prodromala symtom såsom illamående, svettningar, yrsel, blekhet och en känsla av värme.

Situationsbetingad synkope: triggas av specifika situationer som hosta, sväljning, miktion, eller krystning, vilket leder till ökad intratorakal tryck och påföljande reducerad venöst återflöde till hjärtat. Dessa specifika stimuli aktiverar en autonom reflex som orsakar vasodilatation och/eller bradykardi. Den plötsliga blodtryckssänkningen eller bradykardin resulterar i minskat blodflöde till hjärnan.

Karotissinussyndrom: uppstår när karotissinus (ett tryckkänsligt område i halsen) överstimuleras, ofta genom tryck mot halsen (t.ex. vid rakning eller tigha kragar). Stimulering av karotissinus orsakar en kraftig vagal respons som leder till bradykardi och/eller vasodilatation, vilket sänker blodtrycket och minskar blodflödet till hjärnan.

Ortostatisk synkope

Ortostatisk synkope uppstår på grund av en oförmåga att bibehålla blodtrycket vid en snabb övergång från liggande till stående position. Vid normal fysiologisk respons ökar hjärtfrekvensen och den perifera vasokonstriktionen för att upprätthålla blodtrycket och det cerebrala blodflödet. När en person står upp från liggande eller sittande, skiftar blodet till de nedre extremiteterna och sänker det venösa återflödet till hjärtat. För att kompensera aktiveras baroreceptorer i aortabågen och karotissinus, vilket leder till ökad sympatikusaktivitet (vasokonstriktion) och minskad vagusaktivitet (som ökar hjärtfrekvens). Vid ortostatisk hypotension är denna kompensation försenad eller otillräcklig, vilket leder till ett kraftigt blodtrycksfall, minskning av systoliskt blodtryck med ≥ 20 mmHg eller diastoliskt blodtryck med ≥ 10 mmHg inom 3 min efter uppresning.

Orsaker

- **Autonom dysfunktion:** vanligt hos äldre eller patienter med neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons, där autonoma reflexerna är försvagade eller dysfunktionella.
- **Vissa mediciner** som diuretika, antihypertensiva och antidepressiva, kan förvärra ortostatisk hypotension genom att påverka volymstatus eller den autonoma regleringen.
- **Vissa tillstånd** som dehydrering, blödning eller långvarig fasta kan reducera blodvolymen och därmed försvaga kompensationsmekanismerna. Den otillräckliga blodtrycksregleringen leder till minskat cerebralt blodflöde, vilket orsakar yrsel och synkope när hjärnan inte får tillräckligt med syre och näringsämnen.

Kardiell synkope

Kardiell synkope beror på underliggande hjärtsjukdom och är särskilt allvarlig eftersom den ofta är associerad med hög morbiditet och mortalitet. Den utlöses av plötsliga förändringar i hjärtats pumpförmåga, vilket orsakar akut cerebral hypoperfusion. Kardiell synkope kan bero på både strukturella hjärtfel och arytmier som påverkar HMT. Arytmier kan leda till plötsliga episoder av bradykardi (t.ex AV-block) eller takykardi (t.ex VT) som stör hjärtats förmåga att upprätthålla ett stabilt blodflöde till hjärnan. Strukturella hjärtsjukdomar som aortastenosis, HCM eller IHD kan kraftigt begränsa blodutflödet från hjärtat, särskilt vid ökad fysisk ansträngning. Detta leder till en oförmåga att möta det cerebrala blodflödesbehovet.

Orsaker

- **Arytmier:** VT, VF, AV-block och andra ledningshinder kan plötsligt reducera HVM till nästan noll, vilket snabbt leder till medvetslöshet.
- **Strukturella hjärtfel:** t.ex. aortastenosen där hjärtat inte kan pumpa blod effektivt genom den förträngda aortaklaffen, vilket leder till en plötslig sänkning av blodtrycket.
- **Akuta Koronara Syndrom (AKS):** ischemi eller infarkt kan leda till akut hjärtsvikt eller livshotande arytmier.

Den plötsliga försämringen i hjärtats funktion resulterar i ett drastiskt minskat cerebralt blodflöde, vilket leder till omedelbar och ibland livshotande synkope. Återhämtning kan vara långsam, särskilt om det finns pågående hjärtischemi eller kvarstående arytmier.

Arytmi

Handlägga ventrikulära arytmier i akutskedet. (M3)

Ventrikulära arytmier orsakas av strukturella hjärtsjukdomar (hjärtinfarkt, hjärtsvikt), genetiska sjukdomar (med eller utan makrostrukturella avvikelser) och inflammatoriska sjukdomar med kardiellt engagemang. Bakomliggande mekanismer kan vara:

- Re-entry (t.ex. post-hjärtinfarkt, myokardit)
- Ökad automaticitet/ektopi (t.ex. hypertyreos)
- Triggad aktivitet (t.ex. hypokalemi, lång QT)

Symtom vid ventrikulära arytmier varierar brett mellan asymtomatiska och livshotande bilder. Palpitationer/extraslag/känslan av oregelbunden hjärtrytm, yrsel, dyspné, trötthet/nedsatt kondition och upplevelse av långsam hjärtrytm. **Diagnostik** ställs med hjälp av:

- Anamnes – Familj: kardiovaskulära sjukdomar, upprepade synkope, känd genetisk mutation, plötslig död, spädbarnsdöd. Patienten: kardiovaskulära sjukdomar, medvetandeförlust, aktuella symtom (hjärtklappningar/oregelbunden hjärtrytm)
- Status
- EKG
- Lab: elektrolyter, tyreoida, NT-pro-BNP. Uteslut AKS och elektrolytrubbning. Måttlig troponin
- Holter – en metod som undersöker en patients hjärtrytm under ett till sju dygn
- ILR – implantable loop-recorder är en implanterbar EKG-monitor som övervakar hjärtats elektriska aktivitet, pulsen.
- Arbetsprov, Ekokardiografi, MRI, Kranskärlsutredning, Provokationstester, Elektrofysiologisk undersökning och Gentest

I 80% av fallen (90% vid bakomliggande hjärtsjukdom) är takykardier med breda QRS-komplex ventrikulära arytmier. Övriga är SVT med aberrant överledning (kan vara frekvensberoende) och AVRT med antedrom överledning via extrabanan.

Talar för VT: QRS-bredd > 140 ms utan grenblockutseende. Ischemisk hjärtsjukdom. Nedsatt EF. Abnormal elektrisk axel. AV-dissociation mellan förmak och kammare är patognomont för VT men är svårt att se utan esofagus-EKG. Retrograd överledning från kammare till förmak förekommer.

Akut behandling: elkonvertering i narkos är det säkraste sättet att återställa en sinusrytm under en pågående ventrikulär arytm. Detta görs vid hemodynamisk instabilitet. Även riktad behandling mot bakomliggande orsaker.

Vid ihållande VT som inte är i akut skede:

- Om man befinner sig i en säker situation där patienten är opåverkad och kontraindikation inte föreligger bör utökad diagnostik göras med esofagus-EKG/adenosin – adenosin ger en övergående blockering av AV-knutan.
- Läkemedelsbehandling (vid cirkulatoriskt stabil patient eller hög anestesirisk): Amiodarone i första hand. Övriga läkemedel är Procainamide, beta-blockerare, icke-kärlselektiva kalciumantagonister och Lidokain.
 - Amiodarone kan också ges förebyggande om patienten har slagit om till sinusrytm som man vill behålla patienten i.
 - Cordarone verkar mot flera olika arytmier och ges även vid nedsatt vänsterkammarmfunktion. Däremot kan Cordarone förlänga QT-tiden, därför ges det i första hand till monomorfa VT (en enda QRS-morfologi) och inte polymorfa (olika QRS-morfologier). Man ska även se till att det inte är en QT-förlängning som ligger bakom arytmin
- Vid Torsades de pointes (TdP) eller lång QT-utlöst ventrikulär arytm: utsätt QT-förlängande läkemedel, stabilisera med magnesiumdropp, (ev. kaliumdropp), och ofta höja patientens hjärtfrekvens (då högre HF ger kortare QT) genom att ge Isoprenalin. Ibland behandlar man även med en temporär pacemaker.
- Långsiktigt: behandla bakomliggande orsak, ICD, antiarytmika, ablation.

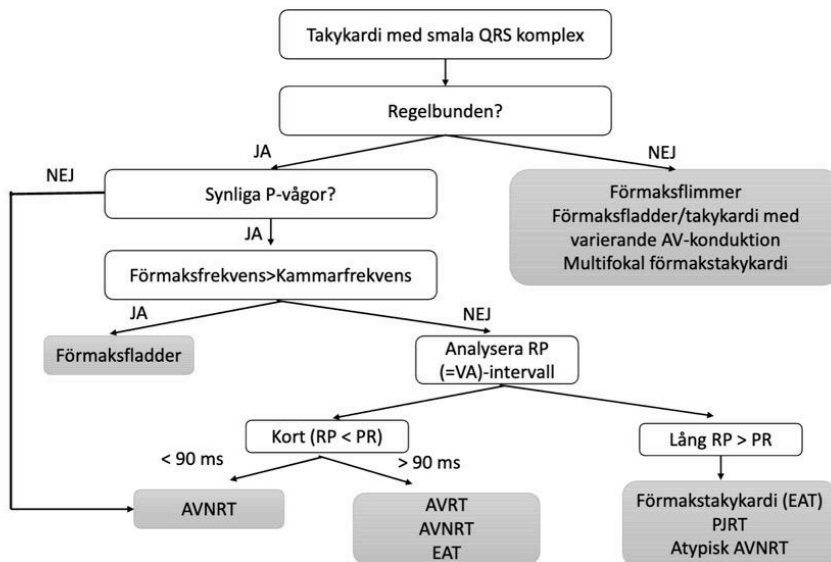
Behandling – VES och NSVT (Nonsustained ventricular tachycardia)

- Behandla eventuella underliggande orsaker
- Betablockerare – förstahandsbehandling
- Kalciumflödeshämmare
- Kateterablation
- Flekainid (strukturellt friska patienter) – klass I antiarytmika som blockerar Na-kanaler
- Sotalol – betablockerare, klass III effekt
- Cordarone

Dock ska inte alla patienter med VES behandlas, endast symtomatiska. Även de patienter som har utvecklat VES-inducerad kardiomyopati (här är ablation att föredra) eller som riskerar att utveckla det.

Kunna handlägga smal respektive bred QRS-takykardi, utifrån patientspecifika faktorer och hemodynamiskt status och föreslå relevant behandling. (M3)

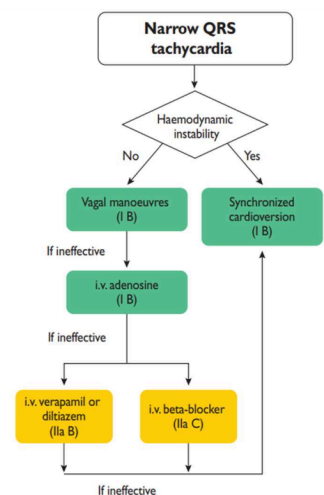
Takykardi innebär > 100 slag/min, minst tre slag i rad. För att det ska klassas som smal ska QRS bredden vara mindre än 120; supraventrikulär. För att det ska klassas som bred ska QRS vara större än 120; oftast VT. En ihållande takykardi håller i 30 sekunder eller mer. Man kollar även om takykardin är regelbunden eller inte.



Avgöra om patienten är hemodynamiskt stabil eller inte och behandla utefter det.

- Vid instabilitet, och det gäller alla arytmier, ska man elkonvertera patienten oavsett.
- Om patienten är stabil, då det första man gör är att stimulera vagus för att hämma AV-noden, vilket man kan göra på olika sätt; hosta, framkalla kräkning, doppa huvudet i kallvatten, krystar eller en vagal manöver (tryckutjämning genom att blåsa och stänga näsan). På sjukhuset gör man *modifierad valsalva manöver* vilket innebär att patienten får blåsa mot motstånd samtidigt som man tappar upp benen i luften. Vagala manövrar har 19-54% framgång och modifierad valsalva ökar framgång från 17% till 43%. Det är mer effektivt hos vuxna samt mer effektiv för AVRT än AVNRT.

Om valsalva manöver inte fungerar ger man läkemedelsbehandling; adenosin. Den har en väldigt kortvarig påverkan men ger ett övergående AV-block. Adenosin ges som i.v bolus (ej för perifer infart) 5 mg – 10 mg – 15 mg (dra upp innan) med ca 1 minuts mellanrum, flusha med rikligt med koksalt, höj upp armen efteråt.



Kontraindikationer adenosin: Sjuk Sinus Syndrom (SSS), AV-block II/III utan PPM (permanent pacemaker), Dipyridamol (Persantin) som ökar kardiovaskulära effekten av adenosin.

Försiktighet vid svår astma (även om det är få studier) ge Verapamil (CCB) istället. Det finns en liten risk för förmaksflimmer, vid antedrom takykardi (känd deltavåg) finns risk för preexciterat FF. För patienter med hjärtklappning + preexcitation (WPW) bör man remittera för invasiv elfys, då det kan finnas en farlig extrabana. AVNRT och AVRT kan behandlas med ablation med gott lyckande resultat (90-95%).

AVNRT (AV-nodal reentry takykardi)

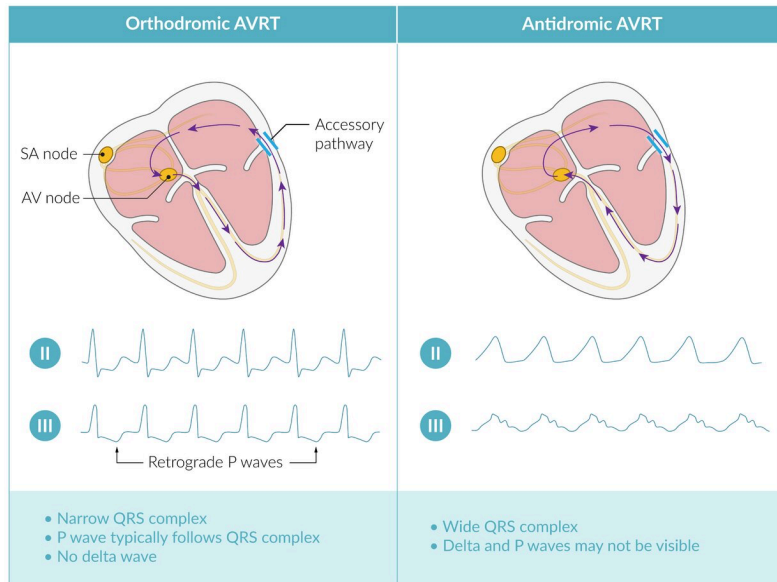
Drabbar ofta hjärtfriska, debut ofta i tonår, eller i 40-50 å. Kommer spontant och är vanligare hos kvinnor. Kännetecknas av rundgång i AV-noden, vilket gör att förmak och kammare aktiveras samtidigt ~140-250 slag/min. Smal takykardi, ingen P-våg syns (eller gömd i slutet av V1). Inte farligt men kan orsaka svimning.

AVRT (Atrioventrikulär reentry takykardi)

Preexcitation förekommer hos 0.15-0.25% av befolkningen (0.55% om förstegradssläkting) och det är vanligare hos män, 2/1000. Det finns en accessorisk bana mellan förmak och kammare, kan ibland leda i antegrad och retrograd riktning (<10% antegrad, >50% retrograd). Impulscirkulation i den accessoriska banan leder till AVRT. AVRT ger upphov till smala QRS-komplex och P-vågen döljs i eller ligger nära QRS-komplexet. Även sekundära ST/T-förändringar förekommer. Förmak och kammare är normalt elektriskt isolerade från varandra, med undantag från AV-noden. AV-noden har dekrementella egenskaper, dvs ju snabbare den elektriska aktiviteten blir i hjärtats förmak, desto långsammare överleder noden. En extrabana har inte dekrementella egenskaper och överleder lika snabbt hela tiden. Hälften av patienterna har deltavåg; preexcitation vilket ger förlängd QRS-duration och kort PQ-tid (< 0.12 sek) på vilo-EKG. Graden av denna kan variera, vid långsam överledning i AV-noden kan det bli mer överledning i extra banan vilket ger mer uttalad deltavåg.

- **Antedrom AVRT:** re-entry färdas i retrograd riktning genom AV-noden. Denna uppkommer om en SVES uppstår nära AV-noden då den är refraktär. Antedrom AVRT ger breddökade QRS-komplex. Den kan nå mycket hög frekvens och leda till hjärtsvikt till följd av minskad volym.

- **Orthodrom AVRT:** kamrarna aktiveras i normal riktning via AV-systemet och det ger normala QRS-komplex. Det uppstår när en impuls från ett förmaksextraslag påträffar en extra bana men mottaglig AV-nod och impulsen färdas genom AV-systemet, depolariserar kamrarna och sedan cirkulerar tillbaka till förmaken via extra banan.



Kunna handlägga överledningsrubbning och bradykardi, utifrån patientspecifika faktorer och hemodynamiskt status och föreslå relevant behandling. (M3)

Bradykardi definieras som en hjärtrytm med färre än 50 slag per minut. Orsaker:

- Sjuk sinusknuta: minskad spontan urladdning eller blockerad impulsledning
- AV-knutan/noden: olika grad av AV-blockering

Bradykardi är vanligt i befolkningen, framförallt på natten. Symtomen man kan få är yrsel, trötthet, svimningskänsla/svimmelhet och hjärtsvikt. Det ger alltså ganska vanliga, och ofta ospecifika, symtom. Bradykardi kan uppträda paroxysmalt eller vara persisterande. Vid ospecifika symtom är bradyarytmi en diffdiagnos bland flera andra, vilket gör att utredningen oftast blir bred. Vid misstanke om bradykardi ta EKG, samt långtidsmonitorering av EKG (duration beroende på symtom frekvens). Om patienten har frekventa symtom görs 24-72h holter. Om längre duration av EKG-övervakning krävs, då diskussion med kardiolog.

Etiologi – reversibel: läkemedel (betablockerare, digoxin), elektrolytrubbningar (hypo- eller hyperkalemi), hypotyreo, hjärtborrelios, autonomt utlöst (vasovagal syncope), akut inferior hjärtinfarkt (ofta AV-block pga kraftigt vaguspåslag).

Etiologi – irreversibel: åldersdegeneration/fibros, ischemisk skada efter hjärtinfarkt (ofta anterior), inlagringssjukdom (amyloidos, sarkoidos) och post-kirurgiskt (klaffoperationer).

Vid symtomgivande bradykardi uteslut kaliumrubbning, hypotyreos, hjärtinfarkt och läkemedelspåverkan. Ekokardiografi, anamnes och övriga provsvar får styra behov av utvidgad utredning. Exempelvis: MR-hjärta om misstanke inlagringssjukdom. S/U-elfores för myelom (om t.ex. anemi, njursvikt, förhöjt SR/CRP). Bedöm om kontext finns för autonomt utlöst bradykardi, t.ex. ung patient, utlösande faktor, smärttillstånd. Vid AV-block om ingen reversibel/övergående orsak finns, då är pacemaker indicerat vid AV-block II typ II och AV-block III. Vid AV-block II typ I är det ej lika självklart; det är ofta normalt hos yngre men hos äldre kan det vara en pacemakerindikation.

Akut behandling av bradykardi

- 1) Atropin i.v
- 2) Isoprenaline infusion
- 3) Pacemaker – extern/temporär/permanent
- 4) Utsätt läkemedel som kan ge bradykardi: betablockerare, digitalis, icke-kärlselektiva kalciumblockerare samt antiarytmika

Handlägga en patient med förmaksflimmer/fladder utifrån principer om frekvens, och rytmkontroll, tromboembolirisk och komorbiditet ("ABC-pathway").

CC To ABC

- Confirm AF: 12-avl EKG/rytmramsa som visar mönster för förmaksflimmer $\geq 30s$.
- Characterise AF (4S-AF scheme): Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity
- Treat AF: the ABC pathway
- Anticoagulantia/Avoid stroke
- Better symptom control: frekvens och rytmreglerande behandling
- Comorbidities/Cardiovascular risk factor management

Vid svår hemodynamisk påverkan → elkonvertera akut. Om patienten är hemodynamiskt stabil, ta ställning till om målet är sinusrytm. Ett permanent förmaksflimmer kan accepteras vid exempelvis:

- Hög ålder (över 80 år) – dessa patienter har hög recidivrisk
- Dålig förväntad compliance
- Flimmer som varat i över ett år (långvarigt persisterande flimmer) – slår ofta tillbaka till flimmer även om de kan konverteras initialt.

Om sinusrytm inte är målet → frekvenskontroll och räkna ut CHA2DS2VASc. Om sinusrytm är målet, ta reda på följande:

- 1) Debuterade flimret de senaste 48 timmarna?
- 2) Om nej, har patienten stått på behandling med NOAK eller waran med terapeutiskt behandlingssvar de senaste 3 veckorna?
- 3) Patienten har ingen känd mitralstenos eller blåsljud som tyder på mitralisstenos?
- 4) Är patienten fastande sedan 6 timmar?

Om ja på dessa frågor → Rytmmreglering:

- Elkonvertering och därefter 4 veckors Eliquis behandling
- Därefter ställningstagande till fortsatt antikoagulantia enligt CHA2DS2VASc

Om en osäker symptomdebut i kombination med eventuell bristande antikoagulantiatterapi senaste 3 veckorna → Frekvensreglera, behandla med NOAK eller Waran inför elektiv elkonvertering.

Antikoagulantia behandling

CHA2DS2VASc-score är ett sätt att riskvärdera strokerisken vid förmaksflimmer/-fladder. Kvinnligt kön är en svag riskfaktor vilket gör att kvinnor får en poäng mer än män vid samma riskskattning, varför siffran nedan inom parentes gäller kvinnor.

• C = Hjärtsvikt	1p
• H = Hypertoni (>140/90 mmHg)	1p
• A = Ålder > 75 år	2p
• D = Diabetes	1p
• S = Stroke/TIA/ • Tromboembolisk sjuk, fr a LE, ej studier för DVT	2p
• V = Vaskulär sjukdom • (Hjärtinfarkt, PAD, Plaque i aorta)	1p
• A = Ålder 65 – 74 år	1p
• Sc = Kvinnligt kön	1p

2 (3) p eller mer (hög strokerisk)	= Eliquis/ Pradaxa Xarelto/Lixiana/(Waran)
1 (2) p (låg strokerisk)	= E/P/X/L/(Waran)
0 p	= ingen profylax

HASBLED är det vanligaste sättet att skatta blödningsrisken. Skall INTE användas för att avgöra om man ska avstå behandling men om 3p eller mer bör patienten kontrolleras tätare.

• H = Hypertoni	1p
• A = Lever- eller njurfunktionsnedättning	1p eller 2p
• S = Stroke	1p
• B = Blödning	1p
• L = Svängande pk-INR om man tar Waran	1p
• E = Äldre (elderly) (ålder > 65 år)	1p
• D = Droger eller alkohol	1p eller 2p

Kontroll bör ske efter regionala riktlinjer – vanligtvis kontrolleras:

- Blodstatus, krea/eGFR, ALAT, PK-INR och APT-tid vid behandlingsstart
- Blodstatus, krea/eGFR och ALAT efter 1 månad och därefter årsvis, alternativt tätare om ökad blödningsrisk finns.

Om man har höga poäng på **CHA2DS2VASc** har man även en hög blödningsrisk, men inte lika hög som strokerisken. Vid val av blodförtunnande läkemedel bör man ta hänsyn till flera faktorer som t.ex:

- Patientens tillstånd: strokerisk kontra blödningsrisk utifrån t.ex skattningstabellerna.
- Patientens önskemål
- Co-morbiditet, t.ex om behov av andra läkemedel som ökar blödningsrisken, ex trombocythämmande läkemedel, antidepressiva läkemedel (SSRI). Ev interaktioner mot andra läkemedel? Finns andra sjukdomar som ökar blödningsrisken?
- Vilket/vilka läkemedel som är rekommenderade? I Stockholm heter läkemedelskommitténs rekommendationer ”Kloka Listan”, men det ser olika ut i olika Regioner.

Trombolipofylax vid FF/FL

- Eliquis (Apixaban) 2-dos
- Pradaxa (Dabigatran) 2-dos (Praxbind=antidot)
- Xarelto (Rivaroxaban) 1-dos
- Lixiana (Edoxaban) 1-dos
- Waran (Warfarin) 1-dos

Frekvensreglerande behandling

- **Betablockad:** förstahandsval, Seloken/Metoprolol, Emconcor/Bisoprolol, (Tenormin/ Atenolol) m. fl
- **Kalciumflödeshämmare:** Isoptin/Verapamil, Cardizem/Diltiazem, Försiktighet vid nedsatt EF!
- **Digitalis:** Digoxin som tillägg när ffa betablockad inte räcker. Förstahandsmedel tillsammans med diuretika vid akut hjärtsvikt och snabbt FF

Alla ovanstående kan kombineras, men ENDAST i samråd med kardiolog och med telemetriövervakning under upptitrering

Rytmreglerande behandling

- **Betablockad:** förstahandsval, Seloken/Metoprolol och Emconcor/Bisoprolol (Tenormin/ Atenolol)
- **Elkonvertering:** ger regelbunden hjärtrytm för stunden men har ingen förebyggande effekt. Det görs antingen med ”spadar” eller med ”combo-plattor”, det vill säga samma som vid A-HLR. Elkonvertering sker vanligtvis under kort ”rus” med ex. Propofol. Patienten fastande enligt lokal rutin, vanligtvis gäller: fasta från 6 timmar före, (kaffe/te/”klara drycker” ok) fram till 2 timmar före samt kalium inom referensvärde, hellre ”högt än lågt”. Om **säker** debut < 48 timmar → ok att elkonvertera utan OAK-beh i minst 3v före. Om **osäker** debut eller > 48 timmars duration → vårdplanera för elektiv elkonvertering samt påbörja OAK-beh pga ökad tromboembolirisk. Elkonvertering kan ske när PK-INR legat terapeutiskt i minst 3v vid veckovisa kontroller (=4 terapeutiska INR i rad) alt. patienten tagit NOAK regelbundet i minst 3-4 veckor. Alla patienter som genomgår elkonvertering bör ha OAK-beh minst 4v efter oberoende av CHA2DS2VASc-score

→ **Antiarytmiska läkemedel:** Multaq, Tambocor/Rytmonorm, Cordaron, Sotalol, Brinavess, *Corvert*.

→ **Invasiva åtgärder:**

- Lungvensisolering = Flimmerablation
Framför allt aktuellt för patienter med symtom motsvarande minst EHRA-klass II. Det finns risker med ingreppet och många behöver genomgå minst 2 ingrepp. Man fortsätter med strokeprofylax/AK-beh utifrån CHA2DS2VASc-score minst 3 månader.
- Maze-operation ffa i samband med annan hjärtkirurgi. Det finns även ”Mini-maze”
- Pacemaker och His-ablation

Att även behandla andra riskfaktorer minskar symtom och antal flimmerepisoder.

- **Behandla andra riskfaktorer för stroke/kärlsjukdom:** hypertoni, hyperkolesterolemi, DM, rökstopp, OSAS.
- **Behandla underliggande hjärtsjukdom:** nedsatt vänsterkammarmfunktion, ischemisk hjärtsjukdom, klaffel (fra mitralvitium), tyreoidearubbning.
- **Andra behandlingsalternativ som kan minska såväl antal flimmerrecidiv som symtom:** dietist, fysioterapeut, samtalsterapeut, KBT, yoga, mm.

Redogöra för vanliga behandlingsalternativ (farmakologisk, kateterburen, kirurgisk, device och annan behandling) vid hjärtsjukdom. (S4)

Pacemaker används för behandling av symtomgivande bradykardi (ex vid AV-block II/II och III). Elektroden förs in i hjärtat från dosfickan via ett kärl, oftast v. subclavia. De kan placeras i höger kammare (enklaste formen) och/eller i höger förmak, och kan fixeras via hullingar (som ett ankare i trabekelverket) eller via skruv. Indikationer för pacemaker är symtomgivande SSS och AV-block, alltid vid II typ II och vid III (om reversibel orsak uteslutits) även om asymtomatisk. Pacemakern har två viktiga uppgifter: stimulering och sensing

- Stimulering: en pacemakerelektrod ger en elektrisk impuls (“pacing”)
- Sensing: en pacemakerelektrod känner av hjärtats egna elektriska aktivitet

Pacemakerkod med fyra positioner för att förstå pacemakerns programmering. Det kan exempelvis vara (de absolut vanligaste): AAI-R, VVI-R, DDD-R. De fyra positionerna kan tolkas enligt följande:

Pacemakerkodens fyra positioner

Position 1: Hjärtrum där pacemakern stimulerar.

A = Förmak
V = Kammare
D = Förmak och kammare

Position 2: Hjärtrum där pacemakern sensar (avkänner egen elektrisk aktivitet).

A = Förmak
V = Kammare
D = Förmak och kammare

Position 3: Hur pacemakern reagerar på sensad elektrisk aktivitet.

I = Inhiberar
T = Triggas
D = Både I och T

Position 4: Tilläggsposition.

R = Rate response. Pacemakern (oftast en aktivitetssensor) känner av att patienten är fysiskt aktiv och ökar hjärtfrekvensen vid behov. Aktiveras vid behov.

De vanligaste programmeringarna är:

- **DDD** – känner och kan stimulera i både förmak och kammare. Följer patientens egen förmaksaktivitet om den är normal. Bra vid exempelvis *AV-block III* när det egna förmaket mår bra.
- **DDD-R** – känner och kan stimulera i både förmak och kammare. Följer patientens egen förmaksaktivitet om den är normal men ökar hjärtfrekvensen på ett anpassat sätt indikerat via en sensor om kronotrop insufficiens. Bra vid exempelvis *sjuk sinusknutan*.
- **VVI-R** – känner och kan stimulera enbart i högerkammaren. Bra vid *förmaksflimmer* i sådan utsträckning att det inte är meningsfullt att försöka styra kamrarnas aktivitet via den egna förmaksarytmier.

Det finns risker för infektioner med pacemakerbehandling.

- **Faktorer hos patienten:** tidigare deviceinfektion, feber innan implantation, njursvikt, dialys, KOL, diabetes mellitus, hjärtsvikt NYHA-klass \geq II, hudsjukdomar, malignitet, steroidbehandling, oral antikoagulation och heparinbehandling.
- **Procedurrelaterade faktorer:** procedurens längd (tid), hematoma, omplacering av elektrod, oerfaren operatör, temporär pacemaker, dosbyte/revision/uppgradering och antibiotikaproylax
- **Faktorer relaterade till dosa/elektroder:** epikardiella elektroder, dosficka på buken \geq elektroder, elektrod i två hjärtrum

Den vanligaste tidiga infektionen beror på infektion i dosfickan. Vanligaste sena infektionen (>3 år från senaste ingreppet) är elektrodrelaterade. De flesta infektionerna uppträder mer än 1 år efter det senaste ingreppet i dosfickan. Totalt sett handlar det om infektiös komplikation hos ca 2-4% av devicebärare.

ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator) – kan bryta ventrikulära arytmier (takykardi eller flimmer) genom intrakardiell defibrillering, eller genom anti-tachycardi pacing (ATP) där ICD stimulerar snabbare än den ventrikulära rytm och bryter den därigenom. En ICD har också pacemakerfunktion. Det finns två indikationer till ICD:

- Sekundärpreventivt efter genomgången hjärtstopp eller VT med cirkulatorisk påverkan t.ex lågt blodtryck eller svimning.
- Primärpreventivt vid hjärtsvikt med EF \leq 35% trots OMT. Ibland även vid andra sjukdomar med hög risk för malign arytm (LQTS, HOCM, Brugada).

CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) – kallas även hjärtsviktspace-maker eller biventrikulär pacemaker. Den stimulerar i både vänster och höger kammare och används för att bättre synkronisera den elektriska aktiviteten mellan vänster och höger kammare vid framförallt vänsterskänkelblock och hjärtsvikt $EF \leq 35\%$. Indikationer för CRT är:

- Hjärtsvikt $EF \leq 35\%$ tillsammans med skänkelblock (LBBB/RBBB) med $QRS > 130$ ms. Det har visat sig ge minskad mortalitet och morbiditet.
- Vid pacemakerbehov och $EF \leq 40\%$.

Komplexa hjärtsjukdomar

Aorta stenosis

Aortastenosis är en vanlig hjärtklaffsjukdom, särskilt bland äldre, där omkring 4% av personer över 80 år är drabbade. Sjukdomen orsakas huvudsakligen av förkalkning av aortaklaffen, vilket leder till en förträngning som gör det svårare för blodet att flöda från vänster kammare ut i kroppen. Det finns ingen läkemedelsbehandling som kan stoppa eller bromsa själva förkalkningen av klaffen. Den enda effektiva behandlingen är därför ett klaffbyte, vilket kan ske antingen kirurgiskt eller genom en kateterburen procedur kallad TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation).

Aortastenosis typer – bicuspid ger tidigare stenosisutveckling och är associerat med ascendens aortaaneurysm. Tricuspid är vanligast vid aortastenosis i högre ålder.

Symtom – dyspné och/eller bröstsmärta vid ansträngning, ev. yrsel och svimning vid ansträngning. Andra möjliga orsaker till dyspné är lungsjukdom (t.ex KOL), anemi och andra hjärtsjukdomar som klaffel (aorta, mitralis, tricuspidalis), koronarsjukdom, hjärtsvikt, och förmaksflimmer.

Gradering med EKO – vid hjärteko mäter man flödes hastigheten genom klaffen; ökad hastighet = stenosering. Hastigheten ≥ 4 m/s räknas som allvarlig stenosis. Klaffen ska bytas vid $V_{max} 4$ m/s, vilket motsvarar ungefär en medelgradient under systole på 40 mmHg eller en klaffarea på $1,0 \text{ cm}^2$. Förutom detta kan klaffbytet även göras vid något av dessa: symtom, patologiskt arbetsprov, nedsatt vänsterkammarefunktion, högt NTproBNP eller mycket tät stenosis ($V_{max} 5$ m/s).

Utredning – auskultation av blåsljud, EKO diagnos aortastenosis, utredning med CT-TAVI, CT kranskärl, ev. koronarangiografi. Fallen diskuteras på klafffrond och de möjliga besluten är:

- TAVI ± PCI (vid kranskärlstenosis)
- Aortaklaffkirurgi ± bypass (vid flera kranskärlstenoser)
- Ingen intervention om patienten är för sjuk
- Ingen åtgärd för tillfället

“Watchful waiting” görs vid måttlig aortastenosis och då gör man kontroll 1-2 gånger per år. Man frågar efter symtom, gör EKO för att bedöma täthetsgrad och vänsterkammarefunktion; kontrollerar NTproBNP och ev. arbetsprov. Dock kan plötslig försämring eller plötslig död hända mellan kontrollerna.

Klaffbyte

- Vid **kirurgisk behandling** av aortastenosis väljer man ofta mellan två typer av klaffproteser: mekaniska och biologiska. En **mekanisk** klaffprotes rekommenderas vanligen till yngre patienter, den har en livstidsgaranti men kräver livslång behandling med Waran. **Biologiska** klaffproteser är den vanligaste typen, men dessa proteser har en begränsad hållbarhet på cirka 10-15 år.
- **TAVI** har blivit det vanligaste ingreppet, särskilt för äldre patienter. Vid TAVI använder man alltid en biologisk klaffprotes som sätts in via en kateter som förs upp till hjärtat och kläms fast på plats i aortaklaffen. TAVI är standardbehandling för patienter från cirka 75 års ålder. Patienter under 75 år som är för sjuka för kirurgi kan också få TAVI. TAVI-implantation görs i lokalbedövning och tar ungefär en timme att genomföra. Vårdtiden är kort, vanligtvis 1–2 dagar, och ingreppet utförs på sjukhus som har specialiserade hjärtkirurgiska resurser.

Möjliga komplikationer efter aortaklaffingrepp – AV-block III, stroke, tamponad, ljunskblödning (efter TAVI), och mediastinit/infektioner (efter kirurgi).

- AV-block III uppkommer hos ca 5% av patienterna efter TAVI eller aortaklaffkirurgi. Det kan komma direkt vid ingreppet eller inom någon dag och risken är högre om patienten har höger skänkelblock innan. Det behandlas temporärt genom atropin, men långsiktigt genom att sätta in en pacemaker.
- Stroke förekommer hos 1-2% efter TAVI och aortaklaffkirurgi. Det debuterar ofta i samband med ingreppet eller inom någon dag. Vid misstanke på stroke ring stroke-jour för omedelbar utredning och trombektomi.
- Hjärttamponad uppstår pga blödning från hjärtat till hjärtsäcken vilket leder till blodtrycksfall. Initial behandling är i.v vätska för att öka det venösa trycket. Därefter görs perikard-tappning med kateter, och vid återkommande tamponad (ovanligt) görs operation.

Kontroller efter aortaklaffingrepp – biologiska proteser ska kontrolleras varje-vartannat år med EKO eftersom dessa kan degenereras och får stenosis eller insufficiens efter några år. Vid mekaniska proteser ge livslångt waranbehandling med warankontroller. Alla som har proteser rekommenderas endokarditprofylax (antibiotika i engångsdos) vid vissa ingrepp, t.ex tandläkare och tarmingrepp.

Mitralisinsufficiens

Mitralisinsufficiens är det näst vanligaste klaffelet. Den delas oftast in i primär (degenerativ) eller sekundär (funktionell) MI. Vid primär MI finns en klaffskada som leder till backflöde in i vänster förmak vid systole. Sekundär MI ses vanligen hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom och/eller hjärtsvikt med dilaterad vänsterkammare.

Symtom – dyspné i samband med ansträngning, arytmikänsla (förmaksflimmer), hjärtsviktssymtom i form av perifera ödem och i värsta fall lungödem.

Utredning – auskultation av systoliskt blåsljud samt transtorakalt EKO (TTE) för diagnos, gradering och kartläggning av bakomliggande orsak. Inför ingreppet görs även transesofagealt EKO (TEE) för att få bättre kartläggning på anatomi och ev. CT-kranskärl/koronarangiografi. Mitralisinsufficiens graderas från 1-4; lindrig, måttlig eller uttalad (grad 3-4). Läckaget kan variera med bland annat vätskestatus, hjärtfrekvens och den kan bli bättre efter medicinering.

Mitralisinsufficiens ingrepp – kirurgisk plastik är förstahandsvalet utöver medicinsk behandling, eftersom den ger bäst långsiktigt resultat. Om plastik inte är möjlig, kan en mekanisk eller biologisk klaffprotes sättas in istället. Ett annat alternativ är kateterburen mitralisingrepp, kallad TEER (Transcatheter Edge-to-Edge Repair). Vid TEER sätts en eller två små klämmor in för att nypa ihop fram- och bakseglet där klaffen läcker. Detta ingrepp är mycket säkert, med en låg komplikationsrisk på under 1%. För de flesta patienter (85-90 %) ger TEER ett mycket bra resultat, med rest MI av grad 0-1 efter ingreppet.

Primär MI – kallas även degenerativ MI eller prolapsrelaterad MI, och uppstår när mitralisklaffen, chordae tendineae eller papillarmuskulerna är skadade. Resultatet blir en excentrisk insufficiens och detta kan uppkomma akut, exempelvis efter en hjärtinfarkt. Kirurgi rekommenderas i första hand; *repair is better than replace*. Vid låg kirurgisk risk rekommenderas tidig kirurgi, även hos asymtomatiska patienter med LVESD \geq 40 mm och/eller LVEF \leq 60%. TEER används som ett alternativ när kirurgi bedöms vara för riskfyllt, exempelvis för äldre eller multisjuka patienter. För att TEER ska vara ett lämpligt ingrepp krävs att anatomiska förhållanden är gynnsamma.

→ Klaffsegeln måste vara tillräckligt långa.

→ Det måste finnas en adekvat öppningsarea i mitralisklaffen. Eftersom TEER innebär att fram- och bakseglet nyps ihop, minskar öppningsarean, vilket också reducerar framåtflödet genom klaffen.

Sekundär MI – kallas även funktionell MI och uppstår när själva mitralisklaffen är strukturellt intakt men inte sluter tätt på grund av förändringar i vänsterkammaren, vänster förmak eller chordae tendineae. Detta sker när vänsterkammare eller vänster förmak dilateras, eller när chordae eller papillarmuskulerna blir restriktiva, vilket gör att klaffbladen inte kan mötas ordentligt under systole. Det är vanligtvis ett kroniskt tillstånd som sällan uppkommer akut. Det är viktigt med optimal sviktmedicering med betablockad, ACEi/ARNI, SGLT2i, och ev. diuretika. Även CRT (sviktpacemaker) om det är indicerat samt revaskularisering med CABG eller PCI övervägs för att förbättra vänsterkammarfunktionen. Sekundär MI beror oftast på LV dysfunktion, ibland enbart LA-dilatation och för dessa patienter kan TEER vara en mer lämplig behandling än kirurgi, eftersom det kan leda till minskad mortalitet.

Myokardit

Myokardit är en inflammation i hjärtmuskeln som kan orsakas av flera faktorer. De vanligaste orsakerna är virus, inklusive adenovirus, enterovirus, parvovirus B19 och covid-19. Andra infektioner som kan leda till myokardit inkluderar Chagas sjukdom, vissa bakterier och svamp. Toxiska orsaker, som kokain och vissa cancerläkemedel, är också vanliga. Nyligen har immuncheckpoint-hämmare blivit en ny orsak till myokardit. Autoimmun myokardit kan förekomma, med ökad risk hos personer med autoimmuna sjukdomar. Jättecellsm yokardit är särskilt viktig att känna till eftersom dess förlopp kan vara malign. Dessutom finns eosinofilm yokardit.

Klinisk presentation och diagnos – klinisk presentation av myokardit är stegring av TnT (ny eller jämfört med baseline), symtom (trötthet, yrsel, bröstsmärta och hjärtklappning), ventrikulär arytm i eller retledningsrubbning och nedsatt vänsterkammarfunktion. Diagnosen ställs genom att kombinera den kliniska bilden med olika bevis, som MR-kriterier för myokardit eller histopatologisk diagnos som visar inflammatorisk cellinfiltration samt tecken på kardiomyocyt skada, vilket kan ses vid endomyokardiell biopsi.

Utredning – provtagning vid misstänkt myokardit inkluderar blodstatus (Hb, LPK med diff, TPK), leverfunktion, njurfunktion, Na, K, CRP/SR, samt TnT/CK och NT-proBNP. Olika undersökningar utförs, såsom lungröntgen, EKG, ekokardiografi och MR, för att stödja diagnosen. Utifrån anamnes och allvarlighetsgrad bör även följande övervägas: tyreoidastatus, S-ACE, toxicologi, plasma och dygnsmetanefriner, NPH odlingsprov för PCR-test av influensa, SARS-CoV-2, adenovirus och enterovirus; ASO-titer, svalgttest för

streptokocker; virus-screening (HIV, HBV, HCV-serologi), blodprov för EBV, CMV och parvovirus B19-serologi; autoantikroppar (ANA), urinsediment (kristaller/cylindrar/celler), borrelia-serologi, FDG-PET och endomyokardiell biopsi.

- **EKG-förändringar** man vanligtvis ser är STT-förändringar och ST-höjningar (ofta generella, utbredda). Dessa är dynamiska, vilket innebär att de kan variera beroende på när patienten söker vård, och T-negativitet kan också observeras. Det är viktigt att även övervaka för tecken på arytmier, AV-block och VT, som kan förekomma vid jättecellsmyokardit.
- **Ekokardiografi** är användbart för att undersöka komplikationer vid myokardit, men mindre tillförlitligt för att säkerställa diagnosen. Vid lindrig myokardit kan ekokardiografi visa normala fynd, medan det vid mer uttalad myokardit kan uppvisa hypokinesier och förändringar i väggtjocklek samt perikardvätska om perimyokardit föreligger. I ett sent skede kan även förändringar i hjärtvolymen observeras.
- **MR-tomografi** kan visa ödem, eventuella fibrosinslag, kardiomyopati, ischemisk påverkan och inlagringssjukdomar. Den ger också en bedömning av hjärtats funktion och är effektiv för att differentiera myokardit från koronarsjukdom. Dessutom möjliggör MR en utvärdering av skadans utbredning och sjukdomsaktiviteten, särskilt i kroniskt skede.
- **Hjärtbiopsi** utförs främst för att utesluta jättecellsmyokardit eller eosinofil myokardit. Den kan visa graden av inflammation, typen av cellinfiltration (lymfocytär, eosinofil, jätteceller) och graden av myokardiell skada, samt ge möjlighet till virusdiagnos i vissa fall. Indikationer för hjärtbiopsi (klass I rekommendation) inkluderar: Akut debuterande hjärtsvikt med ≤ 2 veckors duration. Nydebuterad hjärtsvikt med kammararytmier eller AV-block. Nydebuterad hjärtsvikt som inte förbättras med konventionell behandling inom 1-2 veckor.

Handläggning

- Arytmiövervakning: telemetri (EKG); arytmier behandlas enligt sedvanlig praxis med upptrappning av betablockad under vårdtiden. Cordarone kan vara indicerad vid återkommande VT.
- Biomarkörer: Troponin T följs dagligen så länge värdet stiger och så länge patienten har bröstsmärtor.
- Symtom: Bröstsmärtor i form av perikardretning behandlas i första hand med NSAID.
- Hjärtfunktion: EKO kontroll och vid hjärtsvikt behandling enligt gällande riktlinjer.

Behandling

- **Jättecellsm yokardit** – immunhämmande behandling med Solu-Medrol 250-500 mg i.v och Mykofenolat 500 mg x 2 efter biopsi.
- **Eosinofil yokardit** – påbörja behandling med peroral prednisolon innan biopsi, efter diskussion med reumatologjour.
- **Sarkoidos** – behandling med peroralt prednisolon och likt vid övriga systemsjukdomar, i samråd med reumatologspecialist.
- Vid kronisk inflammation och nedsatt vänsterkammarmfunktion där man inte kan påvisa virusRNA kan det vara aktuellt med immunhämmande läkemedel efter diskussion.
- I särskilda fall antiviral behandling vid påvisande av virusRNA i yokardiet.

Uppföljning – avstå från idrott beroende på allvarlighetsgraden av tillståndet. Ekokardiografi och MR-kontroll utförs baserat på förekomsten av hypokinetiska områden. Primärprofylaktisk ICD bör bedömas utifrån patientens situation och riskfaktorer. Om uttalad nedsatt hjärtfunktion föreligger, bör patienten antikoaguleras på grund av risken för kardiella embolier, då det har rapporterats flera fall av tromboembolism i klinisk praxis.

Perikardit

Perikardit är ett inflammatoriskt tillstånd i hjärtsäcken som kan förekomma med eller utan vätska. Det kan vara akut eller kroniskt och ibland samtidigt som inflammation i yokardiet. Perikardit kan ha olika presentationer, inklusive torr (smärtsam), fibrinös eller exsudativ (med klart ökad perikardvätska och risk för tamponad). För att ställa diagnosen måste minst 2/4 av kriterierna vara uppfyllda: typisk smärta, gnidningsljud, utbredd ST-höjning och nytillkommet perikardexsudat. Perikardit kan orsakas av virus- och bakterieinfektioner, postinfarkt- eller postthorakotomi-komplikationer, autoimmuna sjukdomar, njurinsufficiens, tumörsjukdomar och efter strålbehandling (konstriktiv perikardit).

Klinisk bild – vanliga symtom inkluderar feber och sjukdomskänsla, andningskorrelerad bröstsmärta, samt gnidningsljud som ofta är övergående. EKG-förändringar och troponinstegring kan förekomma, och EKG kan även visa tecken på pumpsvikt eller konstriktion. Vid hjärttamponad kan tecken på svikt som takykardi och lågt blodtryck uppträda, liksom allmänpåverkan, ortopné och takypné. Pulsus paradoxus, där det systoliska blodtrycket minskar med mer än 10 mmHg vid inspiration, kan också observeras.

Utredning – riktar sig mot etiologi

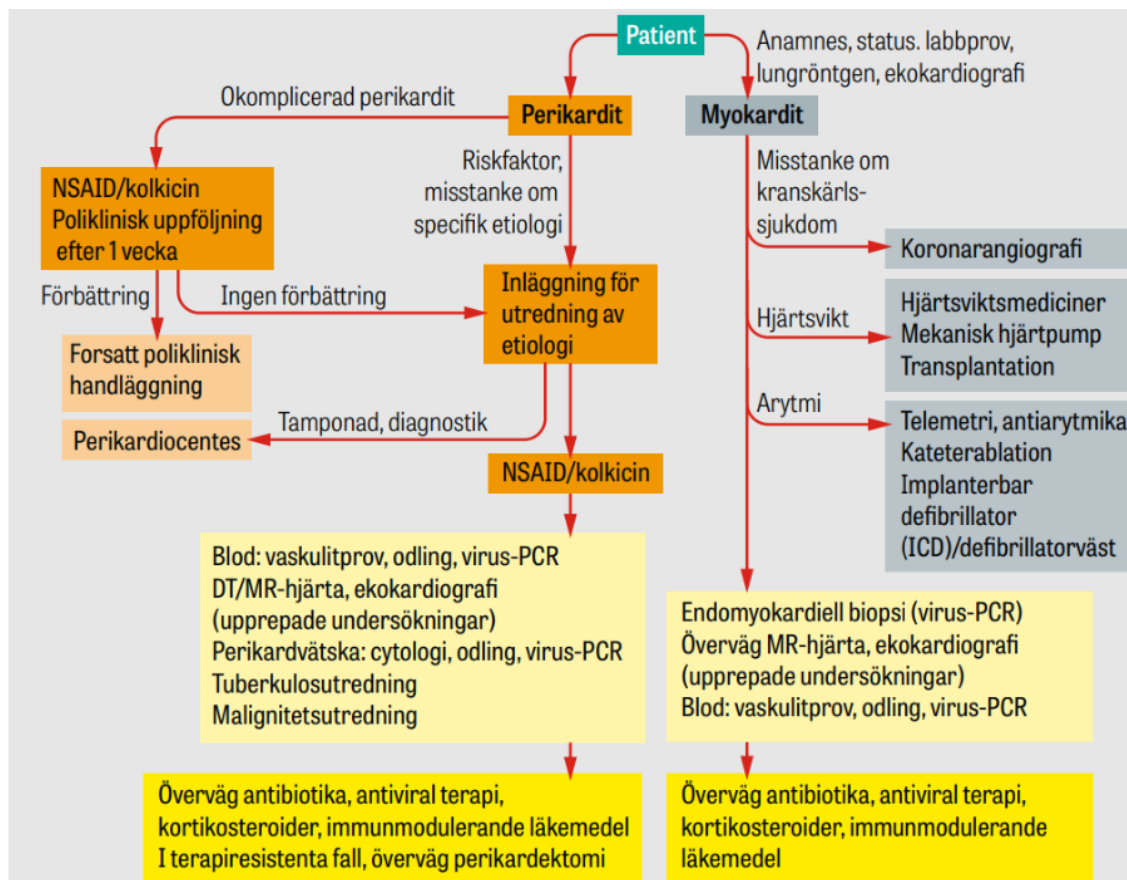
- Blodprover: förhöjda inflammatoriska parametrar (SR, CRP, LPK, Troponin)
- EKG: ST höjning, Low voltage, varierande QRS
- Ekokardiografi: normalfunktion/försvårad fyllnad
- Odlingar och serologi: sällan indicerat men tas vid autoimmun sjukdom
- Cytologi: undersökning av perikardvätska vid misstanke om malignitet
- Lungröntgen: vid misstanke om samtidig sjukdom/malignitet i lunga/pleura
- MR hjärta/CT hjärta/koronarangiografi: differentialdiagnostik vid oklar diagnos, men sällan indicerat

Behandling – de flesta patienter kan handläggas polikliniskt. Indikationer för inläggning inkluderar hemodynamisk påverkan, perikardexsudat (>10 mm), immunosuppression, trauma, antikoagulantibehandling, inslag av myokardit samt svår smärta eller oro. Vid inläggning rekommenderas telemetri under åtminstone det första dygnet. En opåverkad, smärtfri patient med normal EF kräver inte förlängd sjukhusvård. Vid hotande tamponad bör akut perikardiocentes utföras, och intravenös vätska kan ges för att höja trycket. Diuretika bör undvikas.

Läkemedelsbehandling inkluderar NSAID eller ASA i full dos (där magskydd med PPI kan övervägas), samt kolkicin som tillägg till NSAID/ASA. Paracetamol kan ges vid behov som tillägg till NSAID/ASA. Morfin är sällan nödvändigt och har ofta dålig effekt. Steroider är andrahandsalternativ efter kolkicin (Prednisolon 30-40 mg x 1).

Uppföljning – avstå från fysisk aktivitet under sjukdomsperioden och undvik idrott i minst 3 månader. Poliklinisk kontroll på hjärtmottagning eller husläkare efter 1-2 mån med EKG + blodprover. Ekokardiografi ska utföras om tidigare perikardvätska har påvisats. Arbetsprov har inget värde i detta sammanhang.

Flödesschema för handläggning av perikardit och myokardit



Endokrinologi

Diabetologi

Översiktligt redogöra för etiologi, sjukdomsbild och diagnostik vid nedsatt glukostolerans, graviditetsdiabetes, LADA, monogen diabetes och sekundär diabetes (S2)

Diabetes mellitus är ett samlingsnamn för en grupp av metabola sjukdomar som kännetecknas av hyperglykemi; oftast progressiv dysglykemi. Det orsakas av insulinbrist, rubbad insulinfrisättning och/eller insulinresistens. Diabetes mellitus leder till mikro- och makrovaskulära komplikationer. För diabetesdiagnos hos asymtomatisk patient krävs två avvikande glukos kriterier av samma parameter eller HbA1c och en annan avvikande parameter. Hos en patient med hyperglykemi symtom räcker ett värde på glukos $\geq 11,1$ mM (200 mg/dl). HbA1c speglar genomsnitt glukosvärden de senaste 2-3 månaderna. Ej fastprov.

- 1) HbA1c ≥ 48 mmol/mol
- 2) Fastande P-glukos $\geq 7,0$ mmol/L
- 3) Slumpmässigt P-glukos $\geq 11,1$ mmol/L (kapillärt $\geq 12,2$ mmol/L)
- 4) Samma värden som slumpmässigt P-glukos 2 timmar efter glukosbelastning (OGTT)

Nedsatt glukostolerans

Förhöjda blodsockernivåer efter måltider och vid vissa mätvärden vid OGTT eller faste-P-glukos kallas det för nedsatt glukostolerans. Nedsatt glukostolerans är ett tecken på att kroppens insulinresistens överstiger dess förmåga att producera insulin. Det är en stark riskfaktor för att utveckla diabetes typ 2, 1/3 utvecklar diabetes inom 10 år. Patienter med nedsatt glukostolerans rekommenderas livsstilsförändringar och ska följas upp med regelbundna P-glukosmätningar.

Graviditetsdiabetes

Graviditetsdiabetes definieras som debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet. Det drabbar cirka 6% av alla graviditeter och risken ökar med högre ålder, högt BMI och ärftlighet. Graviditetsdiabetes försvinner i de flesta fall efter graviditeten men cirka 10% får diabetes under de närmsta 10 åren, dock kan det förebyggas med livsstilsförändringar. Under graviditet ökar insulinbehov pga tillväxt av foster och placenta, samt pga frisättning av glukos höjande hormoner (t.ex kortisol). Om modern inte kan öka sin insulinproduktion tillräckligt leder det till förhöjda P-glukosvärden och därmed

gravitetsdiabetes. Graviditetsdiabetes leder till att barnet blir stort vilket orsakar komplikationer i samband med förlossningen samt ökar även risken för graviditetshypertoni och preeklampsi.

LADA

Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA) orsakas av en långsam progredierande autoimmun destruktion av betaceller som leder till insulinbrist. LADA har autoantikroppar och liknar på många sätt diabetes typ 1 men debuterar senare (>30 års ålder) och ger långsammare insjuknande. Antikroppar mot betaceller (anti-GAD) förekommer hos en stor del av patienterna. LADA utgör ca 10% av alla som drabbas av diabetes efter 35 års ålder. Patienter har inget insulinbehov under minst 6 månader efter diagnos. Behandlas initialt med livsstilsråd (kost, fysisk aktivitet) samt metformin.

Monogen diabetes

Monogen diabetes orsakas av autosomalt dominant mutationer i gener för insulinfrisättning, glukosmetabolism eller insulineffekt. Patienterna är oftast symtomfria och diagnosen ställs i samband med glukoskontroll. Det finns oftast tydlig hereditet (om inte ny mutation) och patienter är negativa för antikroppar. Över 40 subtyper av MODY är nu identifierade; de vanligaste formerna av MODY är:

- Glucokinas (GCK) MODY (MODY 2) – Lätt förhöjda fasteglukosvärde, gränsvärde högt HbA1c. Ingen behandling behövs.
- HNF1A-MODY (MODY 3) – Nedsatt insulinfrisättning. Behandlas med sulfonylurea.

Sekundär diabetes

Sekundär diabetes innebär DM orsakad av andra sjukdomstillstånd. Det kan orsakas av pankreassjukdomar (cancer, inflammation), immunterapi, Cushings syndrom, akromegali, glukagonom och feokromocytom. Kortisoninducerad diabetes är en form av sekundär diabetes som orsakas av behandling med höga doser kortison, vilket höjer blodsockret. De doser man använder vid farmakologisk behandling är betydligt högre jämfört med kroppens kortisolproduktion, t.ex en dos Prednisolon på 5 mg (ej högt) motsvarar hela dygnsbehovet av kortisol.

Förklara, jämföra och kontrastera etiologi, patofysiologi, sjukdomsbild, diagnostik, sjukdomsförlopp och grundläggande principer för behandling av diabetes mellitus typ 1 och typ 2 (S4)

Diabetes mellitus typ 1 (~ 5-10%)

Diabetes mellitus typ 1 orsakas av immunmedierad destruktion av betaceller och hos 90% av patienter går det att påvisa antikroppar mot dem. Den debuterar hos barn och yngre men kan debutera i alla åldrar. Insjuknande är ofta akut och patienter kan även få ketoacidosis. Ärftlig komponent är 10% och patienterna är ofta normalviktiga.

- GAD (antikroppar mot glutamin dekarboxylas) - hos ca 50-80% av nyupptäckta med typ 1 diabetes
- IA-2 (55-80%)
- Zn T8 (ca 60% av nydiagnostiserade barn)
- Insulinantikroppar (40-70% av nydiagnostiserade barn)

C-peptid är ett mått på egen insulinproduktion och man brukar mäta icke-fastande C-peptid. Hos patienter med T1DM ligger den $< 0,3$ nM. Genetisk predisposition (första grad släkting och HLA) samt miljöfaktorer leder till aktivering av immunförsvaret. APC presenterar en betacellpeptid som antigen och aktiverar T-celler som attackerar betaceller i pankreas. Aktiverade T-celler aktiverar B-lymfocyter som producerar autoantikroppar mot betacellproteiner. Initialt har patienten normoglykemi trots positiva antikroppar men destruktionsen av betaceller leder till insulinbrist och trots att destruktionsen pågår under en längre tid är insjuknandet ofta akut. Det akuta insjuknandet sker ofta vid tillfällen då kroppen har ett ökat insulinbehov som t.ex vid en infektion (ger ökad insulinresistens) och/eller under tonåren då tillväxtfasen ger ett ökat insulinbehov.

Insulinbrist leder till minskat glukosupptag i kroppens celler → ökat blodsocker samt intracellulär svält → ökad frisättning av glukagon, kortisol, tillväxthormon och adrenalin → hyperglykemi samt nedbrytning av fett till glycerol och fria fettsyror → ketogenes (i levern omvandlas de fria fettsyrorna till ketoner med hjälp av glukagon) → i värsta fall ketoacidosis.

Diabetes Mellitus typ 2 (~ 90-95%)

Diabetes mellitus typ 2 karakteriseras av varierande grad av insulinresistens och betacellsdysfunktion. Den är associerad med övervikt/obesitas och ärftlig komponent är vanlig. Diagnos ställs ofta hos individer > 35 år, men kan förekomma hos barn. C-peptid $> 0,6$ eller $> 1,0$ mM tyder på T2DM. Patienter är ofta symptomfria vid diagnos (hittas t.ex vid hälsokontroll). Genetisk predisposition samt miljöfaktorer som stillasittande och hög kalori

diet leder till obesitas/central fetma. Central fetma orsakar en lågradig inflammation och insulinresistens i lever och muskler. Betaceller ökar kraftigt insulinsekretionen för att kompensera insulinresistens och detta leder till hyperinsulinemi. Till slut leder det till hyperglykemi och diabetes diagnos.

Insulinbehandling vid T1DM

Insulin är ett anabolt hormon där vanliga biverkningar är hypoglykemi och viktuppgång. Insulin är ett livsviktigt läkemedel vid T1DM och vid många former av T2DM. Farmakokinetiska egenskaper hos olika insulin varianter gör att man kan justera insulinets toppkoncentration och halveringstid. Insulin administreras vanligtvis s.c där den tas upp av kärlen vilket ger den en längre halveringstid. Insulin kan ibland administreras i.v (regularinsulin) men eftersom halveringstiden i plasma är 5 min försvinner effekten snabbt (efter ca 30 min). Det finns fem olika insulinpreparat som kan användas:

1) Snabbverkande humaninsulin (Actrapid, Humulin,

Insuman) – identiskt med mänskligt insulin, verkar snabbt och har lite längre effekt än snabbverkande analoginsulin. Den tas 15–30 minuter innan måltid.

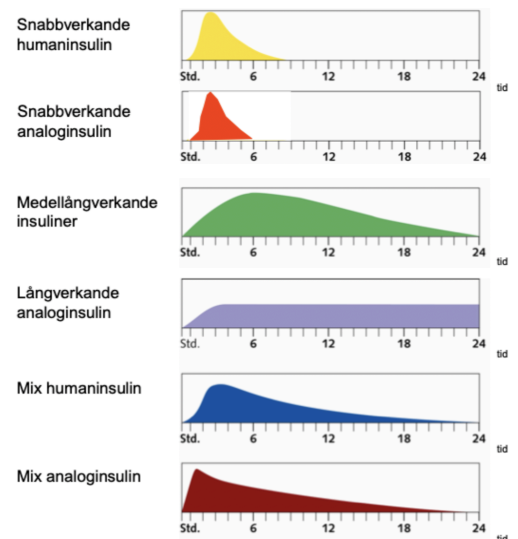
2) Snabbverkande analoginsulin (Aspart, Lispro,

Glulisine) – modifierat mänskligt insulin där några aminosyror har andra positioner i insulinmolekylen som leder till att effekten sätter in 5–10 min tidigare men durationen är lika lång. Den tas precis innan eller 15 min innan måltid.

3) Medellångverkande NPH-Insulin (basinsulin) – humaninsulin blandat med protamin eller zink (NPH; Neutralt Protamininsulin Hagedorn) som saktar ned effekten och förlänger dess duration.

4) Långverkande analoginsulin (basinsulin, Degludec-Tresiba, Abasaglar) – längre duration och kan oftast ges i en dos om dygnet. Dessa är modifierade insulin med ändrade aminosyror i insulinkedjan vilket ändrar insulinets isoelektrisk punkt och det blir svårlöslig vid neutralt pH. När det injiceras bildas kristaller, vilken fördröjer absorption och ger kontinuerligt frisättning av små mängder insulinet.

5) Mixinsulin (måltidsinsulin + basinsulin) – blandning av måltidsinsulin och basinsulin injiceras för att ge de två peakar med insulin som friska individer har.



Vid T1DM insulinbehandling försöker man efterlikna det normala insulinets frisättningsprofil. Man ger snabbverkande analoginsulin till måltider och långverkande insulin 1 gång/dag (ibland 2). Normal dos är 0.5-0.8 E/kg/dygn. Måltidsinsulin verkar likadant som den första peaken och långverkande insulin som den andra peaken av insulin.

Insulinbehandling på vårdavdelning: patienter läggs ofta in pga av annan interkurrent sjukdom som gett urspårad glukoskontroll; ofta föreligger intorkning, försämrad aptit, behov av fasta mm. Ofta kan insulindoser behöva justeras både upp och ner där man eftersträvar värden kring 5-10 mM utan hypoglykemier. En enkel variant är "sliding scale" där P-glukos mäts 6 ggr dagligen och insulin doseras efter ett givet schema enligt P-glukosnivå. Man kan även tänka sig andra varianter, t.ex NPH-insulin i 2-dos (0,25 E/kg). Patienter med urspårad glukoskontroll och insulinpump ska ej fortsätta med pump under inläggande vård. Efter ett par dagar kan patienten sättas tillbaka på sin ordinarie dos.

Behandling vid T2DM

NPH-insulin ges till patienter med fetma i en dos till natten 0,1-0,2 E/kg/dygn med upptitrering var 2:a till 3:e dag. Målet är 2-4 E tills man når fastesocker < 8 mmol (helst < 6 mmol). Hos överviktiga kan, vid otillräcklig effekt, 2-dos NPH-insulin/mixinsulin övervägas (0,25 E/kg/dygn). Långverkande analoginsuliner ges endast vid hypoglykemier eller "handläggningstekniska" skäl. Tillägg av måltidsinsulin ökar risken för viktuppgång.

Icke-farmakologisk behandling:

- Fysisk aktivitet - ökar insulinkänsligheten
- Kostråd med fokus på viktnedgång - långsamma kolhydrater + enkelomättat fett, utspritt över dagen.
- Rökstopp – ger snabbt en relativt kraftigt ökad insulinkänslighet
- Optimera sömnkvalitet (t.ex. obstruktiv sömnapné)

Farmakologisk behandling:

- **Metformin (Biguanid)** – förstahandsval vid farmakologisk behandling av T2DM som sänker blodsockret genom att öka insulinkänsligheten i framför allt muskler och lever via aktivering av AMPK (AMP-activated protein kinase). Den dämpar glukosproduktion i levern, fördröjer glukosupptaget i tarmen och ökar glukosupptaget i muskulatur. Behandlingen inleds med 500 mg 1x1 som tas i samband med måltid. Dosen upptitreras långsamt med måldos 2 g/dygn. Metformin sänker HbA1c med 10–15 mmol/mol, är viktneutral och har positiv effekt på blodlipider. **UTSÄTTTS om eGFR < 30 ml/min** men

redan vid eGFR < 45 ml/min sänker man dosen från 2 g/dygn till 1 g/dygn. Detta för att minska risken för laktacidosis som drivs av njurinsufficiens. Biverkningar innefattar illamående, kräkning, diarré, nedsatt absorption av B12 och laktacidosis. Ges **EJ vid akut dekompenserad hjärtsvikt** och vid dehydrering/infektion sätts den ut tillfälligt (metformin utsöndras via njurar).

- **Sulfonylurea** – stimulerar insulinfrisättningen genom att blockera ATP-känsliga kaliumkanaler på betacellen, depolarisera cellerna och öka kalciuminflödet, vilket leder till insulinfrisättning. *Glimeperid/Glipizid* ges 1 gång/dygn men kan sedan upptitreras. *Repaglinid* ges inför varje måltid eftersom den är snabbverkande och **kan ges vid eGFR < 30 ml/min**. SU ger snabb och effektiv glukossänkning och är kardiovaskulärt säker. Dock leder den till viktuppgång och ger även ökad risk för hypoglykemi. Ska EJ kombineras med insulin.
- **Glitazon** – används sällan i Sverige. Den ökar primärt insulinkänsligheten i fettceller, leverceller och skelettmuskler genom påverkan på intracellulära receptorer (PPAR- γ). Detta leder till glukosupptag och ett minskat utflöde av fria fettsyror som leder till högre insulinkänslighet. Den sänker HbA1c med 5-10 mmol/mol och **kan ges vid eGFR < 30 ml/min**. Biverkningar är viktuppgång, ödem, ökad frakturnrisk och ökad risk för hjärtsvikt. **Kontraindicerat vid aktuell/tidigare hjärtsvikt**. Försiktighet tillsammans med insulin.
- **GLP-1 analoger** – efterliknar det kroppsegna hormonet GLP, en typ av inkretin. GLP-1-analoger binder till betacellerna i pankreas och potentierar frisättningen av insulin. GLP-1-analoger minskar även frisättningen av glukos från levern, hämmar glukagonsekretion från alfaceller efter måltider, fördröjer ventrikeltömning och minskar hunger signalering från CNS vilket leder till viktning. HbA1c-sänkning med 10-15 mmol/mol, **kan ges ned till eGFR 15 ml/min** och är **kardiovaskulärt skyddande**. Dock ger den mycket biverkningar; gastrointestinala (illamående, diarré, aptitlöshet) och pankreatit (försiktighet om tidigare pankreatiter). Används vid T2DM och etablerad kardiovaskulär sjukdom samt vid övervikt/fetma (Liraglutid 3 mg, Wegovy 0,23-3 mg, Mounjaro 2,5-15 mg). Den ges i kombination med insulin (ffa basinsulin). **EJ vid hjärtsvikt/njursvikt** men kan dock användas om NYHA I-III / eGFR > 15 ml/min.
- **DDP4-hämmare** – hämmar enzymet DPP4 som är ansvarig för nedbrytning av GLP-1. Kan ges som tillägg till metformin så länge patienten har en egen insulinproduktion. Den hämmar glukagonfrisättning samt är vikt- och kardiovaskulärt neutral. HbA1c-sänkning med 5-7 mmol/mol och *Linagliptin (Trajenta)* **kan ges oberoende av njursvikt**.

DDP4-hämmare har få biverkningar. Används då HbA1c inte är lika strängt samt vid hög ålder. Ges i kombination med alla perorala antidiabetiska läkemedel, dock EJ i kombination med GLP-1 analog.

- **SGLT2-hämmare** – hämmar transportproteinet SGLT2 i njurarna vilket leder till minskad reabsorption av glukos i proximala tubuli och ökad glukosutsöndring vilket i sin tur leder till minskad plasmaglukos. Ökad utsöndring ökar diures och därmed även natriumutsöndring, vilket sänker plasmavolymen och blodtrycket. Natriumutsöndring leder till att en signal skickas via tubuloglomerulär feedback som vasokontraherar afferenta arterioler och minskar GFR. Den tillsammans med ACEi, som dilaterar efferenta arterioler leder till att njurtrycket i glomeruli minskar. **Används i förstahand vid nedsatt njurfunktion/albuminuri eller hjärtsvikt**, i andrahand används GLP-1-analoger. Biverkningar är normoglykemisk ketoacidosis (ffa T1DM), UVI, fotsår (Canagliflozin).

SGLT2i utöver glukossänkande effekt: Hjärtsvikt – T2DM med kronisk hjärtsvikt. Alla med kronisk symtomatisk hjärtsvikt. **Njursvikt** – T2DM med nedsatt njurfunktion. Alla med makroalbuminuri. Om eGFR < 45 ml/min har SGLT2i ingen någon blodglukossänkande effekt.

Indikation GLP-1 analog/SGLT2-hämmare hos individer med T2DM och ischemisk hjärtsjukdom:

GLP-1 analog	SGLT2-hämmare
Liraglutid (Victoza) 0.6-1.8 mg	Empagliflozin (Jardiance 10 mg) - eGFR > 20 ml/min - HFpEF och HFrEF
Semaglutid (Ozempic) 0.25/0.5/1 mg	Dapagliflozin (Forxiga 10 mg) - eGFR > 25 ml/min - HFpEF och HFrEF
Dulaglutid (Trulicity) 0.75/1.5/3/4.5 mg	Canagliflozin (Invokana 300 mg)

Redogöra för nyare diabetesläkemedel och teknik (pump, CGM/FGM) för medstudenter och patienter (S3)

Insulinpumpar innehåller endast kortverkande insulin som ges som basaldos över hela dygnet samt bolusdoser till måltider som beräknas genom kolhydraträkning. Kolhydratintag styr hur mycket insulin man ska ha till måltiden och detta beräknas med kolhydratkvot som anger de antal kolhydrater som kan intas för 1 E insulin, t.ex om man har kvot 10 och ska äta 30 g kolhydrat, då behövs 3 E insulin. Vid höga blodsockernivåer måste man tillägga insulin för att korrigera och detta gör man med hjälp av insulinkänslighetsfaktor. Den berättar hur många mmol/L blodsocker reduceras av 1 E insulin. Pumparna har alla faktorer inprogrammerade och gör dessa beräkningar. Insulinpumpsbehandlingen är indicerat vid icke-tillfredsställande metabol kontroll, svåra hypoglykemier, stora variationer i glukosvärden, nattliga hypoglykemier, olika basalinsulinbehov dag och natt. Insulinpump ger bättre metabol kontroll, HbA1c reduceras med 3 mmol/mol utan ökad risk för hypoglykemi (bättre resultat med hybridpump). Nackdelar med insulinpump är att blodsocker måste mätas regelbundet och den kan reagera på oförklarligt höga blodsocker! Det finns även risk för ketoacidosis eftersom pumpen inte har långverkande basinsulin.

Hybrid closed loop pump (halvautomatisk pump) är en pump och blodsocker sensor som kommunicerar genom bluetooth. Vid stigande blodsocker ges mer insulin och vid fallande blodsocker mindre insulin. Målblodsocker varierar mellan 4,4-6,1 mmol/L i olika system. Var 5-60:e minut (olika för olika system) ges korrektionsdos om blodsocker ändå är över mål. Måltidsinsulin kan inte ges automatiskt, man måste ange kolhydrater i pumpen som sedan beräknar enheter till kolhydraterna. **Closed Loop pump** hos barn ger bättre nätter. Det finns olika typer av blodsockermätare.

- **Blodsockermätare** – stick i fingret, testremsa, blod, mm. Visar aktuellt blodsocker.
- **Flash Glucose Monitor (FGM/Sensor)** – sensor byts var 14:e dag och den mäter socker i underhudsfetten samt visar tendens med pilar.
- **Continuous Glucose Monitor (CGM/Sensor)** – sensor byts var 10:e dag och mäter socker i underhudsfetten samt visar tendens med pilar. Kan skicka data till flera enheter, kan kommunicera med olika pumpar och larmar upprepade gånger vid höga/låga värden.

Förklara, jämföra och kontrastera patofysiologi, symtombild och akutbehandling vid hypoglykemi, diabetes ketoacidosis och hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (S4)

Diabetes ketoacidosis (DKA)

DKA är ett tillstånd som kan utlösas av insulinbrist i kombination med ökade vätskeförluster. Vätskeförlusterna kan exempelvis bero på stora urinmängder pga hyperglykemi, feber eller gastroenterit. Tillståndet kan uppträda i samband med debut av diabetes typ 1, vid otillräcklig behandling av diabetes, eller vid annan samtidig sjukdom såsom infektion, hjärtinfarkt eller stroke. Typiska symtom utgörs av hyperventilation, polyuri, polydipsi, intorkning, takykardi, illamående samt buksmärter. Tillståndet kräver **snabb handläggning enligt ABCDE** och det är viktigt att komma ihåg att vätska skall ges utan fördröjning. DKA definieras av triaden hyperglykemi, metabolisk acidosis samt ketos.

- **Hyperglykemi** – P-glukos > 11 mmol/L
- **Metabolisk acidosis** – pH < 7,3
- **Ketos** – B-ketoner > 3 mmol/L
- **Minskad bikarbonat** - S-bic < 15 mmol/L

DKA behöver oftast behandlas initialt på intensivvårdsavdelning pga de täta kontrollerna och stora mängder vätska som ges.

- **Vätska (akut)** – patienten har ofta en vätskebrist på 6–8 liter. Man ger NaCl 9 mg/ml eller Ringer-Acetat (bättre när man har högt korrigerat Na).
 - 1:a tim 1000 ml iv vätska: 1000 ml/h
 - 2:a tim 1000 ml iv: 500 ml/h
 - Därefter 250 ml/h
 - Vätskedeficit ska vara ersatt efter 24-48 timmar.
 - När glukos sjunker < 14 mmol/L byte till glukos 50 mg/ml (+ NaCl 40-80 mmol + Kalium)
- **Kalium** – vid ketoacidosis föreligger alltid en stor kaliumbrist, 200-500 mmol. Förhöjt S-kalium beror på att intracellulärt kalium byts mot överskott av extracellulära vätejoner. Kalium filtreras sedan i njurarna via osmotisk diures vilket leder till kaliumförluster (trots högt S-kalium).
 - Kaliumtillsats från 2:a litern vätska (första 12 h)
 - Vid $K^+ > 5,0$: starta utan K-tillsats, kontrollera K^+ varannan timme.
 - Vid $K^+ 3,3-5,0$: Addex 10-20 mmol/h.
 - Vid $K^+ < 3,3$: 20-40 mmol/h. IVA-fall

- Omfördelningshyponatremi – S-Natrium sjunker med 2 mmol/L för varje 5 mmol/L förhöjt P-glukos.
- **Insulin** – 100 E snabbverkande insulin till 100 ml NaCl 0.9 %.
 - Startdos: 0,1 E/kg/h
 - Vid fördröjning > 30 min till behandlingsstart ges i.v bolus.
 - Avvakta om P-kalium < 3,3 mmol/L
 - Fortsätt med infusion tills B-ketoner < 0,3 mM.
 - Basinsulin behålls vid ordinarie tidpunkt men insulinpump tas bort.
 - Avslutande görs i samband med måltid då patienten får ett snabbverkande insulin s.c. Infusionen fortgår ytterligare 60 min. Det är viktigt att även ge långverkande insulin.
 - Lägg till 10% glukosinfusion, när B-glukos <15 mM (startdos: 250 ml/h)

Glukos alt 1: När P-glukos är < 15 mmol/L avslutas insulindroppet. Istället sätts ett dropp med 500 ml Glukos 10% (100 mg/ml) med 20 E snabbverkande insulin. Detta dropp ges med 100 ml/h. Behandling ges tills B-ketoner normaliserats. Detta dropp kan också sättas ifall patienten vid ankomsten har P-Glukos 11-15 mmol/L. Är S-Kalium samtidigt normaliserat kan kaliumdropp avslutas och istället tillsätts Addex Kalium 20 mmol i ovan dropp.

Glukos alt 2: När P-glukos är under 15 mmol/L, fortsätt med snabbverkande insulininfusion via sprutpump, koppla parallell glukosinfusion med Glukos 10%, 125 ml/h samt fortsätt med Ringer-acetat 1000 ml + Addex Kalium 20 mmol/L. Mät P-Glukos med direkt svar var 4:e timme. Sikta på P-Glukos 10-12 mmol/L så länge acidosis eller B-ketoner föreligger.

Efter intravenös behandling kan patienter med känd diabetes fortsätta med ordinarie dos, eventuellt lite högre beroende på DKA-orsak. Vid nydebuterad diabetes ges ca 0,6 E/kg och ungefär 40% av den dosen ska ges som långverkande basinsulin (Glargin alternativt NPH-insulin). Resten av dosen ges som måltidsinsulin till 3 huvudmål.

Gravida är mer benägna att utveckla ketoacidosis, den kan redan föreligga vid glukosnivåer > 11 mmol/L. Ketoacidosis är mycket skadligt för fostret och alla gravida med T1DM skall ha tillgång till ketonmätning i hemmet. Alltid handläggning i samråd med kvinnokliniken (fosterövervakning) och skall på vidare indikation vårdas på intensivvårdsavdelning.

Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)

Hyperosmolärt syndrom är ett livshotande tillstånd som uppkommer till följd av hyperglykemi som resulterar i en osmotisk diures. Hyperosmolariteten uppkommer då förlusten av vätska överskrider förlusten av natrium. Tillståndet drabbar oftast äldre patienter med typ 2-diabetes och samtidigt dehydrering. Typiska symtom utgörs bl.a av svaghet, polyuri, intorkning och i vissa fall koma. Exakt definition saknas, dock används ofta följande parametrar för att ställa diagnosen:

- **Uttalad hyperglykemi** – P-glukos 50-60 mmol/L
- **S-osmolalitet** > 330 mosm/L
- **Ej metabol acidosis** – pH > 7,2
- **Ingen uttalad ketos**

Behandlingen liknar den vid ketoacidosis. Vätska först upp patienten långsamt: starta med Ringer-Acetat om normalt eller högt korrigerat natrium. Ordinera sedan insulin (0,05-0,1 E/kg/h). Satsa på att sänka P-glukosnivåerna i lagom takt för att undvika att patienten drabbas av hjärnödem. Ge även LMWH i lågdos för att undvika tromboemboli. Eventuellt IVA (ofta kombinerat med andra sjukdomar).

Euglykem ketoacidosis

Euglykem ketoacidosis är ett ökande problem med ökande förskrivning. Det är vanligt med gastrointestinala symtom och euglykem ketoacidosis är associerat till bl.a infektion och kirurgi. SGLT2i är därför inte längre godkänd behandling vid T1DM. Beakta risk för insulinopeni vid förskrivning till T2DM. Smal patient eller lång diabetesduration: kontrollera C-peptid. Ev. ketonmätare till riskpatienter. Definitionen är:

- **Normal B-glukos** < 11 mmol/L
- **pH** < 7,3
- **S-bikarbonat** < 18

Behandling av euglykem DKA:

- Insulin infusion 0,1 E/kg/h + glukos infusion med Glukos 10%, 125 ml/h + Ringer-acetat 1000 ml med Addex Kalium 20 mmol/L.
- Om blodsockret sjunker trots 10% glukos, minska insulin infusionen till 0,05 E/kg/h.

Hypoglykemi

Hypoglykemi ger oftast symtom vid P-glukosvärden < 3 mmol/L. Vid nivåer < 1,5 mmol/L är patienten i regel medvetslös. Hypoglykemi drabbar oftast diabetiker till följd av för hög dos insulin eller insulinfrisättande läkemedel (t.ex. SU-preparat) i förhållande till näringsintag. Hypoglykemi är en akut komplikation vid diabetes definieras av:

- **Biokemisk hypoglykemi** – P-glukos $\leq 3,9$ mmol/L
- **Symtomgivande hypoglykemi** – P-glukos $\leq 3,9$ mmol/L med symtomen förenliga med hypoglykemi som går i regress efter intag av snabba kolhydrater.

Hypoglykemier graderas i tre olika nivåer:

1. P-glukos $\leq 3,9$ mmol/L
2. P-glukos < 3,0 mmol/L. Kliniskt signifikant hypoglykemi.
3. Assistanskrävande hypoglykemi. Allvarlig/svår hypoglykemi med kognitiv påverkan som kräver hjälp av annan för att hävas.

Rapporterad frekvens varierar beroende på population och studier. T1DM: ca 1-3 allvarliga episoder/år, årlig prevalens 30–40%, 12 % av populationen under 6 mån. T2DM: uteslutande insulin- och/eller SU- behandlade; varierar med behandling och sjukdomsduration.

Risikfaktorer/orsaker till hypoglykemi är hög ålder, lång sjukdomsduration, unawareness, tidigare allvarlig hypoglykemi, strikt metabol kontroll, försämrade blodsockerkontroll, oregelbundna matvanor, albuminuri, njursvikt, alkohol, träning, SU-behandling, (kognitiv) funktionsnedsättning och annan sjukdom (hypothyreos, kortisolsvikt, GH-svikt, mag-tarm).

Autonoma symtom innefattar palpitationer, tremor, irritabilitet, hunger och svettning. Vid mycket låga glukosnivåer uppstår **neuroglykopena symtom** som trötthet, huvudvärk, kognitiv påverkan och medvetandepåverkan. Potentiellt farliga effekter av hypoglykemi är ökad risk för krampanfall. Den kan påverka repolarisationen (STT-förändringar, förlängd QT-tid) och orsaka arytmier och plötslig död. Kognitiva effekter vid upprepade hypoglykemier uppstår ffa hos äldre.

Hypoglycemic unawareness / Impaired Awareness of Hypoglycemia (IAH) innebär försämrade förmåga att uppleva autonoma hypoglykemi symtom. Det ger ökad risk för allvarlig hypoglykemi med neuroglykopena symtom. IAH uppstår ofta efter lång diabetesduration och kan vara reversibelt om hypoglykemierna minimeras.

Akutbehandling: behandla vid symptom som inger misstanke även i avsaknad av blodsockermätare.

Vaken patient:

- Druvsockertabletter (eller sockerbitar), juice (1,5 dl), mjölk (3 dl) eller annat sött. 15-20g snabba kolhydrater (ev mer om b-glu < 3,0). Upprepa vid behov efter 10-15 minuter.
- Ev tillägg av mer långverkande kolhydrater, t.ex 2 dl mjölk och en smörgås.
- Blodsockret stiger inte snabbare för att patienten äter mer!
- Viktigt att komma ihåg att det finns risk för ny hypoglykemi utan mer långverkande kolhydrater.
- CGM visar med 5-15 min fördröjning i relation till kapillära mätningar vilket gör att det finns risk för överbehandling.

Ej fullt vaken patient:

- Inj Glukos 300 mg/ml (30%), 30-50 ml iv, upprepas tills blodsocker > 4-6 mmol/L.
- Om infart saknas: inj Glukagon 1 mg i.m mitt på lårets utsida. Effekten inom några minuter.
- Om patienten inte vaknar inom 5-10 minuter efter blodsocker > 6 mmol/L leta andra orsaker (HUSK MIDAS).
- Vid behov av upprepade bolusdoser glukos ge inf Glukos 50-100 mg/ml, 1000 ml på 4-6 timmar och kontrollera P-Glukos frekvent.

Kartlägg orsak till hypoglykemin; individualiserad bedömning. Om det är insulin utlöst överväg hemgång efter ”mat och dryck” om patienten är fullt orienterad och blodsocker är stabilt under några timmar. Om misstanke finns att hypoglykemin är orsakad av ett långverkande basinsulin bör patienten läggas in och insulin doseringen bör korrigeras vid behov. Det är viktigt att ta ställning till lämplighet att köra motorfordon. Vid perorala diabetesmediciner (sulfonylurea eller repaglinid) måste patienten läggas in i 1-2 dygn. Övriga fall, individuell bedömning utifrån möjliga orsaker till hypoglykemin. Glukosinfusion endast vid symptomatisk hypoglykemi.

Redogöra för riskfaktorer för mikro- och makrovaskulära komplikationer vid diabetes mellitus samt diagnostik och behandling av dessa (S4)

Mikrovaskulära komplikationer är en enskild riskfaktor för makrovaskulära komplikationer som stroke, kardiovaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom. Mikrovaskulära komplikationer drivs främst av diabetesduration, högt blodsocker, hypertoni och dyslipidemi. Ständigt hyperglykemi ger en ökning av fria radikaler. Superoxid anjon som motströms blockerar enzymer för glukosfosforyleringen ökar, vilket leder till ansamling av olika biprodukter från den oxidativa fosforyleringen av glukos.

- **Polyol vägen** – ansamling av sorbitol som *ökar det osmotiska trycket i ögat*.
- **Hexosamin vägen** – glykerat protein som kan trigga igång kaskader av *inflammatoriska mekanismer*.
- **AGE vägen** – advanced glycated end-product; kaskader av inflammatoriska mekanismer startas som orsakar en *låggradig inflammation*.
- **Proteinkinas C vägen** – triggas av diacylglycerol (DAG). Ökad ansamling av PKC påverkar flera molekylära mekanismer i cellerna, t.ex *endoteldysfunktion* men orsakar även *låggradig inflammation*.

Diabetes retinopati

Diabetesretinopati orsakas av förändringar i näthinns blodkärl. Det höga blodsockret leder till kemiska förändringar som gör att kärlväggen blir förtjockad, så småningom uppstår ocklusion av kärlet och ischemi. Klassificering av DRP:

Grad	Beskrivning
Ingen	Inga förändringar
Lätt	Mikroaneurysm: utbuktning av de små kärlet
Måttlig	Mikroaneurysm, blödningar, exsudat (mjuka/hårda),
Allvarlig icke proliferativ	>20 intraretinala blödningar i 4 kvadranter eller tydliga IRMA (intraretinala mikroabnormiteter)
Proliferativ	Nybildade patologiska kärl
Makulaödem	Svullnad i makula (Ja/Nej) Subgradering

Initialt påverkas inte patienterna nämnvärt av sin retinopati och sjukdomen kan hinna bli allvarlig med akut blödning och näthinneavlossning innan den upptäcks. Alla som får en diabetesdiagnos får komma till ögonkliniken för ögonbottenfoto. Om god glukoskontroll, HbA1c < 53 mmol/mol, görs ögonbottenfotografering hos T1DM vartannat år, T2DM vart 3:e år och kostbehandling och äldre patienter vart 5:e år. Den görs oftare vid allvarlig icke-proliferativ DRP, proliferativ DRP samt vid bristfällig glykemisk kontroll.

Ögonbottenfotografering skall alltid göras vid diabetesdebut och graviditet.

Behandling:

- Se över riskfaktorerna: HbA1c, blodtryck, blodfetter, albuminuri och rökning.
- Ögonmottagning: laserbehandling vid proliferativ DRP. Intraokulär injektion mot makulaödem, s.k antiVEGF.
- Vitroektomi där man man avlägsnar glaskroppen

Diabetesnefropati

Njurskada är den allvarligaste långtidskomplikationen vid diabetes. Vid diabetesnefropati orsakar kärl försämring i nefron, i kombination med högt blodtryck, mikrovaskulära förändringar. Detta leder i sin tur till albuminuri. Genom aktiv diabetesbehandling och behandlingsstart vid debut av mikroalbuminuri kan njursvikt förebyggas eller åtminstone fördröjas. På diabetesmottagning screenas patienten för albuminuri som delas in i:

Definition	Dygnsamling (mg/dygn)	Tidssamling (µg/min)	Albumin-kreatinkvot (ACR) (mg/mmol)
Normoalbuminuri	<30	<20	<3 (morgonprov) <5 (slumpprov)
Mikroalbuminuri	30-300	20-200	3-30
Makroalbuminuri	>300	>200	>30

På mottagningen sker screening 1 gång/år för albuminuri samt övrig riskfaktorkontroll. Remiss till njurmottagningen skickas då patienten har eGFR < 30 ml/min och även vid misstanke om annan njursjukdom. Behandlingen vid diabetes nefropati är SGLT2i (vasokonstriktion afferent) och ACEi/ARB (vasodilatation efferent) som minskar det glomerulära trycket.

Diabetesneuropati

Diabetesneuropati orsakas av en låggradig inflammation som leder till degenerering av axon som gör att man förlorar känsel eller får en smärtsam neuropati. Vanligast är sensorisk/motorisk neuropati, den s.k Distal Symmetrisk Sensorimotorisk Polyneuropati (DSPN). Andra typer av diabetesneuropati är autonom neuropati (mer besvärlig) och mononeuriter (orsakar ögonmuskelpareser samt perifer facialpares).

DSPN är symmetrisk med början perifert (oftast fötter) och patienten upplever nedsatt känsel (domningar) och smärta (stickande, brännande). Patienter kan till och med i debut av diabetes (ffa T1DM) få svår neuropatisk smärta (sällan vid T2DM). Man ska alltid tänka på annan genes: alkohol, B12-brist, neurologisk sjukdom, borrelia, tungmetaller.

Autonom neuropati kan ge upphov till unawareness (hypoglykemi), gastropares (diarré, förstoppning), urogenital neuropati, ortostatism, erektil dysfunktion, kardiell autonom neuropati, gustatorisk svettning (svettning efter födointag som förekommer ffa i ansikte och hals). **Diagnostik:**

- Anamnes: diabetesduration, riskfaktorer – glykemisk kontroll, hypertoni, albuminuri, dyslipidemi, rökning
- Motorisk/Sensorisk test: muskelstyrka
 - Monofilament och stämgaffel – screening görs 1 gång/år med monofilament och stämgaffel. Med monofilament ska man testa tre tår och minst tre punkter på plantan med patienten blundande. Som referens kan man börja med att testa monofilament på handen eftersom det sällan finns neuropati där. Med stämgaffel börjar man distalt på stortån, sedan basleden, ankeln och knäet. Om patienten fortfarande inte känner vibrationen, då testar man med stämgaffel på höften.
 - Reflexer
 - EMG/ENeG (elektromyografi) - mäter ledningsförmåga i de perifera nerverna
- Autonom test:
 - Djupandningstest – känn pulsen på a. radialis och be patienten att ta ett djup andetag och hålla andan. Om pulsen ökar då innebär det att man har ett normalt autonom system. Om det uteblir pulsökning så kan det finnas en autonom neuropati som också kan registreras på EKG.
 - EKG – registrering av autonom neuropati
 - Ortostatiskt prov
 - Gastroskopi/Ventrikelscint – för att se gastropares. Patienten ska vara fastande i minst 4 timmar. De som har uttalat gastropares kan inte tömma sin magsäck och det finns även matrester kvar som man kan se med gastroskopi. Vid ventrikelscint får patienten äta ett teknetium märkt omelett varefter man mäter dess passagehastighet och tar röntgenbilder för att se hur snabbt omeletten töms.

Behandling vid smärtsam neuropati:

- Paracetamol
- Amitryptilin: antidepressiv – starta med 10 mg och sedan upptitrera till 75 mg
- Gabapentin/Pregabalin: antiepileptika som kan ha bra effekter. Det behövs höga doser. Pregabalin MISSBRUKAS!!
- Kapsaicin (pepparsalva): kan användas och ger bra resultat

Behandling av autonom neuropati:

- Gastropares: erytromycin (motorikstimulerare), metoklopramid (primperas)
- Unawareness: sensormätning med larm
- Erekttil dysfunktion: fosfodiesterashämmare, alprostadil (intrakorporeal injektion - den injiceras i penis; ger alltid en bra effekt).

Utföra och bedöma ett diabetes fotstatus på ett adekvat sätt och planera fortsatt relevant handläggning (M3)

Den försämrade mikrocirkulationen vid diabetes ger försämrad blodtillförsel till perifera nerver vilket ger nervskador på både sensoriska, motoriska och autonoma nervsystemet. Detta leder bl.a. till att diabetespatienterna får sämre känsel vilket ökar risken för sår. Diabetespatienter följs av denna anledning med upprepade kontroller av fotstatus. Det är viktigt att alla sår hos diabetespatienter med angio- och neuropatier ska tas på största allvar och samarbete med fot team förbättrar prognos. 1/10 personer med diabetes utvecklar minst ett fotsår. Mer än 30% av såren läker inte på 6 månader och 1/10 sår leder till amputation av nedre extremiteter. Amputation försämrar livskvaliteten och är förknippat med hög dödlighet inom 5 år (50-70%). Fotvård för diabetes kostar länder mer än stora sjukdomar som cancer, lungsjukdomar och depression.

Patogenes:

1) Neuropati

- Sensorisk neuropati – vid i stort sett alla diabetesfotsår föreligger en nedsatt hudsensibilitet vilket ökar risken för sår eftersom patienterna inte känner ex. en sten i skon och skav.
- Motorisk neuropati – atrofi av fotmuskulatur leder till deformiteter och felställningar vilket ökar risken för sår pga felbelastningar och uppkomst av underliggande blödningar.
- Autonom neuropati – leder till nedsatt svettproduktion som ger torr hud med risk för sprickor, skelettpåverkan, fotödem och förändrad reglering av den lokala genomblödningen (varm fot trots nedsatt arteriell cirkulation).

2) Angiopati

- Makroangiopati – aterosklerotiska förändringar i större kärl
- Mediaskleros – förkalkad kärlvägg
- Mikroangiopati – förtjockning av kapillärernas basalmembran, ökad kapillärskörhet och permeabilitet störning.

Immunodysfunktion som leder till ett försämrat försvar mot infektion är också en viktig del av patogenesen. Hög hyperglykemi bidrar till alla ovanstående faktorer med olika mekanismer. Diabetesrelaterade fotproblem kräver ett multidisciplinärt hantering. Utan en teaminställning tenderar specialister ofta att fokusera bara på den specifika aspekten av problemet som de har utbildats för. Diabetessår klassificeras enligt WIFI (Wound, Ischemia, and Foot Infection).

Komponent	Poäng	Beskrivning		
W (WOUND / SÅR)	0	Inga sår (ischemisk vilovärk)		
	1	Mindre ytligt sår distalt underben eller fot utan gangrän		
	2	Djupare sår (ben exponerat), ± gangrän begränsat till tårna		
	3	Omfattande djupt sår, hälsår ± calcaneus ± omfattande gangrän		
I (ISCHEMI)		ABI	Ankeltryck	Tåtryck
	0	≥0.80	>100	≥60
	1	0.60-0.79	70-100	40-59
	2	0.40-0.59	50-70	30-39
	3	<0.40	<50	<30
FI (FOT INFEKTION)	0	Inga tecken till eller symtom av infektion		
	1	Lokal infektion involverande endast hud och subkutan vävnad		
	2	Lokal infektion som är djupare än enbart hud och subkutan vävnad		
	3	Systemisk infektion		

Behandling:

1) Sårvård = revision + omläggning

Lokal revision: avslänga hårda kanter, devitaliserad vävnad och eventuell biofilms-etablering för att stimulera sårsläkning. **Rengöring:** tvättning av såret kan göras med kranvatten alternativt NaCl-lösning. **Sårömläggning:** grundprincipen är att skapa en lagom fuktig miljö i såret, eliminera sårvätska och därmed dess egen proteolytiska effekt, samt att skydda såret från främmande material.

2) Avlastning – sko justering, fotbäddar, behandlingsskor, ortopediska skor, stel fotledshylsa/ortos.

3) Infektion – sårodling skall alltid tas inför antibiotika. Vid misstanke om osteit: slätröntgen (osteomyelit?) och eventuellt benbiopsi för odling. Blodprover: CRP. dominerande bakterier är S. aureus, beta hemolytiska streptokocker. Andra förekommande bakterier är gramnegativa (E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas), grampositiva (Enterococcer, Corynebakterier) och anaerober (Prevotella, Bacteriodes, Clostridier). Vid ingen systemisk påverkan ges tablettbehandling med antibiotika **Flukloxacillin** eller Klindamycin (vid pc allergi). Vid systemisk påverkan (CRP > 50) ges i.v antibiotikabehandling. Börja med ett bredspektrumantibiotikum och justera behandlingen beroende på sårodlingsvar (t.ex Piperacillin/tazobactam, meronem). Revision (abscesser ska åtgärdas akut kirurgisk).

- 4) **Cirkulation** – tå/ankeltryck, tcpO2 för att avgöra ischemi graden. Därefter går man vidare med duplex ultraljud och angiografi för att kartlägga den drabbade kärl. Om det finns stenoser gör man perkutan transluminal angioplastik (PTA) eller bypass-operation (proximal/distal bypass). Målet är att förbättra cirkulationen på den nedre extremiteten.
- 5) **Metabol kontroll**
- 6) **Implementera åtgärder hos patienter** – gör patienten delaktig

Akuta tillstånd i diabetesfoten

Akut fotinfarkt – arteriell insuff + djup infektion. Det är en djupinfektion där patienten har en kritisk ischemi med gangrän. Det har en svårare diagnostik på grund av neuropati. Behandling är inläggning, total avlastning, i.v antibiotika, snabbt kärl handläggning och åtgärd samt ortopedisk kirurgisk revision och eventuellt amputation av nekrotisk vävnad.

Charcotfot eller neuropatisk osteoartropati – progressivt tillstånd som drabbar rörelseorgan. Det leder till inflammation och nedbrytning av skelettet som ökar risken för bestående deformiteter. Foten är röd, svullen och värmeökad. Differentialdiagnos är erysipelas, djup abscess, artrit och DVT. Utredning görs med slätröntgen (kan vara normal i början av sjukdomen) och MR. Viktigast är att behandlingen måste börja under utredning. Patienten får en gipsbehandling och total avlastning till och med att den inflammatoriska statusen är förbättrad.

Ge kost- och livsstilsråd vid diabetes mellitus typ 2 och obesitas på ett för en patient förståeligt vis (M3)

- Öka intaget av frukt och grönsaker (fiber), fullkornscerealier (fiber), nötter och frön, baljväxter, vegetabiliska oljor (enkelomättade fetter) samt fisk och skaldjur.
- Minska intaget av vitt bröd, vitt ris, vit pasta; rött kött och charkuterivaror (mättade fetter), mejeriprodukter.

Hypofys och Binjure

Översiktligt redogöra för etiologi, sjukdomsbild och diagnostik vid hypofystumörer (särskilt Cushing, akromegali och prolaktinom), hypofysinsufficiens (inklusive hypogonadism och diabetes insipidus) (S3)

Hypofysadenom kan vara hormon- eller icke-hormonproducerande och de hormonproducerande adenomen kan ibland producera flera sorters hormon. Symtombilden kan vara väldigt varierande beroende på vilket/vilka hormonnivåer som är påverkade. Kan även ge symptom på grund av tryck på omkringliggande vävnad. Typiskt trycksymptom är synpåverkan, vilket beror på att synbanekorsningen ligger ovanför hypofysen. Drabbade patienter får i första hand påverkan på de övre temporala delarna av synfältet. Behandlingen vid hypofysadenom beror på om adenomet är hormonproducerande samt huruvida patienten får besvärande symptom.

Incidens för hypofystumörer är 50 fall/miljon/år och 70% är i åldersgruppen 30-50. De vanligaste hypofysadenom är prolaktin (40%) och kliniskt inaktiva adenom (30%). Övriga är GH (20%), ACTH (5-10%) och TSH, FSH, LH (1-2%). Tumörerna delas in i mikroadenom (≤ 9 mm) och makroadenom (≥ 10 mm). De kan vara asymtomatiska men kan även leda till hypofyssvikt.

Symtom: uppstår dels på grund av hormonrubbingar och vid makroadenom även via direkt påverkan från tumören på omkringliggande vävnad, t.ex syn och synfältpåverkan, påverkan på kranialnervor och hypothalamus. De kan även orsaka hydrocefalus eller likvorre, dvs likvor läcker genom näsan då hypofysadenom har vuxit ner i bihålan.

Utredning: hormonanalyser i blod, urin och saliv samt genom hämnings- och stimuleringstest som bygger på feedforward och feedback i hypofysaxlarna. Även MR används för att fastställa diagnos (CT vid MR-kontraindikation) och ögonundersökning vid synfältpåverkan.

Behandling: expektans, operation (transfenoidal vanligast), strålbehandling (gamma/proton/fraktionerad). Transfenoidalt operation; går via näsan genom sinus sphenoidale upp till hypofysen och tar bort hypofysadenom. Transkraniellt operation görs om det finns stora tumörer som har vuxit utåt sidorna och i sällsynta fall för att operera invasiva hypofystumörer. Strålbehandling görs på äldre patienter som inte klarar av operationen eller en envis tumör som man inte fått bort trots reoperation. Gammakniven/stereotaktisk strålbehandling används för mindre tumörer. Det finns även protonstrålning. Fraktionerad strålning liknar strålbehandling som man använder vid cancer och man får den varje dag i

flera veckor. Den kan skada området runt hypofys eftersom den inte är så precisions riktad som gammakniven. Gammakniven/stereotaktisk strålbehandling – gamma strålningar riktar sig mot ett litet område. Patienten sitter fast i en ram med huvudet som fungerar som koordinatsystem. Patienten är vaken och får lokalbedövning när ramen skruvas fast i skallbenet. Därefter ställer man in var gamma strålningar ska träffa vilket gör att det blir precis. Eftersom strålningen är väldigt kraftigt så får adenom inte vara så stor eller ligga för nära större blodkärl och synnerven.

Uppföljning: postoperation 6-8 veckor. Man ger alltid kortisol i samband med operation eftersom det är kortisolsvikten som är allvarligast. Kontroller för kortisol görs dag 3 eller 4 för att avgöra om patienten behöver hydrokortison (ges ej om S-kortisol 200-250 nmol/l på morgonen). MR görs efter 3 månader. Senare förloppet för uppföljningen står i nationellt vårdprogram. Om patienten inte längre har hypofyssvikt och resttumör, slutas kontrollerna efter 10 år.

Hypofyssvikt

- **ACTH** – symtom och fynd: trötthet, led-, muskelvärk, aptitlöshet, ortostatism, hypoglykemi, blekhet, buksmärtor, kräkningar och feber. Diagnos fastställs genom att mäta ACTH (blod) och kortisol (blod, saliv, urin). Man gör även ACTH-stimuleringstest (synacthentest) där 250 µg Synacthen ges intravenöst på morgonen och efter 30 minuter mäts kortisolnivåer. P-kortisol ska i normalfallet öka till 450 nmol/l inom 30-60 minuter, och om det ökar så mycket, då utesluts kortisolbrist.
- **TSH** – väldigt allvarligt tillstånd men ej lika snabbt som kortisolsvikt pga längre halveringstid av tyreoideahormon. Symtom och fynd: trötthet, frusenhet, torr hud, etc. Diagnos genom att mäta TSH, fT4 och fT3. Behandlas med Levaxin (T4).
- **GH** – symtom och fynd: mindre muskelmassa, bukfetma, tunn hud, trötthet. Diagnos genom att mäta IGF-1 och genom Stimuleringstest: GHRH/arginin eller ghrelin → stimulerar GH-frisättning. Behandling är GH-injektion s.c dagligen.
- **LH/FSH** – symtom och fynd: utebliven/försenad pubertet, nedsatt libido/impotens, oligo/amenorré. Diagnos genom att mäta FSH/LH, östradiol och testosteron. Ta hänsyn till SHBG som är det viktigaste bindarprotein för östrogen och testosteron. Det kan påverkas av över- och undervikt, lever- och njursjukdomar samt östrogen som kan i sig ge högre SHBG. Därför tas SHBG och mäts tillsammans med östradiol och testosteron i blodet. Kontrollera även prolaktin eftersom den hämmar gonadotropin frisättning och ett högt prolaktin kan vara orsak till symtomen som måste behandlas, ej hypofyssvikten.

- **ADH** – Diabetes Insipidus. Symtom och fynd: polydipsi och polyuri. Diagnos genom törstprov. Behandlingen är Desmopressin (minirin) i form av frystorkad tablett, droppar, nässpray eller injektioner.
- **Oxytocin** – väldigt ovanligt att få brist. Behandling är Syntocinon (syntetisk oxytocin) i oxytocindropp. Det finns även att ge som spray för att driva ut mjölken i samband med amning.

Hyperprolaktinemi/Prolaktinom

Hyperprolaktinemi innebär förhöjda nivåer av serumprolaktin, uppmätt vid minst två separata tillfällen. Tillståndet kan orsakas av bland annat graviditet, primär hypotyreos och tumörer där prolaktinom är den vanligaste orsakande tumören. Prolaktin står under en tonisk hämning av dopamin som frisätts från neuron i hypothalamus. Dopamin når hypofysen via portakretsloppet och binder till D2 receptorer på laktotrofer vilket hämmar syntes och frisättning av prolaktin. Det finns substanser som stimulerar frisättning av prolaktin men deras fysiska roller är inte helt klarlagda. Prolaktin effekter:

- Bröstkörteltillväxt under graviditet
- Mjolkproduktion vid amning
- Hämning av HPG-axeln genom att hämma GnRH frisättning från hypothalamus → minskad LH/FSH insöndring → sekundär hypogonadism

Prolaktinom har en incidens på 1,6-2,2/100 000 personår. Det är 6-14 ggr vanligare hos kvinnor än män och drabbar ofta i 20-40 åå. Medelålder vid diagnos för kvinnor ca 30 år, män ca 40 år. Hos män är makroprolaktinom vanligast. Orsaker till hyperprolaktinemi:

- **Fysiologiskt** – graviditet, amning, stimulering av bröstvårta, stress, fysisk aktivitet, ökad frisättning under sömn
- **Läkemedel** – dopaminantagonister, fentiaziner, vissa antidepressiva, metoklopramid, verapamil, opiater, östrogener, m.fl.
- **Patologiskt** – prolaktinom, kombinerade hormonproducerande hypofystumörer (t.ex PRL & GH), stora tumörer i hypofysen som påverkar infundibulum → minskad dopamin hämning → sekundär prolaktinstegring, andra tumörer och inflammatoriska tillstånd i hypothalamus/hypofysområdet, primär hypothyreos, grav njursvikt PCOS.

Symtom och kliniska fynd: hypogonadism (oligomenorré, amenorré, infertilitet, nedsatt libido och potens, gynekomasti), galaktorré, koncentrationssvårigheter, oro, nedsatt minne. Vid stora tumörer oberoende av prolaktin: huvudvärk, synfältpåverkan, hypofysinsufficiens.

Utredning: mät S-prolaktin – tas fastande, minst 3 timmar efter uppvaknande. Halten varierar under dagen. Normalt är prolaktin 5-20 µg/L. Prolaktinom är troligaste orsaken om prolaktin är >200 µg/L, Vid lägre nivåer kan även andra orsaker föreligga. Om patienten har lätt förhöjd prolaktin utan tydliga symtom kan det bero på makroprolaktinemi där det har bildats komplex mellan prolaktin och heterofila antikroppar, t.ex IgG-antikroppar. Dessa komplex anses inte ha någon biologisk effekt. Vissa prolaktin metoder mäter dessa större inaktiva komplex vilket gör att man kan få falsk förhöjda prolaktinvärden. Beställ lågmolekylär prolaktin som mäter det biologisk aktiva prolaktinet. Noggrann läkemedelsanamnes, övriga orsaker till sekundär hyperprolaktinemi. Övrig provtagning: LH, FSH, östradiol alt. testosteron, SHBG. TSH, fT4, Kreatinin. Om hypofystumör: kontroll övriga hypofyshormoner (IGF-1, kortisol). MR hypofys (CT hypofys vid kontraindikation MR). Visus-synfältskontroll vid chiasmanära tumör.

Behandling: förstahandsval är dopaminagonister t.ex Cabergoline (Dostinex), Bromokriptin (Pravidel), Quinagolide (Norprolac). Det ger, i de flesta fall, en märkbar tumörreduktion samt minskar prolaktinnivåerna i blodet. Biverkningar är illamående, nästäppa, yrsel, ortostatisk hypotension, ev hjärtklaffpåverkan. Ca 5% av prolaktinomen svarar inte på denna behandling utan opereras istället. Operationen är oftast transfenoidalt och görs vid intolerans/resistens mot DA, kvarstående synfältpåverkan trots DA, läckage CSV under behandling med DA och graviditetsönskan hos kvinnor med behandlingsrefraktärt prolaktinom. Strålning är en komplement till kirurgi eller när kirurgi inte är möjlig hos patienter med resistent prolaktinom samt aggressiva/maligna tumörer, t.ex stereotaktisk gammastrålning.

Cushings syndrom

Cushings syndrom är en generell terminologi för konsekvenserna av långvarig förhöjd, ofysiologisk exposition för glukokortikoider oberoende av orsak som kan vara endogen eller exogen. Orsaker till Cushings syndrom:

- ACTH-beroende: ACTH-producerande hypofysadenom (80%), Ektopisk ACTH-produktion (5%) ofta från lungcancer, tarmcancer, thymom.
- ACTH-oberoende: kortisolproducerande binjuretumörer (15%)

Endogen är 5 ggr vanligare hos kvinnor än män, hypofysadenom 1,6/milj/år, binjureadenom 0,8-1/milj/år, ektopisk 0,2-0,3/milj/år. Exogen beror på kortisonbehandling; mer än 200 000 patienter/år får recept på kortison och en del av dem utvecklar Cushings syndrom.

Symtom: förändrad kroppssammansättning: bukfetma, moon-face, buffalo hump, muskelatrofi. Förändrad behåring. Hudförändringar: atrofi, striae, blåmärken, pigmentering. Spontana frakturer. Psykiska symtom: nedstämdhet, depression.

Utredning: kortisolnivåerna i serum varierar normalt sett under dygnet och kan vid cushing syndrom vara på konstant hög nivå. Morgonmätning av S-kortisol kan då ge ett normalt värde trots att patienten utsöndrar på denna nivå hela dygnet, och totala kortisolproduktionen är för hög. DT hypofys och binjurar är inte heller en bra förstahandsundersökning då även friska ofta har adenom där. Utredningen består därför i första hand av någon av följande metoder:

- 24-timmars U-kortisol – mer än 3-4x övre normal värde
- Dexametasonhämningstest – S-kortisol < 50 nmol/L på morgonen dag 2 utesluter Cushing
- Saliv kortisol kl. 23 (2 st)

Man kan bekräfta diagnos med dygnsrytm P-ACTH och S-kortisol (< 50 nmol/L midnatt utesluter Cushing). Även andra hämningstester görs. Om P-ACTH lågt-omätbart är hyperkortisolism ACTH-oberoende (binjure adenom/cancer). Om P-ACTH normal-högt är hyperkortisolism ACTH-beroende (hypofysär, ektopisk). Andra orsaker till hyperkortisolism är alkoholism, graviditet, p-piller, stress, depression och anorexia nervosa.

Bildiagnostik: MR sella vid misstanke om hypofysadenom. Hos 40% ses inget hypofysadenom, hos 10% friska finns en hypofystumör < 6 mm. Sinus petrosus sampling kan vara nödvändigt för att skilja ACTH-producerande hypofysadenom från ektopisk Cushing. CT/MR binjurar vid misstanke om primär binjuregenes. CT/MR thorax/buk vid ektopisk Cushing. Flera andra undersökningar kan behövas.

Behandling: kirurgi är förstahandsbehandling. Strålbehandling och farmakologisk hämning ges som adjuvant behandling

- **Cushings sjukdom:** hypofysoperation, stereotaktisk strålbehandling (gammakniv), farmakologisk behandling (ketokonazol, metopiron, osilodrostat somatostatinanalog), bilateral adrenalektomi.
- **Kortisolproducerande binjureadenom:** adrenalektomi
- **Ektopisk ACTH-producerande tumör:** extirpation av tumören, farmakologisk behandling (ketokonazol, metopiron, osilodrostat somatostatinanalog)

Efter att den kortisol- eller ACTH-producerande tumören har opererats bort, behöver patienterna kortison substitution i månader-år, ibland resten av livet. Följdsjukdomar som

man kan få är hypertoni, DM, trombosjukdomar, osteoporos, frakturer, psykiska symtom, depressioner.

Prognos: Cirka 80% i remission de första år efter operationen. Cirka 30% har recidiverat inom 10 år efter operation. Cirka 50% är sjukdomsfria efter 10 år.

Akromegali

Akromegali innebär en överproduktion av GH hos vuxna. Överproduktionen orsakas i de allra flesta fallen av ett hypofysadenom men kan även bero på en ektopisk tumör (extremt ovanligt). GH har en anabol effekt och ökar lipolys, muskelbyggnad, benuppbyggnad och IGF-1-sekretion. Den stimulerar även vätskeretention, ökar blodsocker samt ökar konvertering av T4 till T3. Incidensen är 4/milj/år och är vanligast i åldern 30-50 år men förekommer i alla åldrar. Ungefär 20% av patienter har synfältspåverkan vid diagnos och flera har hunnit få hypofyssvikt.

Symtom och kliniska fynd: akral tillväxt, grova drag, stora händer/fötter, stakettänder, underbett, ledbesvär (artros, carpaltunnelsyndrom), sömnapnesyndrom, grötigt tal, tjock hud, svettningar, huvudvärk, hypertoni, diabetes mellitus typ 2 och kardiomyopati/hjärtsvikt. Vid stora tumörer: syn- och synfältspåverkan samt hypofysinsufficiens.

Utredning: GH varierar mycket under dygnet, mät därför IGF-1 istället som är stabil under dygnet då det mesta är bundet till bindarproteiner. Bindarprotein påverkas av insulinnivåer (hög insulin leder till minskad produktion av vissa IGFBP) vilket kan göra att IGF-1 kan ligga lätt förhöjt även om man är frisk. Om stegrad – Remittera till endokrinolog som: mäter 4-timmars GH-kurva (var 30:e minut) och utför glukosbelastning (OGTT) med kontroll av GH var 30:e minut (sjunker i normala fall). MR hypofys med kontrast för att bl.a. se eventuell hypofysförstoring (CT hypofys vid kontraindikation MR). Visus-synfältskontroll vid chiasmanära tumör. Man mäter även glukos, HbA1c och lipider samt tar BT (risk för hypertoni), EKG och ekokardiografi (vanligt med kardiomegali och associerad hjärtsjukdom). Utred även sömnapné och karpaltunnelsyndrom vid misstanke om det. Vissa patienter kan behöva hjälp med tandläkare/käkkirurg (vänta tills efter operationen). En del får kolon polyper och om man har ärftlighet för det eller koloncancer, gör koloskopi (även vid symtom från mag-tarmkanalen).

Behandling: kirurgi (transfenoidal operation), farmakologisk behandling och strålning. Kirurgi ger bot i 40-60% av fallen vid makroadenom och i 70-90% av fallen vid mikroadenom. Följs upp och utvärderas med MR-hypofys samt med kontroll av IGF-1. Farmakologisk behandling används när kirurgisk behandling inte är möjlig eller har en otillräcklig effekt. Somatostatinanalog (Somatuline, Sandostatin) är förstahandsval; den hämmar magsäckens motorik, pankreaszymer, bikarbonat utsöndring samt gallsyra frisättning (ökad risk för gallsten). Patienten upplever biverkning i början. Somatostatinanaloger ger oftast en bra effekt men om de inte sänker GH tillräckligt då ges GH-receptorantagonist (Somavert). Strålbehandling ges vid farmakologiskt behandlingsrefraktära invasivt växande tumörer.

Förklara, jämföra och kontrastera endokrina orsaker till rubbningar i vatten och elektrolytbalans (särskilt hyponatremi och SIADH) och föreslå utredning och behandling (S4)

Hyponatremi definieras som ett S-Na < 135 mM och förekommer hos upp till 30% av akut sjuka patienter. Symtomen varierar från yrsel och balanssvårigheter till förvirring och kramper. Orsaker/predisponerande faktorer utgörs av läkemedel (tiazider, SSRI), samsjuklighet och riskfaktorer som hög ålder, kvinnligt kön, lågt BMI. Även varmt väder kan leda till hyponatremi.

- Akut hyponatremi utvecklas i < 48 timmar. Det ger grava symptom till följd av hjärnödem trots relativt moderat hyponatremi. Uppenbar orsak.
- Kronisk hyponatremi ger relativt moderata symptom trots låga nivåer.

Bakomliggande orsak baseras på vätskestatus:

Hypovolemisk hyponatremi (kroppsvatten ↓, Na ↓↓)

- Ökad perspiration under extrem ansträngning
- Ökade förluster via magtarmkanalen
- Ökade förluster via njurarna (CSW, saltförlorande nefropati, addison)

Hypervolemisk hyponatremi (kroppsvatten ↑↑, Na ↑)

- Hjärtsvikt
- Leversvikt, ascites
- Njursvikt

Euvolemisk hyponatremi (kroppsvatten ↑, Na oförändrat)

- Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)
- Vattenintoxikation, beer potomania
- Hypotyreos
- Sekundär binjurebarkinsufficiens
- SIADH

Utredning: prover: S-osmolalitet (bekräftar hypoosmolalitet), U-osm, U-Na, TSH, S-kortisol

Hydreringsgrad	U-Na (mmol/L)	U-Osm (mosm/kg)	Genes
Hypovolem	< 30	> 100	Extra-renala natriumförluster såsom diarré och kräkningar.
	> 30	> 100	Renala natriumförluster såsom primär binjurebarkssvikt, saltförlorande nefropati, CSW
Hypervolem	< 30	> 100	Hjärtsvikt, Leversvikt, Nefrotiskt syndrom
	> 30	> 100	Njursvikt
Euvolem	> 30	> 100	SIADH, binjurebarkssvikt, Minirinöverdosering, uttalad hypotyreos

Vid låg S-osmolalitet vill kroppen kompensera med att kissa ut vatten för att på så sätt höja S-osmolaliteten. Hög U-osmolalitet (>100 (oftast 270) mM), förhöjt U-Na (>30 mM) och låg S-osmolalitet (< 270 mM) tyder på att njurarna inte klarar av att göra sig av med vätska → SIADH (vanligast). SIADH är en endokrin sjukdom där ADH-produktionen är ökad i förhållande till plasma osmolaliteten. Kan orsakas av läkemedel (SSRI, karbamazepin), infektion (pneumoni), CNS-trauma/blödning eller ektopisk produktion från t.ex lungtumör.

Behandling:

- Vid akut uppkommen hyponatremi: Hyperton substitution
- Vid hypovolemisk hyponatremi: Substitution med isoton natriumklorid
- Vid hypervolemi till följd av hjärt/njursvikt, ascites: Vätskerestriktion i kombination med diuretika (loopdiuretika ev spironolakton)

MEN för flertalet individer: vätskekarans, pga kronisk hyponatremi till följd av SIADH. Hos individer med kronisk hyponatremi är det viktigt med långsam reversering med max 8 (-12) mM per dygn. Det är även viktigt att sätta ut eventuellt skyldigt läkemedel.

Förklara, jämföra och kontrastera etiologi, basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling för binjurebarksvikt (S4)

Binjurebarksvikt

Binjurebarksvikt definieras oftast som kortisolbrist men ibland förekommer samtidigt brist på mineralkortikoider och androgener.

- **Primär binjurebarksvikt:** sjukdom i binjurebarken som orsakar kraftigt nedsatt eller helt utslagen produktion av glukokortikoider (kortisol) men ofta även mineralkortikoider (aldosteron) och androgener. Det orsakas av Addisons sjukdom, genetiska sjukdomar och infektioner. Några ovanliga orsaker är metastaser, blödning, infarkt, infiltrativ sjukdom, kirurgi och mediciner.
- **Sekundär binjurebarksvikt:** sjukdom i hypofys-hypothalamus-regionen med minskad ACTH produktion och därmed minskad produktion av glukokortikoider (kortisol) och androgener. Mineralkortikoidproduktionen är dock intakt pga aktivering via RAAS. prevalens är 150-280/miljon. Det orsakas av tumörer, kirurgi/strålbehandling, inflammation och trauma/blödning. Några ovanliga orsaker är genetiska och infiltrativa sjukdomar samt infektioner.
- **Tertiär binjurebarksvikt:** hämmad CRH och ACTH produktion pga läkemedelsbehandling och därmed minskad produktion av glukokortikoider (kortisol) och androgener. Mineralkortikoidproduktionen är dock intakt pga aktivering via RAAS. Det orsakas av behandling med glukokortikoider (tabletter, ledinjektioner, inhalationer, krämer). Det finns en stor individuell känslighet: om man drabbas och hur länge svikt kvarstår. Riktmärke = 3 veckors daglig tablettbehandling med Hydrokortison 30 mg, Prednisolon 7.5 mg eller Betametason 0.75 mg. (*prevalens 1-2 %*). Viktigt med noggrann anamnes, trappa ner dosen långsamt vb.

Symtom: allmän trötthet, muskelsvaghet, diffus led- och muskelvärk, dålig tolerans för medicinsk/fysiologisk stress, mensrubbningar, viktnedgång, aptitlöshet, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning, buksmärta, yrsel, ortostatism, salthunger och cirkulationssvikt (svår allmänpåverkan).

Kliniska tecken: ökad pigmentering (ökade ACTH och POMC nivåer), minskad sekundär könsbehåring hos kvinnor (androgenbrist), avmagring (hypoglykemi ger GH-frisättning – ökad lipolys) och ortostatism.

Utredning:

- **Provtagning stressfritt läge:** S-kortisol kl 8.00. S-kortisol 8.00 > 350 nmol/L talar starkt emot kortisolbrist. S-kortisol 8.00 < 140 nmol/L talar starkt för brist.
- **Provtagning akut läge:** S-kortisol, P-ACTH, elstatus, B-glukos, blodstatus, CRP, BT, temp. S-kortisol < 350 nmol/L talar starkt för brist. S-kortisol < 140 nmol/L är diagnostiskt för brist.
- **Synacthentest:** används för att fastställa om binjurebarksvikt föreligger men används inte vid akuta situationer. Den kan utföras när som helst under dagen och patienten behöver inte vara fastande. Mät ACTH på basalen om detta inte är taget tidigare. En stegring av S-kortisol > 450 nmol/L vid +30 min motsäger behandlingskrävande kortisolbrist (undantag färsk sekundär binjurebarkinsufficiens). Vid långvarig ACTH-brist atrofierar binjurebark som då inte svarar på synacthentestet. Den ska inte utföras på patienter som är hypofys opererade; vänta 6-8 veckor.

Akut behandling: akut binjurebarksvikt är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver snabb behandling: Innan provsvar!

- Bolusdos Solucortef (hydrokortison) 100 mg i.v.
- Infusion Solucortef 100 mg i 500 ml NaCl under 8-12 tim x2 (eller 50-75 mg x 4 i.v, i.m). Sikta på att tillföra 200 mg hydrokortison första dygnet.
- NaCl-dropp (9 mg/ml) – parallellt med hydrokortison behöver vätska införas eftersom patienten är uttorkad och behöver stabiliseras i blodtryck (2-4 L vätska).
- Följ puls, blodtryck, elektrolyter
- Successiv nedtrappning av i.v hydrokortison när patienten förbättras. Då övergår man istället till peroral kortisol.

Underhållsbehandling: Hydrokortison 15-25 mg/dag fördelat på 2 eller 3 doser.

Stressdosering: dosjustera när det behövs. Vid kroppslig stress som feber, infektion, trauma, operation ökar kortisol behovet och då behöver även patienten öka sin kortisoldos. Vid feber och lokal infektion räcker det med att dubbla ordinarie perorala hydrokortison dosen. Vid planerade eller akuta medicinsk ingrepp kan det behövas tillföra i.v solucortef för att säkerställa adekvata kortisolnivåer. Vid kräkning/diarré då tabletterna inte kan tas upp av kroppen måste patienten vårdas på sjukhus med i.v tillförsel solucortef för att undvika att akut binjurebarksvikt utvecklas. Solucortef förskrivs till patienter för att påbörja akut behandling under transport till sjukhus. Varningstriangel med information om kortisolbrist ska vara tänd i patientens journal för att uppmärksamma personalen.

Identifiera och översiktligt redogöra för endokrina orsaker till sekundär hypertoni (ffa primär hyperaldosteronism och feokromocytom) (S3)

Feokromocytom

Feokromocytom är en tumör som utgår från katekolaminproducerande celler; 90% i binjurarna (feokromocytom) och 10% extraadrenala (paragangliom). Incidensen är 2-8 fall/milj invånare och förekommer i alla åldrar. Tumörer kan vara sporadiska (70%), ärftliga (30%) eller maligna (10%). Ärftliga varianter orsakas av MEN-syndrom, Von Hippel-Lindaus syndrom, neurofibromatos och ärftligt feokromocytom.

Symtom: utgörs av triaden – huvudvärk (80%), svettningar (67-74%), palpitationer (62-74%). Denna triad finns hos 20% men en stor andel har åtminstone ett av dessa attackvisa symtomen. Andra symtom är ångest, nervositet, bröst/buksmärtor, illamående, trötthet, dyspné, yrsel, värmeintolerans, parestesier, synstörningar, förstoppning eller diarré.

Kliniska fynd: hypertoni (90-95%) som kan vara episodisk (50%) eller kronisk (50-60%), postural hypotension, blekhet, flush (attackvis hudrodnad), feber, hyperglykemi och kräkningar.

Utredning: diagnostiken är i första hand biokemisk med blod- och/eller urinprov. Man mäter P-Adrenalin, P-Noradrenalin samt dygnsmätning i urinen (potentiometri): PT(U)-Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin. Dock har katekolaminerna en kort halveringstid, därför det är bättre att mäta deras nedbrytningsprodukter i plasma; fP-Metoxiadrenalin, fP-Metoxinoradrenalin, fP-Metoxityramin då dessa är mer stabila och återspeglar den genomsnittliga frisättningen av katekolaminer. Man kan även mäta kromogranin A i serum (frisätts tillsammans med katekolaminer). Felkällor-diffdiagnoser (förhöjda katekolaminer) pga förhöjd sympatikusaktivitet (stress, muskelarbete, kronisk hjärtsvikt) eller läkemedel som betablockerare eller antidepressiva.

Lokalisering av tumör: datortomografi är förstahandsmetod. Man utför aldrig biopsi vid misstänkt feokromocytom eftersom det finns risk för utsvämning av katekolaminer och adrenerg kris, som kan vara letal. Biopsi av binjurförändring utförs endast i utvalda fall och efter att feokromocytom har uteslutits.

Behandling och uppföljning: förbehandla med alfablokad, kirurgi, uppföljning 10 år eller livslångt eftersom PAD (patologisk anatomisk diagnos) kan inte skilja benign från malign sjukdom. Genetisk testning görs på alla och om det finns mutationer som är sjukdomsframkallande så erbjuds genetisk rådgivning.

Primär hyperaldosteronism

Aldosteronism kan antingen vara primär, vilket innebär en autonom endogen överproduktion av aldosteron (i de flesta fallen idiopatiskt) eller sekundär (kan orsakas av t.ex. levercirros eller njurartärstenos). Eftersom aldosteron är natrium- och vattensparande kan en överproduktion leda till hypertoni (hyperaldosteronism är en underdiagnostiserad orsak till hypertoni) och hypokalemi. Typiska symptom är muskelsvaghet, ökad törst, huvudvärk och trötthet. Målet med behandlingen är att normalisera blodtrycket och hypokalemin samt minska aldosteronexponeringen. Vid primär hyperaldosteronism är aldosteronproduktionen för hög i förhållande till behovet. Det kan orsakas av unilateralt adenom (Conn-adenom; 1/3) eller bilateral hyperplasi (2/3).

Diagnostik: en ökad kvot mellan aldosteron och renin (aldosteron-reninkvoten, ARR) är ett tidigt mått på rubbad balans och kan användas som screening för primär aldosteronism. Konfirmerande test är saltbelastningstest. Vid positiv screening går man vidare med verifierande utredning för att säkerställa diagnosen. I normalfallet minskar P-aldosteron vid saltintag men om den inte sjunker alls eller inte tillräckligt så tyder det på primär aldosteronism. Det finns tre tester som man kan göra:

- 1) Peroral NaCl belastningstest där en viss mängd NaCl tabletter tas under tre dagar. Aldosteron mäts i urinen innan och efter testet.
- 2) Intravenös infusion 2L NaCl i fyra timmar. Aldosteron mäts i plasman innan och efter testet.
- 3) Florineftest med fludrocortisone som är en syntetisk aldosteron. Den ges i 5 dagar och aldosteron mäts innan och efter testet.

DT görs men den ger endast anatomisk information, säger inget om funktionen.

Binjurevenskateterisering – görs för att veta vilken binjure som överproducerar aldosteron eller båda. Kateter förs in via ven i ljumsken och därefter vidare till höger resp. vänster binjureven. Provet för aldosteron och kortisol tas och aldosteron/kortisol kvoten jämförs mellan höger och vänster sida för att se sidoskillnad. Kvoten jämförs även med en perifer aldosteron/kortisol kvot i vena cava. På så vis kan man ta reda på om det är unilateral eller bilateral.

Tyreoida, kalk och osteoporos

Förklara, jämföra och kontrastera etiologi, basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling för hypo- och hypertyreos (S4)

Hypertyreos

Den vanligaste orsaken till hypertyreos är en autoimmun sjukdom, Graves tyreotoxikos (incidens 21/100 000, kvinnor 4:1) följt av multinodös toxisk struma (incidens 6,5/100 000) och utsvämningstyroiditer. Några mindre vanliga orsaker är läkemedelsinducerat hypertyreos (amiodaron), tyreoidhormonresistens, struma ovarii och central TSH producerande hypofystumör (TSH ↑, fT4 ↑).

TRH från hypothalamus stimulerar frisättning av TSH från hypofysen. TSH binder in till och aktiverar TSH-receptorn i tyreoidfolliklarna vilket stimulerar syntes och sekretion av T3/T4. Nivåerna av TRH och TSH regleras av negativ feedback från T4 och T3. Störningar i något av dessa steg kan leda till överproduktion av T3/T4 (hypertyreos). Den vanligaste störningen är Graves sjukdom vilket är en autoimmun sjukdom där det bildas aktiverade antikroppar (TRAK) mot TSH-receptorn på tyreoidfolliklarna. När antikropparna binder in till TSH-receptorn aktiveras receptorn vilket ger en kronisk stimulering av syntes och sekretion av tyreoidhormon. Eftersom dessa autoantikroppar inte påverkas av ökade T3/T4 nivåer så sätts den negativa feedbackmekanismen ur spel → Hypertyreos.

Anamnes: Avmagring? Värmeintolerans? Sömnstörning, irritabilitet? Muskelsvaghet? Symtom från ögonen? Grad av symtom? Duration?

Status: hudkostym, hjärtklappning, förhöjt blodtryck, tremor, muskelsvaghet, oftalmopati, palpation sköldkörtel

Graves tyreotoxikos utredning

- **Anamnes:** uttalade symtom, månaders duration
- **Status:** overt hypertyreos, sköldkörtel är eventuellt generellt förstörd utan lokaliserade knölar, eventuellt ögonsymtom.
- **Lab:** TSH ↓, fT4 ↑↑, TRAK förhöjt (sensitivitet 97% och specificitet 99%)
- **Eventuell kompletterande utredning:** vid palpabla knölar: ultraljud sköldkörtel. Om TRAK är förhöjd men palpation är negativ är således ingen ytterligare utredning motiverad. Om TRAK är negativ görs tyreoidescintigrafi som ger en bild av jodupptag i tyreoida.

- Graves sjukdom – generellt ökat upptag
- Knölstruma – flera områden har ökat upptag
- Toxiskt adenom – ett område har ökat upptag
- **Behandling:** block and replacement terapi, radiojodbehandling (RAJ) och kirurgi

Block and replacement terapi: övervägs som primärbehandling för de flesta; i synnerhet de med låg risk för recidiv. Den väljs till unga och som förberedelse inför kirurgisk behandling, och ibland före radiojod. Försiktighet hos gravida och vid tidigare agranulocytos. GREAT används för att räkna ut risk för recidiv.

Variabel	Grad (poäng)	Poäng	
Struma	Grad 0–1 = 0 p Grad 2–3 = 2 p		Struma gradering Grad 0 = tyroidea ej palpabel, ej synlig om halsen böjs bak Grad 1 = tydligt palpabel och synlig med/utan bakåtböjd hals Grad 2 = tydligt synlig struma i upprätt position Grad 3 = struma synlig på håll
FT4 (pmol/L)	≥40 = 1 p <40 = 0 p		
TRAK IU/L	<6 = 0 p 6–19,9 = 1 p ≥20 = 2 p		
Ålder	≥40 år = 0 p <40 år = 1 p		
Totalt grad (poäng)			Total GREAT score <ul style="list-style-type: none"> • 0–1 p = 16% risk för recidiv = klass 1 • 2–3 p = 44% risk för recidiv = klass 2 • 4–6 p = 68% risk för recidiv = klass 3

- ➔ **Betablockad (symtomlindring)** – alla patienter får symptomatisk betablockad vid takykardi. T.ex. Propranolol (Inderal).
- ➔ **Tyreostatikabehandling** – Tiotil, Tiamazol (Tacapzol) stänger av syntesen av tyreoidhormon genom att påverka TPO (tyreoidperoxidase). Risk för agranulocytos vid tyreostatikabehandling, patienten bör söka vid feber. Gravida behandlas med lågdos Propyltiouracil (Tiotil) i monoterapi (dvs inte tillsammans med Levaxin). Behandling fortgår i ungefär 12-18 månader och är förenad med kontroller var 3:e månad.
- ➔ **Levaxin** – behandling med tyreostatika leder ofta till en hypotyreoos som behandlas med levaxin. 3 veckor efter tyreostatikabehandling ordinerar man halva beräknade dygnsdosen och ytterligare en vecka efter ges full dosen (100-125 mikrogram/dag). 6 veckor efter behandlingsstart kontrollerar man nya prover (fT4 och TSH) och justerar fortsatt behandling efter svaret. Efter behandlingen är slut följs patienten med ytterligare kontroller för att se tecken till recidiv. Vid recidiv fortsätter man inte med långtidsbehandling, istället rekommenderas en lämplig definitiv behandling som radiojodbehandling eller kirurgi.

Biverkningar block and replacement terapi: vanligast är hudbiverkningar (5%) som förekommer i form av läkemedelsexantem och urtikaria (kan vara övergående men kräver att man byter tyreostatikum). Artralgi och leverpåverkan förekommer även men är ovanliga. Agranulocytos är en allvarlig men sällsynt biverkning som drabbar cirka 0,1-0,5% av patienterna. Samtliga individer bör därför muntligt och skriftlig informeras om riskerna. Vid tecken på infektion bör granulocyter kontrolleras för att utesluta benmärgspåverkan med följande ökade grad av infektionsbenägenhet.

Radiojodbehandling: ges vid Graves till medelålders och äldre samt är ett alternativ vid recidiv. Det är även ett alternativ i utvalda fall hos unga. Man beräknar den mängd radiojod som behövs (individuellt anpassad) och tillför den peroralt som en vattenlösning. Efter behandling får patienten information om vissa strålskyddsföreskrifter syftande till att undvika att omgivningen i onödan exponeras för strålningen. Detta brukar pågå under någon vecka efter behandlingen. Kontraindikationer är graviditet, planerad graviditet och amning eftersom radioaktivt jod söker sig till fostrets tyreoida och till körtelceller i lakterande bröstkörtel. Radiojodbehandling kan även leda till förvärring av TAO (tyreoida associerat oftalmopati). Dessutom kräver det livslång levaxinbehandling efteråt.

Kirurgi: görs vid planerad graviditet inom 6 månader, vid allergi mot tyreostatika, vid recidiv efter avslutad behandling med block and replacement terapi hos patienter som ej är lämplig för RAJ samt vid stor struma. Komplikationer som kan uppstå i samband med kirurgi är stämbandspares (< 1% risk), hypoparatyreoidism (< 1% risk), lokal blödning, livslångt beroende av substitution med levaxin.

Tyreoida associerad oftalmopati: symtomen är konstant värk, värk vid ögonrörelse, synnedsättning (optikuspåverkan), periorbital svullnad, kärlinjektion, diplopi (påverkade ögonmuskler). Kliniska fynd är exoftalmus, periorbital svullnad, kärlinjektion, proptos och skelning. Exoftalmus är en ökning i mjukdelsvävnad bakom ögat som gör att ögonen blir utåttstående. Det beror på att TRAK stimulerar fibroblaster retroorbitalt. Behandling (tillsammans med ögonläkare) involverar bl.a kortison (iv, po), retrobulbär strålning, dekomprimerande kirurgi och teprotumumab (human antikropp mot IGF-1; lovande behandling, men för närvarande ej godkänt i Sverige).

Tyreotoxisk kris: ovanlig komplikation till tyreotoxikos som framförallt uppkommer vid obehandlad tyreotoxikos i kombination med annan påfrestning t.ex operation eller infektion. Likt tyreotoxikos drabbas framförallt kvinnor. Det är ett akut tillstånd med feber, svettningar,

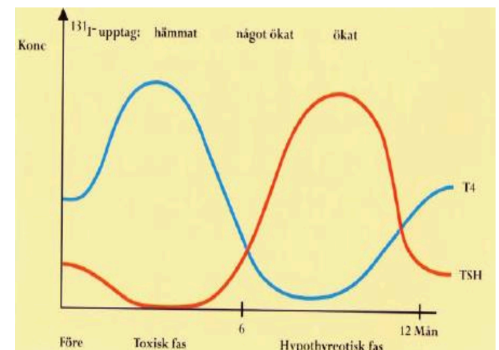
allmänpåverkan, ångest, takykardi (ofta även hjärtsvikt) och neurologisk påverkan. Tillståndet kräver ofta IVA-vård med fokus på att åtgärda både utlösande faktorer och tyreotoxikosen; högdos Tiotil, betablockad, kortison, lugn och ro.

Multinodulär toxisk struma

Ofta milda toxiska symtom hos patienter som är > 50 år. TSH ↓, fT4 neutralt eller ↑, TRAK neg. Scint visar ett eller flera toxiska noduli. Behandling är radiojod eller kirurgi.

Utsvämningstyreoiditer

Inflammation i sköldkörteln som ibland leder till utsvämning av sköldkörtelhormon. Tidsbegränsad tyreotoxikos som i regel varar < 3 månader. Ibland följd av hypothyreotisk fas. Initialt toxisk fas med höga T3 och T4 samt lågt TSH. Därefter en hypothyreotisk fas med låga tyreoidhormoner och hög TSH. Scint visar lågt upptag av kontrast.



Hashitoxikos

Utgörs av hashimotos tyreoidit, även kallas autoimmun tyreoidit som har en aggressiv debut. TPO-ak kan ofta påvisas. Toxiciteten följs ofta av en hypothyreotisk fas som ibland återhämtar sig men oftast blir permanent och kräver Levaxinbehandling.

Postpartum tyreoidit

En variant av autoimmun tyreoidit som uppträder 2-4 månader efter förlossning och TPO-ak kan ofta påvisas. Det leder till efterföljande hypothyreos som permanenteras hos 20-30%. Symptomatisk behandling med propranolol räcker för de flesta och efterföljande underfunktion kan föranleda behandling med Levaxin.

Subakut tyreoidit

Föregås ofta av viros och ger lokala påtagliga symtom från halsen. SR ↑↑↑, CRP ↑↑, ev feber. Sällan förekomst av TPO-ak och sällan efterföljande hypothyreos. Symtomatisk behandling med NSAID. Vid svårare tyreoidit ges perorala steroider som trappas ner under 4-8 veckor.

Struma

Struma betyder förstörd sköldkörtel, säger inget om dess funktion. Om samtidigt hypertyreos föreligger måste endokrinolog kontaktas. I annat fall utreder primärvården, eventuellt med stöd av endokrinkirurg. Vid en ny knöl eller tillväxt av gammal knöl görs finnålspunktion. Vid lokala symtom görs CT. Behandlingen är kirurgi.

Hypotyreos

Hypotyreos är en folksjukdom som finns i alla åldrar ($\approx 4\%$ av kvinnor > 50 år). Den vanligaste orsaken är kronisk tyreoidit. Andra orsaker är jodbrist (globalt), tidigare tyreoida operation eller radiojod, sekundärt till läkemedel (amiodaron, litium, interferon), kongenital hypotyreos och hypofyssvikt (sekundär/central).

Kliniska fynd: vanligaste är trötthet, frusenhet, viktuppgång och obstipation. Övriga är periorbital svullnad, torra naglar, skör hud, håravfall, mensrubbning, galaktorré, sänkt libido, kognitiva besvär och depression.

Diagnostik: TSH \uparrow , fT4 \downarrow . Vid autoimmun sjukdom finns TPO-ak. Prevalensen av TPO-ak är 15-20 % men den är inte diagnostisk i sig.

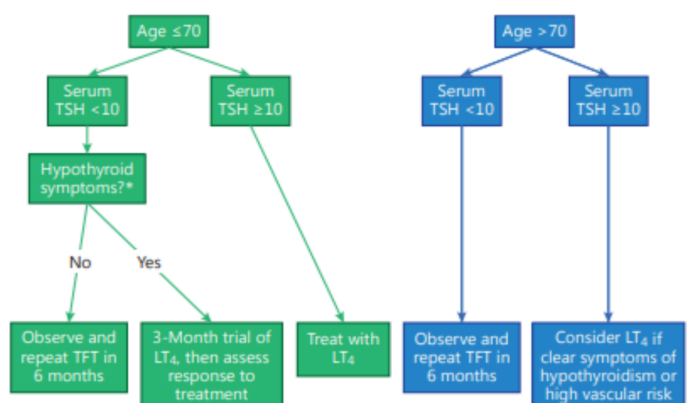
Behandling: starta med 50 g tyroxin x 1 (Levaxin) som ökas med 25 g var 4-6 vecka. Detta är för att undvika potentiellt farliga biverkningar som exempelvis förmaksflimmer. Det är extra viktigt hos äldre patienter, patienter med hjärtsjukdom och hos patienter som har länge haft hypotyreos. Om patienten är sjuk eller > 70 år: 25 g x 1 eller varannan dag, öka dosen efter 6-8 veckor. Nya tyreoidaprover, tidigast 6-8 veckor efter ändrad dos. Symtomen kan kvarstå trots normaliserade prover och årskontroller görs hos husläkaren. Behandlingssvikt kan bero på bristande compliance, interaktioner med kelatbildande metalljoner såsom järn och kalcium som ger minskad absorption. Eventuellt minskat gastrointestinalt upptag även till följd av samtidigt intag av mejeriprodukter samt på grund av kort tarm.

Myxödemkoma

Myxödemkoma är en allvarlig komplikation till avancerad hypotyreos och det förekommer oftast vid odiagnostiserad hypotyreos hos äldre eller vid bristande compliance. Det leder till progredierande svaghet, sänkt vakenhet, bradykardi, hypotermi, hypoventilation, hypoglykemi, hyponatremi, chock och plötslig död. Behandling är hydrokortison (hög i.v dos), sköldkörtelhormon samt eventuell behandling av utlösande infektion.

Subklinisk hypotyreos

Förhöjt TSH men tyreoidahormonerna är fortfarande inom referensintervallet. Det behöver inte behandlas om patienten inte upplever hypotyreos relaterade symtom.



Hypotyreos och graviditet

Provtagning med TSH och T4 på alla gravida som basprogram vid första kontakt med BMM. Under graviditet ökar tyroxinbehovet med 25-50%, därför ökas dosen rutinmässigt med 30% vid konstaterad graviditet.

Alternativa behandlingar

Kombinationsbehandling med T3/T4, dock tveksam evidens. Låg dos T3 kan användas på försök men det är viktigt att utvärdera effekt. Svinkörtelextrakt – ej att rekommendera.

Diagnostisera och initialt handlägga hypertyreos inom akutverksamhet och i primärvården (M3)

Diagnostisera, behandla och följa upp hypotyreos inom primärvården (M3)

Förklara, jämföra och kontrastera etiologi, basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling för hypo- och hyperkalcemi samt hyperparatyroidism (S4)

98% av allt kroppens kalcium är skelett bundet, de övriga 2% utgörs av cirkulerande kalcium. Kalcium regleras genom PTH, D-vitamin och till viss del calcitonin. Om kalknivåerna sjunker stiger PTH-nivåerna. PTH ökar bennedbrytning samt ökar nivåerna av 1-alfa-hydroxylas vilket stimulerar bildningen av 1,25-dihydroxyvitamin D (aktivt D-vitamin). Aktivt D-vitamin ger en ökad kalciumabsorption i tarmen. Utöver detta stimulerar PTH reabsorption av kalcium i njurarna.

Frisättningen av PTH från parathyreoidea styrs av en kalciumreceptor som finns i parathyreoidea. När receptorn registrerar kalcium, minskar frisättningen av PTH, dvs ju högre kalknivåer, desto lägre PTH-nivåer. Det finns även kalciumreceptorer i njuren som styr utsöndring av kalcium från urinen. Kalcium är en jon som monitoreras och regleras mycket noga av kroppen på grund av dess inverkan på livsviktiga funktioner såsom den neuromuskulära funktionen, koagulationskaskaden och skelettmineraliseringen.

Hypokalcemi

Symtom: ofta diffusa, inget tydligt samband mellan symptom och kalciumnivåer. Parestesier (tidigt tecken), katarakt, CNS-påverkan med mentala förändringar (sent tecken) och kognitiv svikt. Vid svår hypokalcemi kan man få domningar, stickningar, livliga senreflexer, muskelkramper, tetani, generella krampanfall, psykiska symptom och hjärtpåverkan med förlängt QT-intervall.

Orsaker: hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism (bristande målorgan känslighet för PTH så att man får låg kalk trots hög PTH), magnesiumbrist (stör feedback loop mellan låg kalk och PTH vilket gör att PTH inte stiger), malabsorption/malnutrition, störningar i D-vitamin omsättningen, njursvikt och akut svår sjukdom.

Diagnostik och utredning: ca 50% av cirkulerande kalcium är bundet till albumin (och andra protein och salter) och därmed inaktivt, 50% är joniserat och metabolt aktivt. Joniserat kalcium är måttet på den fria formen. Det ger ett mer specifikt och sensitivt mått, jämfört med de vanliga kalciumvärdena som man får i ett elstatus (som är totalt serumkalcium). Joniserat kalcium påverkas inte av plasmaprotein nivåer, men däremot påverkar pH andelen joniserat kalcium. Mät joniserat-Ca och alltid i kombination med PTH.

PTH och joniserat-Ca tas i förstahand vid utredning av hypokalcemi. Ofta kan man med hjälp av anamnesen och PTH-värdet komma fram till orsaken. Lågt PTH vid samtidigt hypokalcemi talar starkt för hypoparathyroidism. Högt PTH vid samtidigt hypokalcemi talar för sekundär (kompensatorisk) hyperparathyroidism som uppstår oftast pga malabsorption eller dietärt, dvs man inte fått i sig tillräckligt med kalk och D-vitamin. Övriga labprover som man tar: S-Ca, alb, joniserat Ca, fosfat, Mg, krea, 25-OH-vitamin D, ALP och PTH.

Behandling: beror på allvarlighetsgraden. Vid mild hypokalcemi utreds och behandlas enbart bakomliggande orsak. Vid allvarlig hypokalcemi, ge i.v kalcium under telemetriövervakning och följ upp med p.o kalcium samt D-vitamin.

Hyperkalcemi

Hyperkalcemi kan orsakas av olika faktorer där primär hyperparathyroidism och malignitet är de vanligaste (>90% av fallen). Tillståndet uppstår när tillförseln av kalcium till blodbanan från skelettet och gastrointestinalkanalen överstiger njurarnas förmåga att utsöndra kalcium. Hyperkalcemi typerna grupperas beroende på om PTH är sänkt, förhöjt eller varierande.

Symtom: ofta asymtomatiskt under en längre tid. Symtomen är inte direkt korrelerade till P-kalciumnivån utan symtomens svårighetsgrad beror på hur snabbt hyperkalcemi utvecklas. Man får mer uttalade symtom om kalciumvärdet stigit snabbt. Trötthet, muskelsvaghet, CNS-symtom (nedstämdhet, förvirring), törst, stora urinmängder, GI-symptom (obstipation, illamående) och njursten.

Orsaker: vanligen pga primär hyperparatyreoidism och malignitet. Övriga orsaker är vitamin D-intoxikation (exogent eller endogent), immobilisering, endokrina sjukdomar (tyreotoxikos), familjär hypokalciurisk hyperkalcemi och mjölk-alkalisyndrom (intag av för mycket kalcium via diet och/eller kosttillskott vid prevention av osteoporos).

- **Primär hyperparatyreoidism:** inadekvat ökad insöndring av PTH vilket ger hyperkalcemi. Det är vanligt, framför allt hos kvinnor och frekvensen ökar vid stigande ålder. Det orsakas av solitärt adenom/primär hyperplasi och man får symtom på hyperkalcemi. Det kan även ge osteoporos. Operation görs vid symtom/organpåverkan. Inoperabla patienter kan ibland behandlas med läkemedel (t.ex cinacalcet) som minskar PTH-sekretionen.
- **Sekundär hyperparatyreoidism:** permanent hypokalciemi stimulus leder till ett kroniskt PTH-påslag.
- **Myelom, metastas, immobilisering och tyreotoxikos** kan leda till ökad skelettsammansättning och högt kalciumvärde.
- **Vissa lung- och njurcancer** kan producera PTHrp (related peptide) som har PTH-liknande effekter i kroppen och ger hyperkalcemi.
- **D-vitaminintoxikation och mjölk-alkalisyndrom** leder till ökad upptag av kalk från tarmen och därmed hyperkalcemi.
- **Vid granulomatösa sjukdomar**, t.ex sarkoidos, har man högt 1,25-OH vitamin D eftersom sarkoidos producerar 1-alfa-hydroxylas vilket leder till ökad kalciumupptag.

Diagnostik och utredning: viktigaste proverna är albuminkorrigerat kalcium/joniserat kalcium och PTH. Hög PTH + Hög Kalcium = primär hyperparatyreoidism. Låg PTH + Hög Kalcium = någon annan bakomliggande orsak.

Övriga är S-Ca, alb, joniserat Ca, PTH, fosfat, krea, 25-OH vitamin D, ALP (skelettpåverkan?), blodstatus och SR (malignitet? anemi?), ASAT/ALAT, TSH och fT4 (tyreotoxikos?), dU-kalcium. Vid lågt PTH överväg kontroll S-ACE (stiger vid sarkoidos), proteinfraktioner (myelom?), malignitetsutredning.

Hyperkalcem kris: joniserat kalcium > 1,7 mmol/L är ofta förknippat med svåra symptom. Dehydrering, njursvikt, kort QT-tid, risk för arytmier, hypertoni, kräkningar, huvudvärk, medvetandepåverkan/coma.

Behandling: om lätt-måttlig hyperkalcemi, utred och behandla underliggande sjukdom. Undvik dehydrering. Första åtgärden är alltid REHYDRERING! Intravenös *bisfosfonater* ges när patienten är rehydrerad och det tar 2-3 dagar för att få effekt. Den ges inte vid dehydrering och vid njursvikt på grund av hög risk för biverkningar. Till vissa patienter ges *kortison* som hämmar kalciumupptag från tarmen samt påverkar sarkoidos i positiv riktning vilket leder till minskad uttrycket av 1-alfa-hydroxylas i granulom och därmed minskad kalciumupptag.

Förklara, jämföra och kontrastera etiologi, basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling för osteoporos (S4)

Osteoporos innebär svagare skelett på grund av minskad mängd benmassa, försämrad mikroarkitektur samt nedsatt hållfasthet. Detta leder till ökad risk för frakturer som höftfraktur, kotfraktur, radiusfraktur, överarmsfraktur och bäckenfraktur.

Skelettet är ett dynamiskt organ som anpassar sig kontinuerligt efter den belastning det utsätts för. Det remodeleras under hela livstiden genom ett komplext samspel mellan bennedbrytande osteoklaster och benuppbyggande osteoblaster. När benformationen understiger bennedbrytningen, utvecklas osteoporos. Peak bone mass är den tidpunkt i livet då benmassan är som störst. Peak bone mass nås i 20-25 årsåldern (något senare hos män än kvinnor) och därefter minskar benmassan successivt genom hela livet (osteoporos är vanligast bland äldre).

- **Primär osteoporos:** folksjukdom som är underdiagnostiserad och underbehandlad. Postmenopausal osteoporos – förlust av trabekulärt ben (vanligare hos kvinnor). Åldersosteoporos – förlust av både trabekulärt och kortikalt ben (lika mycket hos män och kvinnor).
- **Sekundär osteoporos:** osteoporos som uppkommer till följd av sjukdomar eller läkemedelsbehandling.
- **Idiopatisk osteoporos:** osteoporos hos yngre där ingen uppenbar förklaring framkommer, ofta hereditära faktorer.

Risikfaktorer: starka riskfaktorer är bentäthet under -2,5 SD, hög ålder, kortisonbehandling, tidigare frakturer och hereditet för höft/kotfraktur. Relativa riskfaktorer är rökning, alkoholöverkonsumtion, låg fysisk aktivitet, tidig menopaus (< 45 år), fallbenägenhet (ökar risk för fraktur), BMI < 19 kg/m², viktnedgång (10 kg sedan 25 års ålder alt. 5 kg senaste året) och sjukdomar kopplade till sekundär osteoporos (RA, T1DM, hypertyreos mm).

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool beräknar 10-års risken för fragilitetsfraktur utifrån ett frågeformulär. Modellen tar hänsyn till ålder, kön, nationalitet, andra sjukdomar, läkemedel, tidigare frakturer mm. Den kan användas på personer mellan 40-90 års ålder.

Utredning: görs alltid hos patienter som redan haft fraktur (nyligen eller tidigare), patienter med en riskprofil som inger misstanke om osteoporosutveckling och patienter med misstänkta former av sekundär osteoporos. Syftet med utredning:

- Har patienten osteoporos och är den orsaken till besvären?
- Identifiera patienter med hög frakturrisik
- Vad är orsaken till patientens osteoporos?
- Utredda ev förekomst av sekundär osteoporos
- Vilken är frakturrisiken i framtiden?
- Vilken intervention och uppföljning är lämplig?

Anamnes: penetrera alla riskfaktorer för osteoporos, tidigare frakturer, ärftlighet, menopausålder etc. Finns faktorer talande för sekundär osteoporos?

Status: jämför aktuell längd med ursprunglig längd och om den har minskat > 3 cm före 70 år eller > 5 cm över 70 år, är det ett tecken på att patienten har utvecklat kotkompressioner. Man kollar även vikt, hull, muskulatur, nutritionsstatus, allmäntillstånd, sekundärbehandling, tecken till sekundära orsaker till osteoporos, ryggstatus (kyfos, skolios, ömhet över spinalutskott), rörelseförmåga och balans (fallrisk).

Laboratorieutredning och kompletterande utredning: syftar till att utesluta sekundära åtgärdbara former.

- **Lab:** Hb, SR, ALP, GT, TSH, kalcium, albumin, fosfat, kreatinin, PTH, 25-OH-D-vitamin och testosteron hos män.
- **Deskriptiva undersökningar:** skelettröntgen, bentäthetsmätning och (benbiopsi)
- **I vissa fall:** S-CTX (benresorptionsmarkör) och S-benspecifik ALP (benmoduleringsmarkör).

Diagnosen osteoporos grundas på DXA-mätning, dvs bentäthetsmätning från ländrygg och höft (och underarm). Uppmätt BMD (bentäthet) relateras till BMD för en referenspopulation.

- **T-score** – BMD uttryckt som antalet standarddeviationer (SD) i förhållande till en ung referenspopulation.
- **Z-score** – BMD uttryckt som SD i förhållande till en köns- och åldersmatchad befolkning av samma etnicitet. Används för bedömning av individer yngre än 50 år.

Avvikande lågt BMD definieras som en avvikelse på mer än 2 SD.

T-score	Tolkning	
T-score > -1.0	Normal bentäthet	
T-score -1.0 – 2.5	Osteopeni	
-1.0 – -1.5	Lätt sänkt bentäthet men nära normal	<i>Sällan indikation för behandling men beroende på andra riskfaktorer.</i>
-1.5 – -2.0	Måttlig sänkt bentäthet	<i>Behandlingsindikation beroende på andra risk faktorer och ofta vid fraktur eller kortisonbehandling</i>
-2.0 – -2.5	Uttalat sänkt bentäthet och nära osteoporos	<i>Ofta behandlingsindikation särskilt i samband med fraktur</i>
T-score ≤ -2.5	Osteoporos	

Behandling

Icke-farmakologisk behandling: fallprevention genom träning av muskelstyrka och balans, minimera fallrisker (se över mattkanter, trösklar, gångstöd mm), läkemedelsgenomgång (nedtrappning/utsättande av sederande medicinering samt ej överdriven blodtrycksbehandling pga risk för ortostatiska fall), synkontroll, rökstopp, minska alkoholkonsumtionen, undvik peroral kortisonbehandling och tillräckligt med näringsintag.

Farmakologisk behandling: kalcium, D-vitamin, antiresorptiva läkemedel (bisfosfonater, denosumab), anabola läkemedel (PTH, romosozumab) och hormonbehandling (östrogen, SERM). Läkemedelsbehandling skall alltid övervägas till:

- Patient med tidigare höft- eller kotfraktur, oavsett bentäthet.
- Patient med tidigare osteoporosrelaterad fraktur, hög FRAX-risk ($\geq 20\%$ för osteoporosfraktur) och låg bentäthet (T-score ≤ -1 SD).
- Patient med låg bentäthet (T-score $\leq -2,5$ SD) och hög FRAX-risk ($\geq 20\%$ för osteoporosfraktur).
- Patient med peroral kortisonbehandling.

Kalcium och D-vitamin: dagligt kalciumintag ca 1000-1500 mg tillräckligt för bibehållen kalciumhomeostas. Intag av mejeriprodukter, särskilt kalciumrika. Mjölkfri kost beräknas innehålla 3-400 mg kalcium. Dagsbehov av D-vitamin är ca 10-20µg (400-800 E).

Antiresorptiva läkemedel

- **Bisfosfonater:** byggs in i hydroxyapatit och försvårar för osteoklaster att bryta ned benet. Detta sker genom att osteoklaster genomgår apoptos då de fagocyterar hydroxyapatit som innehåller bisfosfonat. Den kan ges som p.o (alendronat, 1 gång/vecka) eller i.v beredning (zoledronsyra). Vid p.o intag absorberas den dåligt i mag-tarmkanalen, därför ges tydliga råd till patienten gällande intag av tablett. Det är viktigt att ta på fastande mage och vänta minst 30 min på övriga födointag och tabletter. Patienten får ej ligga ner på 30 min pga den frätande effekten av tablett i esofagus. Peroral behandling minskar incidens av kotfraktur med ca 50% efter 3 års behandling. Intravenös bisfosfonat är effektivare och ges som en infusion under ca 30 min 1 gång/år. Reduktionen av kotkompressioner är större än vid p.o behandling; riskminskning med 60-70% efter 3 års behandling. Bisfosfonatbehandling rekommenderas inte vid kreaclarence < 35 ml/min. Behandlingsdurationen individualiseras; rekommenderad tid för parenteral och peroral behandling är 3 år resp. 5 år. Riskpatienter, dvs patienter med multipla kotkompressioner eller väldigt låg bentäthet får behandlingen under en längre tid. Rekommenderad behandling i kombination med kalcium och D-vitamin, utifrån patientens behov. Den ger få biverkningar; GI-störning, muskelsvärk och influensasymptom efter parenteral tillförsel. På senare år finns även rapporter om osteonekros i käke (förekommer hos pat med malignitet) och atypisk femurfraktur (föregås ej av trauma).
- **Denosumab:** monoklonal antikropp som binder till och neutraliserar RANK-ligand vilket hämmar osteoklasternas utveckling och därmed benresorptionen. Lika stor effekt på vertebrala frakturer som Zoledronsyra (iv bisfosfonat). Även en signifikant effekt på perifera frakturer och höftfrakturer. Det är andra/tredjehandsval och ges som s.c inj var 6:e månad. Kan ges vid nedsatt njurfunktion. Denosumab är en *livslång behandling* och utsättningen leder till accelererad bennedbrytning. Den ger lindriga biverkningar; cellulit, grav hypokalcemi hos svårt njursviktiga pat, osteonekros i käken och atypisk femurfraktur finns beskrivet.

Anabola läkemedel – måste efterföljas av antiresorptiva läkemedel

- **Parathormon:** intermittent tillförsel av PTH eller fragment av PTH orsakar en ökad osteoblastverksamhet med nybildat mekaniskt väl adapterat ben. Ges som daglig s.c injektioner under 18-24 månader följt av annan antiresorptiv behandling. Stor uppgång i bentäthet ffa i axialskelettet, klart minskad risk för kotkompressioner, relativt riskreduktion för kotkompression på drygt 50% jämfört med bisfosfonatbehandling. Indikation är svår osteoporos med kotkompressioner.
- **Romozumab:** relativt nytt läkemedel. Monoklonal antikropp som hämmar sklerostin och verkar både anabolt samt hämmar resorptionen av skelettet. Ges som s.c injektion 1 gång/månad i ett år, därefter “låsning” av effekten med bisfosfonat alt denosumab. Indikation är postmenopausal svår osteoporos med antingen höftfraktur eller kotkompression sista året.

Kortikosteroidinducerad osteoporos

Den vanligaste läkemedelsutlösta osteoporosen och vanligaste orsaken till sekundär osteoporos. Det finns ingen “lägsta säker” dos men signifikanta förluster av trabekulärt ben uppkommer vid doser mer än 5 mg/dygn och behandlingstid över 3 månader. Kortisonbehandling minskar bentätheten med ca 1 SD på 6-12 månader. Kortisonbehandlade patienter får frakturer vid högre bentäthet. Det är viktigt att förebygga och behandla samt diagnostisera och prediktera risk med bentäthetsmätning. Om tidigare fragilitetsfraktur eller andra riskfaktorer addera bisfosfonat direkt. Successiv avvägning hur länge man ska fortsätta behandlingen.

Lungmedicin och Allergologi

Diagnostik

Tolka en dynamisk spirometri med reversibilitetstest, beskriva hur kurvan och värdena kan se ut vid obstruktivitet respektive misstänkt restriktivitet samt förklara vilken ytterligare information statisk spirometri och mätning av diffusionskapacitet ger.

Spirometri används framför allt för att identifiera och värdera lungfunktionen. Ger information om volym och flöde. **Statisk spirometri** är en metod för att mäta vitalkapaciteten. Patienten får då göra en långsam maximal utandning. Används framför allt på lungmedicin och inte i primärvården. **Dynamisk spirometri** mäter flöden, vilket är avgörande för att påvisa obstruktiv lungsjukdom (astma eller KOL) eller restriktiv lungsjukdom (lungfibros). Vid dynamisk spirometri ska patienten andas in maximalt följt av en forcerad expiration med full kraft tills lungorna är helt tömda. Volymer och flöden registreras i en graf. Därefter får patienten inhalera kortverkande beta-2-receptoragonist (t.ex salbutamol) och man tar en ny spirometri efter 15 min (bronkdilatationstest). Reversibilitet föreligger om FEV1 ökar med $> 12\%$ OCH minst 200 ml. Detta förekommer både vid astma och vid KOL, därför kan den inte användas för att skilja de två diagnoserna från varandra. Efter bronkdilatation om $FEV1/FVC < 0,70$ innebär detta luftvägsobstruktion. Dock måste man uppmärksamma att kvoten sjunker med ålder och cut-off värdet är validerat för personer mellan 50-70 åå. Det leder till risk för överdiagnostisering hos äldre och underdiagnostisering hos yngre personer. Dynamisk spirometri visar inte TLC, istället används statisk spirometri.

- **Obstruktiv lungsjukdom:** hängmatta på kurvan – tecken på obstruktivitet. Utseendet beror på att vid obstruktiv lungsjukdom så påverkas FEV1 mer än FVC, dvs kvoten FEV1/FVC går ner. Vid KOL-diagnostik värderas svårigheten av sjukdomen utifrån FEV1% då denna faller vid klinisk försämring (procent av förväntat värde). Vid obstruktion är hyperinflation vanligt förekommande. Det innebär att luften tas upp perifert i luftvägarna vilket leder till att RV ökar. Hela kurvan flyttas uppåt och TLC ökar. $RV/TLC = 50\%$
- **Restriktiv lungsjukdom:** normal kurva som på slutet faller brant. Alla lungvolymer är mindre än normalt men förhållanden mellan RV och TLC (30%) kvarstår oförändrad. Vanliga diagnoser är fetma hos vuxna, smärttillstånd, stelhet i rygg, scolios och thoraxdeformiteter, osv. Typiska diagnoser för restriktiva lungsjukdomar är lungfibros, silikos, asbestos och vissa reumatiska sjukdomar.

Diffusion är den viktigaste mekanismen för O₂- och CO₂-transport. Membranets diffusionskapacitet bestäms av area, tjocklek, gasens löslighet och gasens molekylvikt (storlek). Hemoglobin ökar blodets O₂ och CO₂ bärande kapacitet. Diffusionen av olika gaser påverkas även av blodflödet genom kapillärerna, samt de röda blodkropparnas transittid (tiden det tar för dem att passera genom kapillären). Ventilations/perfusionskvot (V_A/Q) är förhållandet mellan alveolär ventilation och perfusion. Den påverkas vid skador i alveolernas epitelium, kapillärens endotelium eller i den interstitiella lungvävnaden som finns mellan dessa två. **Diffusionskapacitet** mäts genom att patienten får andas en gasblandning som innehåller en låg koncentration av kolmonoxid. Därefter mäter man CO-koncentrationen i utandningsluften. Vanliga orsaker till nedsatt diffusionskapacitet är emfysem och lungfibros.

Interstitiella lungsjukdomar

Systematiskt redogöra för de olika huvudgrupperna av interstitiella lungsjukdomar

Interstitiella lungsjukdomar är en heterogen grupp av tillstånd med liknande kliniska och fysiologiska manifestationer. Samtliga av dessa sjukdomar påverkar lungans interstitium, dvs lungans uppbyggnad, vilket ger en restriktiv lungfunktionsnedsättning. De kännetecknas av inflammation och fibros i lungvävnaden. Interstitiella lungsjukdomar delas in i fyra huvudgrupper:

- 1) Lungsjukdomar med kända bakomliggande orsaker – luftburen exponering, läkemedel och inflammatoriska systemsjukdomar
- 2) Idiopatiska interstitiella pneumonia (IIP) utan kända bakomliggande orsaker – idiopatisk lungfibros (IPF) vanligaste, kryptogent organiserande pneumoni (COP)
- 3) Granulomatösa sjukdomar – sarkoidos
- 4) Övriga – ovanliga med väldefinierade, LAM (lymphangiomiomatosis), langerhans cellhistiocytos, eosinofil pneumoni

Inflammation och fibros i lungvävnad påverkar lungvolymerna vilket i en mer omfattande lungsjukdom kan ses i den radiologiska bilden. När alveolär utrymme och interstitiet fylls med inflammatoriska celler och fibros påverkas lungornas gasutbytesförmåga som kan mätas genom diffusionskapacitet för kolmonoxid. Kännetecknen för en interstitiell lungsjukdom är en restriktiv spirometri med minskad TLC, minskad VC samt hög FEV1/FVC.

Redogöra för en medstudent kring klinisk bild, utredning, differentialdiagnoser samt vilken som är den vanligaste behandlingen vid idiopatisk lungfibros (IPF).

Idiopatisk lungfibros (IPF) innebär en varierande grad av fibros i lungans alveoler och interstitium. IPF är den näst vanligaste sjukdomen i gruppen interstitiella pneumonier (endast lungsarkoidos är vanligare) med prevalens 0,5-30/100 000 och incidens 3-9/100 000.

Risikfaktorer är bland annat rökning, manligt kön (> 60 år) och GERD. Drabbade patienter får **symtom** i form av långsamt tilltagande andfåddhet, till en början endast vid ansträngning. Även icke-produktiv (torr) hosta. **Typiska statusfynd** är lungbiljud (krepitation, “torra rassel”) med lokalisationen basalt som sedan flyttar sig högre upp när sjukdomen progredierar. Trumpinnefingrar ses hos ca 50% av patienterna. **Blodprover** visar en CRP/SR stegring samt förhöjda immunoglobuliner. Vissa patienter har även autoantikroppar utan att man hittar någon bakomliggande inflammatorisk sjukdom.

Medianöverlevnad är 3-5 år vilket är lägre än för många cancersjukdomar. När man upptäcker en IPF är det viktigt att utesluta möjliga förklaringarna till fibrosen. Identifiera tecken till inflammatorisk systemsjukdom, ta noggrann läkemedels- och exponeringsanamnes samt refluxanamnes. IPF lunga kallas även histopatologisk för Usual Interstitial Pneumonia (UIP) där man kan se myofibroblaster och fibrotiserad lungvävnad. Vid sidorna kan man även se normal alveolär vävnad. Vid ett typfall av UIP dominerar fibrosen basalt, subpleuralt och bilateralt.

Diagnostik görs med högupplösande datortomografi (HRCT) och i typiska fall ser man UIP-mönstret. I vissa fall görs bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) och differentialräkning av inflammatoriska celler i BAL-vätska och odlingar. I vissa komplicerade fall kan kirurgisk lungbiopsi eller kryobiopsi bli aktuellt och då kan man, i ett typfall, histopatologiskt påvisa UIP. Många fall behöver även diskuteras multidisciplinär där lungläkare, reumatolog, radiolog, patolog och fysiolog deltar.

Vid en exacerbation av IPF drabbas patienten av ökade symtom i form av torrhosta och dyspné inom loppet av någon vecka. Radiologiskt ses ökad inflammation som med tiden kan utvecklas till fibros vilket leder till ökad restriktivitet i lungan. Riskfaktor är långt gången IPF, årstid (vintertid då pat drabbas av infektion), kirurgi, immunosuppression, kemoterapi och BAL/biopsi.

Behandling – antifibrotisk underhållsbehandling, lungtransplantation (enda botande behandling), rehabiliteringsprogram, syrgas (LTOT), behandling av gastro-esofageal reflux, behandling av exacerbationer (infektion, hjärtsvikt, inflammation), palliativ behandling.

- **Antifibrotisk underhållsbehandling** – två registrerade läkemedel; Pirfenidon (Esbriet) och Nintedanib (Ofev) med bromsande effekt på lungfunktionsförsämringen, bör övervägas vid IPF med FVC > 50 % av förväntat. Komorbiditet och biverkningar styr val av läkemedel; vanligaste biverkningarna är illamående och diarré. Indikation: IPF (pirfenidon och nintedanib) och progressiv pulmonell fibros (nintedanib).
- **Palliativ behandling** – lungrehabilitering och patientutbildning, psykosocialt stöd, nutritionsbehandling, syrgas, dyspné (morfin), hosta (steroider, gabapentin, bronkdilaterare), oro, nedstämdhet (benzodiazepiner, antidepressiva).

Översiktligt kunna redogöra för en medstudent kring klinisk bild, utredning och behandling vid hypersensitivitetspneumoni, eosinofil pneumoni och kryptogent organiserande pneumoni (COP)

Hypersensitivitetspneumonit (HP)

Hypersensitivitetspneumonit orsakas främst av upprepad inhalation av organiskt damm som individen tidigare blivit sensibiliserad mot, oftast yrkesrelaterad (>300 etiologiska agens). Det leder till en immunmedierad inflammatorisk reaktion i lungorna som är en typ III hypersensitivitetsreaktion med precipiterande antikroppar i den akuta fasen. När sjukdomen blir mer kronisk med upprepad inhalation uppstår typ IV hypersensitivitetsreaktion och granulom bildas. Diagnosen är oftast svår att ställa och kräver multidisciplinär diskussion.

Typiska symtom vid HP är dyspné och torrhosta (ibland produktiv). Vid lungauskultation hörs pip, ”gnissel” eller rassel. Mindre vanliga symtom är viktnedgång och influensaliknande symtom. Vid långvarig exponering kan irreversibla skador uppkomma (lungfibros och/eller KOL). **Diagnosen** ställs med högupplösande datortomografi (HRCT). Patienter ska även lämna blodprover i form av S-IgG mot olika agens (”precipitiner”). En vanlig undersökning är bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) och differentialräkning av inflammatoriska celler i BAL-vätska som visar en **lymfocytär bild**. Lungfysiologiska undersökningar i form av spirometri och diffusionskapacitet mätning ska även göras och dessa visar ofta en **restriktiv bild** och en **nedsatt diffusionskapacitet**. Vid oklara fall kan kirurgisk lungbiopsi eller kryobiopsi vara aktuellt.

Behandling:

- **Akut form:** spontanläkning om exponering undvik
- **Kronisk form:** undvik exponering, glukokortikoider, eventuellt annan form av immunsuppression, antifibrotisk underhållsbehandling

I många fall kan inte agens identifieras och då krävs läkemedelsbehandling.

Eosinofil pneumoni

Lungan är känslig för eosinofili. Akut eosinofil pneumoni (AEP) är idiopatisk, det vill säga man inte vet orsaken. AEP kan uppstå i samband med att man börjat röka eller vapea eller i sällsynta fall efter kraftig exponering för rök eller damm. Andra former av eosinofila lungsjukdomar har kända etiologier, t.ex kronisk eosinofil pneumoni, Löfflers syndrom. Det kan orsakas av olika läkemedel (NSAID, antibiotika, anti epileptika, droger, strålbehandling), ovanlig komplikation vid inflammatorisk tarmsjukdom, parasitinfektion, virusinfektioner

(t.ex COVID-19), svampar och mykobakterier. Medelåldern vid debut av AEP är 30 år. **Symtomen** av AEP utvecklas oftast inom en vecka och innefattar torrhosta, dyspné, feber och muskelvärk. Förloppet kan vara snabbt och resultera i en typ 1 respiratorisk svikt (hypoxisk). Den kroniska formen har ett förlopp under veckor till månader och symtomen är hosta och dyspné, feber, nattsvettningar och viktnedgång. **Diagnosen** ställs genom att patienten har en typisk symtombild, karakteristik radiologisk bild och blodeosinofili (vanligtvis normala vid AEP). Bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) visar en hög andel eosinofiler i differentialräkningen (> 25%). Det är även viktigt med anamnes för att utesluta kända orsaker till eosinofila infiltrat. **Behandlingen** är i.v eller p.o glukokortikoider som leder till en snabb respons inom 12-48 timmar. Patienter som utvecklar en hypoxisk respiratorisk svikt kan behöva syrgas eller mekanisk ventilation.

Kryptogent organiserande pneumoni (COP)

Kryptogent organiserande pneumoni (COP) är en idiopatisk form av organiserande pneumoni (OP). Om en känd orsak kan hittas kallas det för organiserande pneumoni (OP). Det orsakas av en skada mot alveolär väggen. **Symtomen** är torrhosta, dyspné, feber, fatigue och viktnedgång. **Anamnes** är viktigt för att utesluta kända orsaker till pneumoni som exponeringar, andra sjukdomar, symptom som vid inflammatorisk systemsjukdom, läkemedel och infektioner. Vid en tydlig koppling mellan exponering och COP kallas sjukdomen OP. Radiologiskt ses återkommande eller migrerande infiltrat. **Blodprover** tas i första hand för att utesluta känd orsak till ILD som t.ex inflammatoriska systemsjukdomar. Bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) och infektionsdiagnostik kan göras men det finns ingen typisk cellfördelning som är sensitiv eller specifik för COP. För en definitiv diagnos krävs vanligtvis en lungbiopsi och en histopatologisk bild som visar OP. Vid en **mild sjukdomsbild** kan det räcka med att följa upp patienten utan någon behandling då en spontan remission kan förekomma. Vid **symtomatiska patienter** eller snabb progress av sjukdom ges glukokortikoider i första hand, i.v eller p.o beroende på sjukdomsbilden och allvarlighetsgraden.

Redogöra för en medstudent kring klinisk bild, utredning, differentialdiagnoser samt vilken som är den vanligaste behandlingen vid sarkoidos, inklusive Löfgren syndrom.

Sarkoidos delas in i två grupper:

- 1) **Löfgrens syndrom** – akut debut, feber, svullna fotleder och/eller erythema nodosum samt hiluslymfom. Det kan finnas infiltrat men patienten behöver inte vara andfådd. Oftast övergående.
- 2) **Icke-Löfgrens syndrom** – smygande sjukdomsbild, torrhosta, dyspné, extrapulmonella symptom, lunginfiltrat och ofta förstörade lymfkörtlar (även i buken). Oftast bestående.

Syftet med utredning är att fastställa diagnosen, bedöma utbredning samt funktionsförlust.

Diagnos:

- **LS:** typisk klinisk bild och BAL
- **Non-LS:** typisk klinisk bild, förändringar i minst två organ, icke-nekrotiserande granulom i minst ett, andra orsaker uteslutna.

Etiologin är oklar. Det utlöses av antigen eller autoantigen som presenteras på ytan av HLA-molekylen. HLA-typ påverkar sjukdomsförloppet; HLA DRB1*15 → kronisk och HLA DRB1*03 → övergående. Komplexet drar till sig CD4 T-lymfocyter som binder med sin TCR vilket leder till aktivering och proliferation av CD4+ lymfocyter och därmed lymfocytos. Eftersom CD8 inte prolifererar leder det till att kvoten $CD4/CD8 > 3,5$; detta är viktigt för att ställa diagnosen **LS** tillsammans med BAL som visar **lymfocytos**. När det gäller **non-LS** måste man påvisa **icke-nekrotiserande granulom** på en biopsi. Även makrofager aktiveras och producerar cytokinen TNF- α som attraherar andra inflammatoriska celler. Dessa lägger sig i en bollformation och bildar granulom som bildar ACE (markör som kan mätas i blod). Alla med sarkoidos har inte förhöjt ACE, orsaken är dock oklart. Vid sarkoidos uppstår även hyperkalcemi pga aktivt D-vitaminbildning från granulom.

Utredning görs med bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL) men även biopsi och odlingar (svampar, bakterier och ibland virus) tas för differentialdiagnostisk syfte. Blodstatus med diff, elstatus inkl fritt Ca, leverstatus, CRP, och ACE (förhöjt värde stärker misstanke, ej diagnostisk). HLA klass II typning, spirometri (statisk, dynamisk, diffusionskapacitet, ev rev-test) och EKG (hjärtsarkoidos orsakar arytmier). Normalt EKG och inga hjärtsymtom utesluter hjärtsarkoidos men om patienten upplever hjärklappning, yrsel och svimning trots normal EKG, måste man gå vidare för att utreda hjärtsarkoidos.

Alla med sarkoidos ska INTE behandlas, endast vid några tillstånd måste man behandla: aktiv neurosarkoidos, aktiv hjärtsarkoidos, njursarkoidos med högt kreatinin och hyperkalcemi samt aktiv ögonsarkoidos. LS behandlas med NSAID och non-LS behandlas endast vid nedsatt lungfunktion och/eller symtom.

Börja med **Prednisolon** → vid dålig effekt/biverkning **Cytotoxiska läkemedel** (metotrexat) → **TNF- α -hämmare** → **Transplantation**. ICS ges till patienter med en bra lungfunktion utan andfådd men torrhosta. Förstahandsval är Budesonid eftersom den binder bättre till lungvävnad än övriga steroider.

Ge exempel på inflammatoriska systemsjukdomar där interstitiella lungförändringar kan vara en del i sjukdomen samt exempel på läkemedel som kan orsaka läkemedelsreaktioner i lungorna.

Lungmanifestationer vid inflammatorisk systemsjukdom

En del i själva sjukdomsbilden, men kan även i vissa fall vara den första manifestationen av inflammatoriska systemsjukdomen. Lungmanifestationer är vanligast vid systemisk skleros (>70%), myosit (20-78%), RA (10-20%), mixed connective tissue disease (MCTD, 47-78%), Sjögrens syndrom (9-24%) och SLE (1-15%). Det kan uppstå hos patienter med inflammatorisk systemsjukdom som röker men även som biverkan mot medicinering som patienter får mot sin inflammatoriska systemsjukdom. Det är viktigt att känna till olika symtom/tecken som kan ge misstanke om reumatisk systemsjukdom.

Symtom	Diagnos
Raynauds fenomen	Systemisk skleros, myosit, MCTD, antisyntetassyndrom
Artrit, artralgi	Samtliga reumatiska sjukdomar
Muskelvagh, myalgi	Myosit, systemisk skleros, MCTD, antisyntetassyndrom
Hudutslag	SLE, DM, vaskulit
Gottrons tecken/papler	DM
Heliopropt exantem	DM
Teleangiektasier	Systemisk skleros
Fingertoppssår/atrofi	Systemisk skleros
Diffus handsvullnad	Systemisk skleros, MCTD
Mekanikerhänder	Antisyntetassyndrom, PM, DM
Reumatiska noduli	RA
Torrhetskänsla i mun och ögon	Sjögrens syndrom
Sväljningssvårigheter	Systemisk skleros, myosit

Läkemedelsreaktioner i lungorna

Läkemedelsanamnes är en viktig del i utredning av interstitiella lungsjukdomar. Några mediciner som kan orsaka läkemedelsreaktion i lungan är nitrofurantoin, amiodaron, bleomycin, metotrexat och NSAID. Mekanismerna bakom reaktionen varierar och ger olika radiologisk bild. T.ex kan en organiserande pneumoni bero på läkemedel, eosinofila infiltrat, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) m.m.

Lungcancer

Redogöra för en medstudent vilka symtom som ska inge misstanke om lungcancer.

Symtomen kan vara diffusa och ospecifika.

- **Lokala symtom:** palpabel lymfkörtel, hemoptys (blodig upphostning), v. cava superior syndrom (nyttillkommen svullnad hals eller ansikte), hosta (ofta debutsymtom och kan föregå tumörupptäckten med flera månader), dyspné, pip i bröstet, smärtor i brösttrygg eller skulderregion, en pneumoni som inte gått i komplett remission vid röntgenkontroll efter 6–8 veckor, heshet (pares av n. recurrens) med dysfagi, pleuravätska.
- **Allmänsymtom:** aptitlöshet, avmagring, trötthet och feber.
- **Paramaligna symtom:** förekommer hos några procent. Vid småcellig cancer är det vanligaste kliniska paramaligna syndromet SIADH med hyponatremi och eventuellt CNS-påverkan. Vid småcellig cancer förekommer också ektopisk ACTH-produktion, som kan ge en Cushing-liknande bild. Hyperkalcemi är vanligast vid skivepitelcancer. Andra vanliga paramaligna symtom är ledbesvär och trombos.
- **Fjärrmetastatiska symtom** vars karaktär beror på metastaslokalen, t.ex skelettsmärta, CNS-symtom etc.
- **Fynd vid bildiagnostik** som ger misstanke om lungcancer

Översiktligt kunna redogöra för en medstudent om de olika typerna av lungcancer inklusive mesoteliom och vanliga metastasvägar.

Icke-småcellig lungcancer

Adenocarcinom (50%) är den vanligaste formen hos både män och kvinnor. Den växer både centralt och perifert eftersom hela parenkymet täcks av körtelepitel som utgör grunden för cancerutvecklingen. Det ger upphov till många metastaser och är därmed den mest aggressiva icke-småcelliga lungcancerformen. Adenocarcinom orsakar även ektopiska hormonproduktion.

Skivepitelcancer (15%) växer snabbare än vissa andra cancer men sprider sig inte särskilt mycket. Vid röntgenundersökning ser man en stor centralt lokaliserad tumör men inga metastaser. Anledningen är att metaplasin från körtelepitel till skivepitel oftast börjar centralt. Eftersom skivepitel lätt går i nekros kan en kavern (hål) bildas i lungan. Detta är starkt relaterat till rökning.

Malignt pleural mesoteliom uppkommer till följd av en långvarig asbestexponering och latenstiden till att utveckla tumören är ungefär 30–40 år. Pleuran är den allra vanligaste lokalen för denna tumörform (80–90%) men det kan även förekomma i peritoneum och perikardium (sällsynt). Interaktion av asbestfibrerna med pleural mesotelceller utlöser de olika cytokiner och fria radikaler vilket startar ett inflammatorisk svar. Det ger metastaser som ses som många runda olikstora lesioner, så kallat coin lesions. Dessa är utlokaliserade längst pleura men även i parenkymet. Symptomet i tidigare stadium innefattar vätskeansamling ovanför hjärtat samt en förtjockning av pleura som även engagerar interlobärfåran. Tumören har ett mycket aggressivt växtsätt och i senare stadium leder det till distorsion av thorax och överväxt till vitala organ.

Småcellig lungcancer (10-15%)

Småcellig lungcancer är en av de vanligaste rökningssrelaterade cancertyperna, tillsammans med skivepitelcancer. Den växer vanligen centralt och består av små, tätt packade celler som till formen liknar havrekorn. Denna typ av cancer är aggressiv och brukar därför ofta vara spridd utanför bröstkorgen när den upptäcks med stora tumörer som växer in i mediastinum samt stora lymfkörtlar. Det går inte att operera men svarar på cellgifter, dock ger det snabbt recidiv.

Metastasvägar

Lungcancer börjar långt ut och sprider sig därefter till lymfkörtlar, oftast lokala men senare även till mediastinala. Ibland kan den även sprida upp till halslymfkörtlar, därför är det viktigt att känna supraklavikulära lymfkörtlar på patienter. Efter spridning i mediastinum sprider den sig vidare genom fjärrmetastaser till lever, binjurar, skelett och CNS (typisk). Skivepitelcancer växer snabbt och metastaserar sent. Småcellig cancer metastaserar tidigt till mediastinala lymfkörtlar.

Självständigt kunna initiera utredning vid misstänkt lungcancer med hjälp av aktuella riktlinjer.

Vid en utredning är det viktigt att ta reda på följande: Är det lungcancer? Småcellig/icke-småcellig? Om tumören är spridd till intilliggande lymfknotor. Om det finns fjärrmetastaser. Vilka behandlingar fungerar? Orkar patienten? Operation? Strålning? Cellgifter? Finns det risker med behandling?

Syftet med utredning: Fastställa diagnos med biopsi som man tar mha bronkoskopi, EBUS, thorakocentes eller CT-/UL-ledd biopsi (finnål/mellannål) som sedan skickas till patologen för analys (cirkulerande t-DNA). **Kartlägga tumörutbredning**, dvs staging mha CT, PET/CT, MR/CT hjärna, EBUS (sticker i lymfkörtlar i mediastinum för att se tumörutbredning) och punktion av fjärrmetastaser. **Bedöma patientens funktionsstatus** med spirometri, arbetsprov, ergospirometri, blodprov, blodtryck, klinisk bedömning och anamnes.

Performance status enligt ECOG:

0 – i stånd till fysisk arbete

1 – andfåddhet vid fysisk aktivitet

2 – vilar men uppegående >50%

3 – vilar men uppegående <50%

4 – sängbunden

Biopsi bör räckas till: IHC: TTF1, p40, neuroendokrina färgningar. IHC: prediktiva markörer (PDL1). Molekylär patologi: DNA-analys (mutationer), RNA-analys (translokationer). Cirkulerande tumör DNA. **TNM-klassifikation** är ett verktyg för att klassificera cancer. Den används för att hjälpa klinikern att planera behandling, ge en indikation om prognos, evaluera behandlingsresultat, underlätta utbyte av information mellan behandlingscentra samt bidra till förbättrad utredning/behandling av cancer (forskning).

T: Storlek eller utbredning av primärtumören

- T_{is}: carcinoma in situ (Basalmembran intakt - Submukosa ej infiltrerad)
- T₁₋₄ baseras på primärtumörens utbredning eller storlek
- T₄ infiltrerar omkringliggande organ

N: Engagemang av lymfkörtlar

- N₀: inget lymfkörtelengagemang
- N₁: i lunga
- N₂: i mediastinum
- N₃: utbrett i mediastinum

M: metastas

- M₀: ingen metastas
- M_{1a}: intrathorakal
- M_{1b}: singel extrathorakal
- M_{1c}: multipla extrathorakala

Beroende på TNM kombination delas tumörer in i olika stadium.

- I. Små tumörer utan körtlar
- II. Tumör med N1 körtel. Stora tumörer utan körtlar
- III. Tumör med N2 + N3 körtlar
- IV. Metastaserande tumör

För att kartlägga tumörutbredning gör man CT-thorax + buk med i.v kontrast på alla patienter. Om det inte är uppenbart gör man PET/CT, CNS-avbildning (man kan avstå om tumören är liten), Provtagning från mediastinum (om förstörade körtlar, om fdg-upptag, om stora tumörer). Vid oklarheter → provtagning från suspekta fjärrmetastaser.

Översiktligt kunna redogöra för behandlingsprinciper vid lungcancer för en patient.

Vid lungcancer har man ett **standardiserade vårdförlopp**. Syftet med det är att cancerpatienter ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. Patienten ska **snabbt** remitteras till **bildiagnostik (inom 1 dag)** vid nytillkomna luftvägssymtom (t.ex. hosta eller andnöd) med en varaktighet av 6 veckor hos rökare eller före detta rökare över 40 år, oklar bröst- eller skuldersmärta utan annan förklaring samt hemoptys. Även icke rökare kan remitteras men där är det framförallt viktigt att utesluta övriga orsaker. Remissen ska innehålla följande: anamnes, frågeställning (välgrundad misstanke lungcancer?) och uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer). Röntgen ska kalla patienten inom **5 dagar** och ge ett svar inom **1 dag**. Patienten ska få läkemedelsbehandling inom 40 dagar och kirurgi/strålbehandling inom 44 dagar.

Behandlingen görs beroende på vilket stadium tumören befinner sig i.

- Stadium I: liten lungcancer operation (eller fokal strålbehandling)
- Stadium II: lite större och/eller spridd till lymfkörtel i hilus - operation + läkemedel (cellgifter / TKI / Immunterapi)
- Stadium III: spridd till mediastinum - cellgifter med samtidigt strålning + immunterapi
- Stadium IV: spridd sjukdom - cellgifter + immunterapi eller TKI.

Kirurgisk operation – ffa vid icke-småcellig tumör lokaliserad till en lunga. Dock endast 25% av tumörerna som upptäcks tillräckligt tidigt för att vara operabla, då operation endast används i botande syfte vid lungcancer i stadium 1 och 2, samt i ett fåtal fall stadium 3.

Strålbehandling – används i botande samt symtomlindrande syfte, ensamt eller tillsammans med cytostatika vid både lokaliserad och spridd sjukdom. Har även särskild betydelse vid tillfällen då det är olämpligt att operera, t.ex vid dåligt allmäntillstånd. Kan även ges efter operation, om det är osäkert om kirurgin varit tillräcklig eller för att lindra symtom. Strålbehandling används även med gott resultat vid palliativt syftande behandling.

Cytostatika – används för att lindra symtom och förhindra sjukdomsförsämring. Cytostatika är en accepterad rutinmetod vid alla former av avancerad lungcancer och ges ofta i kombination med strålbehandling, efter kirurgi men oftast före andra typer av läkemedel. Cytostatika ges i kurer som ofta upprepas fyra till sex gånger med några veckors mellanrum.

Pleurasjukdomar inkl pneumothorax

Initiera utredning, utifrån symtom och statusfynd som inger misstanke om pneumothorax, välja fortsatt handläggning samt förklara sjukdomstillståndet och principerna för behandling för en patient.

Pneumothorax definieras som luft mellan pleura parietale och viscerale. Detta kan uppstå via kommunikation mellan pleura och luftförande del av lungan, alternativt via kommunikation genom thoraxväggen.

Klassificering och riskfaktorer

Primär spontan pneumothorax (PSP) – föreligger ingen bakomliggande kronisk lungsjukdom. Ofta handlar det om blåsor eller svagheter på pleura viscerale som spricker och orsakar pneumothorax då underliggande lungvävnad skadas och ger en luftbärande kommunikation till pleura. Den vanliga patienten är en ung, lång och smal person, tillståndet är vanligare bland män än kvinnor. För både primär och sekundär spontan pneumothorax är rökning av tobak, cannabis eller vaping en tydlig riskfaktor.

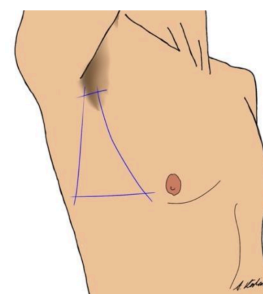
Sekundär spontan pneumothorax (SSP) – uppstår på grund av en bakomliggande sjukdom i lungorna. De vanligaste riskfaktorerna är emfysemlåsor vid KOL (ca 70% av fallen) och interstitiell lungsjukdom som lungfibros. Flertalet infektioner i lungorna kan leda till smältning eller kavitering (hålrum) i lungorna vilket kan orsaka pneumothorax. Exempel på sådana infektioner är nekrotiserande pneumoni, tuberkulos eller icke-tuberkulösa mykobakterier. Katamenial pneumothorax uppstår kring tiden för menstruation och beror på intrathorakal endometriosis. Hos kvinnor i fertil ålder bör relationen till menstruationscykeln klarläggas. Andra riskfaktorer för pneumothorax är cystiska lungsjukdomar, kaviteringar i lungan som beror på malignitet, autoimmuna sjukdomar, samt bindvävsjukdomar som Ehlers Danlos eller Marfans syndrom. Förutom vid katamenial pneumothorax är patienter med sekundär spontan pneumothorax ofta äldre.

Iatrogen pneumothorax – orsakas av någon typ av ingrepp eller behandling. Ventilation med invasiv/icke-invasiv respiratorbehandling eller CPAP kan ge pneumothorax. HLR, stickande eller skärande ingrepp som pleuradränage, akupunktur, olika centrala venkatetrar, plexusbedövning och pacemakeroperationer är också möjliga orsaker. Vid bronkoskopi är pneumothorax en möjlig komplikation, om än ovanlig.

Traumatisk pneumothorax – orsakas av traumatiskt våld och handläggs vanligen via kirurgisk enhet.

Ventilpneumothorax och komplikationer till pneumothorax

Oavsett bakomliggande orsak till en pneumothorax kan det i sällsynta fall uppstå en ventileffekt, där luft strömmar in i pleura men inte ut, tillståndet benämns ventilpneumothorax. En luftfylld pleura som expanderar leder till en förskjutning av centrala strukturer, ökat intrathorakalt tryck och slutligen cirkulationskollaps. Ventilpneumothorax är ett akut och livshotande tillstånd som kräver omedelbar åtgärd med thoraxdränage/venflon i *den säkra triangeln*. Ventilpneumothorax är vanligare vid traumatisk pneumothorax och mycket ovanligt vid primär spontan pneumothorax.



Säkra triangeln: lateralt om pectoralismuskeln, ovan mamillplanet och anteriort om latissimus dorsi.

Subkutant emfysem förekommer ibland vid pneumothorax, särskilt ofta i anslutning till thoraxdränage. Det innebär att luften har trängt in i subkutis och ”blåser upp” det subkutana hudlagret. Vid palpation känns och hörs ett karaktäristiskt ”knaster” när en trycker på huden. Tillståndet är för det mesta ofarligt och resorberas så småningom, men vid progredierande subkutant emfysem föreligger oftast indikation för aktivt thoraxdränage och observation på högre vårdnivå. Vid **pneumomediastinum** har luften vandrat in till mediastinum, detta är ett mer allvarligt observandum med tanke på risk för infektion i mediastinum.

Symtom, statusfynd och diagnostik

Pneumothorax ger vanligen akut insättande andfåddhet och thoraxsmärta som är andningskorrelerad. Äldre patienter med lungsjukdom i botten kan ha en mer svårtolkad symtombild med t.ex hosta och andfåddhet utan tydlig symtomdebut. I status återfinns ofta nedsatta andningsljud samt hypersonor perkussionston över pneumothoraxområdet. Vid en pneumothorax som ger allmänpåverkan noteras avvikande vitalparametrar som förhöjd andningsfrekvens, hypoxi, takykardi och hypotension. Vid ventilpneumothorax kan en sidoförskjutning av trachea ske.

Vid misstanke om pneumothorax är lungröntgen en lämplig initial undersökning. Patientnära ultraljudsundersökning kan vara av kliniskt värde, men kräver särskild utbildning. Datortomografi för att utreda etiologi kan vara indicerat redan i tidigt skede beroende på den kliniska bilden, men ger mer information när luften evakuerats och lungvävnaden har kunnat expandera.

Dränagebehandling

Hos en patient med allmänpåverkan och besvärande symtom föreligger som regel indikation för dränering av intrapleurala luften via slang. Vid icke-traumatisk pneumothorax förordas dränage i storlek 12-14 French/Charier. Om patienten har NOAK-behandling bör denna pausas i 24h innan ingreppet, vid Waranbehandling ska INR ligga < 1,5. Vid tillstånd där man inte kan vänta 24h får man göra ingreppet utan pausad behandling, reversering av antikoagulantia bör ske om möjligt. Dränaget kan vara **aktivt** med kontinuerlig sug av luft ut från pleura alternativt **passivt** dränage där andningsrörelserna trycker den intrapleurala luften ut genom en ventil. Dränage av pneumothorax placeras vanligen i den *säkra triangeln*, men det finns även passiva system som placeras i interkostalrum 2 i medioklavikulärlinjen.

Patienter med pleuradränage på grund av pneumothorax kan vårdas inneliggande, men i många fall kan patienten skrivas ut och ha ett passivt dränage i hemmet. När lungan är expanderad klampas dränaget och ny röntgen görs efter tidigast 4–6 timmar. Om lungan fortsatt är expanderad kan dränaget avlägsnas. Ett alternativ till dränage med slang är aspiration av luft via venflon eller särskilt dränagesystem - så kallad "needle aspiration". Vid detta ingrepp aspireras max 2000 ml luft ut ur pleura per session. Om hålet till pleura är läkt bör lungan ha expanderat. Vid dränagebehandling är infektion en vanlig komplikation, varför tiden med dränagebehandling bör hållas så kort som möjligt.

Kirurgisk behandling

Vid recidiverande spontanpneumothorax kan thoraxkirurgisk åtgärd bli aktuellt från och med 2-3:e pneumothorax på samma sida. I svårbehandlade fall där lungan inte lyckas resa sig trots längre tids dränagebehandling kan kirurgisk behandling bli aktuell tidigare än så. I normalfallet sker åtgärd via videoassisterad thorakoskopiskt ingrepp (VATS).

Pleurodes och blood patch

Om patienten inte är aktuell för thoraxkirurgisk intervention på grund av multisjuklighet kan det bli aktuellt med pleurodes, att försöka klistra ihop pleurabladen. Pleurodes sker genom att ett läkemedel (talk eller mepakrin) förs in i pleurahålan i, vilket triggar en inflammation som gör att pleurabladen kan klistra ihop sig. En annan ovanlig strategi kallas autolog blood patch och innebär att patientens eget blod sprutas in antingen i pleura eller i bronk proximalt om läckaget. Blodet ger upphov till inflammation som klistrar ihop pleurabladen/läckageställe i bronkträdet. Både pleurodes och blood patch har lägre chans att lyckas än kirurgisk behandling.

Förhållningsregler under/efter pneumothorax

Samtliga patienter med pneumothorax bör få skriftlig information om följande förhållningsregler:

- Avstå från flygning på kommersiell flyghöjd under pågående pneumothorax samt 4 veckor därefter. (Ambulansflyg med möjlighet till "sea level flight" är ett undantag)
- Livslång avhållsamhet från dykning med tuber.
- Rökstopp rekommenderas alla med pneumothorax – gäller även vaping och cannabis.

Självständigt identifiera misstänkt pleurautgjutning utifrån anamnes och statusfynd, initiera utredning inklusive provtagning av pleuravätska, samt resonera differentialdiagnostiskt

Ansamling av pleuravätska (pleurautgjutning) kan uppkomma genom två huvudsakliga processer: ökad produktion av pleuravätska, eller minskat avflöde/absorption av pleuravätska.

Orsaker till ökad produktion av pleuravätska är ökad permeabilitet i pleura (mesotelskada), ökat kapillärtryck (ofta pga öka ventryck/övervätskning på basen av hjärt-/njur-/leversvikt), sänkt pleurtryck (lungatelektas) eller sänkt osmotiskt tryck i blodkärlen (hypoalbuminemi). Vätska i pleurautrymmet kan även inträda från mediastinum eller från bukhålan via hål i diafragma. **Nedsatt avflöde av pleuravätska** uppstår vid försämrat lymfdränage, då lymfkärlen blockeras av exempelvis cancerceller eller granulom. Ett ökat venöst tryck leder till att lymfavflödet och absorption i mesotelcellerna försämras. Nedsatta andningsrörelser minskar också avflöde i lymfkärl.

Symtom, statusfynd och diagnostik

Vanliga symtom är andfäddhet, det kan även finnas en lokal obehagskänsla eller thoraxsmärta. I status noteras nedsatta andningsljud och dämpning vid perkussion.

Vid misstanke om pleuravätska är lungröntgen en lämplig initial undersökning. Patientnära ultraljudsundersökning kan vara av kliniskt värde. Datortomografi för att utreda bakomliggande etiologi utförs lämpligen när pleuravätskan har dränerats och lungvävnaden har kunnat expandera.

Utredning av pleuravätska

De flesta med nyupptäckt pleuravätska bör genomgå utredning för att fastställa orsaken.

Bilateral pleuravätska oftare beror på icke-maligna orsaker; vanligast av dessa är vänsterhjärtsvikt som leder till ett ökat venöst tryck. Vid bilateral pleuravätska behövs inte alltid provtagning av pleuravätska utan orsaken kan fastställas med annan utredning. Ibland

kan adherenser mellan pleurabladen göra så att pleura inte kan expandera, då uppstår en situation där en vanligen bilateral pleuravätska förkläs som en unilateral pleuravätska. **Unilateral pleuravätska** är ett mer oroväckande fynd där malignitet är en viktig differentialdiagnos. Här är provtagning av pleuravätska viktig.

Thorakocentes är det ingrepp där vätska eller luft tas ut från pleura via nål eller slang. Pleuratappning kan ske via diagnostisk aspiration med nål, eller via dränage med slang (vanligt). Vid introduktion av nål eller slang i pleura ska detta ske precis ovanför ett revben för att minska risken för skada på nerven eller kärlen som ligger nedanför. Om patienten har NOAK-behandling bör denna pausas i 24h innan ingreppet, vid Waranbehandling ska INR ligga <1,5. Vid tillstånd där man inte kan vänta 24h får man göra ingreppet utan pausad behandling, då bör reversering genomföras om möjligt. Vid pleuratappning är det viktigt att inte tappa ut för stora mängder åt gången på grund av risken för reexpansionsödem i lungan – något som kan bli allvarligt hos en äldre skör patient. Riktlinjer kan skilja sig åt i landet, men 500ml fyra gånger/dygn är en vanlig förhållningsregel.

Pleuravätskan ska normalt vara genomskinlig och gul (betecknas ofta halmgul). Blodtillblandad vätska kan bero på cancersjukdom, infektion eller asbestexponering. Grumlig vätska kännetecknar infektion/inflammation (pleurit). Vit pleuravätska kallas kylothorax och beror på läckage av lymfa in i pleura.

Analys av pleuravätska

De viktigaste initiala analyserna som utförs på pleuravätska är pH, protein/albumin, glukos, LD, odlingar samt cytologi. Därtill kan analyser av vita blodkroppar och DNA-sekvensering av bakterier ofta bidra till den kliniska bilden. Mer ovanliga analyser av pleuravätska är triglycerider, kolesterol, amylas, hematokrit, FACS-analys och hyaluronsyra.

- **Protein/albumin samt LD** – vid utredning av pleuravätska är det viktigt att försöka fastställa om patienten har ett transudat eller exudat, eftersom det är viktigt i differentialdiagnostiskt övervägande. **Transudat** är fattigt på protein/albumin samt LD och beror på rubbning i tryckskillnad mellan intakta kapillärer och pleura, exempelvis vid vänsterhjärtsvikt och hypoalbuminemi. Den förändrade tryckskillnaden gör att vätska vandrar över (translokeras) till pleurainterstitiet i högre grad. **Exudat** är rikt på protein/albumin och LD, och det beror oftast på en barriärskada där kapillärsystemet och mesotelet har blivit skadat (exempelvis pga infektion eller canceröverväxt), vilket leder till ett läckage (exodus) av vätska med högt proteininnehåll till pleurainterstitiet.

Light's criteria är en vägledning för att försöka avgöra om pleuravätskan är ett transudat eller exudat. Enligt Light's criteria uppfyller exudat en av tre följande kriterier:

- 1) Ration mellan protein i pleura och protein i serum är $> 0,5$.
 - 2) Ration mellan LD i pleura och LD i serum är $> 0,6$.
 - 3) LD i pleura överstiger två tredjedelar av övre normalnivån av LD i serum.
- **pH** – normalt på 7,6 i pleuran. $\text{pH} < 7,2$ talar för infektion i pleura, men kan även vara lätt sänkt vid cancer och reumatisk sjukdom.
 - **Vita blodkroppar** – talar för inflammation i pleura. Vid höga värden handlar det oftast om inflammation som svar på infektion, vid lättare förhöjda värden av vita blodkroppar kan även systemsjukdom övervägas. Vidare analys av poly/mono kan ge en fingervisning då neutrofiler är vanligare vid infektion och lymfocyter vid systemsjukdom.
 - **Glukos** – sänkt nivå av glukos i pleura betyder att glukos konsumeras i högre grad än vanligt. Fyndet förekommer vid infektion, men även vid maligna tillstånd och ibland vid systemsjukdom.
 - **Triglycerider / kolesterol** – dessa förekommer vid kylothorax (lymfa i pleurahålan).
 - **Amylas** – kan förekomma vid pankreatit som ger upphov till pleuravätska.
 - **Cytologi / FACS-analys / hyaluronsyra** – patologisk analys av pleuravätska är viktig för att upptäcka maligna genes. FACS-analys används vid diagnostik av hematologisk malignitet. Förhöjda nivåer av hyaluronsyra kan indikera mesoteliom.
 - **Mikrobiologisk provtagning** – odling för bakterier är den basala mikrobiologiska utredningen av pleuravätska. DNA-sekvensering kan vara ett hjälpmedel för att hitta bakteriologisk agens. TB-odling är viktigt vid epidemiologisk misstanke, samt hos äldre sköra individer där reaktivering av TB kan misstänkas. Svampodling är aktuellt främst hos immunsupprimerade patienter.

Behandling vid pleuravätska

Patientens behandling beror på den bakomliggande orsaken till pleuravätskan. Ofta behöver pleuravätskan tappas ut via dränage inte bara för diagnostik, utan även för att minska kompression av lungvävnaden och därmed underlätta symptom. Undantaget är bilateral pleuravätska orsakad av hjärtsvikt och njursvikt där den initiala strategin bör vara optimering av kroppens vätskebalans. Vid en del tillstånd med recidiverande pleuravätska, framför allt vid maligna tillstånd, görs pleurodes, men den kan vara smärtsam att genomföra och lyckas endast i 50–70% av fallen.

Vanliga orsaker till pleuravätska

Vid utredning av pleuravätska ska status, anamnes, sjukdomshistoria och andra utredningsfynd användas som vägledning. De fyra vanligaste orsakerna till pleuravätska som utgör ca 90% av alla fall är:

- 1) **Hjärtsvikt (45%)** – vanligaste orsaken till pleuravätska är vänsterhjärtsvikt. Pleuravätskan är vanligen bilateral och utgörs av ett transudat utan pH-sänkning. Om övrig utredning talar för hjärtsvikt behöver man inte nödvändigtvis dränera och analysera pleuravätskan. Pleuravätska på grund av hjärtsvikt behandlas i första hand med vätskeutdrivning, och endast i utvalda fall ska den dräneras via thorakocentes.
- 2) **Malignitet (22%)** – vid ensidig pleuravätska är malignitet särskilt viktigt att eftersöka. Analys för pH, protein/albumin, LD och cytologi bör göras. Malign pleuravätska är som regel ett exudat. Upprepade cytologier kan behövas för att fånga cancerceller. När pleuravätskan har tappats ut görs lämpligen en datortomografi med venös kontrast för att eftersöka malignitet när lungparenkymet är bättre expanderat. Utvidgad utredning kan behövas för att nå fram till diagnos. De vanligaste maligna sjukdomarna i pleura är sekundära – framför allt spridning av bröstcancer och lungcancer - men flertalet andra cancerformer kan också sprida sig till pleura som GI-cancer, lymfom, ovarialcancer och sarkom. Mesoteliom är en cancerform som utgår från pleuras mesotelceller. Den är relativt ovanlig (incidens ca 100 fall/år i Sverige) och svårbehandlad. Mesoteliom har en stark association med exponering för asbest.
- 3) **Pleurainfektion, parapneumonisk effusion (17%)** – upp till 50% av alla med bakteriell lunginflammation drabbas av parapneumonisk effusion. De flesta fall är milda och självläkande, men 15% av dessa fall kompliceras av bakteriell infektion i pleura. I Sverige beror bakteriella pleurainfektioner vanligen på alfastreptokocker, pneumokocker och stafylokoccus aureus. I 25% av fallen handlar det om anaeroba bakterier eller andra ovanliga patogener. Odlingar av pleuravätska har endast en sensitivitet kring 50%. DNA-sekvensering är en mer sensitiv metod (85–90%) men har nackdelen av att vara dyr. Lungabscesser ska som regel INTE dräneras pga risken för utveckling av bronkopleural fistel. Om en lungabscess spruckit ut i pleura och gett upphov till empyem kan dränage av pleuravätska och spolning med isoton natriumkloridlösning ske efter nogra övervägande – risk finns att underhålla och komplicera en bronkopleural fistelgång.

Pleuravätska som uppstår i samband med infektion är ett exudat och kan uppdelas i följande:

- **Okomplicerad parapneumonisk effusion (UPPE)** – en infektion (oftast lunginflammation) har gett upphov till ett utflytande exudat men pH är $> 7,2$ och vid odling hittas inga bakterier. UPPE kräver inte förlängd antibiotikakur utöver behandlingen för pneumoni. Pleuravätskan kan vanligen dräneras ut passivt för att avlasta patienten, vid mindre mängder (< 5 cm i stående eller $< 2,5$ cm i liggande) kan man överväga att avstå från tappning och låta kroppen resorbera vätskan själv.
- **Komplicerad parapneumonisk effusion (CPPE) / empyem** – infektionen som spridit sig till pleura. Vid empyem ska var/pus tömma sig ur pleurahålan. Behandlingen måste individualiseras utifrån varje enskild patient. Det viktigaste provet för att påvisa bakteriell infektion i pleura är pH som är sänkt ($< 7,2$). Pleuravätskan som tömmer sig är ett exudat med förhöjda nivåer av albumin/protein och LD. Vita blodkroppar i pleuravätska är förhöjda och glukos sjunker (< 3 mmol/l). Pleuravätskan är grumlig/varig och via ultraljud och datortomografi ses ofta fackbildning som skapas av fibrintrådar. Vid misstanke om CPPE/empyem är det viktigt att försöka få ett thoraxdränage med storlek 12-14 french/charier, då mindre dränage ofta täpps igen av fibrin. Om det inte finns tydlig fackbildning och vätskan med lätthet kan tappas ut kan det ibland räcka med uttappning av pleuravätska samt upprepad intrapleural spolning med större mängder isoton natriumkloridlösning. Vid tecken till fackbildning och svårighet att tömma pleurahålan trots ett fungerande thoraxdränage krävs oftast pleurolys för att lösa upp fackbildningen av fibrin och rensa ut infektionen. Vid pleurolys sprutar man in alteplas (fibrinolytika) och pulmozyme (löser upp purulent slem) i pleurahålan för att lösa upp det fibrin som utgör fackens hinnor. CPPE/empyem kräver en längre tids antibiotikabehandling, initialt i.v med övergång till p.o preparat med god penetrans till pleura. Behandlingstiden är minst 3-6 veckor, men kan i enskilda fall förlängas ytterligare.
- 4) **Lungemboli (6%)** – kan ge en mindre mängd pleuravätska i anslutning till parenkym med syrebrist. Vätskan kan vara antingen ett transudat eller ett exudat. Pleuravätskan utvecklas sannolikt på grund av den inflammation som orsakas av syrebristen i lungparenkymet.

Mindre vanliga orsaker till pleuravätska

- **Viruspleurit** – vid virussjukdom kan särskilt yngre personer drabbas av ”torr pleurit”, ett tillstånd som kan ge kraftig thoraxsmärta. I status kan man höra gnidningsljud (som att gå på knarrande snö), och på lungröntgen ses ingen eller mycket liten mängd pleuravätska. Tillståndet är ofarligt, självläkande och smärtlindras med NSAID.
- **Gastrointestinal sjukdom** – leversvikt kan ge hypoalbuminemi vilket kan bidra till pleuravätska. Även ascites kan röra sig genom håligheter i diafragma upp till thorax; detta kallas för hepatisk hydrothorax. Pleuravätska som orsakas av leversvikt är företrädesvis ett transudat. Även vid pankreatit, esofagusruptur och intraabdominella abscesser kan pleuravätska uppstå. Vid dessa tillstånd utgörs pleuravätskan av ett exudat. Vid pankreatit kan amylas vara stegrat i pleuravätskan.
- **Njursjukdom och njursvikt** kan leda till pleuravätska. Övervätskning med stegrat venöst tryck och hypoalbuminemi i blodet bidrar till ett bilateralt transudat i pleura.
- **Asbestpleurit** – asbestexponering kan ge upphov till pleuravätska, vanligen i kombination med pleuraförtjockning eller pleuraplack. Vid recidiverande besvär kan pleurodes bli aktuellt. Även vid långtidsexponering för stendamm (som kan ge sjukdomen silikos) och koldamm (som kan ge sjukdomen antrakos) kan pleuraförtjockning och pleuravätska ses även om detta är ovanligt i Sverige.
- **Tuberkulos-pleurit** – internationellt sett är pleurit av tuberkulos vanligt, men i Sverige är detta sällsynt. Det är dock viktigt att tänka på diagnosen vid epidemiologisk misstanke. Det förekommer även reaktivering av latent tuberkulos hos äldre människor som genomgått en infektion i barndomen. TB-odling på pleuravätska har låg sensitivitet och annan diagnostik som exempelvis pleurabiopsi kan bli aktuellt vid hög misstanke.
- **Pleuravätska vid autoimmuna systemsjukdomar** – RA och SLE är de autoimmuna sjukdomar som oftast orsakar pleuraexudat. Exudaten kan vara unilaterala eller bilaterala och ge relativt lite symptom. Ofta förekommer de vid RA tillsammans med reumatoida noduli och interstitiella lungförändringar, men ibland kan pleurautgjutning föregå ledsymptom. Exudatet kan ha pH < 7,2, lågt glukos och högt LD, vilket kan leda till utmaningar i diagnostiken.
- **Pleuravätska vid ovanliga sjukdomar** – ovanliga cystiska lungsjukdomar som Langerhans cellhistiocytos och lyfngioliomyomatosis kan båda ge pleuravätska. Systemisk amyloidos och amyloidos i hjärta eller lungor kan också ge ansamling av pleuravätska.

- **Kylothorax och pseudokylothorax** – kylothorax uppstår då lymfa ansamlas i pleura pga nedsatt resorption via lymfbanan, eller läckande lymfkärl som ductus thoracicus. Tillståndet kan uppstå vid malignitet, tuberkulos samt efter trauma. Pleuravätskan innehåller då triglycerider och kolesterol. Pseudokylothorax eller ”kolesterolpleurit” kan ses vid RA och tuberkulos. Vätskan innehåller då kolesterolkristaller, men låga halter triglycerider.
- **Läkemedelsbiverkan** – biverkningar i lunga och pleura kan uppstå av flertalet läkemedel. Några substanser som kan orsaka pleurautgjutning är nitrofurantoin, amiodaron, bromokriptin, metotrexat, fenytoin och cyklofosamid.
- **Hemothorax** – blodtillblandad pleuravätska och hemothorax är inte samma tillstånd. En kraftigt blodtillblandad pleuravätska kan ses vid malignitet, lunginfarkt eller efter thoraxkirurgi utan att denna betecknas hemothorax. Äkta hemothorax betingas av större blödning, ofta på basen av trauma, kärlruptur eller blödande tumör. Vid hemothorax är pleura-EVF >50% av EVF i perifert blod.

Tillstånd	Unilateral pleuravätska	Bilateral pleuravätska	Transudat	Exsudat	Övriga pleuraanalyser	Olika subgrupper
Hjärtsvikt		x	x		NT-pro BNP	
Infektion	x	(x)		x	Odling för bakterier som bas. Ev DNA-sekvensering, TB-odling, svamp-odling.	Bakteriell genes dominerande orsak. I Sverige sällan TB. Viruspleurit vanlig och ofarlig. Svamp hos immunsupprimerade.
Malignitet	x	(x)		x	Cytologi, Hyaluronsyra (mesoteliom), FAC-analys (lymfom)	Lungcancer, bröstcancer vanligast. Flertalet cancersorter kan sprida sig till pleura ex lymfom, GI-cancer, sarkom, ovarialcancer.
Lungemboli	x	(x)	x	x		
Asbestpleurit	x	(x)		x	Cytologi, Hyaluronsyra, biopsier för att utesluta mesoteliom.	Liknande bild kan finnas vid silikos och antrakos
Leversjukdom	(x)	x	x		lpk-poly/mono, bakterieodling vid misstanke om spontan bakteriell peritonit	Ascites i pleurahåla, hypoalbuminemi
GI-orsakad	x	(x)		x	Amylas vid misstänkt pankreatit.	Pankreatit, esofagusruptur, abscesser i övre delen av buken
Njursjukdom		x	x			Hypoalbuminemi, övervätskning
Autoimmun systemsjukdom	x	x		x		RA, Sjögren, SLE vanligast. Även GPA, EPGA, systemisk skleros
Strålnings-inducerad	x	(x)		x		Strålbehandling mot cancersjukdom
Läkemedels-biverkan	(x)	x		x		
Kylothorax	x			x	Triglycerider, kolesterol	Malign kylothorax, icke-malign kylothorax
Amyloidos	x	x	x	x	Lymfomdiagnostik kan var indicerad	Amyloidos i hjärta, lunga eller systemisk amyloidos
Cystisk lungsjukdom	x	x		x		Lymfangioleiomyomatos, Langerhans cellhistiocytos

Andningssvikt/Respiratorisk insufficiens

Självständigt kunna identifiera akut och/eller kronisk respiratorisk insufficiens typ 1 och 2 hos en patient och resonera differentialdiagnostiskt.

Hypoxisk andningssvikt (typ 1)

Akut andningssvikt typ 1 kännetecknas av $pO_2 < 8.0$ kPa. Det uppstår efter en akut händelse som försämrat patienten, t.ex lungemboli, lungödem, pneumothorax och pneumoni. **Kronisk** andningssvikt typ 1 kännetecknas av $pO_2 < 8.0$ kPa samt symtom utöver cyanos: trumpinnefingrar/urglasnaglar, högersvikt (halsvensstas, perifer ödem) och högt hemoglobin/EVF för att kompensera det nedsatta syresättningen. Vanliga orsaker är KOL/emfysem, lungfibros och pulmonell hypertension. Det är viktigt att behandla bakomliggande orsaken; vätskedrivande vid lungödem, behandla infektion, sätt in dränering vid pneumothorax, antikoagulantia vid lungemboli. Syrgas ges till patienten och om det inte räcker ges HFNC, CPAP om lungödem, intubering.

Hyperkapnisk andningssvikt (typ 2)

Akut andningssvikt typ 2 kännetecknas av $pCO_2 > 6.0$ kPa (ofta betydligt högre) och $pH < 7.35$. När CO_2 har stigit tillräckligt mycket har patienten inte hög andningsfrekvens. Den kan obehandlad i förlängningen leda till koldioxidnarkos vilket måste åtgärdas! **Kronisk** andningssvikt typ 2 kännetecknas av $pCO_2 > 6.0$ kPa och normalt pH pga metabol kompensation med högt BE och standardbikarbonat. Det är vanligt med vätskeretention och ödem. Orsaker till nedsatt ventilation är KOL, övervikt, neurologisk svaghet och minskad andningsdrive (opioider). Behandling är att förhindra ojämn ventilation genom bronkdilaterare, motståndandning och mobilisering samt öka ventilation genom andningsstöd med NIV eller invasiv ventilering.

Redogöra för en medstudent kring skillnaderna mellan CPAP, NIV och invasiv ventilatorbehandling samt resonera kring indikationer och kontraindikationer för behandlingsalternativen CPAP, NIV.

CPAP ger ett kontinuerligt övertryck med mask över näsa eller både näsa och mun. Den ökar inte ventilationen, håller luftvägar öppna samt ger samma tryck vid in- och utandning. Indikationer är kardiellt lungödem och sömnapné. Andra indikationer är kolmonoxidförgiftning och trakeobronkomalaci (kollapsad trakea).

NIV, kallas även BiPAP, BiLevel. Den ger två olika tryck, ett högre tryck vid inandning (IPAP) och ett lägre tryck vid utandning (EPAP). NIV ökar ventilationen och kan hjälpa till att få ut koldioxid. Indikationer är akut resp insuff typ 2 (förhöjt pCO₂ och lågt pH), kronisk resp insuff typ 2 pga t.ex KOL, neuromuskulär svaghet och bröstorgsdeformitet.

Kontraindikationer för CPAP och NIV är medvetslös patient, obehandlad pneumothorax, risk för kräkning, patienter som inte kan samarbeta och ansiktsfraktur.

Invasiv mekanisk ventilatorbehandling kan vara ett livsnödvändigt ingrepp för patienter med luftvägs- och andningsbesvär. Begreppet ”invasiv” används om ett instrument penetrerar kroppen via munnen (intubation) eller halsen (trakeostomi). Målen med mekanisk ventilatorbehandling är främst att tillhandahålla syre, avlägsna koldioxid, minska andningsarbetet och avvärja livshotande tillstånd som hypoxemi och akut progressiv respiratorisk acidosis. Indikationer är akut andningssvikt, avvänjning och kronisk andningssvikt när icke-invasiv ventilation inte går att hantera. Det kan även användas för att hålla patientens luftväg öppen vid ett kirurgiskt ingrepp, t.ex intubation på intensivvårdsavdelningen.

Resonera med specialistläkare kring indikationer och kontraindikationer för syrgasbehandling (Akutbehandling och LTOT) för en patient med: Akut respiratorisk insufficiens och Kronisk respiratorisk insufficiens

Tillskott med syrgas ökar fraktionen inandad syrgas (FiO₂); i rumsluft är FiO₂ 21%. Den ökar inte ventilationen, vilket gör att man inte blir av med mer koldioxid om man ger patienten extra syrgas:

- Näsgrinna 1-5L/min (FiO₂ 23-36%)
- Oxymask 1-10L/min (FiO₂ 23-60%)
- Reservoarmask 10-15L/min (FiO₂ 80-90%)

Risker med syrgas är att den kan öka koldioxid hos känslig patienten pga: shunting av blod till tidigare dåligt ventilerade områden, haldaneeffekten (CO₂ som tidigare varit bundet till hemoglobin frisätts till blodet vid syretillförel) och hypoxic drive (patient med kronisk hyperkapni styr andning med syrgas i blodet istället för koldioxid vilket gör att när man ökar syrgas i blodet då minskar andningdrive). Man måste alltid bekämpa hypoxi eftersom det i det akuta skedet är mycket allvarigare än hyperkapni. Syrgas behandling i hemmet (LTOT) ges vid pO₂ < 7.4 i vila eller pO₂ < 8.0 vid organengagemang (högt Hb, ödem, högersvikt). Kontraindikation är aktiv eller tidigare rökning senaste 3 mån, öppen eld i hemmet (gasspis, öppen spis, kamin) och svår demens (ökad fallrisk).

Kunna förklara för en patient vad obstruktiv sömnapné (OSA) är, vilka behandlingsmöjligheter som finns och remittera patienten för utredning.

Obstruktiv sömnapné orsakas av att övre luftvägar täpps till under sömn. Det leder till andningsuppehåll, desaturering och uppvaknande. Övervikt är den vanligaste orsaken. Symtomen är att man vaknar trött, har morgonhuvudvärk, sömnighet och nokturi. Komplikationer är ökad risk för hypertoni, ischemisk hjärtsjukdom, arytmier, stroke, hjärtsvikt och trafikolyckor.

Man gör nattlig sömnregistrering där man mäter pulsoximetri, luftflöde i näsa och andningsrörelser. På det här sättet kan man se antal apnéer/hypopnéer samt saturationen under natten. Diagnosen ställs med AHI (apnea/hypopne-index). Apne = uppehåll i minst 10s. Hypopne = ytlig andning i minst 10s.

- Mild OSA: 5-14 episoder / timme
- Måttlig: 15-30 episoder / timme
- Svår: 31 och mer episoder / timme

Behandling är CPAP, apnebettskena, viktnedgång och kirurgi.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Självständigt diagnostisera och stadiendela KOL samt kunna initiera farmakologisk behandling av KOL i stabilt skede samt vid exacerbation, därtill icke farmakologisk behandling, välja vårdnivå och planera uppföljning.

KOL är den 4:e vanligaste dödsorsaken i Sverige. Riskfaktorer är tobaksrökning (inkl. passiv rökning), ålder (oftast debut efter 40 år), hereditet (inkl. alfa-1-antitrypsinbrist), exponering för luftvägsirriterande ämnen (inkl. yrkesexponering, förbränning av bränsle), för tidig födsel, låg födelsevikt och tidiga luftvägsinfektioner.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är ett tillstånd med kronisk obstruktivitet och nedsatt lungfunktion som orsakas av kombinationen bronkiolit och emfysem. Det ger luftvägssymtom som dyspné, hosta och slembildning. Sjukdomen har ett smygande förlopp med episodvis sjukdomsförsämring, så kallad KOL-exacerbation. Det är vanligt med samsjuklighet som: astma, depression/ångest, diabetes, CVD, lungcancer, metabolt syndrom, muskeldysfunktion, OSA, osteoporos.

Bronkiolit är inflammation i perifera luftvägar, små bronkioler. Den karakteriseras av förtjockning i bronkiolernas vägg och ökad slemproduktion. Den underliggande inflammationen är ofta relaterad till mobilisering och aktivering av neutrofiler. Hos en liten andel av patienter med KOL har eosinofiler en viktig roll.

Emfysem uppstår då alveolernas väggar blir förstörda vilket leder till mindre yta till gasutbyte och eventuellt nedsatt diffusionskapacitet. Vid inandning ökas trycket in i lumen och luftvägarna håller sig öppna. Vid utandningen, om upphängning av alveoler blir förstörd medan trycket i lumen minskar, då faller luftvägarna ihop, kallas dynamisk kompression. Det leder till att luft som finns perifert till de områden som blir komprimerade stannar kvar i lungan vilket leder till hyperinflation. Spirometri visar ökad RV vilket leder till ökning av RV/TLC kvoten.

Kronisk bronkit definieras av kronisk slemhosta:

- Under minst 3 månader/år
- Under två på varandra följande år
- I avsaknad av andra tillstånd som kan förklara dessa symtom

KOL + Kronisk bronkit leder till ökad risk för exacerbationer och har sämre prognos.

Diagnoskriterier för KOL:

1) Anamnes/klinisk bild som talar för KOL

och

2) Dynamisk spirometri som talar för kronisk luftvägsobstruktion: FEV1/FVC (VC) < 0,70
(det finns risk för överdiagnostisering hos äldre och underdiagnostisering hos yngre)

Differentialdiagnoser till KOL är astma, bronkiektasier, hjärtsvikt, IPF, lungtumör och övriga lungsjukdomar.

	Astma	KOL
Ålder	Ofta, men inte alltid debut i unga år	Debut efter 40 års ålder
Anamnes	Attackvisa symtom som utlöses av exponering eller vid infektion	Smygande debut med tilltagande andnöd Rökare
Rinit	Ofta	Sällan
Känslighet för irriteranter och kyla	Tydlig	Mindre tydlig
Status	Ofta normalt	Beror på sjukdomens svårighetsgrad
Lungröntgen	Normal	Normal i tidigt skede Ofta typisk vid emfysem
PEF-kurva	Ökad variabilitet PEF ökar efter beta-2-agonist	Små variationer Obetydlig PEF-ökning efter beta-2-agonist
Effekt av steroider	Påtaglig	Mindre påtaglig
Prognos	God	Kan leda till respiratorisk insufficiens och för tidig död

Stadieindelning

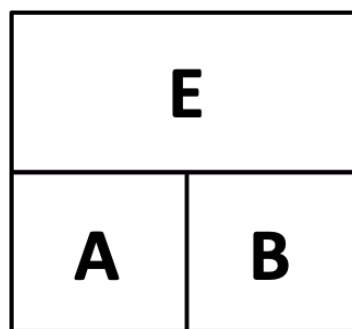
GOLD 1-4

Gradering utifrån lungfunktionsförlust		FEV ₁ (% förväntat efter bronkdilatation)
GOLD 1	Lindrig	≥ 80
GOLD 2	Måttlig	50–79
GOLD 3	Svår	30–49
GOLD 4	Mycket svår	< 30

GOLD A, B och E

≥ 2/år eller
≥ 1 sjukhusvårdad
exacerbation/år

0 eller 1 ej
sjukhusvårdad
exacerbation/år



CAT < 10
mMRC 0 - 1

CAT ≥ 10
eller
mMRC ≥ 2

Icke-farmakologisk behandling

- Rökavvänjning: stöd i form av kvalificerade rådgivande samtal, nikotinersättning och andrahandsläkemedel (bupropion eller vareniklin)
- Fysisk aktivitet och träning
- Energibesparande arbetssätt
- Nutritionsinsatser (vid BMI <22 eller risk för undernäring)
- Vaccination (pneumokockvaccin, årlig influensavaccin och COVID-19 vaccin)
- Samtalsterapi
- Logopedbehandling
- Patientutbildning
- Skriftlig behandlingsplan

Farmakologisk behandling

Den farmakologiska behandlingen syftar till att minska symtom, minska frekvens, graden av exacerbation samt förbättra hälsostatus. Behandlingen baseras på GOLD-klass och det är även viktigt att behandla samsjuklighet.

Steg 1: kontinuerlig uppföljning av alla KOL-patienter avseende rökstopp, inhalationsteknik, fysisk aktivitet och nutrition.

Steg 2: LAMA eller LABA

Steg 3: LAMA + LABA

Steg 4: LAMA + LABA ± ICS ± PDE-4-hämmare

Steg 5: Tilläggsbehandling på specifika indikationer. Hemsyrgas, hem-NIV, makrolid

ICS bör användas vid exacerbation som lett till sjukhusvård, ≥ 2 KOL-exacerbationer per år, blodeosinofiler $\geq 0,3 \cdot 10^9/l$, tidigare eller nuvarande astma. **ICS kan övervägas** vid 1 KOL-exacerbation per som ej krävt sjukhusvård. Det som **talat emot ICS** är blodeosinofiler $< 0,1 \cdot 10^9/l$, upprepade pneumonier, anamnes på mykobakterieinfektioner eller andra svårbehandlad lunginfektion.

Andra behandlingar vid avancerad KOL är långtidsbehandling med syrgas (LTOT), NIV, palliativ vård, volymreduktion (endobronkiell ventil, kirurgisk resektion) och lungtransplantation.

KOL exacerbation

En exacerbation av KOL definieras som dyspné och/eller hosta och slemproduktion som försämrats på mindre än 14 dagar.

	Lindrig	Medelsvår	Svår
Allmänpåverkan	Obetydlig	Lindrig-måttlig	Måttlig-uttalad
Dyspné, subjektivt mätt med VAS (0-10)	<5	≥5	≥5
Andningsfrekvens	<24/min	≥24/min	≥24/min
Hjärtfrekvens	<95/min	≥95/min	≥110/min
SpO2 i vila	≥93% och sänkning från patientens normalvärde ≤3%	<93% eller sänkning med >3% från normalvärde	<90% eller sänkning med >5% från normalvärde
CRP	<10 mg/L	≥10 mg/L	≥10 mg/L

Luftvägsvidgande (i första hand spray spacer, i andra hand nebulisator): salbutamol 0,1 mg/dos och/eller ipratropium 20 ug/dos. **Antibiotika (doxycyklin, amoxicillin)** endast vid misstanke på bakteriell infektion, dvs vid missfärgat sputum, ökad mängd sputum och/eller ökad dyspné. **Orala steroider** i 5 dagar vid medelsvår och svår exacerbation. **Syrgas** ges vid hypoxi. Behandlingsmål 88-92% i saturation. Normalt räcker 1-2 liter/minut. Beakta risken för koldioxidretention. **Högflödesgrimpa** minskar risken för intubering vid svår exacerbation med hög risk för akut hyperkapni. **Överväg assisterad ventilation (NIV, behandling i respirator)** om akut försämring med acidosis, konventionell behandling ger ej god effekt, blodgaser efter optimal medicinsk behandling: pH < 7.35; pCO₂ > 6 och svårt allmänpåverkad patient. Det är viktigt att uppfölja patienter efter KOL-exacerbation.

Uppföljning och återbesök vid KOL:

Tillstånd	Frekvens	Besökets innehåll
KOL med akut exacerbation	Inom 6 veckor	<ul style="list-style-type: none"> • Bedömning av symtom med validerat frågeformulär (t.ex. CAT) • Anamnes om rökstatus, exacerbationer och fysisk aktivitet • Uppföljning av skriftlig behandlingsplan • Undersökning av längd och vikt, inhalationsteknik och saturation
KOL med upprepade exacerbationer	Minst 2 gånger per år	
KOL med underhållsbehandling	1 gång per år	
KOL utan underhållsbehandling	Vid behov	
KOL, FEV ₁ < 80 procent av förväntat värde	1 gång per år, i max 5 år	Spirometri för att identifiera personer med snabb årlig lungfunktionsförsämring ("rapid decliners")
Rökare med KOL	1 gång per år	Spirometri

Allergi – introduktion, mekanismer

För medstudent kunna redogöra för olika basala allergologiska definitioner såsom atopi, sensibilisering, överkänslighet och allergi samt skillnader mellan dem. Att ha kunskap om olika typer av överkänslighetsreaktioner, deras mekanism och hur man utreda dessa.

Överkänslighet/Hypersensitivitet orsakar objektiva, reproducerbara symtom eller fynd, vilka introduceras genom exponering för ett definierat stimulus i en dos som tolereras av friska personer. Överkänsligheten kan antingen orsakas av en allergisk eller en icke-allergisk reaktion.

- **IgE-medierad allergi:** Typ I reaktion: anafylaxi, allergisk rinit, allergisk astma, födoämnesallergi
- **Icke-IgE medierad allergi:** Typ II reaktion: IgG/IgM ger komplementmedierad skada (hemolys vid transfusion). Typ III reaktion: IgG medierad (allergisk alveolit). Typ IV reaktion: T-cells medierad (allergisk kontakt eksem)

Atopi – personbunden eller ärftligt benägenhet att producera IgE-antikroppar vid exponering för låga doser allergen vanligen proteiner. Eventuellt utvecklar man typiska symtom såsom astma, rinokonjunktivit eller eksem.

För medstudent kunna redogöra för grundläggande immunologiska mekanismer vid IgE medierad allergi, mastcellernas roll, hur dem aktiveras samt skillnad mellan tidig och sen reaktion.

IgE-medierad allergi delas in i två faser:

- 1) **Sensibiliseringsfasen** – när man först andas in allergen kommer den i lunga fagocyteras av APC som sedan presenterar antigenet för T-celler. Th2 prolifererar och aktiverar B-celler som sedan producerar antikroppar mot antigen. IgE-antikroppar binder till Fc-receptorer på mastceller.
- 2) **Allergisk inflammation** – den **snabba** reaktionen induceras inom sekunder till minuter. Allergen binder till IgE som finns på mastceller och är specifika för just det allergenet. Det sker då IgE-crosslinking, dvs flera IgE binder till samma allergen. Mastceller kommer sedan degranulera och frisätta inflammatoriska mediatorer som histamin, proteaser, cytokiner och proteoglykaner som orsakar de allergiska symtomen (Typ I). Den **sen**a fasen inträder inom några timmar och är en kombination av cellulärt immunitet som har börjat. T-celler som är specifika för allergenet prolifererar och frisätter IL-4,

IL-13 och IL-5. IL-5 kommer aktivera eosinofiler som agerar i den sena fasen. Dessa orsakar bronkospasmer, ökad sekretion i luftvägarna, klåda, rinnande ögon och näsa samt nysningar. Kronisk inflammation är en pågående inflammation som sker efter upprepad exponering (Typ IV).

Kunna redogöra hur man utreder en misstänkt IgE medierad allergi med pricktest och/eller blodprov, vilka faktorer kan påverka dessa tester samt hur ska man tolka sensibilisering i relation till kliniska symptom.

Vid utredning och diagnostik är anamnes samt allergenspecifika IgE-test viktiga. Dessa tester kan utföras antingen in-vivo genom pricktest i huden eller in-vitro, t.ex allergenspecifik IgE-analys (ImmunoCAP), phadiatop.

- **Pricktest** – ett standardiserat panel med de vanligaste allergenerna samt en positiv kontroll med histamin droppe och en negativ kontroll (blank) sticks in 1 mm i huden. Den negativa kontrollen används för att utesluta ospecifik hyperreaktivitet. Reaktionen runt de olika insticksställena jämförs sedan med den positiva kontrollen och graderas utifrån kvaddelstorlek (15 min).
- **Phadiatop** – screeningstest som påvisar IgE-antikroppar mot de åtta vanligaste luftvägsallergener (björk, timotej, gråbo, kvalster, katt, hund, häst, mögel). Kan utföras i primärvården som ett första steg i utredningen. Alla mängder över 0,35 kU/l visar att patienten är allergisk mot det aktuella allergenet. Vid positivt test kan vidare utredning med specifikt IgE utföra
- **ImmunoCAP-test** – ett blodprov tas från patienten och serumet sätts i en liten cap som har allergen bunden i botten. Om patienten har IgE antikroppar i serum kommer den att binda till allergenet och man kan kvantifiera dessa antikroppar. Fördelar med blodprovstest är att det inte påverkas av läkemedel, är helt riskfritt för patienten, har hög specificitet och reproducerbarhet och dessutom finns flera allergener tillgängliga.

Översiktligt kunna redogöra för en kollega om allergen immunterapi (AIT), indikationer- kontraindikationer, mekanism, typer, allergener som är aktuella samt mål med behandlingen.

Allergen immunterapi (AIT) kan antingen ges subkutant (SCIT) eller sublingvalt (SLIT) och är en typ av "allergivaccination" där man exponeras för allergenet i små mängder. Istället för att Th2 bildas som vanligt kommer det att ske en större produktion av Th1-celler istället. Samtidigt kommer Th0-celler att differentieras till reglerande T-celler som hämmar aktivering av Th2. Balansen mellan antikropparna är nu annorlunda och det produceras mindre IgE antikroppar, istället produceras mer specifika blockerande antikroppar av typen IgG/IgG4 som blockerar allergenet och förhindrar att specifika IgE-antikroppar binder in.

Behandlingen startar med en upptrappingsperiod med injektion av en ökad mängd allergen varje vecka. Därefter ges en injektion var 6:e vecka under 3 års tid. Behandlingen ger i bästa fall livslång total eller delvis symtomfrihet. Bäst resultat för pollenallergiker. Indikationer är allergisk rinokonjunktivit, astma bronkiale, anafylaxi från bi-geting. Målet med behandlingen är att minska farmakologisk behandling, förbättra symtom-livskvalitet samt förhindra astmautveckling och anafylaxi.

Rinokonjunktivit

Självständigt kunna initiera utredning vid misstänkt allergisk rinokonjunktivit orsakad av luftburna allergener, skillnad mellan säsongsbunden/perenn allergisk rinokonjunktivit, kunna redogöra för lämpliga behandlingsalternativ samt känna till indikation för AIT. Ska ha kännedom om födoämnesrelaterade korsreaktioner med pollen.

Tillstånd av typ I (IgE-medierad) allergisk reaktion vid kontakt med pollen: allergisk konjunktivit, allergisk rinit, allergisk astma och OAS (oral allergisk syndrom).

Allergisk konjunktivit

Akut allergisk konjunktivit kan vara säsongsbunden eller icke-säsongsbunden (t.ex vid kontakt med kvalster, mögel, eller pälsdjur). Atopisk keratokonjunktivit, vernal keratokonjunktivit och giant papillary conjunctivitis (GPC) utvecklas vid kontakt med kontaktlinser. Kontaktallergi (kan vara ensidig) orsakas ofta av kosmetika och ögondroppar, men även andra agens förekommer, till exempel växtsafter. Allergin kan vara akut (typ I-reaktion) eller komma några dygn efter exposition (typ IV-reaktion). Typ I-reaktionen liknar den akuta allergiska konjunktiviten, medan typ IV-reaktionen framför allt ger ögonlockseksem. **Symtom och kliniska fynd** är klåda, chemos (konjunktival svullnad), rodnad och rinnande ögon.

Allergisk rinit

Allergisk rinit förekommer i persisterande form, dvs vid kontakt med perenn, kvalster och pälsdjur. Den kan även vara intermittent, säsongsbunden, vid kontakt med pollen. Symtomen är nästäppa, nysningar, rinnande näsa, röda ögon, kliande öron, gom, svalg och allmänsymtom som trötthet, sömnsvårigheter, dagtrötthet, sexuell dysfunktion. Även nedsatt prestationsförmåga i skolan och på arbetet är vanligt. **Vanliga differentialdiagnoser** är vasomotorisk rinit, sinonasal infektion, medikamentell rinit (långvarig behandling med avsvällande näsdroppar/nässpray (adrenergika), läkemedelsutlöst (α -1-receptorblockerare som terazosin, doxazosin, ASA, NSAID, betablockerare, ACE-hämmare), kolinerg rinit, hormonell rinit (graviditet, hypotyroidism och akromegali), sinonasal polypos, nässeptumdeviation, främmande kropp, wegeners granulomatos, sarkoidos och malignitet.

Allergisk astma

Astma är en inflammatorisk luftvägssjukdom med varierande grad av luftvägsobstruktion. Sjukdomen har klassiska symtom (som andnöd, pipande andning och hosta) som varierar över tid och i intensitet, men är samtidigt mycket heterogen.

Oral allergisyndrom (OAS)/ Pollen-food allergy syndrome (PFAS)

Ca 30% av vuxen befolkning lider av luftburna allergier. Ca 1-5% av vuxen befolkning lider av födoämnesallergier, och prevalensen av OAS/PFAS ökar. Symptomen av OAS varierar, oftast lokaliserat till mun/svalg. I sällsynta fall även förekomst av symptom från GI-kanalen och även utveckling av anafylaktiska reaktioner i närvaro av kofaktorer. Ca 30-60% av födoämnesöverkänslighet hos vuxen befolkning är associerade med pollenallergi.

Ostabla proteiner som **profilin och PR-10 protein** (björk) tål inte upphettning och därför tolereras tillagad mat med dessa proteiner. PR-10 är associerat med lokala symtom i mun och svalg av frukt och grönsaker (jordnöt Ara h 8, hasselnöt Cor a 1, soja Gly m 4). Stabila proteiner som **lagringsproteiner, lipid transfer protein (LTP)** är stabila mot upphettning och enzymatisk nedbrytning. Dessa finns i växter, kärnor/nötter/fröer. Sensibilisering orsakas av konsumtion av mat. (jordnöt Ara h 2, hasselnöt Cor a 8, 14, soja Gly m 5,6). IgE-antikroppar mot lagringsproteiner och LTP är en riskfaktor för systemiska allergiska reaktioner.

Utredning

- Anamnes inger misstanke om allergiska reaktioner orsakade av födoämnen.
- PT (pricktest) för luftburna allergener (björk, timotej (gräs), gråbo). Positivt pricktest visar att en patient är sensibiliserad (bildar specifika IgE-ak), inte att allergi föreligger. Många patienter har ett positivt pricktest utan att för den delen ha en klinisk allergi. Dock innebär negativt pricktest att allergi är osannolikt.
- Phadiatop (blodprov för luftburna allergener), visar förekomst av specifika IgE (björk, timotej, gråbo, kvalster, katt, hund, häst, mögel).
- Specifika IgE i blodet. Jordnötssensibilisering är vanligt, dock är hälften av alla sensibiliserade besvärsfria. Detta utreder man genom komponentanalys där man mäter olika jordnöttsallergener där påvisning av "Ara h 2" talar starkt för en "äkta" jordnöttsallergi då 97% av dessa patienter får symtom. Däremot, om man har "Ara h 8" så är det samma allergen som kan finnas vid björkpollenallergi, således kan det röra sig om en korsallergi.

- Basofil allergenstimulering (CD-sens) används i diagnostiskt syfte som komplement till provokationstest samt för att följa effekten av behandling med anti-IgE eller allergenspecifik immunterapi (ASIT).
- Spirometri
- FENO
- Bedömning av ÖNH status

Behandling

Det viktigaste är miljöåtgärder, dvs undvika kontakt med allergener. Symtomatisk behandling med läkemedel p.o antihistamin, lokal antihistamin (nässpray, ögondropp), lokala steroider (nässpray, inhalationer, topisk) och kromoner (lomudal – ögondropp, nässpray). Det finns även allergenspecifik immunterapi samt patientutbildning. AIT kan antingen ges subkutant (SCIT) eller sublinguallt (SLIT). SLIT i tablettform mot gräs, kvalster och björk. SCIT i injektionsform mot pollenextrakt (björk, timotej), kvalster (D. Pteronyssinus, D. Farinae, 2-kvalster), djurepitel/hår (katt och hund) och insektsgift (bi och geting). Indikationer för allergenspecifik immunterapi (AIT) vid behandling av allergisk rinit/konjunktivit är:

- Kliniskt signifikant allergi med symptom vid exponering, samt påvisad sensibilisering. Känslighet för allergen som är svåra att undvika eller att sanera bort, samt otillräcklig effekt av miljöåtgärder.
- Dagligt medicineringsbehov under längre period eller under hela året
- Otillräcklig effekt av farmakologisk behandling
- Behov av systembehandling med steroider för att få symptomkontroll
- Biverkningar av farmakologisk behandling
- Begynnande astmasymtom stärker indikationen för AIT vid rinokonjunktivit
- Kraftigt försämrad livskvalitet trots adekvat behandling
- Livshotande/allvarlig reaktion efter bi- eller getingstick

Kontraindikationer AIT:

- Dåligt kontrollerad, labil och svårbehandlad astma med FEV1 < 70% av förväntat
- Svår aktiv immunologisk sjukdom, malignitet, kronisk infektion
- Behandling med immunmodulerande läkemedel
- Dålig patientföljsamhet till givna råd
- Graviditet (gäller start och uppdosering)
- Barn som inte vill medverka i behandlingen, i praktiken behandlas sällan barn < 5 år

Relativa kontraindikationer AIT:

- Svår hjärt-kärlsjukdom, kan dock bli aktuellt vid svår insektsallergi
- Försiktighet vid behandling med betablockerare (även lokalbehandling i ögon) pga risk för försämrad adrenalineffekt vid eventuell anafylaxi
- Försiktighet vid behandling med ACE-hämmare pga risk för prolongerad blodtryckssänkning vid eventuell anafylaxi
- Vid graviditet kan ofta komplikationsfri underhållsbehandling fortsätta efter noggrann utvärdering, upptrappning bör dock avbrytas
- Patient motiverad till behandling (3-5 år)
- Kompetent Allergienhet med säkerhetsåtgärder

Vid OAS är det viktigt med patientinformation (reaktionens natur, förekomst av kofaktorer-NSAID, alkohol, solexponering, fysisk ansträngning, pollenexponering). Man ska behandla underliggande rinit, konjunktivit, astma. Antihistamin ges vid behov.

Astma – Diagnostik och Behandling

För medstudent översiktligt kunna redogöra för vilka celler och mekanismer som leder till astmatisk luftrörsinflammation, vad begreppen typ-2 respektive icke-typ-2 astma representerar. Kunna tolka spirometri med reversibilitetstest.

Astma är en kronisk inflammatorisk sjukdom i luftvägarna med variabel luftvägsobstruktion. Inflammationen skapar en hyperreaktivitet mot olika stimuli (t.ex. kemisk, termisk, fysisk ansträngning eller allergen) vilket ger ökad slembildning och bronkkonstriktion på grund av sammandragning av den glatta muskulaturen. Detta orsakar obstruktion av luftflödet. Bronkiell hyperreaktivitet kan även förekomma utan att en patient har astma. Astma med persisterande luftvägsobstruktion uppstår efter långvarig, underbehandlad astma och anses bero på remodelering i luftvägarna. Det är viktigt med ICS-behandling. Rökare och ex-rökare kan ha både astma och KOL samtidigt. Tecken på okontrollerad astma är hosta, slem, pip och väs i bröstet, luftvägssymtom kopplat till triggerfaktor, nattliga symtom, ökad användning av vid behovs-medicinering, PEF-variabilitet och exacerbation senaste året.

Typ 2-driven astma – allergisk astma och eosinofil astma (ofta näspolypos och förhöjt FeNO). Det orsakas av aktivering av Th2-hjälparceller och ILC2-celler som bidrar till ökning av eosinofiler och IgE.

Icke-typ 2-driven astma – heterogen grupp som drabbar vanligen vuxna exempelvis vid fetma, bronkiell hyperreaktivitet och förhöjda neutrofiler i blodet.

Kunna redogöra för medstudent vilka undersökningar och möjligheter som står till buds för att objektivt ställa astmadiagnos.

Lungundersökning – ronki vid snabb maximal utandning (fra i slutet av expirium), förlängt expirium, hyperinflation och auxiliära andningsmuskler vid akut astmaanfall. För att ställa diagnos är anamnesen viktig.

- **Symtom:** Tungt i bröstet? Pip/Väs? Andfåddhet? Hosta – slem? Kommer och går? När? dygn–nattliga besvär/morgonen? Vecka, månad, årstid?
- **Utlösande faktorer:** kall luft, ansträngning, luftburna partiklar (tex damm), rök, gaser, stress, dofter, infektioner. Vid allergisk astma även pollen, pälsdjur och kvalster. Positivt prick-test/S-IgE ak. <50% hos vuxna

Lungfunktionsmätning görs med reversibilitetstest där patienten får inhalerade beta-2-agonist, t.ex salbutamol 0.4 mg. Man mäter FEV1 före och 15 min efter inhalation.

Reversibilitet föreligger om FEV1 ökar $\geq 12\%$ OCH med minst 200 ml. Diagnos astma ställs vid typiska symtom, beta-2-reversibilitet och dokumenterad luftflödesbegränsning (FEV1/FVC $<0,75-0,8$). Alternativt:

- Reversibilitet efter ICS 1-3 mån eller prednisolon 0,5 mg/kg/dygn under 2 veckor eller inj. Triamcinolonacetat (steroidtest)
- Sänkning av FEV1 $>12\%$ OCH >200 ml efter utsättning/nedtrappning av astmaläkemedel
- Spirometri vid försämring
- Bronkkonstriktionstest (utförs vid lung-allergikliniker eller fyslab) med metakolin

Ha översiktlig kännedom om metakolintest och mannitol, liksom om FeNO i utandad luft, samt vad dessa undersökningar kan tillföra.

Metakolintest (bronkkonstriktionstest) – testar retrbarheten av luftrören via metakolin som är ett retande ämne. Ger obstruktion vid astma och bronkiell hyperaktivitet. Patienten får inhalera metakolin under 1 timme. Dosen ökas var 3:e min och lungfunktionen mäts innan nästa dos ges. Testet avbryts om FEV1 sjunker med minst 20%. Hög sensitivitet men låg specificitet (KOL, friska 15%).

Indirekta bronkkonstriktionstester – ansträngning (80% av max) med samtidigt inandning av torr luft eller hyperventilation av torr luft. Detta framkallar astma, övergående luftvägsobstruktion, där FEV1 sjunker med 1%. Hög specificitet (95-100%) men låg sensitivitet (60%).

Mannitoltest – pulver andas in i stigande doser och ska efterlikna ansträngning och hyperventilation av torr luft. Man behöver endast inhalator och pulverkapslar. Används inte i större utsträckning men finns tillgängligt på specialistkliniker.

FeNO – mätning av kväveoxidhalten i utandningsluften (fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) är en indirekt metod att mäta eosinofil inflammation i luftvägarna. FeNO korrelerar väl med eosinofil inflammation i luftvägarna och sänks av inflammationsdämpande behandling med t.ex inhalationssteroider.

Genom anamnes kunna identifiera möjlig triggerfaktor eller orsak till försämringen (allergen, infektion, fysisk ansträngning, NSAID-läkemedel eller bristande följsamhet).

Riskfaktorer för astma-försämringar är en historia med ≥ 1 exacerbation(er) under det senaste året, dålig följsamhet av astmamediciner, felaktig inhalatorteknik, låg lungfunktion, fortsatt exponering för utlösande moment, förhöjt utandad kväveoxid och blod-eosinofili. Det är viktigt att patienten har fått information om astma: vad är astma? Utlösande faktorer för den enskilda patienten? Symtomlindring, hur? Snabb lindring av astmasymtom och vilka som används som grundbehandling? Vilka kan användas under båda omständigheterna? Vad är den korrekta tekniken för varje inhalator?

Vissa astmatiker kan även vara känsliga för NSAID-läkemedel. Dessa hämmar COX-1, vilket kan resultera i överproduktion av leukotriener, vilka är inflammatoriska mediatorer som kan förvärra astmasymtom. NSAID kan också orsaka bronkospasm, vilket leder till andningssvårigheter.

Självständigt kunna handlägga en patient med akut astmaförsämring samt välja lämplig farmakologisk behandling och vårdnivå.

Det är viktigt att utesluta andra bidragande orsaker till eventuell försämring. Det finns tre typer av inhalatorer: pulver, spray och sprutdimma. Att kombinera olika typer av inhalator ökar risken för användarfel. Det är viktigt att kunna inhalationsteknik och uppföljning. Inhalationsspray kräver koordination mellan dosering och inandning, ev med spacer. Astmapatienter behöver sällan nebulisatorer för underhållsbehandling.

Akut behandling vid lättare försämring

- Enligt instruktioner i behandlingsplanen
- Ta vid behovmedicinen upprepade gånger och öka ICS till 2-4 gånger vanlig dos om symtomen inte går över
- Om patienten står på FABA + ICS kan 8-12 doser per dygn tas.
- Eventuellt kan peroral kortisonkur ges

Akut behandling vid svårare försämring

- Syrgas med målsaturation $> 90\%$
- Salbutamol spray + spacer 0,1 mg/dos, 10-15 doser
- Alternative nebuliserad Salbutamol + Ipratropium (Combivent), exempelvis 2,5 ml
- T Betapred 0,5 mg 10 st som engångsdos löses i vatten och ges, därefter 6 st/dag i 5 dgr
- Injicera Terbutalin 0,25-0,5 mg s.c om ovanstående inte hjälper

- Om ej förbättring ordna transport till sjukhus med kontinuerlig syrgas. Sätt grov infart i båda armarna.
- På sjukhuset ges Teofyllin (PDE-hämmare) i bolus och eventuellt infusionsform.
- Eventuellt utredning av den aktuella försämring kan igångsättas på sjukhus.

Astmakontroll hos gravida

Målet hos gravid/ammade är full astmakontroll. Risken för fosterskador av underbehandlad astma överstiger av risker med läkemedlen. ICS och beta-2-agonister kan användas som vanligt. Redan insatt leukotrienreceptorantagonist kan användas; nyinsättning bör undvikas. Under amning passerar montelukast (leukotrienreceptorantagonist) över till bröstmjolk i låg grad så risken för ett fullgånget ammat barn är låg vid terapeutiska doser.

Akut astma-behandling hos gravida/ammande ges på samma sätt som hos icke-gravida. Prednisolon metaboliseras till inaktivt prednison av 11b-hydroxysteroid dehydrogenas 2 i placenta, fostret får därför en lägre nivå av modern. En högre andel av givet betametason förväntas nå fostret, då betametason metaboliseras i lägre utsträckning i placenta. Prednisolon ges vid behandling av modern som minimerar risken för fosterpåverkan.

Kunna initiera lämplig underhållsbehandling enligt gällande riktlinjer.

Målen med astma-hantering är att uppnå god kontroll av astma relaterade symtom och minimera framtida risker för astmaexacerbationer, suboptimal lungfunktion och biverkningar av medicinering. Farmakologisk terapi bestäms av astmans svårighetsgrad och kontroll. den påverkas av flera faktorer som luftvägsöverkänslighet, atopi, miljöfaktorer (irriterande, virus- och allergenexponering) och samsjuklighet (fetma, kronisk rinosinuit). För att uppnå optimal astmakontroll krävs både icke-farmakologiska och farmakologiska åtgärder.

Icke-farmakologisk behandling

- Patientutbildning enskilda eller i grupp, inhalationsteknik vid nyinsättning och uppföljning Det är även att information ges om risk för astma försämringar vid val av utbildning/yrkesval. En skriftlig behandlingsplan ökar följsamheten vilket leder till förbättrad astma.
- Rökstopp för förbättrad prognos, livskvalitet, ökad effekt av inhalede läkemedel och minskad risk för obstruktivitet/exacerbationer.
- Fysisk aktivitet för en ökad astmakontroll och bibehållen lungfunktion.
- Minskas allergenexponering, värmeväxlare och fuktutbytande andningsskydd samt temperaturreglerat laminärt luftflöde (TLA) vid svår allergisk astma.

Farmakologisk behandling

- Inhalationsteroider (ICS)
- Beta-2-receptoragonister: SABA, LABA, FABA (snabbverkande med egenskaper av både SABA och LABA)
- Muskarinreceptorantagonister/antikolinerga: SAMA och LAMA

Behandlingen kan justeras beroende på astmans svårighetsgrad. Inhalationsteknik och följsamhet till behandling ska alltid följas upp innan behandlingen ändras.

Steg 1: vid symtom högst 2 gånger/månad, annars börja på steg 2

- Starta med FABA + ICS i lågdos vid behov
- Följ upp relativt snabbt för att undvika underbehandling
- Undvik monoterapi med FABA

Steg 2: vid symtom oftare än 2 gånger/månad.

- ICS i lågdos dagligen
- ICS + FABA vid behov om det råder dålig följsamhet till underhållsbehandlingen.
- Endast FABA ges för att behandla akuta symtom
- Beta-2-receptoragonist i monoterapi är farligare än om ICS tas både som underhållsdos och vid behov

Steg 3:

- ICS + LABA som underhållsbehandling
- ICS-dosen kan justeras upp eller ned beroende på responsen
- Leukotrienantagonist (montelukast) som alternativ till höjning av ICS, utvärdera efter 4 veckor
- Vid behov tas antingen ICA + FABA eller enbart SABA

Steg 4: patienten fortsätter med tidigare underhålls- och vid behovsbehandling.

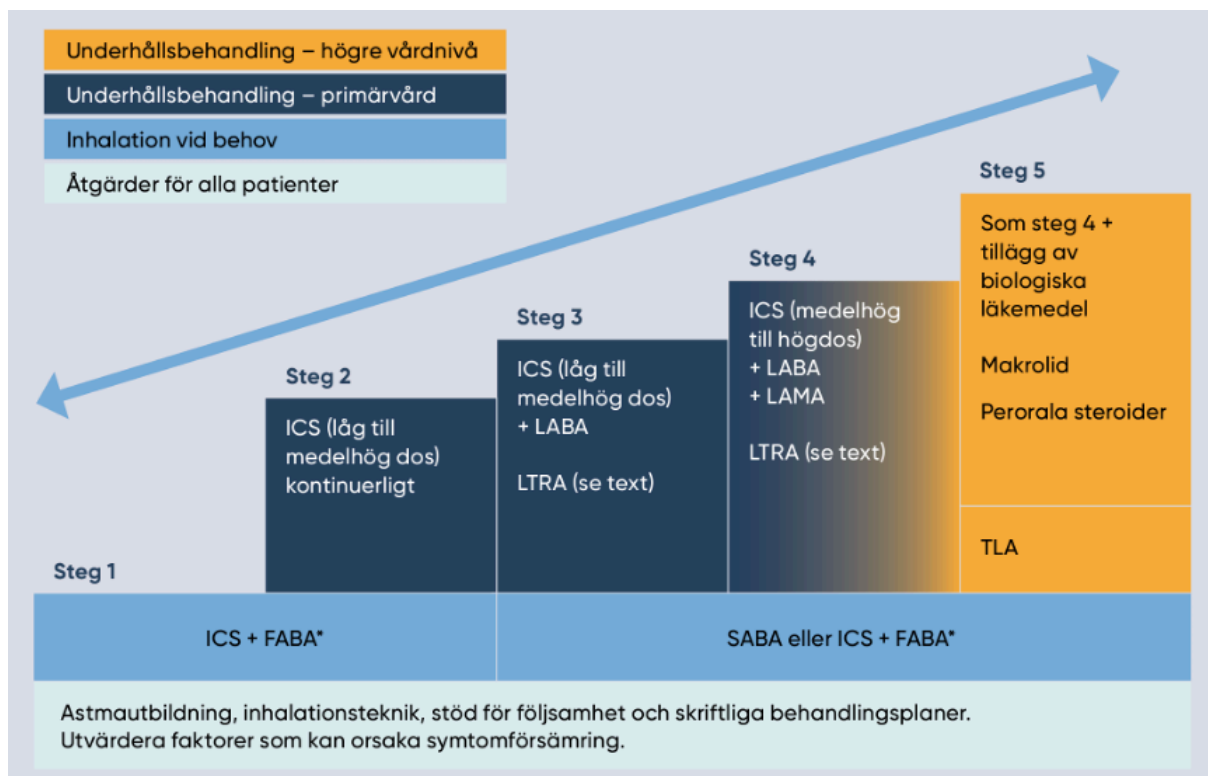
- ICS i högdos ska provas om det inte redan är gjort
- Tillägg av LAMA – luftrörsvidgande, motverkar bronkiell hyperaktivitet, minskar risken för exacerbation
- Tillägg av leukotrienantagonist om detta inte provats

Steg 5:

- Vid icke adekvat behandling på steg 4 eventuell remiss till högre nivå
- Perorala glukokortikoider endast som kort kur pga biverkningar

- Långtidsbehandling med makrolidantibiotikum hos vissa patienter
- Biologiska läkemedel vid svår astma med främst typ 2 inflammation
 - ◆ Anti-IgE (Omalizumab)
 - ◆ Anti-IL-4 och 13 (Dupilumab)
 - ◆ IL-5 (Mepolizumab)
 - ◆ IL-5 receptor antagonist (Benralizumab)
 - ◆ TSLP (thymical stromal lymphopoetin)-antagonist (Tezepelumab)

Övre luftvägar (näsa/bihålor) behandlas med nasal steroider med/utan antihistaminer, nässköljning med NaCl och eventuell remiss till ÖNH-läkare vid misstanke om näspolyper, bihålebesvär, VCD (vocal cord dysfunction) som kan uppstå hos vissa astmatiker. Gastroesofageal reflux kan ge luftvägsbesvär eller bidra till försämrat astmakontroll. Eventuell kan remiss skickas till gastroenterologen för endoskopi. Generellt sett är astmamediciner säkra läkemedel, dock har de vissa biverkningar som hjärtklappning, skakningar, muntorrhet och orofaryngeal besvär i form av svamp/heshet.



Anafylaxi – Diagnostik och akut behandling

Självständigt kunna handlägga en patient med akut anafylaxi genom att identifiera anafylaxi-symtom, kunna redogöra dem olika differentiella diagnoser samt kan förklara betydelsen av att ha förhöjda tryptasvärde i diagnostiken, ange rätt läkemedel för behandling av anafylaxi enligt gällande riktlinjer, välja rätt vårdnivå, akut utredning samt förklara övergripligt för en patient hur reaktionen uppkommer, vad som kan utlösa den samt ge rekommendationer hur patienten ska agera vid förnyad episod av anafylaxi.

Anafylaxi definieras som en svår, snabbt insättande, akut systemisk överkänslighetsreaktion från flera organsystem. Reaktionen ger alltid kraftig allmänpåverkan, och vanligtvis ses objektiva tecken på sviktande andning och/eller cirkulation. Det är oftast associerat med hud och/eller slemhinneförändringar. Tillståndet är nästan alltid oväntat och är potentiellt livshotande. De vanligaste orsakerna till anafylaxi är intag av födoämne, insektsstick och läkemedel. Det finns olika mediciner som kan leda till anafylaktisk reaktion.

Allergisk medierad

- Typ 1 / IgE-medierade, t.ex. allergi mot födoämnen, läkemedel, insektsgift, latex
- Icke-IgE-medierad allergisk reaktion. Genom komplementaktivering (via C3a och C5a)
 - ◆ Typ II – via cytotoxiska IgG-antikroppar; t.ex. reaktion vid blodtransfusion
 - ◆ Typ III – immunkomplexmedierade; t.ex. reaktioner mot i.v. infusion av dextran och immunoglobuliner

Icke-allergisk medierad

- Direkt histaminfrisättning, t.ex röntgenkontrastmedel, opiater
- Fysisk ansträngning via uttorkning
- Påverkan på arakidonsyra metabolismen; t.ex ASA/NSAID-preparat genom att hämma COX-1 resulterar i överproduktion av leukotriener/prostaglandiner.

Kliniska manifestationer

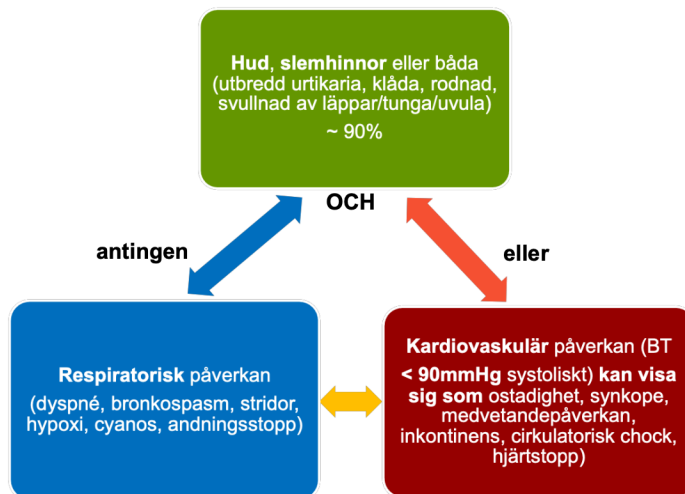
Kontraktion av glatt muskulatur i bronkerna (ökad slemsekretion, hosta, dyspné, pip ljud), vasodilatation i huden, ökad vaskulär permeabilitet, läckage av vätska från blodkärlen (hypotoni; vid chocktillstånd kan blodvolymen minska med 35% inom 10 min), kontraktion av glatt muskulatur i tarmen (abdominal kramper, illamående, diarré). **Vanliga symtom** vid anafylaxi är klåda (särskilt under fötter, i handflator eller hårbotten), stickande känsla i munnen, svullnad i mun och svalg, svullna läppar och ögon; klåda, rodnad eller nässelutslag var som helst på kroppen; magsmärtor, illamående och kräkning; andnöd eller astmasymtom;

yrsel, ångest, kallsvett; plötslig svaghet, blodtrycksfall, svimning; urina/faeces avgång; grumlat/förlorat medvetande. **Genomsnittlig tid för kardiovaskulär och respiratorisk symtomutveckling** är *ungefär*: 5 minuter för läkemedel och röntgenkontrastmedel; 15 minuter för getinggift; 30 minuter för födoämne.

Anafylaxi är en klinisk diagnos. Det är en akut systemisk reaktion; dock är inte alla systemiska reaktioner anafylaxi, t.ex enbart generaliserade urtikaria och/eller angioödem är INTE förenligt med anafylaktisk reaktion. Vid en fullt utvecklade reaktion med blodtrycksfall med kollaps och medvetlöshet talar man om anafylaktisk chock. Den förekommer i cirka 10% av fallen. Viktigt vid akut diagnostik är följande:

- **Anamnes:** Insektsstick, intag av föda, läkemedel inför sjukdomsdebut?
- **Status:** Om patienten är allmänpåverkad?
- **Blodtryck, puls, SaO2** inför akutbehandling (t.ex, vid ambulans-ankomst eller ankomst till akutmott)
- Har patienten hudsymptom, klåda, utslag, svullnader?

Kriterier för kliniskt anafylaxi diagnostik vid akut symtomdebut:



Riskfaktorer för svår/fatal anafylaxi är ålder > 55, Komorbiditet med hjärt-kärlsjukdom (KVS), Komorbiditet med lungsjukdom (astma, KOL), Patienter som står på vissa läkemedel: ACE-hämmare för kardiovaskulär sjukdoms behandling kan öka risken för exacerbationer, Beta-blockerare kan göra så att det blir svårare att behandla anafylaxi. Patienter med mastocytos. Differentialdiagnos vid misstänkt anafylaxi: myokardinfarkt, hjärtarytmi, panikattacker, epilepsi, vasovagala reaktioner, hereditärt angioödem (HAE), svår astma anfall och septisk chock.

Biokemiska analyser

Det enda direkta testet som är användbart vid en akut allergisk reaktion är serum **Tryptas**. Tryptas frisätts från mastcellerna vid anafylaxi och en är indikator på svår mastcellsaktivering. Serumnivåerna når en topp 1 h efter reaktionens inledning, och kan detekteras upp till 4 h efter reaktionen. Den påverkas inte av farmakologisk intervention.

Kunna redogöra detaljerat för en medstudent om olika farmakologiska anafylaxi-behandlingar såväl akut som profylaktisk och deras respektive verkningsmekanismer.

Omedelbar behandling – Adrenalin

α -agonistiska effekter: höjer det systoliska blodtrycket och blodflödet i koronarartärerna genom att häva den perifera vasodilatationen i hud, slemhinnor och njurar. Minskar dessutom urtikarian och angioödem genom den uttalade vasokonstriktion i hudkärlen.

β -agonistiska effekter: ger positiv inotrop och kronotrop effekt i myokardiet och ökar därmed hjärtfrekvensen, hjärtminutvolym och blodtrycket. Ökar intracellulär produktion av cAMP i mastceller och basofiler och avbryter därmed ytterligare aktivering av dessa celler. Medför dessutom bronkodilatation.

Tid för max plasmakoncentration: i.v inom sekunder, i.m inom 5 minuter, s.c inom 34 minuter (långsam absorption pga lokal vasokonstriktion). I.v har omgående effekt men den medför potentiell risk för letala arytmier, myokardinfarkt (både hos barn och hos vuxna), lungödem och intracerebral blödning. Därför **rekommenderas i.m injektioner** anterolateralt i låret. Behandlingen ges så snabbt som möjligt och upprepas vid behov var 5-10 min. Doser: 0.15-0.5 mg (0,01 mg/kg) av koncentrationen 1 mg/ml. Ge adrenalin i.v endast under speciella förhållanden, som anafylaktisk chock, där upprepade i.m injektioner och volymexpanderare inte gett effekt! Behandlingen ska ges under EKG-övervakning och av personer med erfarenhet av behandling! Doser: 0.1-0.5 mg (=ml) bolusinfusioner eller helst kontinuerligt lågdos infusioner av 2-10 mcg/min av koncentrationen 0.1 mg/ml.

Svår reaktion/tecken på chock föreligger – oxygen 5-10 L/min tillförs mot hypoxi, med mask till vuxna, med tratt till barn. Beredskap ska finnas för endotrakeal intubation om saturationen inte kan upprätthållas och/eller vid sjunkande medvetandegrad. Vätska tillförs i snabb infusion som Ringer-acetat eller isoton natriumklorid. Följ HLR-riktlinjer vid andnings- och/eller hjärtstopp. Kroppsställningen kan vara viktig för utgången av anafylaktisk chock. Det sker en snabb försämring när patientens position förändras från

liggande till sittande/stående. Orsaken är att vena cava töms på några sekunder vilket leder till myokardis kemi. Patienten skall därför placeras liggande med sänkta huvudända och höjda fotända.

Fortsatt omhändertagande – 2 line intervention

Bronkdilaterare – vid kvarstående bronkobjstruktionen kan beta-2-agonister i nebuliserad form, t.ex salbutamol (Ventoline), ges var 20:e minut eller kontinuerligt. Ytterligare effekt kan uppnås om salbutamol kombineras med antikolinergika ipratropium (Atrovent).

Antihistaminer — blockerar effekten av frisatt histamin på H1-receptorn, och motverkar därmed rodnad, urtikaria och vasodilatation på huden MEN de slår an långsammare än adrenalin (ca 45-60 min). Antihistaminer har ingen effekt på övriga frisatta mediatorer; t.ex leukotriener, som är mycket mer potenta än histamin. De är därför INTE förstahandspreparat vid anafylaxibehandling.

Steroider – perorala eller intravenösa kortikosteroider har INGEN omedelbar plats vid behandling av anafylaxi! Det tar åtminstone 2 timmar innan de börjar verka och påverkar dessutom INTE anafylaxins kardiovaskulära effekter! Glukokortikoider ansågs ha effekt på anafylaxins bifasiska senreaktion, dock enligt senare studier ser man i flera fall en bifasisk reaktion trots att kortikosteroider har getts initialt!

Läkemedel	Barn	Vuxna
Adrenalin, i.m. Upprepas var 5–10:e minut vid behov tills patienten stabiliseras	1mg/ml 0,01 mg/kg kroppsvikt (max 0,5 ml)	1mg/ml 0,3–0,5 ml
ÖVERVÄGAS NÄR PATIENTEN STABILISERAS		
Antihistaminer Desloratadin/Loratadin/Cetirizin	2 tabletter, eller <i>om måste ges i injektionsform,</i> klemastin 1 mg/ml, 0,05 mg/kg; max 2 ml långsamt i.v.	3 tabletter, eller <i>om måste ges i injektionsform,</i> klemastin 1 mg/ml, 2 ml långsamt i.v.
Kortikosteroider Betametason/prednison/hydrokortison	Betapred tabletter 0,5 mg, <20 kg: 6 st; >20 kg: 10 st, eller 4 mg/ml, 2 ml i.v. (alternativt hydrokortison 200 mg i.v.)	Prednisolon 5 mg eller Betapred tabl. 0,5 mg, 10 st, eller 4 mg/ml, 2 ml i.v. (alternativt hydrokortison 200 mg i.v.)

Patienter som behandlas med beta-blockerare utgör en särskild utmaning eftersom betablockad kan minska adrenalinets effekter. Sådana patienter kan uppvisa en bild med terapiresistent svår hypotension, paradoxal bradykardi, och en svår bronkospasm. Hos dessa patienter kan Glukagon (som har betareceptor oberoende inotropa effekt) ges som tillägg till adrenalin—EJ som substitut! 1 mg/ml, 1-5 mg intravenöst.

Dokumentera reaktionen (händelsens tid, BT, SaO₂). Kontrollera **S-Tryptas** inom 1-4 timmar efter reaktionsdebut. Minsta **observationstid** är 4 timmar efter att symtomen avklingat, dock behövs det 4-8 timmar för de flesta patienter. Längre, 12-24 timmar observation hos högriskpatienter. Vid **utskrivningen** bör patienterna ställas på en kur med icke-sederande antihistamin (och prednisolon) under 3-5 dagar. Utrusta även patienten med adrenalin injektionspenna och utbilda patienten om hur man använder den. Skicka remiss till allergolog för uppföljning och utredning. När den akuta situationen är löst är det viktigt att identifiera den utlösande faktorn.

Urtikaria, angioödem, hereditärt angioödem

Självständigt kunna handlägga en patient med akut urtikaria och/eller angioödem genom att identifiera relevant-symtom, ange rätt läkemedel för behandling enligt gällande riktlinjer, välja rätt vårdnivå, vad som eventuellt kan utlösa den samt ge rekommendationer hur patienten ska agera vid förnyade symtom.

Urtikaria är en vanlig typ av hud manifestation som kännetecknas av upphöjda, migrerande ljusröda utslag. Dessa är oftast kortlivade < 24-48 timmar. **Akut urtikaria** kännetecknas av återkommande urtikaria med eller utan angioödem, duration < 6 veckor. **Kronisk urtikaria** har en duration > 6 veckor. **Angioödem** (quinckes ödem, angioneurotiskt ödem) uppträder ofta samtidigt med urtikaria och är en svullnad djup i dermis och subcutis. Vanliga lokalisationer är läppar, ögonlock, ansikte och tunga. Det leder ofta till en pirrande och stickande känsla i huden, klåda och rodnad är mindre vanliga. Orsaker till akut urtikaria/angioödem är oftast okänd men det kan förekomma vid en infektion, allergi (snabb eller sen-allergisk reaktion), toxisk eller annan reaktion.

Utredning av akut urtikaria, med eller utan angioödem, är inte nödvändigt vid engångstillfälle. Anamnes: debut, duration, förlopp? Känd allergi? Ärftlighet för hereditärt angioödem eller systemsjukdom? Utlösande faktorer? födoämnen, läkemedel, fysikaliska faktorer?

Differentialdiagnoser är urtikaria vaskulit (överväg om urtikaria på samma ställe), eksem, erytema multiforme, toxisk reaktion (läkemedel, växter), pemfigoid (ovanlig, blåsbildande autoimmun sjukdom), autoimmun sjukdom, hereditärt eller förvärvat angioödem och skabb.

Behandling av akut urtikaria/angioödem:

- **Lindriga symtom** – T Desloratadin 5 mg 2-4 st, fortsatt behandling i 5-7 dagar 2 x 2.
- **Generell urtikaria med klåda och/eller utbredd angioödem** – T Desloratadin 5 mg 4 st + T Betapred 0,5 mg 10 st. Fortsatt observation 4-12 timmar. Behandling i 5-7 dagar med T Desloratadin 5 mg 2 x 2

Råd till patienten med akut urtikaria/angioödem: undvik ASA/NSAID, använd antihistamin (icke sederande, t.ex desloratadin, cetirizin) 1-2 x 2 (sic) under 5-7 dagar vid nya besvär. Vid kronisk urtikaria kontakt med vårdcentral för utredning och eventuell remiss till allergolog.

Ska ha kännedom om hereditärt angioödem och översiktligt kunna redogöra för en medstudent grundmekanismen bakom tillståndet, tillhörande symptom, akut utredning och akutbehandling

Angioödem utan urtikaria kan antingen beror på hereditärt angioödem (HAE) eller förvärvat angioödem t.ex ACE-hämmare utlöst. HAE är en ovanlig sjukdom som beror på brist på eller minskad funktion av C1-esterasinhämmare (C1-INH). Effekten medieras av aktiverade bradykininreceptorer. Det leder till attacker under flera dagar. Ingen klåda och ingen urtikaria men smärtsamma subkutana svullnader, svåra buksmärter och livshotande larynxödem.

Akut utredning:

- Lab: C1-inhibitor låg eller normal. C4 låg. Ett normalt C4 under anfall utesluter med stor sannolikhet HAE
- DT buk kan visa ödem i tarmväggen och ascites

Akut behandling:

- Vid akut livshotande larynxödem akut intubation/trakeotomi
- Inj. Ikatibant (Firazyr) 30 mg s.c – blockerar bradykinin receptor
- C1-INH-koncentrat (Berinert) långsamt iv
- Inj. tranexamsyra (Cyklokapron) 100 mg/ml, 10 ml under 10 min i.v
- Remiss till/kontakt med särskild mottagning för HAE

Insektsgiftöverkänslighet

Kunna redogöra för dem olika symptom vid insektsöverkänslighet, kunna förklara skillnaden mellan lokal reaktion och systemiskreaktion och ska ha kunskap om vilken utredning och vilka behandlingar kan man erbjuda på allergimottagning och deras indikationer.

Lokala reaktioner består oftast av en röd, öm svullnad. Den är vanligtvis <10 cm i diameter och går oftast över inom ett dygn. Den är obehaglig men inte farlig. En stor lokal reaktion har diameter >10 cm med rodnad och svullnad som i allmänhet kvarstår några dagar. Sådana reaktioner är förmodligen immunologiska, men inte nödvändigtvis IgE-medierade. I sällsynta fall kan lokal toxisk eller allergisk reaktion som involverar luftvägarna orsaka livshotande obstruktion.

Systemiska reaktioner orsakas av IgE-antikroppar mot komponenter i giftet och utlöses oftast av ett enda stick. Reaktionerna börjar oftast inom 30 minuter, men kan även starta senare. Symtomen varierar från isolerat engagemang från huden såsom flush, generaliserad urtikaria och angioödem, lindriga andningsbesvär och lindriga kardiovaskulära eller gastrointestinala symtom till allvarliga symtom med anafylaktisk chock, medvetslöshet och hjärt- eller andningsstillestånd. Rätt klassificering av reaktionens svårighetsgrad är viktig eftersom den är avgörande för korrekt behandling.

Diagnosen anafylaxi används enbart då diagnostiska kriterier är uppfyllda enligt internationella riktlinjer. Enbart generaliserad urtikaria, angioödem eller rinokonjunktivit innebär inte att anafylaxi har förelegat. **Anafylaxibegreppet** kräver andningssvårigheter som larynxödem och astma eller kardiovaskulär påverkan som ostadighet, hypotension, medvetandepåverkan och medvetslöshet. Vid snabbt progredierande reaktioner kan hudsymtomen dröja eller saknas helt. De flesta patienter återhämtar sig utan ytterligare komplikationer. Bestående besvär kan dock förekomma, särskilt efter komplicerande hjärt- eller hjärninfarkter och arteriell eller venös trombos. De viktigaste dödsorsakerna vid anafylaxi är svår bronkobstruktion och/eller kardiovaskulär chock.

Utredning

Diagnos av insektsallergi baseras på **anamnes, positivt pricktest** och/eller påvisande av **giftspecifika IgE-antikroppar i serum**. Målet för diagnostiken är att klassificera typ av reaktion och identifiera den orsakande insekten. Venomextrakten kan, som många andra allergenextrakt, visa varierande allergeninnehåll, vilket beror på naturliga variationer i

källmaterialet. Därför kan underrepresentation av vissa allergener med hög relevans förekomma och den diagnostiska effekten påverkas. Användning av såväl **pricktest** som **serologiskt test** bör övervägas eftersom ett enskilt test inte upptäcker alla insektsallergier. Om pricktest och/eller giftspecifikt IgE inte ger förväntat resultat hos patienter med relevanta anamnes i anslutning till sticket, bör testen upprepas efter 4–6 veckor. Negativa test kan också förekomma hos patienter med positiv anamnes som haft insektssticket för länge sedan och förlorat sin sensibilitet, liksom hos dem som haft systemiska icke-IgE-medierade reaktioner till följd av toxiska effekter eller underliggande mastcellssjukdom/mastocytos.

Basofilt aktiveringstest med flödescytometrisk analys av CD63 eller CD203c kan användas som kompletterande diagnostisk åtgärd. Det kan vara nödvändigt när insektsallergi misstänks trots negativa test hos individer som haft klara anafylaktiska reaktioner, bi- eller getingstick eller har hög risk för svår anafylaktisk reaktion pga mastocytos.

Behandling

Flertalet patienter får enbart hudsymtom. Det finns då ingen anledning att ge adrenalin utan enbart icke-sederande antihistamin och steroider p.o. Patienten behöver i detta fall inte heller söka sjukvårdskontakt. Vid tecken på systemreaktion från andra organ än huden, dvs vid misstanke om anafylaxi, ska i.m adrenalin 0,3–0,5 mg (1 mg/ml) ges omedelbart. Alla patienter ska instrueras att söka sjukvård så snart de tagit första adrenalindosen och att inte heller köra bil själva. Patienten eller anhörig kan också ge ytterligare en dos efter 5 minuter om ingen klar förbättring inträffat.

Akut behandling

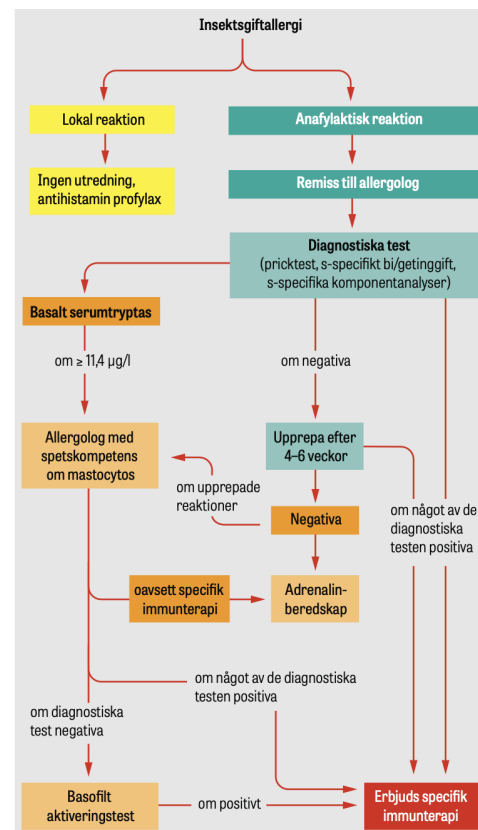
Om patienten redan är premedicerad vid ankomst kan adrenalindosen ändå behöva upprepas flera gånger med några minuters mellanrum vid allvarliga fall eftersom adrenalin har kort halveringstid. I övrigt kompletteras behandlingen med antihistamin, steroider och vätska. För patienter som står på beta-blockerare eller ACE-hämmare kan man förvänta sig sämre effekt av adrenalin. Man uppdooserar andra adrenergika, och i svåra fall kan dopamin och glukagon ges. I övrigt handläggs chocktillstånd på sedvanligt sätt. Många patienter får andningssvårigheter vid bi-/getingstick. Anafylaktisk andningssvårighet är primärt inte av astmatisk natur utan troligen orsakad av ödem eller stas i lungvävnaden. Adrenalin är därför förstahandsmedlet. Tillförsel av beta-2-agonister är mycket viktigt vid klassiska astmatecken. Patienter med allvarlig anafylaxi har ibland benägenhet till bifasiskt efterförlopp det närmsta dygnet. Dessa patienter ska därför övervakas enligt rekommendationer baserade på reaktionens svårighetsgrad. Detta gäller även när adrenalin givits i hemmet

Prov för S-Tryptas ska tas akut, helst inom 1 timme efter att reaktionen startat, men värdefull information kan ofta erhållas även om provet tas 5–6 timmar senare och underlätta beslut om specifik immunterapi. Alla patienter som har haft misstänkt anafylaktisk reaktion behöver en behandlingsplan för att förhindra ytterligare reaktioner och bör remitteras till allergologer och utredas så snart som möjligt. Dessa patienter ska också utrustas med adrenalininjektorer och instrueras om handhavandet, samt antihistamin och steroider. Om akutläkaren inte anser att reaktionen var så allvarlig att detta behövs är remiss inte nödvändig. I stället förskrivs då enbart antihistamin och steroider.

Immunterpi

Specifik immunterapi är förstahandsval efter ställningstagande till kontraindikationer för behandling av patienter som haft anafylaktisk reaktion på grund av bi-/getingallergi. Beslutet baseras på anamnes och allergologisk diagnostik som bekräftat IgE-medierad allergi. Ett tryptasvärde från akutskedet kan vara avgörande för den svåra bedömningen mellan hyperventilation med perifer blekhet, kramper och anafylaxi. Efter 3 till 5 års immunterapi reduceras risken för systemiska reaktioner vid förnyat stick med 80-100%. Behandling med anti-IgE-antikroppen omalizumab kan vara gynnsam för att minska bieffekter.

Vid annan allergivaccination är hög ålder och hjärtproblem vanligen relativa kontraindikationer. Beslutet om att utföra immunterapi trots relativa kontraindikationer som cancer eller störningar i immunsystemet bör baseras på individuell analys av risk mot nytta. För patienter som har haft anafylaxi är behandling med ACE-hämmare kontraindicerad. Även betablockad kan göra eventuell anafylaxireaktion svårare samt även svårare att behandla. Om dessa läkemedel anses nödvändiga för den enskilda patienten får immunterapin genomföras med iakttagande av särskilda försiktighetsåtgärder. Behandlingen bör fortgå i minst 5 år, och efter ett års behandling behöver man inte längre bära med sig adrenalininjektorer.



Njurmedicin

Njurfysiologi och -funktion

Kunna välja korrekt metod för njurfunktionsbedömning utifrån patient och syfte. Förstå skillnaden mellan GFR och estimerat GFR (eGFR). Kunna tolka eGFR från Krea och Cystatin C samt relevanta felkällor.

Glomerulär filtrationshastighet är den hastighet med vilken primärurin bildas vilket är den avgörande faktorn för funktionen. Clearance är den volym som helt renas från ett visst ämne på en given tid, enhet är ml/min. $GFR_{relativ}$ (ml/min korrigerad till $1.73m^2$) används för att jämföra njurfunktionen mellan personer med olika kroppsstorlek. $GFR_{absolut}$ (ml/min) används för läkemedelsdosering, ej korrigerat för kroppsytan. Det finns olika sätt att mäta GFR.

- **Inulinclarence** – man ger kontinuerlig infusion av inulin och mäter sedan dess koncentration i blodet och i urinen.
- **Iohexolclarence** – vanligare idag. Inulin och iohexol kan filtreras fritt genom den glomerulära membranet, vilket gör att deras filtration speglar mer exakt den filtration som sker med glomerulär filtrationshastigheten. Nackdelar med dessa två metoder är att de är invasiva och substansen måste injiceras i patienten.
- **Kreatininclearance** – urinsamling i 24 timmar hos en individ och därefter mätning av kreatinin i blodet. På så sätt kan man mäta hur stor andel av kreatinin som har filtrerats ut över dygnet. Ger en ganska väl spegling av filtration i glomeruli. En viss del av kreatinin utsöndras också aktivt, och den proportionen ökar ju lägre njurfunktionen är. Det gör att kreatininclearance oftast överskattar njurfunktionen, särskilt vid lägre GFR. Dessutom kan det vara besvärligt för patienten att samla urin och det finns även risk för felkällor vid urinsamling.
- **Kreatinin i blodet** – en produkt av muskelmassa som är bara delvis kopplad till njurfunktionen.
- **Cystatin C** – endogen substans som finns i blodet hos människor. Den påverkas inte av muskelmassa eller diet och endast i liten utsträckning av ålder och kön. Med både kreatinin och cystatin C kan man estimerat GFR utifrån formler och på så sätt få en bättre uppfattning om individens eGFR.

Kreatinin är vårt vanligaste sätt att bedöma njurfunktionen. Kreatinfosfat bildas i musklerna i kroppen och produceras vid en för individen ganska konstant hastighet. Den utsöndras i urinen och stiger vid försämrade njurfunktion i blodet. Kreatinin påverkas av individens muskelmassa, vätskebalans och kosten. Den är väldigt bra för att följa förloppet hos en individ, förutsatt att individen är i steady state och muskelmassa inte har förändrats signifikant över tiden. Det finns olika formler som används för att uppskatta eGFR hos individer. Dessa formler används för att diagnostisera njursjukdom:

- 4-MDRD = kroppsytanormerat GFR (serum kreatinin, ålder, kön, etnicitet)
- CKD-EPI = kroppsytanormerat GFR (serum kreatinin, ålder, kön, etnicitet)
- Lund-Malmö formeln (serum kreatinin, ålder, kön)
- eGFR Cystatin C (ålder, kön)

Felkällor: eGFR bör enbart användas vid stabila patienter. $eGFR_{krea}$ påverkas av muskelmassa, kostintag (ffa kött/proteinpulver), kropps-konstitution och vätskebalans. $eGFR_{cystC}$ påverkas av metabola rubbningar/thyroidea, graviditet, cellsönderfall (cancerbehandling) och kortisonbehandling (ökar syntesen av cystatin C).

Viktigt att tänka på:

- Använd relativ eGFR för att diagnosticera njursjukdom
- Använd absolut eGFR för att dosera läkemedel
- Beräkna eGFR med någon aktuell formel (ej Cockcroft-Gault)
- Beakta felkällor och använd den metod som är bäst lämplig
- Använd inte eGFR vid akut njursvikt
- För säkrare beräkning använd medel eGFR krea + cyst C
- Kreatinin kan användas för att följa patienter över tid

Utredning njursjukdom

Självständigt kunna ta relevant anamnes och utifrån den planera vidare utredning.

Njursjukdom bör misstänkas vid kreatininstegring och/eller patologiska urinfynd. Det är viktigt att omkontrollera proverna för att se om avvikelserna är persisterande. Om kreatinin kvarstår förhöjd under 3 månader, så klassas det som kronisk njursvikt och värdet motsvarar patientens baseline. Urinsticka hjälper till att avgöra om skadan är glomerulär eller tubulär.

- Glomerulärskada – övervikt av proteiner och erythrocyter. Även lite leukocyter.
- Tubulärskada – övervikt av leukocyter och lite proteiner. Inga erythrocyter.

För att kvantifiera dessa krävs urinsediment.

Hematuri anamnes: UVI-symptom? Flanksmärta? Hereditet? Makrohematuri vid ÖLI? Nedsatt AT, feber, artrit, hudutslag? Läkemedel? Antikoagulantia? Missfärgande? Nefrotoxiner, NSAID?

Kunna redogöra för vanliga orsaker till hematuri, proteinuri samt kombination av hematuri och proteinuri.

Hematuri orsakas av akut tubulär nekros, akut interstitiell nefrit, glomerulonefrit, polycystisk njursjukdom, systemsjukdom, alports syndrom, medullär svampnjure, mm.

Proteinuri orsakas transient av feber och träning. Persisterande proteinuri beror på ortostatisk proteinuri där stor mängd protein utsöndras i upprätt läge men är normalt i rygggläge. Även UVI, njurstenar och tumör. Njurrelaterade orsaker är glomerulär sjukdom, diabetesnefropati, nefroskleros, myelom och tubulointerstitiell sjukdom.

Mikroskopisk hematuri + proteinuri av oförklarlig anledning leder till misstanke om nefrit, och föranleder utredning.

- Vid massiv postrenal blödning har man i regel mikroalbuminuri och därmed ger urinstickan ett positivt utslag för albumin.
- Vid makroskopisk hematuri och proteinuri i samband med övre luftvägsinfektion får man misstänka post streptokock-glomerulonefrit eller IgA-nefrit.
- Om mikroskopisk hematuri och proteinuri förekommer samtidigt, skall fortsatt utredning i första hand inriktas mot inflammatorisk njursjukdom → remiss till njurmedicin.
- Vid hematuri + proteinuri + kreatininstegring, ta omedelbart kontakt med njurmedicinsk specialist.

Planera och genomföra basal utredning av hematuri och proteinuri inklusive tolkning av urinsediment och metoder för kvantifiering av proteinuri, samt kunna redovisa de vanligaste felkällorna.

Basal utredning av hematuri

Makroskopisk hematuri – skall alltid utredas med CT-urografi eller ultraljud av urinvägar, samt cystoskopi och -cytologi. Det är viktigt med snabb utredning. Hos män även prostatapalpation och PSA. Välgrundad misstanke om cancer föreligger vid makroskopisk hematuri hos individer 50 år eller äldre, eller om misstanke i samband med bilddiagnostik. Patienten remitteras då enligt SVF. Makroskopisk hematuri hos personer yngre än 50 år utreds också med bilddiagnostik samt remiss till urolog för cystoskopi, men utanför SVF.

Mikroskopisk hematuri – patienter med hematuri och samtidiga urinvägssymtom (exkl. UVI som behandlas – kontrolleras) bör utredas med cystoskopi och CT-urografi. Asymtomatisk mikroskopisk hematuri = ej utredning.

Basal utredning av proteinuri

Vid spår av albumin på urinsticka måste värdet kontrolleras och kvantifieras med U-albumin eller U-albumin/kreatinin-kvot. U-albumin kan feltolkas eftersom värdet beror på hur späd urinen är vid det tillfället. U-albumin/kreatinin-kvot justerar för detta.

Grad	U-albumin (mg/dygn)	U-albumin/kreatinin-kvot (mg/mmol)
Normal	<30	<5
Mikroalbuminuri	<300	<30
Makroalbuminuri	>300	>30
Nefrotisk proteinuri	>3000	>300

Även ultraljud av njurar görs. Ytterligare utredning görs beroende på underliggande sjukdom i samarbete med organspecialist.

- Om U-albumin/kreatinin < 100 mg/mmol och avsaknad av uppenbar genes. Nytt prov om ett par veckor för att utesluta övergående proteinuri.
- Om fortsatt proteinuri (persisterande proteinuri). Uteslut ortostatisk proteinuri. Morgonprov av urin lämnas omedelbart när man ställer sig upp på morgonen och ev 12-timmars dagurin/12-timmars natturin.
- Om U-albumin/kreatinin > 100 mg/mmol men ej nefrotiskt syndrom. Remiss till njurmedicin för samråd om vidare utredning och handläggning.

Urinsediment tas från ett mittstråleprov (helst morgonurin) vid misstanke om njurparenkymsskada, t.ex glomerulonefrit. Det kan även tas för att lokalisera en blödning i de övre urinvägarna, samt vid vissa fall av pyelonefrit. Urinsediment är den massa som efter centrifugering av urinen, ansamlas på centrifugrörens botten.

- *Hyalina cylindrar* i ökad mängd kan indikera vissa njursjukdomar, men förekommer även naturligt i urinen, framförallt vid kraftig fysisk ansträngning och uttorkning.
- *Erythrocytcylindrar* indikerar blödning och förekommer främst vid akut glomerulonefrit och vaskulit.
- *Leukocytcylindrar* indikerar inflammation och ses främst vid pyelonefrit och andra interstitiella nefrit.
- *Korniga (granulära) cylindrar* ses oftast vid glomerulonefrit, men även vid sepsis.
- *Vaxcylindrar* indikerar främst en mycket uttalad permeabilitetsrubbnings i glomeruli som t.ex vid kronisk glomerulär sjukdom.

Kunna identifiera och starta utredning och initial handläggning av patient med nefrotiskt respektive nefritiskt syndrom. Kunna redogöra för möjliga bakomliggande sjukdomar och komplikationer till syndromet.

Nefrotiskt syndrom

- 1) Uttalad albuminuri (u-alb/kreakvot >300 eller u-alb >3,5 g/dygn)
- 2) Lågt P-albumin (< 25 g/l) pga skada på den glomerulära barriären. Det leder även till en ökad trombosrisk (både venösa och arteriella) pga förlust av antitrombotiska proteiner.
- 3) Hyperlipidemi - hypoalbuminemi triggar levern till ökad bildning av alla serumproteiner inklusive blodfetter (lipoproteiner)
- 4) Ödem uppstår pga hypoalbuminemi och salt- och vattenretention i njuren vilket leder till minskat kolloidosmotiskt tryck i blodkärnen. Den minskade blodvolymen orsakar sänkt GFR och därmed RAAS aktivering som ytterligare leder till salt- och vattenretention.

Vid nefrotiskt syndrom kan man ha normal eller sänkt GFR. Det kan orsakas av ett flertal njur- och systemsjukdomar. Kroniska glomerulonefrit är vanligast. Även systemsjukdomar som SLE, amyloidos, diabetes. Sekundärt till medicinering eller vid lymfom, myelom, övriga tumörer

Utredning: blod- och elektrolytstatus, P-Albumin, CRP, SR, lipider. S-Proteinfraktioner, FLC. ANCA, ANA, PLA2R-ak. U-status, U-sediment, U-albumin/kreatininkvot. UL njurar och njurbiopsi.

Nefritiskt syndrom

- 1) Hematuri pga inflammation som skadar de glomerulära kapillärerna
- 2) Måttlig albuminuri
- 3) Hypertoni
- 4) Minskad GFR

Både nefrotiskt och nefritiskt syndrom kan ses vid glomerulonefrit.

Kunna redogöra för när indikation för njurbiopsi föreligger samt översiktligt kunna beskriva hur ingreppet går till samt redogöra för kontraindikationer.

Njurbiopsi görs i lokalbedövning och ultraljudslett via röntgen. Den kan göras både inneliggande och polikliniskt. Patienten stannar kvar i ungefär 6 timmar efter njurbiopsi för observationer; blodtryckskontroller och tecken på hematuri. Syfte med njurbiopsi är diagnostik och behandlingskontroll. Man tittar på glomeruli, tubuli, kärl och interstitiet. Metoder som används är ljusmikroskopi, immunofluorescens (tittar efter immunologiska komponenter som Ig, komplement) och elektronmikroskopi.

Indikationer: nefrotiskt syndrom, systemsjukdom, snabbt progress av njursvikt, proteinuri + hematuri och inför behandling. Ibland kan det göras för att bedöma prognos.

Kontraindikationer: skrumpnjure, singelnjure, hög blödningsrisk / blodförtunnande, uttalad hydronefros, okontrollerat blodtryck, skör patient eller om behandlingen ej ändras oavsett njurbiopsi.

Akut njurskada

Kunna identifiera en patient med akut njurskada och kunna redogöra för sekundära komplikationer inklusive acidosis, hyperkalemi, hypertoni, anuri/oliguri, lungödem.

Akut njurskada (AKI – acute kidney injury):

- Ökning av kreatinin inom 7 dagar med $\geq 50\%$
- Ökning av kreatinin med $> 26 \mu\text{mol/L}$ inom 48h
- Urinproduktion $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ i mer än 6h

Klinisk bild: akut insjuknande, normalt Hb, normalstora eller svullna njurar, oliguri/anuri.

Sekundära komplikationer till akut njurskada:

- Acidosis (metabolisk acidosis): uppstår när njurarna inte kan utsöndra vätejoner och återabsorbära bikarbonat. Symtomen är kussmaul-andning, trötthet, illamående, förvirring.
- Hyperkalemi: när njurarna inte kan utsöndra kalium, vilket leder till höga nivåer av kalium i blodet. Symtomen är hjärtarytmier, muskelsvaghet och stickningar.
- Hypertoni: vätskeretention och aktivering av RAAS leder till ökad blodtryck.
- Anuri/Oliguri: minskad eller ingen urinproduktion, vilket är ett direkt resultat av nedsatt njurfunktion.
- Lungödem: vätskeretention kan leda till överbelastning av cirkulationen och ansamling av vätska i lungorna. Symtom är dyspné, ortopné och rassel vid lungauskultation.

Planera och starta initial utredning och behandling vid akut njurskada inklusive stadiindelning pre-renal/renal/post-renal samt akut på kronisk njurskada. Kunna redogöra för vanliga orsaker till njurskada på de olika skadenivåerna.

Prerenala orsaker

- Vätskebalansrubbingar – hypovolemi pga urinförluster, t.ex diuretika, hyperglykemi, svettning, brännskador, blödning, gastroenterit eller dåligt vätskeintag. Man kan också få kreatininstegring av hypervolemi med parenkymsvullnad och stasad njurven
- Hypotension – chock pga blödning, sepsis, akut hjärtinfarkt mm. Hjärtsvikt eller systemisk vasodilatation (sepsis, anafylaxi, anestesi).
- Nefrotoxiner – NSAID, ACE-hämmare, ARB, MRA, ciklosporin, takrolimus, kontrast
- Kardiorenalt syndrom – hypoperfusion pga låg cardiac output

Renala orsaker

- Glomerulonefrit, vaskulit, myelom, malign hypertoni, infektion, mikroangiopatier (TTP/HUS), sklerodermi, njurinfarkt, njurvenstrombos, tumörsjukdom, sorkfeber, eklampsi, DIC
- Nefrotoxiner – aminoglykosider, cisplatin, svamptoxiner, acyklovir, methotrexat, jodkontrastmedel
- Andra orsaker – cellsönderfall vid behandling av cytostatika, kristallnefropatier (t.ex etylenglykolförgiftning), hyperkalcemi, rabdomyolys

Postrenala orsaker

- Avflödes hinder – prostataförstoring, uretärsten, tumörsjukdomar, retroperitoneal fibros
- Ökad känslighet vid CKD

Basutredning

- Anamnes: hereditet, kardiovaskulära riskfaktorer, systemsjukdom som kan ha njurengagemang (DM, SLE, amyloidos, HIV, TB), läkemedel (NSAID, bisfosfonat, lithium) och epidemiologi.
- Status: blodtryck, vätskebalans, inkompensationstecken, perifera ödem, lunggrassel, infektionstecken och hud/ledengagemang
- Blodprover: kreatinin, ev cystatin C, albumin, natrium, kalium, calcium, fosfat, st-bikarbonat, blodstatus, CRP, glukos
- Urinprover: U-sticka, U-alb/krea-kvot
- Ultraljud njurar: njurstorlek, parenkyntjocklek, avflödes hinder?

Kompletterande utredning

- Urinsediment – vid fynd av erythrocyter på urinsticka
- ANCA, ANA – vid misstanke om vaskulit, SLE, sjögren syndrom, anti-GBM nefrit
- Proteinfraktioner, FLC-kvot
- CK, myoglobin – misstanke om rabdomyolys
- PK-INR, APTT, bilirubin, LD, haptoglobin
- PLA2-antikroppar
- HIV-, hepatitserologi – vid misstanke om dess sjukdomar och inför njurbiopsi
- Puumalavirus-ak – vid misstanke om sorkfeber
- Komplementfaktorer C3, C4, C3d, C1q – vid misstanke om inflammatorisk njursjukdom
- Njurbiopsi

Behandling

- *Vid hypovolemi* ges Ringer-Acetate, 100-2000 ml på 6-8 timmar. Utvärdera kliniskt svar. Beakta svar från elektrolytstatus/blodgas. Loopdiuretika ska inte användas rutinmässigt vid oliguri/anuri men kan ges vid tecken till övervätskning.
- Symtomgivande övervätskning med andningspåverkan eller allvarlig elektrolytrubbning:
 - Hjärtläge, syrgas 5-10 L/min på mask. Eventuellt CPAP-behandling
 - Nitroglycerin som infusion eller sublinguallt vid tecken till hypertont lungödem
 - Inj Furosemid
 - Överväg akut dialys vid lungödem hos oligurisk eller anurisk
- *Vid hyperkalemi* är det viktigt med EKG-övervakning. Inj 10 ml Kalciumglukonat 10% långsamt. Arytmiskyddande, men en har kortvarig effekt och sänker inte P-Kalium. För att flytta kalium intracellulärt:
 - Insulin-glukos infusion
 - Alkalisering vid acidosis, infusion natriumbikarbonat 50 mg/ml 100-200 ml
 - Beta-2-agonist, inhalation salbutamol 5 mg/ml, 1-2 ml via nebulisator
- *Acidosis* vid njursvikt värderas bäst med blodgas + syra-basstatus. Korrigera hypovolemi med Ringer-Acetate i första hand. Korrigera kvarstående acidosis med inf natriumbikarbonat 50 mg/ml 100 ml.
- *Justera läkemedel.* Sätt ut NSAID-preparat. Pausa eller dosjustera ACEi, ARB, MRA, SGLT2i och diuretika; bör i regel återinsättas efter stabilisering
- *Sätt ut kaliumsparande diuretika*
- *Andra medel med renal utsöndring utsätts*, t.ex metformin. Dosjustera digitalis, litium
- *Residualvolym:* tappning vid urinmängd > 200 ml, kvarliggande KAD om residualurin > 400 ml.
- *Hydronefros:* KAD vid samtidig resurin. Perkutan nefrostomi vid högt avflödeshinder.
- *Kontakta njurmedicinare vid behov.*

Självständigt kunna ta en relevant läkemedelsanamnes och redogöra för vanligt förekommande nefrotoxiska läkemedel och behandlingar.

Läkemedelsanamnes: Aktuella läkemedel? Dosering och frekvens? Varaktighet av användning? Biverkningar? Tidigare läkemedel? Kontrollera för läkemedelsinteraktioner som kan öka risken för nefrotoxicitet eller minska njurarnas kapacitet att eliminera läkemedel. Exempel på läkemedel med övervägande eller enbart renal utsöndring: ACE-hämmare (flera), antibiotika, dabigatran, flukonazol, litium, methotrexate, sotalol, aciklovir, atenolol, digoxin, gabapentin, metformin, pregabalin, valaciclovir.

Översiktligt kunna redogöra för principer för dosanpassning av läkemedel vid nedsatt njurfunktion samt tillfälligt uppehåll vid akut njurskada.

Läkemedel som elimineras genom njurarna måste dos korrigeras vid njursvikt. Notera alltid eGFR vid läkemedelsdosering. Gå igenom medicinlistan och kontrollera mot FASS. Sätt ut nefrotoxiska läkemedel och undvik intramuskulära injektioner på grund av blödningsrisk.

- Metformin utsöndras renalt och är kontraindicerat vid eGFR < 30 ml/min. Sätt ut om risk för (hastig) försämring av njurfunktionen. Metformin är inte njurtoxiskt men kan vid ackumulering leda till allvarlig laktacidosis.
- Insulindoserna måste ofta reduceras vid grav njursvikt på grund av minskad metabolism i njurarna.
- NSAID minskar njurgenomblödningen, kan förvärra njursvikt och ska sättas ut.
- RAAS-blockad kan ge akut njursvikt vid hypotoni och dehydrering och bör pausas. Återinsätts vid stabilisering.
- Undvik kaliumsparare vid eGFR < 25 ml/min/1,73m². Tiazider rekommenderas inte vid eGFR < 25 på grund av sämre effekt, undantag metolazon.
- Trombocythämmare/antikoagulantia kan ge ökad risk för blödningskomplikationer.

Inflammatoriska njursjukdomar

Kunna känna igen en patient med kliniska och laboriemässiga tecken på glomerulonefrit/vaskulit samt initiera initial utredning.

Glomerulonefrit innebär inflammation i glomeruli genom deposition av antigen-antikroppskomplex eller antikroppar riktade mot glomerulära basalmembranet.

Klinisk bild – beror på skadelokalisationen. *Nefrotiska* skademönstret ses vid epitelialt skada med massiv proteinuri men fortsatt normal njurfunktion (eGFR). *Nefritiska* skademönstret ses vid endotelialt skada med inflammation, sänkt eGFR och kombination av proteinuri och hematuri. *Nefritiska* skademönstret ses även vid mesangiellt skada med hematuri och proteinuri men eGFR kan vara normalt eller lätt sänkt.

Symtom – trötthet, viktnedgång, illamående, kräkningar, huvudvärk, måttlig feber, artrit, ledsmärter, myalgier, små urinmängder, hematuri, perifera ödem. Symtom tydande på systemsjukdomar kan drabba i princip alla organsystem med exempelvis petekier, purpura, övre luftvägssymtom, eventuellt hemoptyt eller näsblod och nästäppa, sår i munnen. Retinitis, uveit, pankreatit, krampanfall mm, förekommer.

Status och laboriefynd – hypertoni, ibland vänstersvikt med rassel, ansikts- och ögonlocksödem samt perifera ödem. Hög SR, CRP-stegring, måttlig anemi, normalt eller förhöjt P-kreatinin.

Urinprov: mikro- eller makroskopisk hematuri, obetydlig till massiv proteinuri, ibland vita blodkroppar. Granulära/korniga cylindrar vid allvarlig nefrit.

Utredning – Kompletterande anamnes? Tidigare/nuvarande sjukdomar. Hereditet för njursjukdom. Läkemedel inkl NSAID. Kardiovaskulära riskfaktorer inklusive rökning. Dyspné, ödem, ortopné, systemiska symtom, viktförändringar mm. Nefrotiskt syndrom? Blodtryck? **Blodprover:** elstatus, blodstatus, kalcium, fosfat, urea, albumin, urinsticka, U-alb/kreakvot, U-sediment. **Vidare utredning?** Ultraljud njurar. Vid patologiska urinprover (proteinuri, hematuri, granulära/cellcylindrar) överväg njurbiopsi, PLA2R-ak, ANA, ANCA. Uteslut myelom. Malignitetsutredning. Utredning av sekundära orsaker.

Översiktligt kunna beskriva behandlingsprinciper vid glomerulonefrit/vaskulit och redogöra för de vanligaste glomerulonefriterna.

Indelning av glomerulonefriter baseras på klinik:

Nefrotiska:

- 1) Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS)
- 2) Membranös nefropati/ glomerulonefrit
- 3) Minimal change-glomerulonefrit
 - Mesangioproliferativ GN/MPGN (ovanligt tillstånd)

Nefritiska (infektionsassocierade)

- 4) IgA-nefrit
- 5) Infektionsrelaterad glomerulonefrit
 - Mesangioproliferativ GN/MPGN (ovanligt tillstånd)

Inflammatorisk systemsjukdom med njurengagemang (Rapidly Progressive GN/RPGN)

- 6) ANCA-associerade vaskuliter (vanligast)
Granulomatös polyangit, Mikroskopisk polyangit
- 7) IgA-vaskulit
 - Anti-GBM-nefrit
 - SLE-nefrit

Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS)

FSGS hittas hos ca 20% av vuxna som har nefrotisk syndrom. Den delas in i primär och sekundär FSGS där primär beror på en immunologisk orsak. Det finns även genetisk orsak, där man vet att det åtminstone finns 50 olika gener som är involverade. Man gör genetisk utredning men det finns ännu inga specifika gentester i klinisk praxis. De sekundära formerna (ofta p-alb > 30 g/L) kan bero på t.ex olika virus (HIV, CMV, parvovirus B19, hepatit C, covid), läkemedel (antivirala, immunhämmande, litium, NSAID) och maladaptiva förändringar i njuren som leder till hyperfiltration.

- Minskat antal nefron → t.ex refluxnefropati, för tidigt födda barn
- Normalt antal nefron → t.ex obesitas, diabetesnefropati, hypertensiv nefroskleros

Behandling: basbehandling med njur/kärtskyddande läkemedel (RAASi, SGLT2i, statin, antihypertensiva). Trombosprofylax vid S-alb <20-25 g/L och ibland även immunsuppression. Prognosen beror på proteinuri grad och patogenes. I allmänhet är den dålig, vissa går i remission. FSGS kan recidivera i njurtransplantat.

Membranös nefropati

Den vanligaste orsaken till nefrotiskt syndrom hos äldre. Den har oftast långsam progress men har stor trombosrisk. Medianåldern för insjuknande är 50 år och den är lite ovanligare än IgA-nefrit. Ca 70% är idiopatiskt, men man tror att det är en humoral autoimmun reaktion mot podocytantigen. Man mäter PLA2R-ak som tar tid att få svar på men den möjliggör diagnos utan njurbiopsi. Ca 30% av membranös nefropati orsakas sekundärt till kronisk infektion (hepatit B och C), immunologiska sjukdomar (SLE, RA), läkemedel (NSAID), solida tumörer (lunga, bröst, kolon) eller post-transplantation. Malignitetsscreening bör övervägas oavsett PLA2R.

Behandling: konservativ njurskyddande behandling minst 6 månader innan beslut om aktiv behandling. Ibland immunosuppression (t.ex Rituximab, anti-CD20 antikropp). Vid sekundära former ska man behandla grundsjukdom. Prognosen varierar; 1/3 läker ut spontant, 1/3 kvarstående proteinuri, 1/3 progress till ESKD (end-stage kidney disease).

Minimal change-nefropati

Den vanligaste orsaken till nefrotiskt syndrom hos barn. Prognosen är bättre hos barn än vuxna. God prognos om patienten svarar på steroider.

Behandling: högdos kortison och immunosuppression

IgA-nefrit

Det debuterar ofta vid 10-30 åå, vanligare bland män. Det klassiska är makrohematuri i samband med luftvägsinfektion. Däremellan vid kontroll ser man fortsatt mikrohematuri + proteinuri. Alternativa kliniska bilder:

- Symtomatisk mikroskopisk hematuri + mikroalbuminuri
- Vissa diagnostiseras för sent i samband med ESKD och ev. malign hypertoni
- Vissa fall "Rapid progressive glomerulonephritis" med akut njursvikt
- Systemisk manifestation med purpura, buksmärtor, ledbesvär, hematuri/proteinuri = IgA vaskulit

Behandling: konservativ njurskyddande behandling. Flertal nya behandlingar är på gång (endothelin receptor antagonister, targeted release budesonide, komplementhämmare).

Prognos: proteinuri är en riskfaktor för utveckling av njursvikt. Prognosbedömning görs med scoring av biopsin + riskkalkylator; ca 1/3 ESKD inom 15-20 år, ca hälften långsam progress och ca 1/3 normal njurfunktion även på sikt. Det finns risk för recidiv i transplanterat hos 40-50%.

Infektionsrelaterad GN

Det är inte lika vanligt men typiskt är att ca 10 dagar efter infektionen kan man få mikroalbuminuri. Klinisk bild är varierande, oftast asymtomatisk men kan även få akut nefritiskt syndrom. *Streptokocker* är vanlig agens hos barn och *Staphylokokker* hos vuxna. De flesta tillfrisknar inom 4-6 veckor, symtomatisk behandling. Biopsi bild domineras av C3 och neutrofiler, viss IgA. Jämfört med IgA-nefrit där patienten får symtom under pågående infektion. Även ryggsmärtor, makroskopisk hematuri och skummande urin. Biopsi bild domineras av IgA och monocyter, viss C3.

Snabbt progredierande glomerulonefrit (RPGN)

Småkärlsvaskulit: ANCA-vaskulit är vanligast och delas in i granulomatös polyangit (GPA) och mikroskopisk polyangit (MPA). De ger lite olika symtom och diagnosen ställs med ANCA-prov och njurbiopsi. Inga immundepositioner ses i njurbiopsin. I kliniken ses ett engagemang av små kärl med symtom från övre och nedre luftvägar och njurar dominerar. Ibland även hudsymtom samt symtom från GI-kanalen och leder. Allmänsymtom i form av trötthet, subfebrilitet och viktnedgång.

Behandling av ANCA-associerad vaskulit bör inledas omgående! I.v Metylprednisolon följt av högdos Prednisolon som över tid trappas ned. Även immunhämmande läkemedel ges; Cyklofosamid i.v. eller ibland Rituximab i omgångar tills patienten är i remission. Vid allvarliga lungblödningar ges behandling med plasmaferes under några dagar. Dessa patienter kommer även behöva underhållsbehandling med immunhämmande läkemedel i 2-4 år. Även understödande behandling ges: PPI, kalk-D vitamin, ev. benspecifik behandling, pneumocystisprofylax, candidaprofylax, vaccinationer m.m.

Antibasalmembrannefrit (GBM) är mer ovanlig och har liknande klinisk bild som ANCA-vaskulit men hyperakut förlopp; progredierar till terminal njursvikt och behov av dialysstart inom dagar. GBM beror på cirkulerande anti-GBM-ak som binder till kollagen IV i glomerulära basalmembranet.

RPGN associerad till andra autoimmuna systemsjukdomar: SLE är vanligast

IgA-vaskulit har en histologisk liknande bild som vid IgA-nefrit. För att ställa diagnos krävs purpura/petechier + 1 av följande:

- Buksmärta
- Artralgi/artrit
- Njurengagemang
- Småkärlsvaskulit (leukocytoklastisk vaskulit) med IgA-depositioner i hud- och GI-kanalen
- Proliferativ glomerulonefrit med IgA

Myelom och MGRS (monoclonal gammopathy of renal significance)

Dessa är relevanta diagnoser att tänka på vid njursviktutredning. Kontrollera s-proteinfractioner och u-proteinfractioner alt FLC-kvot vid utredning av oklar njursjukdom, ffa vid hyperkalcemi. Monoklonala immunoglobuliner och/eller hyperkalcemi ger tubulär nefrotoxisk påverkan. MGRS = MGUS med njurpåverkan.

Behandling av GN – allmänna synpunkter

- RAAS-blockad + SGLT2i för i princip alla GN
- Behandla hypertoni + hyperlipidemi + kardiovaskulära riskfaktorer
- Kortison och immunosuppression i vissa fall
- U-sediment hjälper att bedöma aktivitetsgrad
- Mål: minska proteinurigrad, blodtryck < 130/80 (lägre vid kvarstående proteinuri)

Substans och läkemedelsnamn	Mekanism	Vanliga biverkningar
<u>Glukokortikoider/kortikosteroider</u> Prednisolon po, Solu-Medrol iv	Bred antiinflammatorisk effekt via GC receptorn, påverkar gentranskription, även icke genomiska effecter, stabiliserar membran mm.	Hyperglykemi, hypertension, vätskeansamling, sömnstörning, psykiska BV, osteoporos, katarakt, infektioner, sekundär binjurebarkssvikt, mm.
<u>Cytostatikum</u> Cyklofosamid (Sendoxan)	Alkylerar DNA.	Penier. Infektioner. Infertilitet. Håravfall. Urinblåsecancer. Teratogent.
<u>Calcineurinhämmare (CNI)</u> Ciklosporin (Sandimmun) Takrolimus (Adport, Dailiport m.fl.)	Hämmar T-celler..	Nefrotoxicitet, hypertension, hyperlipidemi, högt urat. Diabetogent. CNS-påverkan (confusion). Tremor. Sömnbesvär. Mycket interaktioner.
<u>Antimetaboliter</u> Azatioprin (Imurel) Mycophenolatmofetil (MMF) (Cellcept)	Hämmar DNA purin nucleosid syntes → cellcykeln upphör.	Penier. Hudtumörer. Leverpåverkan. GI-biverkningar (illamående, kräkningar, diarré). OBS kontroll metabolism via TPMT innan AZA. Interaktion Allopurinol.
Rituximab	Anti-CD20-antikropp, hämmar B-celler.	Infektionskänslighet. Kan ej svara på vaccin. Risk Progressiv multifocal leukoencefalopati (JC-virus)

Kronisk njursjukdom (CKD)

Kännen till att CKD är en folksjukdom samt kunna redogöra för riskfaktorer för utveckling av njursjukdom.

Kronisk njursjukdom definieras som njurskada under en tid på minst 3 månader.

- Kvarstående hematuri och/eller proteinuri *eller*
- Strukturell skada enligt röntgenfynd *eller*
- GFR < 60 ml/min

Klinik: känd kreatininstegring, normal urin mängd, lågt Hb, högt fosfat och oftast små njurar. Riskfaktorer för utveckling av CKD är hereditet för njursjukdom, hypertoni, rökning, diabetes, övervikt, hög ålder och ischemisk hjärtsjukdom. CKD 3-5 prevalens är ca 5% och den är lika vanlig som DM.

Kunna redogöra för stadiindelning av CKD och dess betydelse för kardiovaskulär risk.

Kronisk njursjukdom stadiindelas utifrån GFR och albuminuri.

CKD-stadier – vid CKD 1-2 räcker det inte med ett nedsatt GFR för att ställa diagnos, utan även albuminuri, biopsifynd, UL-fynd eller dylikt krävs.

CKD 1	GFR > 90 ml/min	Normal njurfunktion
CKD 2	GFR 60-90 ml/min	Lätt nedsatt njurfunktion
CKD 3	GFR 30-60 ml/min	Måttligt nedsatt njurfunktion Fosfatretention, minskad aktivering av vit D Stigande PTH
CKD 4	GFR 15-30 ml/min	Kraftigt nedsatt njurfunktion Progredierande kalk-fosfat-rubbning Acidos, hyperkalemi, anemi, HT Trötthet, ödem
CKD 5	GFR < 15 ml/min	NJURSVIKT Uttalade rubbningar Nedsatt aptit, illamående, klåda koma → † Ökande vätskeretention

Stadieindelning enligt albuminuri – albuminurigrad har stor betydelse för prognosen

Alb-Stadie	Alb/krea mg/mmol	Beskrivning
A1	<3	Normal-lätt ökad
A2	3-30	Måttligt ökad
A3	>30	Kraftigt ökad

Slutstadiet vid CKD är mycket allvarligt och livshotande. Patienter behöver dialys eller transplantation för att överleva. Dialys tar bort symtom bara till viss del och ger lite bättre vardag och livskvalitet. Patienter som blir njurtransplanterade har en bättre överlevnad och livskvalitet, samt mindre symptom i de flesta fall. Men dessa patienter är beroende av immunsuppressiva läkemedel för resten av sitt liv vilket kan ge biverkningar både med ökad risk för infektioner och malignitet.

Kardiovaskulär risk – redan i CKD 3 finns en påtaglig ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Hos patienter med CKD 3-4 är risken att hamna i dialys mindre än risken att dö i kardiovaskulär sjukdom. Prognosen påverkas av njurfunktionsnedsättning och albuminuri grad. Ju mer albuminuri och ju lägre grad av njurfunktionen patienten har, desto högre är risken för utveckling av njursvikt och mortalitet.

Det finns ett tydligt samband mellan njursjukdom och hjärtkärlsjukdom. De sjukdomar som orsakar hjärt-kärlsjukdom påverkar också blodkärl i njurarna, t.ex DM, hypertoni och ateroskleros. När njurfunktionen sjunker uppstår störningar i kroppen såsom proteinuri, rubbad kalk-fosfatbalans, hyperparatyroidism, kärlförkalkningar, anemi, uremiska toxiner, malnutrition, accelererad hypertoni, oxidativ stress, inflammation och VK-hypertrofi. Dessa är en mängd faktorer som i sin tur påverkar hjärtat och kärlen.

Översiktligt kunna redogöra för de vanligaste sekundära rubbningarna vid CKD (anemi, rubbningar i syrabas-, elektrolyt-, kalk-fosfat-balans), samt vid vilket CKD-stadium de förväntas uppträda.

Kalk-fosfat balans – fosfatretention ökar samtidigt som aktivering av vitamin D minskar vilket leder till hypokalcemi. Även PTH och FGF-23 (utsöndras från ben) stiger för att motverka fosfatretention och hypokalcemi, men på sikt räcker det inte till. När njurfunktionen försämras utvecklas sekundär hyperparatyroidism med stigande PTH, stigande P-fosfat och normalt/lågt P-kalcium. Symtomen vid sekundär hyperparatyroidism:

- **Renal osteodystrofi** – osteoporos liknande förändring samt ökad fibroslagring och låg benomsättning.
- **Vaskulär kalkifiering** – metabol process där glatta muskelceller i blodet omvandlas till osteoblast-liknande celler och aktivt inlagrar hydroxyapatit i kärlväggen. Uremiska toxiner och framförallt höga nivåer av fosfat är troligen bidragande till denna utveckling.
- **Hyperplasi paratyreoideakörtlar** – ökad aktivitet av paratyreoideakörtlar kan leda till att de blir hyperplastiska och till slut autonoma som vid ett paratyreoidea adenom.

Patienter med CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) har dels en ökad frakturrisik, och dels ökad risk för kardiovaskulära komplikationer via vaskulär kalcifiering. Behandling vid sekundär hyperparatyroidism:

- Vitamin D: nativt vitamin D (Divisun), aktivt vitamin D (Alfakalcidol)
- Fosfatbindande läkemedel: kalkinnehållande (Kalcipos, Kalcitugg); intensiv behandling med kalkinnehållande läkemedel leder till försämring av patienten genom ökad vaskulär kalcifiering, då bör man ta kalkfria alternativ (Renvela).
- Kalciumtillskott ffa om hypokalcemi
- Calcimimetika (Cinacalcet, Mimpara)

Lipidsänkande behandling hos patienter med måttlig njursvikt minskar den kardiovaskulära risken. Därför finns det indikationer för primärprevention till patienter som har stadium CKD 3-5 och är äldre än 50 år. Till dialys patienter rekommenderas inte primärprevention men däremot ges sekundärprevention efter en hjärtinfarkt.

Kronisk hyperkalemi – mål kalium är $< 5-5,5$ mmol/L (ref 3,6-4,6 mmol/L). Åtgärder vid kronisk hyperkalemi:

- Överväg att sätta ut K-höjande läkemedel
- Minska eventuella större kaliumkällor i kosten; remiss till dietist för noggrann bedömning
- Behandla acidosis
- Kaliumsänkande läkemedel: Pulver Resonium, Pulver Lokelma, Tablett Veltassa
- Dialys om medicinsk behandling inte hjälper till

Renal anemi – beror på brist på erythropoietin (EPO) som leder till allmän hämning av benmärgen på grund av uremiska toxiner. Det orsakar blödning (trombocytdysfunktion) och järnbrist. Renal anemi är en uteslutningsdiagnos eftersom det inte finns specifikt prov som kan tas för att bekräfta diagnosen. Det är vanligt vid CKD 4-5. Behandling är järnsubstitution (funktionell järnbrist) och erythropoietin (sc injektion).

Andra metabola förändringar – acidosis, rubbad lipidmetabolism (höga triglycerider), uratansamling (risk för gikt), ändrad glukosmetabolism (bl.a ökad insulinkänslighet), mm.

CKD-stadier: symtom och rubbningar

CKD 1	GFR > 90 ml/min	Normal njurfunktion
CKD 2	GFR 60-90 ml/min	Lätt nedsatt njurfunktion
CKD 3	GFR 30-60 ml/min	Måttligt nedsatt njurfunktion Fosfatretention, minskad aktivering av vit D Stigande PTH
CKD 4	GFR 15-30 ml/min	Kraftigt nedsatt njurfunktion Progredierande kalk-fosfat-rubbning Acidos, hyperkalemi, anemi, HT Trötthet, ödem
CKD 5	GFR < 15 ml/min	NJURSVIKT Uttalade rubbningar Nedsatt aptit, illamående, klåda koma → † Ökande vätskeretention

Kunna identifiera riskfaktorer för progress av njursjukdom och principer för behandling av dessa (såsom livsstilsförändringar, medikamentell behandling av hypertoni och proteinuri).

Progress av njurfunktionsnedsättning fortsätter även om grundsjukdom klingar av. Proteinuri leder till inflammation och fibros i tubuli och interstitium. Njurskada leder till färre nefron som i sin tur leder till högre tryck samt hypertrofi i resterande glomeruli i ett försök att kompensera. På sikt orsakar det glomeruloskleros och fler nefron slutar fungera. Slutstadiet är skrumpen njure med få fungerande nefron.

Genom att minska progresstakten av njurfunktionsförsämring kan man skjuta upp tidpunkt för dialysstart. Förutom att behandla grundsjukdomen, t.ex DM eller inflammatorisk njursjukdom, är det även viktigt med sekundärprevention vid CKD. *Blodtryck* och *albuminuri* är de viktigaste faktorerna som påverkar risken för försämring vid CKD. Även rökning och övervikt ger ökad risk för njurfunktionspåverkan. Interventioner för att uppnå njur-protektion som bevisats effektiva är:

- Strikt blodtryckskontroll
- Behandling med ACEi eller ARB
- Rökstopp
- Strikt blodsockerkontroll hos patienter med diabetes och begynnande njurskada. Om patienten redan har utvecklat en grav diabetesskada, är det inte möjligt att påverka försämringstakten med blodsockerkontroll.
- Nya antidiabetika med njurskyddande egenskaper – framför allt SGLT2-hämmare

Hypertoni vid CKD – hypertoni kan vara en orsak till nedsatt njurfunktion men även en nedsatt njurfunktion ger nästan alltid hypertoni eller förvärrad hypertoni. Den viktigaste orsaken är att njurskadan ger sämre förmåga att utsöndra vatten och natrium samt störd koppling mellan BT och Na-utsöndring. Man talar då om saltkänslig hypertoni, det vill säga högre BT krävs för att utsöndra saltöverskott. Patienter med CKD och hypertoni är i regel saltkänsliga, därför är det viktigt att minska saltintaget. Andra orsaker till hypertoni är överaktivt RAAS, sympatikuspåslag, stela kärl pga vaskulär kalcifiering/ateroskleros och obalans mellan endotel-faktorer (ex NO, endotelin-1). Målvärde för blodtryck vid CKD < 130/80, dock individualisera hos äldre (undvik ortostatism). Blodtrycksbehandling vid CKD är saltrestriktion, RAAS-blockad (förstahandsmedel) och diuretika för att motverka salt-/vattenretention, som loopdiuretika eller tiazider (avtagande effekt vid GFR < 30 ml/min). Oftast behövs ett flertal läkemedel i kombination.

RAAS-påslag behövs vid t.ex dehydrering, massiv diuretikabehov, hjärtsvikt, njurartärstenos och intrarenal ateroskleros. RAAS-aktivering ger högre tryck i glomeruli genom vasokonstriktion av främst efferenta arteriolen (även afferent) via angiotensin II-rec. ACEi och ARB vasodilaterar efferenta arteriolen och är bra för att normalisera mikroalbuminuri, bromsa försämring av albuminuri och njurfunktion samt bromsa utveckling till behov av dialys/transplantation. Till riskpatienter som diabetiker, äldre patienter, de med uttalad njurfunktionsnedsättning och risk för ateroskleros i njuren, kan det leda till akut försämring av njurfunktionen med kreatininstegring. Därför ska man vara försiktig vid nyinsättning och dosökning av RAAS-blockad till patienter med riskfaktorer; börja med låga doser. Kontrollera kreatinin och kalium 1-2 veckor efter insättning och dosändring. Informera även patienten om att göra uppehåll av läkemedlen vid uttorkning, ex diarré, hög feber, värmebölja.

Blodsockerkontroll – SGLT2-hämmare används för att sänka blodglukos hos patienter med diabetes. Det hämmar transportproteinet SGLT2 i njurarna vilket leder till minskad reabsorption av glukos i proximala tubuli och ökad glukosutsöndring vilket i sin tur leder till minskad plasmaglukos. Den har en glukossänkande effekt ned till GFR 45 ml/min. Det beror på att vid försämrad njurfunktion minskar glukosutsöndringen. SGLT2i skyddar njurarna hos patienter med och utan diabetes mellitus. Det rekommenderas enligt Kloka Listan vid CKD med albuminuri trots RAAS-blockad om GFR > 20 ml/min. I Sverige används Dapagliflozin (Forxiga) och Empagliflozin (Jardiance).

Kardiorenal prevention – det finns flera riskfaktorer för kardiovaskulära- och njursjukdomar som är gemensamma, t.ex diabetes och hypertoni. Vid CKD ökar risken för hjärt-kärlsjukdom kraftigt. Även åtgärderna för att skydda mot sjukdomsutveckling och progress är gemensamma till stor del, därför talas det ibland om kardiorenalprotektion. Kardiovaskulär prevention vid CKD är väldigt likt det som gäller hos njurfriska: blodtrycks kontroll, lipidsänkande behandling och hälsosamma levnadsvanor. Även primärprevention med lipidsänkande behandling ges till patienter > 50 år med GFR < 60 ml/min/1,73m².

Icke-inflammatoriska njursjukdomar

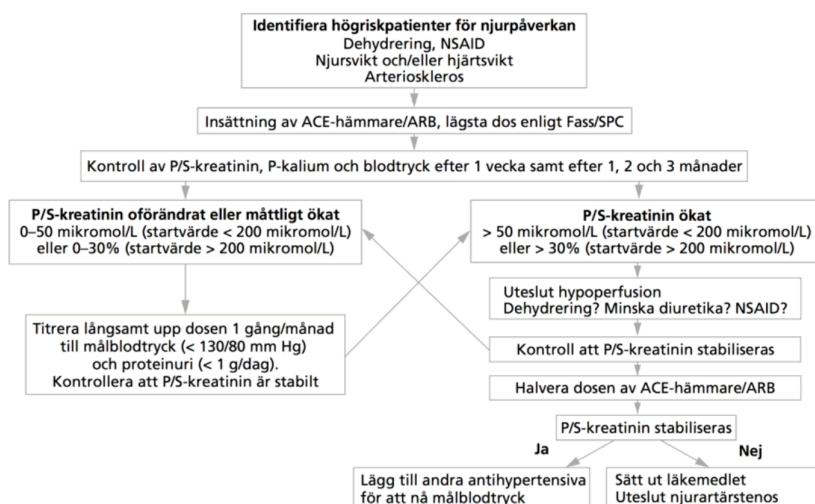
Kunna redogöra för diagnostik och behandling av hypertensiv njursjukdom och ischemisk nefropati.

Hypertensiv njursjukdom – för att diagnostisera hypertensiv njursjukdom krävs det att patienten har en njursjukdom där hypertoni är en del i en systemsjukdom. Det krävs alltså andra tecken på organskador från hypertoni, t.ex vänsterkammerhypertrofi, koronarsjukdom, stroke och hjärtinfarkt, perifer kärlsjukdom och retinaförändringar. Idag är det ovanligt med så pass dåligt reglerat blodtryck att detta ensamt orsakar njursvikt. Patienter som har hypertensiv njursjukdom har ofta haft en långvarig hypertoni >10 år alternativt obehandlad hypertoni som varit dåligt reglerad. De har ofta lägre grad av albuminuri, men de kan utveckla sekundär FSGS med makroalbuminuri och i vanliga fall nefrotisk syndrom. Ultraljud visar ofta parenkymreducerade, mer högekogena njurar med högt RI (resistansindex). I de flesta fall ställer man diagnosen hypertensiv nefropati utan att göra en njurbiopsi men i vissa ovanliga fall görs njurbiopsi. Man ser då tecken på glomeruloskleros och arteriell skada (arterioskleros eller hyalin arterioskleros).

Behandlingen är att optimera blodtrycket; < 130/80 mmHg och om patienten tolererar det väl ska man försöka sänka blodtrycket till 120/80 mmHg. Det är extra viktigt vid albuminuri (ACR) >30 mg/mmol. ACEi eller ARB tillsammans med andra läkemedel är förstahandsbehandling för att nå måldos. Även SGLT-2i används som minskar albuminuri samt risken för progress. Det finns risk för biverkningar/hypotension, ffa hos äldre, kan kräva högre BT-mål. Behandlingsschema vid insättning av ACEi/ARB hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR 20–60 ml/minut).

- 1) Sätt in pat på den lägsta dosen enligt FASS
- 2) Kontrollera patientens kreatinin, kalium och blodtryck några gånger
- 3) Om kreatinin inte stegrat mer än 30% så kan man titrera upp dosen långsamt
- 4) Om kreatinin stegrat mer än 30% och fortsätter stiga med tiden så får man tänka om.

Man bör enbart sätta ut läkemedlet om patienten får en akut njursvikt.



Ischemisk njursjukdom/nefroskleros – en mycket vanlig orsak till njursvikt i en åldrande befolkning. Det hänger samman med utvecklingen av systemisk aterosklerosjukdom. I anamnesen finns ffa tecken på andra organmanifestationer som perifer kärlsjukdom/ claudicatio, bukaortaaneurysm, ischemisk hjärtsjukdom, karotisstenos, stroke och njurartärstenos. Ultraljud visar ofta olikstora njurar med ökad ekogenicitet och högt RI. Patienter har ofta lågradig proteinuri (ACR < 30 mg/mmol). Behandling vid ischemisk nefropati:

- 1) Ställningstagande till behandling av njurartärstenos
- 2) Sätter in statiner som minskar progress av aterosklerotiska plack. Ibland också ASA för att minska risken för mikrotromber.
- 3) Behandla blodtrycket (ACEi/ARB) där målet är < 130/80 mmHg.

Kunna identifiera en patient med malign hypertoni och initiera behandling. Känna till trombotisk mikroangiopati och utredning av njurartärstenos.

Vid malign hypertoni är blodtrycket kraftigt förhöjt, ofta >180/120 mmHg. Det ger varierande symtom med ögonbottenförändringar (retina blödningar, exsudat, papillödem), malign nefroskleros med sänkt njurfunktion och ibland även hjärnödem. Malign hypertoni kan bero på en underliggande njursjukdom men ibland även enbart på grund av att njurens autoreglering är otillräcklig vilket leder till ett snabbt stigande blodtryck. Detta kan i sin tur leda till endotelskada, kärlödem, extravasering av plasma och kärlnekros.

Kliniskt kan man se en bild som vid trombotisk mikroangiopati med lågt TPK och hemolys med sänkt haptoglobin. Biopsifynd liknar som vid TTP/HUS med fibrinoid nekros av arterioli, mikrotromber samt förtjockade kapillärer och basalmembran. Njurbiopsi kan inte göras direkt på en patient med malign hypertoni, utan man måste vänta på att blodtrycket är under kontroll. För att inte utveckla akut njursvikt, bör man sänka blodtrycket försiktigt första dygnet, max 25% de första 24h.

Utredning – CT-hjärna och ögonbottenundersökning. Sekundär hypertoni?: Primär hyperaldosteronism, njurartärstenos, feokromocytom. Uteslut underliggande primär njursjukdom; utredning prover blod och urin, njurbiopsi när blodtrycket är under kontroll.

Behandling – sänk blodtrycket försiktigt och uppföljning med njurfunktion och elektrolyter. Även behandling av underliggande orsak, blodtryck och njursjukdom samt sekundära rubbningar.

Njurartärstenos – två olika orsaker:

- **Fibromuskulär dysplasi** drabbar ofta yngre personer, vanligare kvinnor. Patienterna debuterar ofta med svårbehandlad hypertoni och diagnostiken och behandlingen sker genom **angiografi med PTA** (Perkutan Transluminal Artärdilatation). Man ser även kaliberväxling av kärl.
- **Aterosklerotiska plack** leder till olikstora njurar om förekomsten är unilateral, ibland är båda njurarna mindre än normalt. Sjukdomen är ofta kopplad till sekundär aldosteronism och man ser ofta njurskador med högt RI-index och ökad ekogenicitet på ultraljud. Behandlingen är vanligtvis medicinsk om det inte förekommer en mycket kraftig stenosis på ena sidan och organen är bevarade.

När ska man misstänka njurartärstenos?

- Hypertoni hos unga (< 35 år)
- Resistent hypertoni (≥ 3 läkemedel); sekundär aldosteronism
- Patienten känslig för RAAS-blockad – stigande kreatinin (stiger mycket på små doser)
- “Flush pulmonary edema”
- Blåsljud över njurartärer

Första undersökningen är ultraljud med doppler med frågeställning njurartärstenos.

Kunna redogöra för förekomst och symtom för diabetesnefropati samt uppvisa förmåga att diagnostisera och initiera behandling av diabetesnefropati.

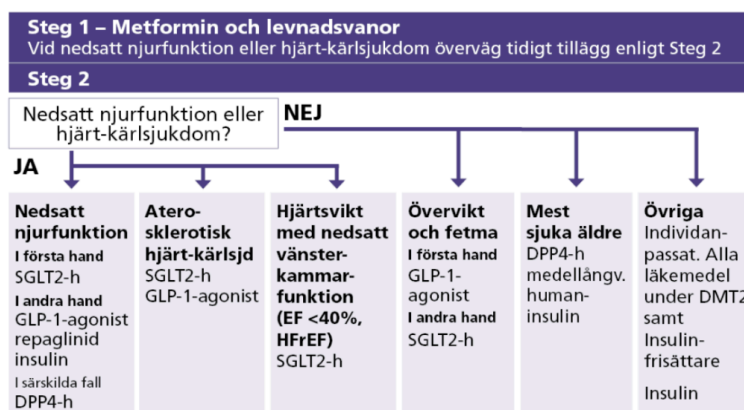
Det är vanligt att patienter har CKD och diabetes samtidigt. Cirka 19% av alla patienter har diabetesnefropati som den bidragande orsak till sin kronisk njursjukdom. Det är framförallt DM typ 2 som leder till utveckling av ESKD med behov av njurersättande behandling. Incidensen är ökande av diabetesnefropati typ 2 och minskande av typ 1 diabetesnefropati. Diabetesnefropati leder till glomerulär hyperfiltration som leder till ökat hydrostatiskt tryck i glomeruli. Det gör att GFR stiger och man kan ibland se det hos patienter genom att kreatinivärdet sjunker tillfälligt. Om tillståndet kvarstår leder det till att basalmembran förtjockas och RAAS aktiveras. Över tiden orsakar det mikroalbuminuri med 30-300 mg/dag, ACR 3-30 mg/mol. Efter ett antal år med mikroalbuminuri, får patienter makroalbuminuri (> 300 mg/dag, ACR > 30 mg/mmol) samt markant sjunkande GFR (> 6-10 ml/min/år). Det leder till uremiutveckling och slutligen till dialys eller transplantation.

När patienter får diagnosen diabetesnefropati så har nästan samtliga typ 1 diabetiker tecken på retinopati. När det gäller typ 2 diabetiker så ligger siffran runt 60-70%. Det medför att om man misstänker att det föreligger en diabetesnefropati hos en patient som inte har en retinopati, så bör man överväga andra orsaker till patientens njursjukdom än diabetes. Däremot innebär det inte att patienten inte kan ha diabetesnefropati, men det är mindre vanligt om man inte har utvecklat retinopati. Diabetesnefropati är en del i en systemsjukdom. Det leder till ett progressivt förlopp och andra tecken till organskador som retinopati, hypertoni, perifer neuropati och mikro- eller makroangiopati som kärlsjukdom eller perifer arteriell sjukdom. Det är viktigt med sekundär prevention genom metabol kontroll, behandling av blodfetter och hypertoni samt minskning av proteinuri (RAAS blockad/SGLT2i).

Diagnos – för att ställa diagnosen diabetesnefropati, behöver inte njurbiopsi tas om patienten har haft ett typiskt kliniskt förlopp. Njurbiopsi tas vid t.ex avsaknad av retinopati och nefrotisk proteinuri eller avsaknad av snabbt sjunkande GFR i tidigt förlopp. Histologisk ses:

- Nodulär glomeruloskleros (“Kimmelstiel-Wilson”) som ses framförallt när patienten har en uttalad proteinuri, som vid en nefrotisk syndrom. Det beror på en ökning av mesagiematrix som orsakas av icke-enzymatisk glykosylering av proteiner.
- Vidgade mesangieområden och förtjockade basalmembran
- Hyalin arterioskleros

Behandling – kostrådgivning, fysisk aktivitet, rökstopp, och viktkontroll. Även viktigt med behandling för att optimera diabetes och blodtryck och för att förebygga risk för progress av njursjukdomen och kardiovaskulära riskfaktorer. **Steg 1:** metformin och hälsosamma levnadsvanor mot diabetes. **Steg 2:** beror på vilka riskfaktorer patienten har. SGLT2i och GLP1-analog har visat en god effekt både på diabetes och på att förebygga andra riskfaktor. Även om glukossänkande effekten av SGLT2i avtar när GFR < 45 ml/min, så finns det fortfarande stora fördelar, framförallt ur ett reno- och kardioprotektivt syfte. Patienter med diabetesnefropati har ofta en hög risk för progress, trots optimal behandling.



Oavsett samsjuklighet behöver många patienter förr eller senare insulinbehandling för acceptabel glukoskontroll. Då är det vanligen lämpligt att börja med medellångverkande humaninsulin till natten.

Behandling diabetes och njursjukdom

- *Hypertoni* – ACEi eller ARB i högsta acceptabla dos. Flera olika läkemedel är ofta nödvändigt för att nå målblodtrycket < 130/80 mmHg. Optimering av blodtrycket har visat sig både sänka albuminuri och förhindra progress av njursjukdomen. ACEi/ARB normaliserar mikroalbuminuri, bromsar försämring av albuminuri och njurfunktion samt bromsar utveckling till behov av dialys/transplantation. ACEi har även i sig en renoprotektiv effekt utöver den blodtryckssänkande effekten.
- *Renoprotektion* – SGLT2i, GLP-1 analog. SGLT2i insätts tom GFR 20 ml/min/1,73m² och den minskar risken för progress av njursjukdom och kardiovaskulära event.
- *Diuretika* – v.b om patienten har ödem. Den är också effektiv på att behandla blodtrycket
- *Kardioprotektion* – statiner, GLP-1 analog, SGLT2i, ASA

Översiktligt kunna redogöra för symtom, diagnostik, nedärvningsmönster samt behandlingsprinciper vid de vanligaste ärftliga njursjukdomarna polycystisk njursjukdom och Alports syndrom.

Polycystisk njursjukdom är den vanligaste hereditära njursjukdomen. De vanliga formerna är adult polycystisk njursjukdom (PKD) typ 1 och typ 2. Det finns även en recessiv form som drabbar framförallt nyfödda barn. PKD nedärvs autosomt dominant sjukdom och förekommer hos 1:400-1:1000 nyfödda.

- PKD 1 – mutation i PKD 1 genen, förenad med snabbare progress och utveckling av ESKD vid ca 50-55 åå
- PKD 2 – mutation i PKD 2 genen, lite långsammare förlopp och utveckling av ESKD vid 70-75 åå

Det finns en stor fenotypisk variabilitet, och samma mutation kan ge väldigt olika debutålder. PKD-mutationen ger upphov till en cilie sjukdom som drabbar de cilier som finns på nästan alla humana celler. Även nymutationer förekommer. Vid PKD sker en ohämmad cyst tillväxt i njurarna och patientens njurfunktion är starkt kopplad till njurarnas storlekstillväxt. Inledningsvis ser man en kompensatorisk hyperfiltration där vissa nefron tar över funktionen från andra nefron. Men när njurfunktionen når en viss nivå, klarar inte njuren av att överkompensera och då sker en ganska snabb förlust av njurfunktionen.

Extrarenala manifestationer – eftersom PKD är en genetisk sjukdom som påverkar cilierna, så finns det många extrarenala manifestationer. Förekomsten av levercystor samtidigt med njurecystor talar ganska starkt för PKD. Det är vanligare med levercystor hos kvinnor som beror sannolikt på att östrogen stimulerar levercystornas tillväxt. I vanliga fall är dessa levercystor helt asymtomatiska och de hittas enbart på ultraljudsundersökning men om cystorna blir väldigt stora kan de leda till trycksymtom. I vissa ovanligare fall ser man även pankreascystor. En annan lite ovanligare komplikation är aneurysm i hjärnans kärl som förekommer hos 4-10% av patienter och blir vanligare med ökande ålder. Risken ökar även om man har en släkting med aneurysm i hjärnan. Övriga manifestationer är bukbräck, kolondivertikulos, klaffel, proximal aortadilatation och bukaortaaneurysm.

Diagnoskriterier – hos en patient med känd ärftlighet:

Ålder ≤ 39 år	Undersökningen visar minst 3 cystor i en eller bägge njurarna.
Ålder 40-59 år	Undersökningen visar minst 2 cystor i vardera njuren.
Ålder ≥ 60 år	Undersökningen visar minst 4 cystor i vardera njuren.

Utan ärftlighet behövs ofta fler cystor (10 st i vardera njuren) för att bekräfta diagnosen med säkerhet. Levercystor styrker diagnosen och om det finns färre än eller lika med 2 cystor i njuren i 40 åå utesluter det PKD. Idag finns även möjlighet till genetiska tester för att se om man bär på någon av de här mutationerna. Det är särskilt viktigt om man är i familjebildande ålder eftersom idag finns det möjlighet till preimplantatorisk diagnostik som leder till att man har en chans att föda ett barn utan dessa genetiska mutationer.

Behandling och vanliga problem:

- Hypertoni är ofta den första manifestationen; behandla till målblodtryck.
- Hematuri till följd av cystblödnig eller njursten (ofta samtidigt flanksmärta); utreds som vanligt första gången.
- Urinvägsinfektion/cystinfektion med feber och flanksmärta; kan vara svårbehandlat. Diagnos via CT eller klinik. Antibiotika med förlängd behandlingstid (10 dagar).
- Tolvaptan – läkemedel som bromsar förloppet i tidiga stadie

Patienter med PKD har den snabbaste progress takten av alla patienter med underliggande njursjukdomen. På grund av det snabba förloppet och eftersom det är en genetisk sjukdom, rekommenderas alla patienter med PKD följas upp på njurmedicinsk mottagning.

Översiktligt kunna redogöra för symtom, diagnostik samt behandlingsprinciper vid interstitiell nefrit.

Den vanligaste orsaken till akut interstitiell nefrit är pyelonefrit. Kronisk interstitiell nefrit orsakas av läkemedel som litium och ciklosporin, och akut interstitiell nefrit orsakas av olika typer av antibiotika, omeprazol och allopurinol. Övriga orsaker är tungmetaller (cadmium, bly), obstruktiv nefropati (reflux, njursten), immunologiska sjukdomar (Sjögren, sarkoidos), neoplasi (myelom, amyloidos), metabola sjukdomar (hyperkalcemi, hyperoxaluri), genetiska (Alport, medullär cystnjure) och toxiner (Balkannefropati, Chinese herbs).

Symptom – kronisk interstitiell nefrit och till viss del akut interstitiell nefrit går ofta med förekomst av hypertoni. Ibland även polyuri pga litium skador och även andra metabola orsaker. Patienter kan också ha en albuminuri men den är vanligtvis inte väldigt uttalad (< 1 g/dag) och även mikroskopisk hematuri. Man ser även steril pyuri, dvs förekomst av leukocyter i urinen utan en samtidig UVI. Dessa leukocyter kan förekomma med eller utan eosinofili. Tubulär proteinuri ses om man gör urinelfores och där ser man en ökad förekomst av beta-2 mikroglobulin, lätta kedjor och peptidhormoner.

Diagnostik och behandling – patienter med interstitiell nefrit är svåra att diagnostisera utan njurbiopsi. Om man finner interstitiell nefrit på biopsi bilden, så är det viktigt att fastställa och behandla den bakomliggande orsaken. Eventuellt även kortare kortisonkur om det föreligger misstanke om akut inslag (t.ex pga en allergisk reaktion från ett läkemedel). Det är även viktigt att behandla hypertoni till målblodtrycket, < 130/80 mmHg.

Känna till kliniska och laboriemässiga tecken på samt diagnostik av MGUS/MGRS/myelom hos patienter med njurpåverkan.

Myelom med njurskador leder till:

Tubulointerstitiella skador

- Myeloma cast nefropathy
- Förvärvat Fanconisyndrom – skada som uppkommer vid vuxen ålder och en yttre orsak till skillnad från fanconisyndrom som drabbar ffa barn. Fanconisyndrom beror på en defekt upptag av olika typer av ämnen/molekyler i ffa proximala tubuli vilket leder till förluster av framförallt glukos i urinen, bikarbonat, fosfat, urinsyra och ibland kalium och vissa aminosyror. Patienter har specifika elektrolytrubbningar som hypokalemi och hypofosfatemi.
- Akut tubulär nekros pga lätta kedjor

Glomerulopatier

- Primär (AL) amyloidos leder till amyloid deposition i glomeruli, ofta fibrillär.
- Light chain deposit disease, ex myelom, MGUS, lymfom – glomerulär deposition av lätta kedjor, t.ex kappa.

För att skilja på tubulointerstitiella skador och glomerulopatier måste njurbiopsi tas.

Myeloma cast nephropathy (myelomnjure)

Det är en interstitiell skada i njuren som uppkommer samtidigt som patienten har en uttalad myelom. Det ger symptom som vid myelom, det vill säga anemi, trötthet, skelettsmärter, upprepade infektioner och hyperkalcemi. Det leder ofta till en snabbare förlopp/progress av njurfunktionsnedsättning och patienter har ofta en signifikant proteinuri. För att ställa diagnos tas protein och urinelfores där man ser M-komponent. Man ser även patologisk FLC-kvot i plasman. Diagnosen är framförallt med cristapunktion som vid normal myelom diagnostik. Myelomnjure beror på att de monoklonala fria lätta kedjorna fäller ut och skadar tubuli direkt genom en toxisk effekt men även på grund av att de bildar stora konglomerat som fastnar och förhindrar urinflöde. Ca 20% av patienterna med myelom har en bakomliggande avancerad njursvikt med GFR < 30 ml/min.

Behandling

- Rehydrering för att förhindra lågt urinflöde, ofta mer än 3L per dygn
- Undvika nefrotoxiska läkemedel som NSAID men även röntgenkontrast
- Behandla hyperuricemi som beror på cellsönderfall och hyperkalcemi till följd av myelom. Det gör man till en viss del genom att alkalisera urinen som kan ha effekt på den toxiska bilden som konglomeraten ger på tubuli
- Behandling av grundsjukdomen (myelom) med steroid- och immunologisk behandling

Light chain nephropathy

Den debuterar med stigande kreatinin och patienterna kan helt sakna tecken till albuminuri. Vid misstanke bör man alltid utreda patienten med plasma- och urinelfores samt P-FLC kvoten. Vid tecken till fria lätta kedjor och misstänkt efterföljande glomerulär skada bör man ta njurbiopsi. På njurbiopsi ses tecken på cellulära noduli med kapillär förtjockning; ser delvis ut som mesangioproliferativ glomerulonefrit (MPGN). Elektronmikroskopi visar granulära depositioner subendotelialt vid basalmembranet. **Behandla grundsjukdomen!**

Uremivård

Kunna identifiera en patient med uremiska symtom/i behov av dialysvård och resonera kring de olika behandlingsalternativen (njurersättande behandling respektive medicinskt understödjande).

Uremi är ett syndrom som uppstår vid uttalad njurfunktionsnedsättning pga metabola rubbningar och ansamling av uremiska toxiner. Urea är inte toxisk i sig, utan det är en markör för ansamling av uremiska toxiner. Uremiska symtom är bl.a trötthet, illamående, dålig aptit, viktnedgång, klåda och vätskeretention. Behandling är korrigerande av specifika metabola rubbningar samt proteinreducerad kost som minskar uremiska symtom men medför risk för malnutrition. Protein byts mot fett och kolhydrater: Lägre proteinintag → Minskning av uremiska toxiner och metabola rubbningar → Uremiska symtom minskar och dialys kan skjutas upp. Proteinreducerad kost ska ordineras av njurmedicinare, alltid med stöd av dietist.

Översiktligt kunna redogöra för de olika dialysformerna (peritonealdialys och hemodialys) samt vanliga komplikationer.

Peritonealdialys (PD)

Man använder bukhinnan som dialysmembran; finns två typer:

- **Continuous Ambulatory PD (CAPD)** – dialysvätska byts genom att man tömmer ut den gamla vätskan i en påse och sedan fyller på ny genom att koppla in den och låta vätskan rinna in. Görs av patienten själv, oftast 2 liter x 4 gånger/dygn
- **Automated PD (APD)** – en maskin byter dialysvätskan kontinuerligt; större volymer än vid CAPD

Dialysvätska förs in i buken via en mjuk permanent silikonkateter som opererats in, väl där kommer vätskan i kontakt med peritoneum. Från blodkärl i peritoneum diffunderar sedan slaggprodukter och elektrolyter och vätskeöverskott förs via osmos in i dialysvätskan. Dialysvätskan töms igen och ny vätska förs in. **Dialysvätskan består av steril och kaliumfri saltlösning** med olika halten av glukos för att reglera osmos beroende på patientens vätskebalans.

Komplikationer – peritonit är vanligt hos patienter som genomgår peritonealdialys, framförallt om utrustningen inte renhålls ordentligt. Det ger en grumlig dialysvätska med ökade LPK ofta förenade med smärtor (KNS, E coli, S aureus, mfl). Starta behandlingen så snabbt som möjligt. Kontinuerlig antibiotika ges i dialysvätska, vancomycin + aminoglykosid

(+ i.v om septisk patient). Ge även i.v antibiotika vid hög feber och påverkad patient. Uteslut alltid peritonit vid buksmärta hos PD-patient. Ta prov på PD-vätska och ring alltid njurmedicin på en gång. Övriga komplikationer är kateteringångsinfektioner (S aureus, Pseudomonas) och nedsatt ultrafiltrationsförmåga.

Hemodialys (HD)

Det finns i olika varianter beroende på om man inkluderar konvektiv eller mineration av större molekyler. Kontinuerlig venovenös hemodiafiltration används mycket i intensivvårdsavdelningar och benämns oftast CRRT (continuous renal replacement therapy). Enstaka patienter får även hemodialys i hemmet (HHD). Hemodialysbehandling ges oftast 3-4 ggr/vecka (3-5 h/behandling). Det krävs tillgång till blodbanan (blodflöde ca 300 ml/min) via:

- **Arteriovenös fistel** – anastomos görs mellan artär och ven, oftast på underarmen. Venen ökar då i diameter och man kan senare sätta i nålar för hemodialys. AV-fisteln gör också att det blir ett tillräckligt kraftigt flöde i ett ytligt kärl för dialysbehandling. Den arteriovenösa fisteln får inte användas till annan provtagning, man får heller inte mäta blodtryck i den aktuella armen.
- **Arteriovenös graft** – anastomos görs mellan artär och ven, oftast på underarmen. Till skillnad från en AV-fistel består inte anastomosen av sammanfogade vener och artärer. Den utgörs istället av en implanterad graft. Patienter med sköra blodkärl kan få en AV-graft, då kärlen inte håller för att skapa en AV-fistel.
- **Central dialyskateter (CDK)** – vid akuta situationer som kräver dialys läggs en kateter med dubbla lumen in i v. jugularis eller v. subclavia, katetern får löpa en bit under huden för att skydda mot infektion. Används för hemodialys, mest temporärt men kan ligga kvar i flera år.
- **Vena femoralis-punktion**

Under dialys måste patienten få antikoagulantia (Heparin). Många patienter saknar helt njurfunktionen och för att eliminera vätska hos dessa, så kan man få ultrafiltration genom att ställa in hur mycket vätska man vill eliminera med hjälp av hydrostatisk tryck, vilket apparaten själv sköter om.

Komplikationer – blodtrycksfall under dialys då vätskevolymen kan minska under behandlingen, infekterade dialysaccesser (ffa CDK och graft, S Aures), sepsis (ffa vid CDK), trombos i fistel/graft som måste åtgärdas, lungödem och hyperkalemi.

Dialysvätskan sammansättning – balanserad elektrolytlösning:

- Inget fosfat
- Lågt kalium (HD) eller inget kalium (PD)
- Något lägre natrium än normalt
- Fysiologiskt kalcium (eller något högre)
- Något lägre magnesium än normalt
- Buffert: bikarbonat (HD + PD) eller laktat (PD)
- Normalt glukos (HD) eller mycket högt (PD)

Allmänna problem hos dialyspatienter

- Kardiovaskulär sjuklighet med arterioskleros och kardiomyopati med fibros
- Kärlförfalkningar som hänger samman med hyperfosfatemi och hyperparatyroidism
- Ökad infektionsrisk
- Kronisk inflammation
- Hypertoni pga natrium- och vattenretention
- Läkemedelsdosering
- Hyperkalemi (ffa HD) och acidosis
- Malnutrition med högt protein behov

Val av dialysform – de flesta patienter kan behandlas med både PD och HD.

- PD – bättre livskvalitet och rehabilitering, bättre bevarade rest njurfunktion. Patienter med svår hjärtsvikt och barn bör i de flesta fall ha PD.
- HD – patienter som inte själv kan utföra PD-behandlingen och ibland får hjälp av ASIH eller assistenter som utför den i hemmet. Även vid bukväggsdefekter och adherenser.

Patienten är viktig i processen som bör indelas tidigt med dialysinformation med vad de kan förvänta sig och de får även träffa njursviktssköterskor, “uremikordinator”, mm.

Indikationer för dialysstart

- När patienten påtagligt försämrats med illamående, trötthet, dåligt födointag, katabolism och försämrat nutritionsstatus.
- Relativ snabb progress av njursvikt
- Vid GFR på ca 5-9 ml/min

Idag behandlas ca två miljoner patienter med dialys och man kan då leva över cirka 30 år. Dock ökade mortalitet framförallt pga hjärt-kärlsjukdom. Transplantation är bättre för många med bättre överlevnad och bättre livskvalitet.

Översiktligt kunna redogöra för principer för njurtransplantation, immunsuppressiv behandling, komplikationer och risk för läkemedelsinteraktioner.

Njurtransplantation ger bättre överlevnad och livskvalitet jämfört med dialys. Patienter står på immunsuppression och det är viktigt att de får sina läkemedel. Oftast prednisolon, tacrolimus, mycofenolat, mofetil; vissa får ciklosporin, azatioprin, sirolimus eller everolimus. Calcineurinhämmarna (CNI) som tacrolimus och ciklosporin metaboliseras via CYP3A4 och det finns då risk för interaktioner. Njuren placeras utanför bukhålan och transplanterad överlevnad är 5 år. På många transplanterade ser man att P-kreatinin varierar ofta (vätskebalans, inflammation, mm), därför ska man kontrollera med nytt prov efter ett tag för att följa kreatinivärdet.

På akuten – om det kommer en njurtransplanterad patient på akuten, ska man komma ihåg att immunsupprimerade har större risk för allvarliga infektioner. Har patienten hög feber, då finns det risk att drabbas av septikemi och man bör därför ha bred täckning av antibiotika. Det är även vanligt med febril UVI (pyelonefrit). Kontrollera njurfunktionen genom att ta kreatinin; den stiger i stort sett alltid vid högt CRP. Ring njurmed eller transplantation beroende på var patienten kontrolleras.

Infektioner – bakteriella infektioner, urinvägsinfektion och lunginflammation är vanliga. Tidigt i förloppet, framförallt de första 6 månaderna, finns det risk för opportunistiska infektioner såsom polyomavirus (BK-virus), CMV-reakivering och Pneumocystis jiroveci. Efter 6 månader finns huvudsakligen risk för samhällsförvärvade infektioner, UVI och luftvägsinfektioner. Det finns även ökad risk för svampinfektioner och där finns det problem med interaktion mellan CNI och ketokonazol, och många andra svampmedel.

Långtidskomplikationer – hypertoni, hjärt-kärlsjukdom, övervikt, cancer (hudcancer som skivepitelcancer och basaliom; lymfom), skelettproblem och diabetes (bl.a beroende på läkemedel).

Läkemedelsinteraktion – vissa läkemedel som man ska vara försiktiga att ge till njurtransplanterade pga interaktion med CYP3A4 är erytromycin, flukonazol, svampmedel, grapefruktjuice, antivirala LM, vissa antiarytmika och apixaban (måttlig)

Reumatologi

Artritsjukdomar

Förklara och jämföra diagnostik och behandling av akuta mono- och oligoartriter (S4).

- **Monoartrit** drabbar en led och kan ses vanligen vid kristallartrit, men en långvarig kristallartrit kan leda till en polyartrit bild.
- **Oligoartrit** engagerar 2-4 och uppstår vid psoriasisartrit och reaktiv artrit.
- **Polyartrit** engagerar 4 leder eller mer och är typisk för reumatoid artrit.

Vad det gäller de reumatiska systemsjukdomarna är det flertalet av de systemsjukdomarna som också kan ha artrit som en del i sjukdomsbilden. Genom att kartlägga hur ledutbredningen ser ut så kan det ge en ledtråd om tillståndet.

- **Reaktiv artrit** – ofta en asymmetrisk utbredning och en oligoartrit bild med engagemang av framförallt stora leder, men även DIP leder.
- **RA** – symmetrisk, engagerande små leder (handled, MCP-, PIP-leder), ibland C1-C2.
- **Psoriasisartrit** – engagemang av bl.a rygg och fingrarnas DIP-leder.
- **Pelvospondylit** – engagemang av ryggkotpelare och sakroiliacaleder, i vissa fall även perifer artriter.

Redogöra för och föreslå basal utredning och behandling vid reumatiska inflammatoriska systemsjukdomar (S3).

För att överväga en inflammatorisk ledsjukdom måste det finnas en artrit, dvs inflammation: svullnad, ömhet, värme, rodnad och nedsatt funktion (stelhet). Symtomen kan även komma från senfästen (tendinit, epikondylit), senskidor (tenosynovit), slemsäckar (bursit), muskler (myalgi/myosit), skelett (tumör) eller med generellt smärttillstånd, fibromyalgi.

Inflammatoriska ledsjukdomar (artriter) innefattar: reumatoid artrit, kristallartrit, psoriasisartrit, ankyloserande artrit, reaktiv artrit och sepsis artrit. *Septisk artrit* är inte en reumatisk sjukdom men den brukar vara en differentialdiagnos och kan både vara av bakteriell- eller viral genes, t.ex gonokocker, borrelia, HBV, HCV, mm. *Spondylartrit* är ett samlingsnamn för reaktiv artrit och ankyloserande spondylit. Det finns även tillstånd som kan ge artrit eller artrit liknande symtom, t.ex hemartros (trauma), akut sarkoidos, bakomliggande sjukdom som malignitet, metabol/endokrina sjukdomar (diabetes, hypertyreos, HPT, akromegali), och hemokromatos (ärftlig sjukdom där tarmen tar upp för mycket järn från maten).

Utredning

- **Anamnes** – Var är symtomen? En/flera leder? Vilka ledsymtom? Smärta (intensitet, karaktär)? Svullnad? Rodnad? Värmeökning? Rörelseinskränkning? Stelhet? När uppkommer symtomen? Dygnsvariation? Värst på morgonen? I vila/efter motion? Tidigare episoder – när, hur långa, många? Andra symptom? Relation till infektioner? I släkten? Har patienten själv andra sjukdomar? Rökning? Viktnedgång? Feber? Hudutslag? Trauma? Tidsförloppet: plötsligt debut ses vid kristallartrit, septisk artrit, reaktiv artrit och viss trauma. Smygande debut ses vid RA, spondylartrit och artros.
- **Status** – inspektion av ryggkotpelare och rörlighet vid flexion, extension och sidorotation. Första skiljelinjen är artrit eller ej; att känna nydebuterade småledsartriter kräver träning. Om det inte är artrit, då ska inte artrit utredningen göras. Artralgi, artros och kronisk värk är mycket vanligare. Punktera och analysera ledvätska om möjligt!
- Allmän kroppsstatus** – Hud: psoriasis, ansiktserytem, fjärilsexantem, erythema nodosum. Mun/slemhinnor: torrhet, sår, karies, utslag? Ögon: torrhet, sår, konjunktivit, irit. Hjärta/Lungor: serosit? Palpera körtlar. Nervstatus. Kärl: blåsljud, perifera pulsar (sidoskillnad?) Muskler: atrofi?
- **Lab** – blodstatus, sänka och CRP och ev. urat, CK, kreatinin, leverstatus. Ta ALLTID en urinsticka vid oklar inflammation och/eller artrit. Även ledpunktion och överväg också serologi för enteropatogener, chlamydia, borrelia (ej akut svar), samt immunlab med reumatoid faktor, anti-CCP antikroppar, ANA och specifika antikroppar (ENA panel inklusive SSA, dsDNA). Alla blodprover kan vara normala men patienten kan ändå ha en artritsjukdom. Anamnes och status ger misstanken.

Artros

Artros är en vanlig orsak till ledvärk som leder till degeneration av brosket. Inflammation kan även förekomma i vissa faser. Vanligast är primär artros (= idiopatisk) med ledengagemang i DIP, PIP, CMC I, höft, knä och MTP I. Det är ovanligt att MCP-leden är engagerande vid artros. Primär artros i kotpelaren brukar benämnas som spondylos. Artrosförändringar i PIP och DIP brukar leda till benuppdrivning som brukar benämnas Bouchard noduli (PIP) resp. Heberden noduli (DIP). Ibland kan det vara svårt att skilja från artrit sjukdom när artros är inne i en inflammatorisk fas. Det är vanligt att patienter med artros får även andra artritsjukdomar. På röntgen ses broskreduktion, osteofyter med små benutskott och subkondral skleros med förtätning av underliggande ben.

Septisk artrit och Borreliaartrit

- **Septisk artrit** är oftast, men inte alltid, akut monoartrit (>90%) med rörelse- och vilovärk, palpationsömheter, rodnad, feber, allmänpåverkan, högt CRP. Det drabbar sällan en frisk individ. Riskfaktorer är immunsuppression, steroidbehandling samt nyligen genomgången ingrepp som ledpunktion, kateter, tandsanering, eller penetrerande skada. Vanligaste agensen är stafylokocker (*S. aureus* i 60% av fallen) och differentialdiagnosen är framförallt kristallartrit. **Analys av ledvätskan är viktigt i utredningen.**
- **Borreliaartrit** är ofta en monoartrit, ibland oligoartrit ofta engagerade i knäleder. Den kan komma när som helst under året. Ibland har patienter även anamnes och symtom på erytema migrans, men inte alltid.

Reaktiv/postinfektiös artrit

Reaktiv artrit oftast ger en asymmetrisk ledutbredning och kan vara både oligo-/polyartrit engagerande medelstora och stora leder, särskilt i nedre extremiteterna. Det kan även drabba sakroiliacaleder och ibland ger den en klinisk bild som vid daktylit (korvfinger/-tå) där hela fingret eller tån svullnar upp. Man kan även vid reaktiv artrit få besvär med tendinit (achillestendinit, plantar fasciit). Den kan också gå med hud- och slemhinneförändringar som erythema nodosum och balanit. Man kan få symtom i form av uretrit, cervicit, konjunktivit och även irit → **Can't pee, can't see, can't climb a tree** (uretrit, irit och artrit). Reaktiv artrit uppstår vanligen inom 4 veckor efter infektionen (kan vara asymtomatisk).

- **Tarm:** Campylobacter, Salmonella, Yersinia, Shigella
- **Urogenital:** Chlamydia trachomatis
- **Övre luftvägar:** Mycoplasma, Betahemolytiska streptokocker
- **Virus:** Hep B, C, Parvovirus B-19, Influenza, Rubella

Utöver rutinprover man kan ta serologi för Campylobacter, Salmonella, Yersinia, (Shigella), Borrelia, Chlamydia. Vid symtomen, odla från det stället: Magsjuka → fecesodling, Urinvägar → Chlamydia trachomatis utstryk eller urinprov. Glöm ej gonokocker! Det är INTE indikation för RF, ANA och anti-CCP i akutskedet vid typiska symtom på reaktiv artrit.

Kristallartrit

Kristallartrit beror på en ledinflammation till följd av kristallutfällning i leden. Urat är den vanligaste typen av kristallartrit och ses vid gikt. Man kan även ha pyrofosfatartrit med förhöjda pyrofosfatkristaller. Andra ovanliga kristallartriter är apatit och kolesterol. Urat/pyrofosfat påvisas med polarisationsmikroskopi.

Gikt börjar vanligen med akut monoartrit och engagera i 70% av fall MTP I (stortåns grundled) men den kan även engagera knäled, fotled och fingrar (särskilt kvinnor). Det drabbar fler män än kvinnor (4-6:1). Gikt har en snabb debut och är mycket smärtsam med rodnad, svullnad och beröringsömhet. Man kan även få feber och frossa samt höga inflammationsparametrar (hög CRP). Ett annat fynd är tofi som orsakas av uratsyra utfällningar och ses som små knölar i huden. **Ledpunktion är viktigt för kristall analys.** Urat konsumeras i akuta skedet och kan ligga normalt, därför utesluts inte gikt vid normala nivåer av urat; S-urat (>420 µmol). Det är viktigt med rutinlab, SR och CRP samt även viktigt att identifiera utlösande/riskfaktorer såsom diuretikabehandling, nedsatt njurfunktion, maligna blodsjukdomar och alkoholöverkonsumtion. Nya kriterier inkluderar specifika fynd på ultraljud. Det finns flera olika behandlingsmöjligheter utöver Allopurinol beroende på om patienten har njursvikt eller andra kontraindikationer mot Allopurinol.

Pyrofosfatgikt (pseudogikt) drabbar vanligen äldre personer och är ofta associerat till andra sjukdomar, artros och endokrina sjukdomar. Ibland ser man att det finns utlösande orsaker som infektioner, trauma eller att den kommer efter en operation. Det är vanligast i knä (män) och handled (kvinnor).

Akut sarkoidos

Akut sarkoidos drabbar fler kvinnor än män samt är vanligare hos yngre personer. Den klassiska bilden är en bilateral fotledsartrit, ibland knäartrit. Man kan också se en typisk blårröd hudrodnad/periartikulär inflammation, ofta ilsken med måttlig feber, även hyperkalcemi. Patienten kan ha hosta, dyspné men ofta inga lungsymtom. Ledsymtomen går oftast över inom 2-6 månader. Akut sarkoidos (Löfgrens syndrom) kännetecknas av artrit (fotleder), erythema nodosum och hilus lymfadenopati på lungröntgen.

Bakomliggande sjukdom

Artrit kan även vara kopplad till bakomliggande sjukdom som malignitet, metabol/endokrina sjukdomar (diabetes, hypertyreos, HPT, akromegali) och hemokromatos. Därför är det viktigt att ta in dessa som differentialdiagnoser när man utreder patienten.

Adult still

Adult still är den vanligaste febersjukdomen som drabbar män och kvinnor i lika stor utsträckning, ofta < 35 år. Det kan ge ledbesvär i form av artralgi och ofta även artrit som i 95% av fall är polyartrit engagerande knä, handled och fotled. Det är typisk med dagliga febertoppar, ofta kvällstid och även rosa makulopapulöst utslag. I samband med de andra symtomen är det vanligt att patienterna även får halsont och myalgi. Labben visar leukocytos, SR/CRP stegring och högt S-ferritin.

Kronisk artrit

Kronisk artrit ska misstänkas vid:

- Artrit utan föregående infektion, trauma
- Småledsartriter > 6v
- Morgonstelhet > 60 min
- Förbättring av NSAID
- Subfebrilitet, trötthet
- Inflammation i lab
- Inflammatorisk ryggsmärta
- Andra symtom talande för reumatisk systemsjukdom – achillestendinit, psoriasis, tarminflammation, irit, serosit, vaskuliter, nydebuterad Raynaud, fjärilsexantem.

Den vanligaste kronisk artrit är reumatoid artrit (RA) med prevalens runt 0.5-0.8% och räknas som folksjukdom. Det förekommer även psoriasisartrit (0.2%), ankyloserande spondylit (0.2%) och systemsjukdomar där artriter kan vara en del av sjukdomen, t.ex SLE (0.07%), primärt Sjögrens syndrom (0.1-0.6%) och vaskulit, såsom Wegeners granulomatos (0.03%).

Redogöra för utredning vid reumatiska artrit. Redogöra för komplikationer vid reumatisk sjukdom såsom kardiovaskulär sjukdom, infektioner, osteoporos, malignitet.

Reumatoid artrit klassificeras som en folksjukdom. Vid tidig fas ses svullnaden över fingerleder med svårigheter med flexion och extension i fingrarna. Framskriden fas leder till typiska felställningar och destruktions i lederna inom 1 år hos en majoritet, framförallt förut då det inte fanns lika effektiva behandlingar. Den gav även snabbt arbetsförmåga före den nu tillgängliga behandlingen. Det finns god dokumentation för att tidig diagnos och behandling av RA förbättrar prognosen. Om klinisk misstanke om RA finns ska patienten bedömas av reumatolog. Klassiska kriterier behöver inte vara uppfyllda.

De olika faserna vid RA:

- **Fas A:** individen föds med vissa genetiska riskfaktorer.
- **Fas B:** individen utsätts senare för olika miljö riskfaktorer såsom rökning.
- **Fas C:** detta kan trigga igång en lokaliserad autoimmunitet som så småningom utvecklas till systemisk autoimmunitet.
- **Fas D:** RA-relaterade symtomen börjar uppkomma, oftast kan de vara diffusa och migrerande i början.
- **Fas E:** om man undersöker patienten i det här skedet kan man ibland hitta patologiska förändringar i lederna och patienten utvecklar en odifferentierad artrit (UA).
- **Fas F:** i senare skede, med mer utbredda ledförändringar, utvecklar patienten en typisk symmetrisk småledsartit som uppfyller kriterier för RA.

Symtom – debutsymtom är morgonstelhet, trötthet, allmänsymtom, symmetriskt ledsvullnad i småleder, fingrar och tår; ömhet över leder, rörelsesmärta, funktionsnedsättning (stelhet) och fluktuationer (symtomen fluktuerar). RA kan ha symtom från andra organ. Ju bättre inflammationen behandlas vid RA, desto mindre risk att utveckla extraartikulär manifestation.

- **Benmärg:** anemi, trombocytos, ökad risk för lymfom
- **Hud:** reumatiska noduli, vaskulit
- **Ögon och mun:** torrhet sekundärt till Sjögrens syndrom hos ca 20%
- **Osteoporos** hos patienter som står på kortison. Screena för osteoporos och behandla preventivt med kalk och D-vitamin och vid behov även med bisfosfonater, samt följa upp med bentäthetsmätning (DEXA)
- **Kardiovaskulär sjukdom:** en ökad risk för hjärtinfarkt, screena för riskfaktorer.
- **Diabetes:** screena för diabetes pga kortison-beh; viktkontroll och p-glukoskontroller
- **Lungor:** interstitiell lungsjukdom
- **Njurar**
- **Cancer:** lymfom, lungcancer
- **Allmänna symtom:** feber, trötthet, sjukdomskänsla, viktninskning

Inflammation i leden orsakar nedbrytning av brosket och så småningom angrepp på benet. Det kan leda till broskminskning och/eller periartikulär (lednära) urkalkning samt tilltagande brosk förstörelse och usurer (erosion/förlust av ben). Usurer leder i sin tur till felställningar. Vid RA ses även pannus, det vill säga ledhinnan invaderar ledbrosket.

Utredning – Blodprover: blodstatus, SR, CRP, leverprover, kreatinin. Immunlab: 2/3 har RF och/eller anti-CCP-ak. Anti-CCP-ak är höggradigt specifika för RA (specificitet 98%), bra diagnostiska hjälpmedel. Dessa kan finnas upp till 10 år före sjukdomsdebut. Positiva anti-CCP-ak är en prognostiskt ogynnsam faktor och ger mer destruktiv sjukdom. Röntgen av händer och fötter är ytterligare en del vid utredning av RA för att verifiera om det finns typiska förändringar.

Autoantikropparna riktas mot den modifierade självantigen som finns t.ex i lungor, tandkött mm. **Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)** är en grupp av antikroppar som riktar sig mot citrullinerade antigen på olika strukturer, finns > 60 mätbara i dagsläget. I klinisk rutin används anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) testet. ACPA ses hos ca 65% av alla patienter med RA och har en hög specificitet. **Reumatoid faktor (RF)** är en IgM-antikropp riktad mot Fc-delen på en IgG-ak. Det finns även andra isotoper; IgG och IgA-RF, men deras betydelse är oklart. RF förekommer hos ca 60-70% av alla patienter men det är inte specifikt för RA, utan förekommer även vid andra reumatiska tillstånd som SLE och Sjögrens syndrom. RF förekommer även hos 5-10% av en frisk population och ökar med ålder, vid kronisk infektion osv. Endast 10% av positiva RF-fynd innebär att patienten har RA, därför är det inte ett bra screening test.

Gamla klassifikationskriterier – symtom och status skall ha funnits i 6 veckor. 4/7 kriterier krävs för definition av RA.

1. Symmetriska artrit
2. Artrit i PIP, MCP eller handleder
3. Artrit i 3 “ledområden”
4. Morgonstelhet >1 timme
5. Reumatiska noduli
6. Reumatoid faktor (RF)
7. Röntgenförändringar

Nya klassifikationskriterier – 6/10 för diagnos

A. Ledpåverkan	
1 stor led	0
2 – 10 stora leder	1
1 – 3 små leder (med eller utan påverkad stor led)	2
4 – 10 små leder (med eller utan påverkad stor led)	3
>10 leder (åtminstone 1 liten led)	5
B. Serologi (åtminstone 1 resultat krävs för klassificering)	
Negativ RF och negativ ACPA	0
Lågpositiv RF eller lågpositiv ACPA	2
Högpositiv RF eller högpositiv ACPA	3
C. Akutfasreaktanter (åtminstone 1 resultat krävs för klassificering)	
Normal CRP och normal ESR	0
Förhöjt CRP eller normal ESR	1
D. Varaktighet av symptom	
<6 veckor	0
≥6 veckor	1

Differentialdiagnoser

- Artros – benuppdrevningar (PIP, DIP leder)
- Psoriasisartrit – psoriasis hos patienten eller nära anhöriga, drabbar ofta DIP-leder, även rygg; ofta besvärande entesit.
- Reaktiv artrit – ofta några stora leder, nedre extremiteter. Varit utomlands? Föregående infektion? Fästingbett?
- Spondylartrit – värk och stelhet i ryggen, förekomst av sakroiliit.

Översiktligt redogöra för riskfaktorer för att utveckla reumatisk sjukdom (S3). Kunna redogöra för autoimmunitet som en patogenetisk faktor vid reumatisk sjukdom (S4).

- **Hereditet** – HLA-DRB1 (“shared epitope”) är den mest kända och starkaste riskfaktorn. Risken att få RA är 12-20% om den andra enägstvillingen har RA. Har man däremot en dizygot tvilling eller förstegradsläkting med RA, är risken 4-5%. Det är ständigt ett samspel mellan arv och miljö.
- **Livsstilsfaktorer** – rökning är den starkaste kända exogena riskfaktorn för autoantikropps-positiv RA (dvs förhöjda nivåer av antingen RF eller ACPA). Mer än 1/5 av alla RA fall (1/3 av ACPA-pos) kunde ha förhindrats om ingen hade rökt. Även exponering för luftföroreningar (textildamm, stendamm) ökar risken för RA.

Genetik och rökning var för sig fördubblar risken att utveckla RA. Men om en person både har “shared epitope” och är rökare, kan risken att utveckla RA öka upp till 40 gånger. Även hög belastning, stress och autoimmun tyreoidasjukdom ger ökad risk. Intag av fet fisk och omega 3 har visat något minskat risk att utveckla RA. Dessutom kan måttlig alkohol intag, vissa mag-tarminfektioner och urogenitala infektioner till viss del vara skyddande. Bruk av snus och vaccinationer har inte visat någon hög risk att utveckla RA.

Sjukdomsförlopp – förloppet skiljer sig i stor utsträckning mellan individer. Vissa individer går i remission med ett enda läkemedel och man kan därefter i stort sett inte uppmäta någon sjukdomsaktivitet. Andra individer kan däremot behöva få kombinationsbehandling eller byte av behandling flera gånger innan man uppnår ett önskat behandlingsresultat. Sjukdomsförloppet mäts med olika parametrar:

- **Sjukdomsaktivitet:** DAS28 används ofta i klinisk praxis för att följa sjukdomsaktivitet som är baserat på 28 ledstatus. Patienter uppföljs för hur de skattar sin egen sjukdomsaktivitet, vad gäller allmänna symtom (smärta, allmänt välbefinnande, trötthet, viktnedgång, morgonstelhet i över 1 timme) på VAS-skala. Man värderar även hur många

artriter det finns i status, antal svullna/ömmande leder, om det finns någon kvarstående inflammation i lab (SR, CRP) och om det tillkommer förändringar på röntgen efter insatt behandling (destruktionsgrad). DAS score < 2,6 betyder att patienten är i remission.

- **Funktion:** Health Activity Questionnaire (HAQ) används för att värdera hur patientens eventuella funktionsnedsättning ser ut och hur uttalad den är. HAQ går från 0-3, där 0 är helt normalt och 3 är värst (maximal nedsatt).
- **Leddestruktion:** ses med hjälp av röntgen; olika scores för att se strukturella förändringar, t.ex om patienten utvecklar usurer.
- **Smärta och trötthet:** Visual Analogue Scale (VAS)
- **Livskvalitet (EQ5D)**

Översiktligt redogöra för behandling vid reumatoid artrit (S3). Redogöra för behandling med metotrexat inklusive säkerhetsaspekter och stödjande terapi med folsyra (S3).

Beroende på vad patienten har för riskfaktorer, samsjuklighet och antikroppsprofil, så väljs behandling utifrån det. Alla patienter med RA måste få behandling med en DMARD så fort man ställer diagnosen. NSAID och kortison kan ge bra smärtlindring men de kan INTE bromsa sjukdomsförloppet och minskar inte heller risken för usurer. **“Treat to target”** och få alla utfallsmått till remission, det vill säga inte bara inflammation utan även smärta, funktion och ledsador för att på så sätt öka arbetsförmåga och livskvalitet för patienten. Rökning är en sämre prognostisk faktor för bra respons till behandlingen.

För nydebuterad RA:

- Metotrexat, lågdos (20 mg) 1 gång per vecka
- Folicin mot biverkningar av metotrexat
- Lågdos steroider, Prednisolon 5-10 mg första halvåret
- Lokala steroider = intraartikulärt
- Övrigt: rökstopp, fysisk aktivitet, arbetsterapi

csDMARD: Metotrexat, Leflunomid (Arava), Sulfasalazine (Salazopyrine), Hydroxychloroquine (Plaquenil). Även Azathioprine (Imurel) tillhör denna kategori men används inte vid RA eftersom den inte har sjukdomsmodifierande effekt. Plaquenil är ganska svag och används inte som monoterapi, utan i kombination med Metotrexat och Salazopyrin.

Metotrexat är en folat analog som hämmar dihydrofolatreduktas. Det reducerar cellproliferation samt ökar apoptos av T-celler, men dessa mekanismer är viktiga vid cancersjukdomar. Vid RA är den antiinflammatoriska effekten av betydelse, som beror på ökning av endogena adenosinproduktionen. Det har även en stor påverkan på produktion av proinflammatoriska cytokiner, humoral svar och osteoklastfunktion.

Dosen ska vara cirka 0,3 mg/kg; ungefär 15-25 mg 1 gång/vecka p.o eller s.c. Det är viktigt att komma ihåg att metotrexat har en långsam effekt, först efter 4-6 veckor. De vanligaste biverkningar är illamående och leverpåverkan som brukar vara ganska mild och övergående. Även lungtoxicitet kan förekomma i form av pneumoni, men det är sällsynt. Det ger akut dyspné, feber och lunginfiltrat på lungröntgen. Kvinnor som vill bli **gravida måste avsluta** metotrexat minst 3 månader innan. Ca 60% av patienterna svarar bra och uppnår remission. **Kortison** brukar kombineras med metotrexat i början som en bridge-therapy men den skall vara kort, ej livslångt. Det ges under de första månaderna för att få en bättre och snabbare antiinflammatorisk effekt. Följ upp patienten redan från början; var 3:e månad minst.

Biologiska DMARD

- **Rituximab** – anti B-cells behandling; monoklonal anti CD-20 antikropp
- **Tocilizumab** – blockerar IL-6 receptor
- **Sarilumab** – blockerar IL-6 receptor
- **Abatacept** – blockerar co-stimulering av T-celler
- **Anakinra** – används oftare vid svårare gikt än vid RA
- **TNF-hämmare** – TNF är en nyckel cytokin vid RA-utveckling. Det ökar produktionen av andra proinflammatoriska cytokiner, inklusive IL-1, IL-6, IL-23 och GM-CSF. Det ökar PGE2 produktion, osteoklast aktivering, kemokin utsläpp och angiogenes som leder till bildning av många nya blodkärl i synovium. Biverkning av TNF-hämmare:
 - Infektioner, oftare mildare men det finns en ökad risk för allvarigare infektioner som sepsis, pneumoni och opportunistiska infektioner.
 - Tuberkulos risken ökar, därför screenas alltid patienter för latent TB.
 - Demyeliniserande sjukdom, MS liknande bild med optikusneurit och perifer nefropati; ovanligt men kan förekomma.
 - Paradoxala biverkningar som autoimmun sjukdom. En del patienter kan utveckla psoriasis som ett paradox; anti-TNF används mot psoriasis och är väldigt effektiv. Även autoimmun hepatit och läkemedelsinducerad SLE kan förekomma. Mekanismen bakom dessa paradoxala autoimmuna fenomen är oklar.

TNF-hämmare ges alltid som första linjen biologisk behandling. Vid sekundär ineffektivitet, då patienten svarar initialt bra på behandlingen (t.ex TNF-hämmare) men effekten avtar efter några månader, kan det vara lika bra att byta till en annan TNF-hämmare än att byta till en biologisk behandling med annan verkningsmekanism. Vid primär ineffektivitet, då patienten inte har bra respons på behandling, är det mycket bättre att byta mekanismen från början.

Targeted synthetic DMARDs – JAK-hämmare

JAK-hämmare (tofacitinib, baricitin, upadacitinib, fidlotinib) är små molekyler som påverkar den intracellulära signalering av flera proinflammatoriska cytokiner som IL-6, GM-CSF, interferon-gamma och flera olika interleukiner. Biverkning JAK-hämmare:

- Infektioner – ungefär detsamma som risken vid användning av TNF-hämmare
- Herpes zoster-infektion – signifikant ökad risk vid användning av alla JAK-hämmare. Därför rekommenderas alla patienter att bli vaccinerade mot bältros.
- Trombotiska händelser, DVT och lungemboli – ökad risk, framförallt vid högre doser men även vid doser som används vid RA. Viktigt att komma ihåg: om det kommer en RA-patient med dyspné på akutmottagningen och står på JAK-hämmare, tänk lungemboli!

Vid RA-behandling räcker det inte med läkemedel, utan det är även viktigt med multidisciplinär approach. T.ex kuratorkontakt, arbetsterapeut, fysioterapeut, insatser på primärvården som rökstopp och kontroll av kardiovaskulära riskfaktorer som kan ge den bästa möjliga resultat. Många patienter uppnår inte remission, en signifikant minoritet är behandlingsrefraktära vilket innebär att de är mycket svårbehandlade och svarar inte tillräckligt bra för flertalet olika DMARDs. Några patienter, även om de uppnår remission, har signifikant smärta och trötthet. Det finns flera andra faktorer som gör vissa patienter svåra att behandla, t.ex compliance problematik eller intolerans. Behandlingen måste därför individualiseras och behandlingsstrategier måste förbättras.

Redogöra för konsekvenser med obehandlad reumatoid artrit (S3).

Om RA inte behandlas tidigt riskerar det leda till deformiteter och kroniska förändringar som beror på skelettförändringar, skelettdestruktion, usurutveckling, sendestruktion samt subluxationer. Klassisk RA förändringar inkluderar:

- Boutonniere deformitet av IP-1 led (tumme)
- Ulnar deviation av MCP leder
- Swan deformitet av fingrar

Studier har visat att usurer kommer tidigt i sjukdomsförloppet. Mer än 90% av patienter med mindre än 2 år av RA-duration hade röntgenförändringar. Känsligare metoder som ultraljud och MR visar att usurer kan komma under de första månaderna efter symtomdebut. Tidig behandling minskar risken för usurer.

Förklara, jämföra, etiologi, basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling för normal, inflammatorisk och septisk bild vid ledvätskeanalys (S4).

Genom att inspektera ledvätskan kan man se om det är hög nivå av inflammatoriska celler. Vid en septisk artrit kan det vara mer grumligt och gulgrönt i färgen och vid denna misstanke skickar man ledvätskan på odling. Vad det gäller misstanke om annan artrit eller gikt, då skickar man analys för celler och kristaller. Normal ledvätska har hög viskositet, medan ju högre inflammation det finns i ledvätska, desto lägre blir viskositeten.

	Antal vita 10 ⁹ /L	Poly	Kristaller	Viskositet
Normalt	< 0,2	< 25%	-	hög
Artros	< 5	< 25%	-	hög
Aseptisk	5-50	25-75%	-	Medel
Kristallartrit	5-75	50-75%	urat/pyrofosfat	låg
Septisk artrit	> 75	> 70%	-	låg

Diagnostisera, behandla och följa upp en patient med gikt (M4).

Gikt är en autoinflammatorisk sjukdom som orsakas av en felaktig reglering av mekanismer som styr inflammationen. Etiologin till gikt är hyperurikemi som ger en utfällning av natriumurat i ledvätska (oftast i framfoten och fotleder). Hyperurikemi kan bero på ökad uratproduktion eller minskad utsöndring av urat. Vanliga orsaker till uratproduktion är alkohol (särskilt öl, i alla sorter, även alkoholfria), purinrik föda (särskilt animaliskt protein), övervikt (oavsett om det beror på muskelmassa eller fett), ökad cellomsättning (svår plackpsoriasis eller myeloproliferativa sjukdomar), och cellsönderfall (cytostatika behandling). Vanliga orsaker till minskad utsöndring av urat är vissa genvariationer (mindre

effektiva urat-transportörer), hypertoni (minskad utsöndring), nedsatt njurfunktion (minskad filtration), diabetes typ 2 med metabolt syndrom (ökad återupptag av urat), och läkemedelsbehandling (bl.a tiazid- och loopdiuretika, lågdos ASA, ACEi eller ARB, förutom Losartan).

Akut gikt – patienterna kommer oftast med akut insättande monoartrit, framför allt stortån (70% av debutfallen). Andra vanliga lokalisationer inkluderar mellanfoten, fotleden och knäleden. Engagemang av övre extremiteternas leder är betydligt mer ovanligt, men ibland kan bursit förekomma, oftast i olecranonbursan. Smärtan debuterar i 90% av fallen nattetid och åtföljs av periartikulär rodnad och svullnad. Om fler än en led är involverad är det vanligtvis närliggande leder som drabbas. Vid mild inflammation kan en spontan regress av attacken ske inom 1–2 veckor. Under en akut attack kan subfebrilitet och allmänpåverkan förekomma. Dessutom har många patienter tofi (små knölar i huden).

Kronisk (tofös) gikt – förekommer oftast hos äldre med inkomplett utläkning av akuta attacker. Dessa patienter har en ökad risk för att utveckla artros och uppvisar ofta en mild polyartrit mellan attackerna. Tofi kan i dessa fall misstolkas som reumatiska noduli. Sekundärinfektioner i tofi är vanligt och utgör ofta det största handikappet för patienterna.

Diagnosen – ställs framför allt baserat på klinisk bild (tofus, utlösande faktorer t.ex. druckit mycket osv, och symtom. Ev feber men inte alltid, oftast subfebril), men man kan även ta blodprover (SR och CRP är kraftig förhöjda, urat är oftast förhöjd men kan vara inom referensvärde dock), ledvätskeanalys (LPK och kristaller, nålformade eller dubbelbrytande med mikroskopi) eller bilddiagnostik. Slåtröntgen är normal i tidigt skede men vid kronisk gikt ses typiska bendestruktioner invid engagerade leder samt sänkt ledbrosk; det som kommer tidigare är dock overhanging edge → destruktion. Ultraljud visar en typisk snöstormsliknande bild orsakad av uratkristaller i ledvätskan och/eller en dubbelkontur pga utfällning av uratkristaller på brosket. DT (DECT) är låg tillgänglig men visar utfällning av uratkristaller i och kring drabbade leder.

Behandlingen består av tre pelare

Förebyggande behandling

Råd om livsstilsförändringar som alkoholrestriktion (särskilt öl, även lättöl), långsam viktreduktion, regelbunden träning (ej excessivt muskelarbete), måttligt intag av animaliska proteiner. Man ska även ha en läkemedelsgenomgång ifall patienten tar läkemedel som ger eller förvärrar gikt (oftast furosemid).

Förebyggande läkemedelsbehandling

- **Allopurinol** (100 mg) är förstahandsvalet för behandling av gikt. Den sänker uratnivåerna långsamt (hämmar dess produktion) och används ofta i kombination med symtomlindrande behandling vid akuta giktattacker. Dosen kan gradvis ökas med 100 mg var 3-4 vecka tills målvärdet för urat uppnås ($<350 \mu\text{mol/L}$, eller $<300 \mu\text{mol/L}$ vid förekomst av tofi). Maximal dos är 900 mg per dag. Dosjusteringar ska aldrig göras under pågående giktattack. Vid ändringar av dos rekommenderas förebyggande behandling mot skov, exempelvis med NSAID, kolkicin eller steroider. Allopurinol ska användas med försiktighet vid nedsatt njurfunktion och kan vara olämpligt vid grav njursvikt. Läkemedlet har interaktioner med Azatioprin och Merkaptopurin.
- **Febuxat** är ett alternativt läkemedel vid intolerans av Allopurinol, som hämmar purinnedbrytningen. En tablett dagligen (80 mg, för vissa 120). Samma interaktioner som Allopurinol, man ska även undvika Metotrexat och Naproxen.
- **Probecid** 500 mg har en annan verkningsmekanism. Den påskyndar utsöndringen av urinsyra genom att hämma dess reabsorption i tubuli. Behandlingen inleds med en låg dos, $\frac{1}{2}$ tablett två gånger dagligen under den första veckan, och ökas därefter till 1 tablett två gånger dagligen. Probecid ska inte användas vid svår njurskada och är ineffektivt om eGFR är $< 30\text{--}50 \text{ ml/min}$. Det kombineras ofta med andra läkemedel, exempelvis natriumbikarbonat, för att minska risken för urinsyrautfällning i urinvägarna.

Symtombehandling

- **NSAID** är vanligast. Den är effektiv, har snabbt tillslag och god terapeutisk bredd. Man ska undvika att ge den till åldringar, hjärt- och njursviktpatienter, och de med inflammatorisk tarmsjukdom. Den interagerar med warfarin.
- **Steroider** är effektiva, ger snabbt tillslag och har en god terapeutisk bredd. Dock försiktighet vid diabetes och infektion. Ges oftast som p.o prednisolon 30 mg i 3-5 dygn.
- **Kolkicin** är effektiv, har snabbt tillslag, kan ges till (klara) åldringar, hjärtviktpatienter och kan även ges med warfarin. Dock försiktighet vid njur- och leversvikt. Den har biverkningar (vanligast diarré) och smal terapeutisk effekt.
- **Anakinra** kan också ges, dock är den inte registrerat för gikt. Det är en IL-1-hämmare som ges subkutant dagligen.
- **Kanakinumab** är också en registrerad medicin för gikt, men ges aldrig pga kostnad.

Spondylartritsjukdomar

Översiktligt redogöra för sjukdomsbild, utredning och behandling vid inflammatorisk spondylopati.

Spondylartriter delas in i fyra grupper:

- 1) Ankyloserande spondylit (AS)
- 2) Psoriasisartrit (PsA)
- 3) IBD-associerade artrit (IBD-A)
- 4) Reaktiv artrit (ReA)

Den femte gruppen är odifferentierad spondylartrit där man lägger patienter med oklar sjukdomen. Gemensamma drag är inflammatorisk ryggsmärta, sakroiliit och annan inflammation i ryggen, entesit (senfästesinflammation), artrit, daktylit (korvfingrar, -tår). Det finns även extra-artikulära manifestationer samt HLA-B27-association.

- **Inflammatorisk ryggsmärta** – smygande debut före 40 åå, duration > 3 månader, morgonstelhet > 30 min, nattlig smärta samt förbättring av fysisk aktivitet (ej av vila).
- **Sakroiliit** – djup gluteal smärta som ibland strålar mot lårens baksida. Typiskt vid ankyloserande spondylit är att den växlar sidan och så småningom efter några år blir smärtan bilateralt. Sakroiliacalederna är svårundersökta, därför görs slätröntgen som kan visa subkondral skleros, erosioner/usurer och även ankylos (lederna växer ihop) om patienten har varit sjuk länge. MR visar däremot aktuell inflammation, men även strukturella förändringar och post-inflammatoriska förändringar i form av fettinlagring.
- **Enteser** – specialiserade gränssnitt mellan ligament, senor och ben. De består av fibröst brosk. I främre kotkroppskanter finns ligament som håller ihop kotorna och dessa kan bli inflammerade (entesit) som är typiskt vid spondylartrit.

Artriter grupperas utifrån mönster samt hur de utreder sig. Perifer vs axial inflammation (ryggkotor eller sakroiliacaleder). Monoartrit (1), oligoartrit (2-4), polyartrit (>4). Symmetrisk/asymmetrisk, stora/små leder.

- Typisk utbredning av perifer artrit: oligoartikulär, asymmetrisk med tyngdpunkt på stora leder men kan även drabba små leder och är vanligt i nedre extremiteter. DIP-leder kan vara engagerade.
- Ankyloserande spondylit: asymmetrisk, axial artrit = bilateral sakroiliit, perifera artriter = stora leder som axel, armbåge, knä, höft.
- Psoriasisartrit: ofta asymmetrisk med rygg engagemang. Ibland en symmetrisk RA-liknande bild med småledsengagemang.

- Daktylit – hela fingret eller tån svullnar; kallas korvfinger/-tå
- Extramuskuloskeletala manifestationer – ögon (irit, konjunktivit vid ReA), aortavitium (AS), hud (psoriasis), uretrit/cervicit (ReA), tarm (IBD-A), restriktiv lungsjukdom (lungfibros vid AS).
- HLA B27-association – betydande association med ankyloserande spondylit (90%) och med akuta iriter (med eller utan artrit) upp till 90%. Det är lite mindre associerat med reaktiv artrit (65-80%), IBD + spondylit (50%) och psoriasisartrit med spondylit. Enbart perifer psoriasisartrit har låg association.

Ankyloserande spondylartrit

Den har en stark hereditet och drabbar mer män än kvinnor (2-3:1) med en prevalens på 0,5% i Sverige. Debutåldern är 15-30 år (ej över 45 år). Inflammation i ryggraden vid ankyloserande spondylartrit leder till begränsad rörlighet med sakroiliit och ryggförändringar. Detta särskilt vid obehandlad sjukdom då ryggkotorna tenderar att växa ihop av inflammationen. Entesiter även utanför ryggen är vanligt (50%), liksom akuta iriter (40%) förekommer. Utbredning av perifera artrit är asymmetriskt med engagemang i stora leder, oftast i nedre extremiteter. Radiologiska förändringar i ryggraden är:

- Squaring: kotorna blir mer fyrkantiga
- Shiny corner: ligamentfästena i kotkanterna lyser upp tydligare på röntgen
- Syndesmofyter: förbening mellan kotorna som till slut leder till att hela ryggen ser ut som "bamburör" och då talar man om "bamburygg"

AS naturalförlopp: Det börjar med förlust av ländrygglordos, följt av en accentuering av den torakala kyfos. Sedan sker en successiv framåtböjning och stelning av halsryggen. Till slut leder det till spinal osteoporos och då blir ryggen helt stelt utan någon flexibilitet alls. Det innebär att även ganska måttliga trauma kan leda till kotfrakturer.

Psoriasisartrit

Psoriasis är en vanlig sjukdom med prevalens på ca 3% och det är oftast det första symtomen vid psoriasisartrit. Upp till 1/3 av psoriasispatienter får ledbesvär och det är ungefär lika vanligt hos män och kvinnor. Sjukdomen manifesterar sig olika; från enbart ledvärk och stelhet till destruerande ledsjukdom. Debutåldern skiljer sig avsevärt och svårighetsgrad samt prognosen varierar. Särdrag vid psoriasisartrit är **juxtaartikulär bennybildning**, det vill säga det bildas ett lätt ben kring inflammerade leder. Sakroiliit är ofta asymmetrisk och den kan debutera senare än vid AS. DIP-ledsengagemang är patognomont vid psoriasisartrit och om detta är ett destruerande förlopp, så kan patienter utvecklas pencil-in-cup (ovanligt). Symtom

och kliniska fynd vid Pso/PsA är artrit, spondylit, sakroiliit, entesit, daktylit, hudpsoriasis och nagelpsoriasis. Även tendovaginit (sensskideinflammation), stelhet och smärta är vanliga. Ledutbredningen kan vara lite olika vid PsA.

- Assymetrisk oligoartrit, AS-liknande, men utan rygg engagemang
- Symmetrisk polyartrit, RA-liknande
- Spondylit +/- sakroiliit, dominerande axial engagemang
- DIP-ledsartrit
- Arthritis mutilans, den mest extrema formen av PsA som ofta inkluderar DIP-ledsartrit och där lederna blir helt sladdriga och ostabila.

IBD-associerad artrit

Spondylartriter hos patienter med Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller mikroskopisk kolit. Upp till 20% av personer med CD/UC får artrit och ledsymtom är den vanligaste extraintestinala manifestationen. Artriterna är oligo/polyartikulärt, ibland monoartikulärt och man kan även ha sakroiliit och entesit. NSAID, som vanligtvis är bra, försämrar tarmen.

Reaktiv artrit

Reaktiv artrit drabbar vanligen yngre personer, i övrigt friska individer, artriten kommer inom 4 veckor efter infektionen som kan ha varit symtomatisk eller inte så tydligt symtomatiskt. ReA är oftast övergående på 2-6 månader, men en del blir kroniska. Olika former av infektioner kan lösa reaktiv artrit, men den vanligaste agens i Sverige är *Campylobacter jejuni*. Ca 1/5 av personer med *Salmonella enteritidis* infektion får ledbesvär och det är även vanligt att sexuellt överförbara sjukdomar (STD) i efterloppet ger reaktiv artrit. Internationellt är det andra infektioner som är mer typiska, t.ex *Yersinia* som är en klassisk utlösande faktor. **Typiskt vid ReA:** ilsken debut, hög SR/CRP, oftast assymetrisk, oligo-/polyartrit engagerande medelstora och stora leder, vikt bärande. Även sakroiliacaleder, daktylit, tendinit, entesit, uretrit och cervicit. I enstaka fall förekommer konjunktivit och irit.

Spondylartrit behandling

Behandlingen beror på axial/perifer manifestationer samt extraartikulärt engagemang (hud, ögon, tarm). Negativa prognostiska markörer talar för att påskynda behandlingen och dessa är destruktions/skelettförändringar tidigt i förloppet, polyartrit, daktylit och hög SR/CRP. Behandlingsmålen är att bromsa sjukdomsprogress, hindra felställning, bibehålla rörlighet, lindra smärta, förbättra andning (särskilt vid AS då bröstkorgen blir stel) och bevara muskelfunktion. Målet är att ge patienter en hög livskvalitet och så normalt liv som möjligt.

- Fysisk träning är den viktigaste behandlingen. Patienterna mår bättre direkt och det hjälper även till att upprätthålla rörelseomfång samt muskelstyrka.
- Lokala steroider, kortisoninjektioner, är effektiva vid perifera artrit och SI-leder.
- NSAID har ofta väldigt bra effekt på patienternas symtom, framförallt stelhet och värk, men ska undvikas vid IBD-A.
- Syntetiska DMARDs (salazopyrin, metotrexat) har god effekt vid perifer artrit men det finns väldigt lite evidens som talar för om det har egentlig effekt vid axial artrit.
- TNF-hämmare används vid alla typer av spondylartriter, men lite mindre vid ReA.
- IL-17-hämmare, IL-12-hämmare och IL-23-hämmare utvecklades från början för psoriasis i huden, men har visat sig vara väldigt bra även för psoriasisartrit. IL-17 har även visat sig ge en effekt vid AS men de riskerar att försämra IBD och undviks därför.
- JAK-hämmare är läkemedel i tablettform som används mycket vid RA. De är även godkända för behandling av AS, PsoA och IBD-A.

Vid irit och IBD är monoklonala TNF-hämmare den bästa läkemedlen. Vid psoriasis (vid TNF-hämmare svikt) är IL-17-hämmare andrahandsval. Om psoriasis är väldigt kraftig och utbredd, då kan man direkt börja med IL-17-hämmare.

	AS	PsoA	ReA	IBD-A	USpA
Icke-farma kologisk	TRÄNING				
Lokala steroider	PERIFERA OCH SI-LEDER				
NSAID	X	X	X	(cave)	X
Syntetisk DMARD	VID PERIFERT ENGAGEMANG				
TNF-hämmare	X	X	(sällan)	X	X
IL17-hämmare	X	X		(cave)	X
IL12/IL23-hämmare		X		X	
IL23-hämmare		X			
PDE4-hämmare		X			
JAK-hämmare	X	X		X	

Förklara patofysiologi, symtombild och behandling vid psoriasisartrit.

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk immunmedierad hudsjukdom med en prevalensen i Sverige på 2-4%. Psoriasis kan debutera i alla åldrar och i hälften av fallen debuterar sjukdomen före 25 års ålder. Män och kvinnor drabbas lika ofta. Plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*) är den mest prevalent form av psoriasis. Andra typer av hudpsoriasis som kan förekomma vid psoriasisartrit är guttat psoriasis, pustulär psoriasis, invers psoriasis, erythrodermisk psoriasis och nagelpsoriasis (riskfaktor för utveckling av psoriasisartrit).

Psoriasisartrit är en kronisk, immunmedierad, inflammatorisk artropati som är associerad till kutan psoriasis. Den kan drabba både perifera (små, medelstora, stora leder) och axiala skelett (ryggen, sakroiliacaleder). PsA karakteriseras av inflammation av leder men framförallt av enteser. Kliniska fenotyper är variabla och den är associerad till en del komorbiditet som kan leda till mortalitet, ffa kardiovaskulär mortalitet. Klassifikation av psoriasisartrit:

- Asymmetrisk oligoartrit – 5 eller mindre än 5 leder; vanligtvis stora och medelstora leder, t.ex handled och knä
- Symmetrisk polyartrit – RA-liknande bild; MCP och PIP-leder
- DIP-ledsartrit
- Spondylartropati – dominerande axial engagemang
- Arthritis mutilans – den mest extrema formen av PsA som ofta inkluderar DIP-ledsartrit och där lederna blir helt sladdriga och ostabila.

PsA ger extraartikulära manifestationer som uveit och IBD, men även vissa komplikationer och komorbiditet som metabolt syndrom (diabetes, obesitas), psykologiska och psykiatriska aspekter (depression), leversjukdom (NASH), IgA nefropati, NSAID-toxicitet och framförallt stark koppling till kardiovaskulära sjukdomar.

PsA har en prevalens runt 0,5% och män och kvinnor drabbas lika ofta; debutålder är 30-40 år. I cirka 2/3 av PsA patienter är kutan psoriasis redan känd medan cirka hos 15% debuterar hud och ledsjukdom samtidigt och cirka 17% har först artrit och senare hudsjukdom.

Patogenes

Psoriasisartrit är en komplex och inte fullt karakteriserad sjukdom. Patofysiologiska aspekter som är centralt i PsA är entesit (EJ synovit) och patogenesen är en kombination av genetik, miljö och immunologiska faktorer.

- **Genetik:** polygenetisk sjukdom där olika HLA-haplotyper visar koppling till olika kliniska manifestationer. Flera non-HLA gener har också identifierats. Genetik bidrar till PsA på ett starkare sätt än själva psoriasis.
- **Miljöfaktorer:** trauma är en central aspekt vid PsA. Koebners fenomen observeras när en hudlesion utvecklas på ett område som har utsatts för trauma. Deep Koebners fenomen har en liknande princip men på en djupare nivå, där upprepat mikrotrauma kan trigga inflammation i senfästen (entesit) eller leder. Detta kan ses vid psoriasisartrit, där sådana mikroskador kan leda till inflammation och skelettlesioner som är typiska för sjukdomen. Även rökning, infektioner, obesitas och stress är associerade till PsA.

- **Immunologiska faktorer:** T-cellsaktivering, Th1- och Th17-celler samt cytokinproduktion. Interaktion mellan medfödd och adaptiv immunsystem medierar inflammation i huden, leder och enteser. Vid psoriasis finns en ökad aktivitet av dendritiska celler som producerar IFN som i sin tur aktiverar medfödd system med makrofager och andra dendritiska celler. Dessa celler stimulerar det adaptiva immunsystemet genom frisättning av cytokiner. Medfödda immuncellerna producerar även cytokiner som aktiverar viktiga signalvägar, eller axlar, i sjukdomens fysiopatologi. En av de mest betydelsefulla är **IL-23/IL-17-axeln**, där IL-23 stimulerar Th17 att producera IL-17. Denna cytokin driver inflammation och bidrar till hudens typiska förändringar vid psoriasis. Även **TNF- α** spelar en stor roll. Dessa två cytokinsystem är viktiga även ur ett terapeutisk synpunkt eftersom de biologiska läkemedel som man använder vid psoriasis och psoriasisartrit är riktad mot dessa.
- **Autoantikroppar:** ACPA, anti-LL37 antikroppar; dessa förklarar inte direkt artrit men snarare andra manifestationer

Patofysiologi entesit

Entesit är en huvudmanifestation vid PsA. Entes är alla ställen där muskler, senor och ligament tar kontakt med benet. De har **två huvudfunktioner:** att överföra mekaniska belastningar till skelettet (senor) och att stabilisera (ligament). Det finns en relation mellan entes och synovit vid PsA. Denna relation beror på att enteser är områden som ständigt utsätts för mekanisk stress. Mekanisk sensitisering leder till en mikrotrauma som är upprepad under tiden och det aktiverar vissa reparationsmekanismer. Individer som har PsA eller spondylartrit har onormala reparationsmekanismer vilket innebär en överaktivering av celler i det medfödda immunsystemet och en inflammation. Inflammationen aktiverar i sin tur proliferation av mesenkymala celler genom cellstimulering. Det leder till förbening som är en typisk egenskap av PsA och spondylartrit. Det finns olika källor av cytokinen IL23, som är viktigt vid PsA, i kroppen, bland annat produktion genom hudlesioner samt produktion i lungorna och tarmen. Utöver det finns också områden som utsätts för repetitiv stress, som nagelband, aortaklaffen och ciliarkropp.

Vid PsA finns **två fysiopatologiska mekanismer** som leder till strukturella förändringar. Den primära är entesit med inflammation av aktivering av mekanismer som leder till förbening. Den sekundära är synovit som innebär aktivering av osteocyter och osteoklaster. Detta gör att vid PsA finns två aspekter; den är både erosiv och produktiv, till skillnad från RA som är primärt erosiv.

Kliniska manifestationer

- **Nagelpsoriasis** – mycket varierande, från minimal lesion till extensiva och destruktiva lesioner.
- **Hidden psoriasis** – vissa ställen där man inte tittar eller där patienten inte reflekterar på, t.ex navel, gluteal veck eller skalp.
- **Entesit** – rodnad, svullnad och deformiteten av entesen
- **Daktylit** – kännetecknas av diffus svullnad av ett finger eller tå som beror på en inflammatorisk eller infiltrativ process. Cirka 50% av PsA patienter utvecklar daktylit (korvfinger) under sjukdomsförloppet. Mest vanlig i fötterna och asymmetrisk (mekanisk belastning-Deep Koebner fenomen).
- **Småledsartrit** – PIP-leder men även DIP-leder som typisk för PsA (ses ej vid RA). Detta fenomen kan förklaras av nagelpsoriasis, där inflammationen från nagelbädden sprider sig till DIP-lederna.
- **Asymmetrisk artrit** – typisk för PsA, till skillnad från RA som kännetecknas av symmetrisk adjunktiv artrit, där inflammation är symmetrisk och kan vara adderad. Detta innebär att den initiala inflammationen, t.ex i en MCP-led, inte försvinner. PsA är däremot en substitutiv artrit, vilket innebär att inflammation kan förekomma i olika leder. Till exempel kan det börja som artrit i en höger fotled och en vänster knäled, där inflammationen på ena sidan försvinner och senare kan dyka upp i en handled eller armbåge.
- **Artritis mutilans** – den mest destruktiva formen av PsA och förekommer hos ungefär 1% av patienterna. Det kan leda till att delar av benet helt försvinner. Skelettförändringar, som är en reflex av denna fenotypiska aspekt, inkluderar typiska drag som teleskopfinger, där fingrarna uppvisar en förkortning och deformitet pga destruktion av ben och leder.
- **Axialt engagemang** – isolerade engagemang av axiala skelettet (ryggen, sakroiliacaleder). Detta kan förekomma i kombination med perifera manifestationer hos 20-70% av patienterna beroende på vilken definition man använder (klinisk vs radiografisk). Prevalensen av HLA-B27 är lägre jämfört med AS. Patienter med PsA som har axiellt engagemang är vanligtvis något äldre och uppvisar en lägre prevalens av inflammatorisk ryggsmärta. Många kan vara helt asymtomatiska och ha enbart radiologiska förändringar. Upp till 35% av patienter med radiologisk spondylit kan visa förändringar utan sakroiliit. När det gäller behandling svarar PsA på IL-23-blockad, vilket inte observeras vid AS.

Diagnos – psoriasisartrit baseras inte på ett test som kan bekräfta sjukdomen. Det finns inga specifika diagnoskriterier, men klassifikationskriterier (CASPAR) används. PsA är en klinisk diagnos där anamnes och klinisk bedömning är avgörande, tillsammans med labbresultat som ofta visar negativa RF och ACPA.

Differentialdiagnoser för PsA är RA.

- Vid PsA kan oligoartrit uppträda, medan RA vanligtvis kännetecknas av polyartrit med symmetrisk ledinflammation.
- Entesit och daktylit är specifika egenskaper för PsA, men dessa tillstånd förekommer inte vid RA.
- Axialt engagemang är mer typiskt för PsA, även om RA kan engagera C1 och C2, vilket är mindre vanligt.
- När det gäller leddskador är RA karakteriserad av erosiva förändringar, medan PsA kan uppvisa både erosiva och produktiva förändringar.

Det finns även andra differentialdiagnoser att överväga, såsom gikt, särskilt med tanke på att psoriasispatienter ofta har metabolt syndrom och hyperglykemi. Dessutom kan osteoartrit och artros också beaktas i differentialdiagnosen.

Behandling – NSAID, Metotrexat och andra csDMARDs, biologiska DMARDs och small molecules. Biologiska DMARDs riktar sig mot cytokiner som IL-23, IL-12 och IL-17. Det finns riktlinjer för läkemedelsbehandling vid psoriasisartrit.

- Vid lindriga former av PsA kan COX-hämmare och lokala steroider användas.
- För patienter med polyartrit rekommenderas Metotrexat.
- Om det finns intolerans eller otillräcklig effekt av Metotrexat kan behandling med TNF-hämmare övervägas. Man kan växla mellan olika klasser av läkemedel, som alla har som mål att rikta in sig på de cytokiner som är involverade i patogenesen av psoriasisartrit.

Inflammatoriska systemsjukdomar

Redogöra för och föreslå basal utredning och behandling vid inflammatoriska myopatier (S3).

Myosit är inflammation i musklerna, men även andra organ som hud, lungor, hjärta och GI-kanal. **Diagnosen** baseras på en kombination av olika metoder.

- Kliniska tecken: muskelsvaghet (proximalt) och nedsatt uthållighet
- Labvärden: förhöjd CK, ASAT, ALAT, LD
- Muskelbiopsi: specifikt utseende, ej patognomont utseende. Man letar oftast efter inflammatoriska celler eller infiltrat som ses mellan muskelfibrer samt invaderande muskelfibrerna i anslutning till kärl eller perivaskulärt och beroende på vilket mönster man ser kan man misstänka en viss subtyp av myosit. MHC I uttryck är typisk fynd vid inflammatorisk myopati.
- Hud: specifika fynd
- Myosit-specifika antikroppar – autoantikroppar finns hos upp till 70% av patienter.
 - ◆ Jo-1 är den mest frekventa myosit-specifika autoantikroppen och tillhör antisynthetiska antikroppar som är riktade mot tRNA-synthetas
 - ◆ Mi-2: dermatomyosit
 - ◆ MDA5: snabbt progredierande lungpåverkan
 - ◆ HMGCR, SRP: (immun nekrotiserande myopati)
 - ◆ TIF-1 γ , NXP2: dermatomyosit, oftast cancer-associerad
 - ◆ Myosit-associerad autoantikropp: PM-Scl 75/100, Ro-52, RF
- MR muskular visar muskelödem
- EMG (elektromyografi): myopati

Sjukdomsmanifestationer

- **Muskler** – inflammation i tvärsnittsmuskulaturen, oftast proximal muskulatur (överarm, bäcken-lår), sväljningsmuskulatur och proximala esofagus. Även muskelsvaghet noteras hos patienter och detta kan bland annat ses vid statusundersökning när man testar muskelkraften.
- **Hud** – typiska hudmanifestationer vid DM och klinisk amyopatisk DM. Gottrons papler/sign och Heliotrop exantem kallas för patognomona hudförändringar som är typiska för DM. “Mekaniker händer” är också typisk förekommande vid antisynthetiska syndrom. Man ser även hudutslag över utsidan av lår, nacke, bröstet och hårbotten.

- **Lungor** – mycket vanligt, ibland isolerad lungpåverkan. Det kan vara mild men även allvarlig och snabbprogresserande. Hosta och dyspné är vanliga symtomen som kan leda till syrgasbehov hos patienten. Lungmanifestationen kan ibland vara den första eller den enda symtomen tillsammans med förekomst av specifika autoantikroppar (klinisk amyopatisk DM). Alla patienter ska därför screenas med DT-lungor. En specifik autoantikropp som är associerad till snabbprogresserande lungsjukdom är MDA5. Vid förekomst av detta måste man börja tidigt med kraftig immundämpande behandling.
- **GI-kanalen** – dysfagi pga engagemang av tvärsnittsmuskulaturen i esofagus (prox 1/3 delen). I svåra fall finns risk för aspiration och ibland under en period kan patienten behöva näring med PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi).
- **Leder** – artriter kan vara första symtomen och kan ibland tolkas som RA om man inte tar utvidgade anamnestiska uppgifter.

Dermatomyositis – inflammation i muskler och hud som ibland kännetecknas av typiska hudmanifestationer som Gottrons papler. **Amyopatisk dermatomyositis** innebär *frånvaro* av muskelsvaghet eller förhöjda muskelenzymer, trots hudsymptom. Dermatomyositis kan vara associerad med ökad risk för cancer, särskilt vid förekomst av autoantikropparna TIF-1 γ och NXP2, därför är det viktigt med screening för malignitet.

Antisyntetas syndrom – kännetecknas av specifika autoantikroppar: anti-aminoacyl transfer RNA syntetas där det bl.a ingår Jo-1 som är den mest frekventa. Kliniska manifestationer är lungengagemang, artrit, myositis, feber, raynauds fenomen och mekaniker händer.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) – kännetecknas av specifika autoantikroppar som anti-SRP och anti-HMGCR, men det förekommer även seronegativa patienter (antikroppsnegativ). IMNM ger uttalad muskelsvaghet och höga nivåer av kreatinkinase i blodet. Andra organpåverkan är dysfagi och myokardit. En specifik subtyp är förekomst av anti-HMGCR-ak som finns beskrivna hos patienter som tagit statiner tidigare, men även statin naiva. Hos antikroppsnegativa patienter finns en ökad risk för cancer.

Behandling – labvärden normaliseras relativt snabbt, men muskelsvaghet kvarstår länge.

- Högdos kortison
- Immunsuppression beroende på organ och grad av engagemang; DMARDs (metotrexat, azatioprin, mycophenolatmolekyl, cyklofosfamid) och biologiska DMARDs (rituximab, abatacept)
- Träning – individualiserad av fysioterapeut

Förklara basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling av polymyalgia reumatika (S4).

Polymyalgia reumatika (PMR) karakteriseras av bilateral och symmetrisk värk och/eller stelhet i skulder- och höftmuskler, högt CRP, SR > 50 mm, och morgonstelhet > 1 timme. Dessa kan vara ospecifika symtom, därför måste malignitet/infektion och annan reumatisk sjukdom uteslutas. Vid PMR är det typisk med snabb symtomlindring efter insatt behandling. Patologin är ofullständigt utforskad. PMR drabbar fler kvinnor än män (2-3:1) och är vanligast vid 70-80 år (> 50). Det är den vanligaste reumatiska sjukdomen med en incidensen på minst 50/10 000 per år. **GCA (temporalisarterit) och PMR förekommer ofta tillsammans:** 20% av PMR-pat har GCA och 50% av GCA-pat har PMR. PMR är en ofarlig sjukdom och ger inga komplikationer. Den vanligaste orsaken till terapivikt är felaktig diagnos eller för snabb nedtrappning/avslut av kortisonbehandling. Var mycket restriktiv med ”kortisontest” innan primärutredningen.

Anamnes och status – stelhet > smärta > svaghet i proximala muskulatur, sidlika i extremiteter med morgonstelhet. Somatiskt status inbegriper palpation av bröst, prostata, buk, lymfkörtlar. Även lungröntgen och ledstatus görs. PET-DT kan identifiera inflammationsfoci och ge en vägledning kring andra sjukdomar (cancer, storkärlsvaskulit). Dock är det dyrt, otillgängligt (i dagsläget), kräver strålning och är mindre användbart efter initierad steroidbehandling.

Labutredning – SR (hög), CRP (hög), blodstatus, B-celler (utesluta blodsjukdom), proteinfraktioner (utesluta M-komponent), kreatinin (normal), U-sticka (u.a), CK (normal), transaminaser (normal), ALP (normal), kalcium (normal).

Worrisome features – dessa ska man reagera på: tidigare cancer, yngre än 50 år, påtaglig feber, asymmetriska symtom (t.ex enbart en axel), dåligt initial svar på kortison och artrit i en eller flera leder.

Behandling – prednisolon startdos 20-30 mg/dag. Snabbt svar stärker diagnosen. Minska dosen successivt vid symtomfrihet, ungefär varannan eller var fjärde vecka och följ upp patienten. Inflammationsparametrar normaliseras ganska snabbt; CRP snabbare än SR. Behandlingstid är 1,5-2 år och det är viktigt att ge alla patienter osteoporosprofylax med minst kalcium och D-vitamin, många ska även ha bisfosfonat (p.o eller i.v).

Översiktligt redogöra för ovanliga reumatiska sjukdomar såsom IgG4-relaterad sjukdom, polykondrit, periodiska febrar, ovanliga småkärlsvaskuliter, antisyntetassyndrom (S3).

Vaskulit betyder inflammation i blodkärl som leder till att den blir förtjockad med minskat blodflöde och därav ischemi distalt. Om blodkärlet är helt inflammerad så att det blir stopp kan det leda till gangrän som ses t.ex vid GCA (tung- och skalp nekros). Ibland kan man vid långvarig inflammation få förtunning av blodkärlsväggen och aneurysmatisk utvidgning. Detta kan i sig ge ökad förutsättning för blodproppar. Vaskulitsjukdomar är en grupp av sjukdomar som ger flera olika symtom beroende på vilka organ som kärlet försörjer. **Primära vaskuliter** har en oklar genes och dessa delas in efter storleken på de kärl som drabbas. Symtombilden är högst variabel och organberoende. Vissa av vaskulit sjukdomarna är associerade med autoantikroppen ANCA. **Sekundära vaskuliter** utlöses av infektion (virus vanligast), malignitet eller läkemedel.

Storkärlsvaskuliter

- Jättecellsarterit (GCA) – drabbar oftast personer över 50 år och angriper vanligtvis a. temporalis.
- Takayusus arterit (TAK) – liknar GCA men drabbar istället yngre personer, ofta kvinnor och är vanligare i Asien. Sjukdomen påverkar stora kärl, framförallt aorta och dess grenar som a. carotis och a. subclavia. Hos dessa patienter kan blåsljud höras över carotiderna, och de söker ofta vård för trötthet och oförklarlig systemisk inflammation tillsammans med anemi.

Medelstora kärls vaskuliter

- Polyarteritis nodosa (PAN) – en ovanlig sjukdom som ofta angriper visceral bukarterer och njurarterer, vilket kan leda till aneurysmer och blödningar. Detta tillstånd kan också orsaka högt blodtryck.
- Kawasaki sjukdom (KD) – barnsjukdom som ofta drabbar kranskärlen och manifesteras genom mukokutana symtom.

Småkärlsvaskuliter

- Good posture syndrome/anti-GBM nefrit – drabbar njurar och lungor och har ett snabbt förlopp med svår njurpåverkan och lungblödningar.
- Kryoglobulinemisk vaskulit (CV) – ovanligt, påverkar främst hud och njurar.

- IgA vaskulit – vanligare hos barn och yttrar sig som artrit, enterit, nefrit och dermatit. Det är ofta självläkande men kan ibland behöva behandling, särskilt vid njurengagemang.
- Hypokomplementemisk urtikariell vaskulit (HUV) – ses hos SLE-patienter och ger hudförändringar som liknar urtikaria men är vaskulit. För att ställa diagnosen mäts komplementnivåerna och en hudbiopsi kan behövas.

Varibelkärls vaskuliter – drabbar kärl av varierande storlek

- Behçets sjukdom (BD) – ger ofta symtom från munslemhinna och genitalier med smärtsamma sår. Den kan också påverka CNS och ögon (t.ex. retinal vaskulit), öka risken för tromboembolism samt orsaka aortit.
- Cogans syndrom (CS) – kombination av interstitiell keratit och autoimmun påverkan på hörsel och balans, vilket leder till hörselnedsättning och yrsel.

Vissa vaskuliter kan också vara organspecifika, t.ex leukocytoklastisk vaskulit som enbart drabbar huden. Sekundär vaskulit förekommer vid reumatiska sjukdomar som SLE och RA, där den kan angripa flera organ som hjärna, njurar och hud. Vaskulit kan också vara associerad med vissa virusinfektioner, som hepatit B och C samt syfilis, och kan uppstå till följd av vissa läkemedel eller vara cancerassocierade, även om detta är ovanligt.

Mimic of vasculitis

Att diagnostisera vaskulit kan vara tidskrävande och utmanande, eftersom symtombilden ofta är bred och ospecifik. Dessutom finns det tillstånd som kan efterlikna vaskulit, så kallade “mimics”, vilket gör diagnostiken ännu svårare.

- Tromboembolisk sjukdom, såsom endokardit, är en vanlig differentialdiagnos som kan likna vaskulit om det uppstår nekroser i fingertoppar eller nagelband.
- Icke-inflammatoriska vaskulopatier kan efterlikna vaskulit, däribland genetiska bindvävssjukdomar som Marfans syndrom och vaskulär Ehlers-Danlos. Dessa sjukdomar påverkar blodkärlen på grund av kollagendefekter, vilket kan leda till aneurysm och skador i blodkärlsväggarna som kan misstolkas som vaskulit.
- IgG4-relaterad sjukdom, en fibroinflammatorisk sjukdom (PAD-diagnos) som ofta ses som en differentialdiagnos till vaskulit. Denna sjukdom kännetecknas av inflammatoriska massor, särskilt i huvud- och halsområdet, men den kan ha en rad olika manifestationer. Mikroskopiskt syns en karakteristisk storiform fibros med ett ökat antal IgG4-positiva plasmaceller. IgG4-nivåerna i serum är ofta förhöjda, vilket kan hjälpa till i diagnostiken.

Klinisk bild är väldigt varierande och kan delas in i två typer:

Mekanistiska

- Ischemisymtom (smärta/claudicatio, gangrän, nekros)
- Blödning (hemoptys, hematuri)
- Allmänna inflammationssymtom (feber, viktnedgång, anemi, förhöjd SR, trötthet)

Organrelaterade

- Hudutslag (purpura, petekier)
- Artralgi/artrit, myalgi
- Luftvägssymtom (hosta, hemoptys, nasal inflammation)
- CNS/PNS (stroke, mono/polyneurit)

Förklara basal patofysiologi, sjukdomsbild samt principer för diagnostik och behandling av jättecellersarterit (S4).

Temporalisararterit klinik – huvudvärk av en annan karaktär än vanligt (daglig), skalpömhet, tuggclaudicatio (tuggsmärta) och synstörningar (10-12%) som blindhet, dubbelseende, ljusblixtar. GCA leder till proximal muskelvärk/stelhet i extremiteter och hos 50% av patienterna förekommer även polymyalgia reumatika (PMR). En del av patienterna får allmänna symtom som feber, trötthet och viktnedgång. GCA är vanligare hos kvinnor än män (2-4:1) och drabbar ofta vid > 70 åå (aldrig < 50). Skandinavien har den högsta förekomsten av GCA i världen.

Diagnos och klassifikationskriterier (ACR 1990)

- Lokaliserad nyttillkommen huvudvärk
- Patologiskt temporalartärstatus
- Ålder ≥ 50 år
- SR ≥ 50 mm
- Positiv artärbiopsi – granulomatös vaskulit, mononukleära celler, jätteceller. Biopsi av a. temporalis görs i lokalbedövning i kirurgi- eller ÖNH-mottagning. Ibland används ultraljud för att lokalisera kärlet. Som ett alternativ kan man utföra ultraljudsdiagnostik. En van undersökare kan se förtjockad kärlvägg och ödem (halo sign) vid undersökning av a. temporalis. Ultraljud kan vid typisk bild ersätta biopsi/PAD. Vid osäkra fynd och tveksam klinik bör den kompletteras med PAD.

Diagnos: förekomst av $\geq 3/5$. Nya diagnoser och klassifikationskriterier är på gång som inkluderar ultraljud men dessa har ännu inte fastställts.

Radiologi (PET-DT) – användbar vid storkärlsvaskulit (GCA och Takayasu) och vid misstanke på extrakraniellt engagemang av GCA. T.ex vid ett blåsljud eller olika blodtryck i armarna görs PET-DT för att kartlägga vaskulitens utbredning och då kan man i typiska fall se ökad upptag i aortans kärlvägg. Ibland görs den i kombination med ultraljud-doppler för att skatta stenosgraden över kärlområden. PET-DT är en bra metod för att ställa diagnosen men sämre för uppföljning, speciellt takayasu som kräver många års monitorering för att patienterna är unga vid insjuknandet. Då använder man istället MR eller MR-angio för att monitorera.

Behandling

- Prednisolon 40-60 mg/dag (ca 1 mg/kg).
- Vid synstörning: inläggningsfall; i.v. metylprednisolon 500-1000 mg/dag i 3 dagar. Därefter återigen till peroral dos.
- Osteoporosprofylax: kalcium och D-vit till alla och vid behov även bisfosfonater

Behandlingstiden är cirka 1-2 år men vid extrakraniellt engagemang (t.ex aortit) är prognosen sämre och tar lite längre tid att läka ut. Kortisondosen trappas ned utifrån den kliniska bilden och inflammationsparametrar som SR. Man eftersträvar den minsta möjliga dosen med symtomfrihet. Vid svårigheter med nedtrappning av kortisondosen, det vill säga om symtom och systeminflammation återuppstår, kan man lägga till IL-6 hämmaren Tocilizumab (RoActemra) som är godkänd för behandling av GCA.

Redogöra för och föreslå basal utredning och behandling vid ANCA-associerad vaskulit och antifosfolipidsyndrom (S3).

ANCA-associerad vaskulit är den vanligaste småkärlsvaskulit och den finns i tre typer: mikroskopisk polyangit (MPA), granulomatös polyangit (GPA) och eosinofil granulomatös polyangit (EGPA). ANCA påvisas med immunofluorescens i ljusmikroskop (cANCA och pANCA) men idag används framförallt ELISA-metoder där man direkt påvisar MPO-ak, PR3-ak och GBM-ak (ej ANCA). Cytoplasmiskt mönster (cANCA) är associerat AK mot proteinase 3 (PR3). Perinuklerärt mönstret (pANCA) är associerat mot myeloperoxidas (MPO). Alla patienter är inte ANCA-positiva.

	Incidens per 1 miljon invånare.	ANCA positiva	PR3	MPO	Vanliga organ – manifestationer	Njurar
GPA	~15	~ 90%	~75%	~20%	ÖNH, lungor, njurar, leder, ögon	~70%
MPA	~6,5	~ 90%	~25%	~60%	Njurar, lungor	>90%
EGPA	~ 2,7	~ 40%	<10%	30-40%	Lungor, över luftvägar, perifera nerver, hjärta, hud. Eosinofili	~25%

Rekommendationer för ANCA-testing

- Glomerulonefrit
- Lungblödning
- Vaskulit i huden med systemiska manifestationer, t.ex ledsymtom, feber, förhöjda inflammationsparametrar
- Multipla lungnoduli utan misstanke på cancer eller annan lungsjukdom
- Destruktiv eller kronisk sjukdom i övre luftvägar
- Långvarig sinuit eller otit
- Inflammation i trachea
- Mononeuritier eller annan perifer neuropati
- Retro-orbitalt inflammatorisk massa som trycker fram ögat och ger propp
- Sklerit

Oklar feber är inte ett skäl för att ta ANCA-prover.

Granulomatös polyangit

GPA kännetecknas av den klassiska triaden: övre luftvägar, nedre luftvägar och njurar. Den drabbar även andra organ som hud, leder och trachea. Ibland talar man om en generaliserad/lokaliserad form som är begränsat till öron-, näsa-, halsområdet. GPA drabbar kvinnor och män lika med en årlig incidens på 10 per miljon personer. Det är sällan ärftligt och debuterar vanligen i 40 åå, men kan även drabba barn och åldringar. 1/3 av patienterna kan ha begränsad sjukdom (ÖNH) i flera år men många utvecklar över tid en "generaliserad" bild med allmänna symtom och multiorganengagemang (95%). Efterfråga allmänna symtom som feber, myalgi, artralgi och hosta. Patienter med begränsad GPA är oftare yngre, oftare kvinnor, och 50% är ANCA-neg. Dessa svarar ofta sämre på systemisk behandling och recidiverar.

ÖNH-symtom – 85% av alla med GPA har sino-nasalt engagemang och det är vanligt med mediaotit och icke infektiös karaktär. Man kan även ha orala sår, polykondrit (broskinflammation), konduktiv eller sensorineural hörselnedsättning, subglottisk stenosis (svårt att diagnostisera, patienterna söker för hosta eller astmaliknande symtom; en del utvecklar stridor). Vid GPA kan man också få inflammation bakom ögongloben (retroorbitala granulom) som kan trycka fram ögat och ge exoftalmus. Även tåröcksinflammation (dakryocystit) förekommer som försämrar dränagen av tårvätska och ökar risken för ögonöversvämning.

Näsan vid GPA

- Rinit: dripping, obstruction, congestion, **crusting** (stora skorpor i näsan), epistaxis (näsblödning)
- Anosmi/hyposmi (förlust/försämrad luktsinne) på grund av trång och inflammerad näsa är vanligt.
- Slemhinnan: inflammerad, sårig, kullerstensliknande. DT visar slemhinneförtjockning
- Septumperforation på främre septum är vanligast
- Sadelnäsa 10-25% av GPA (uppstår pga destruerad brosk)
- Vanligt med sekundär infektion i nässlemhinnan, ofta stafylokocker

Patogenes – oklart, man vet inte heller om ANCA är en markör för sjukdom eller en patogenetisk faktor. Det finns klara misstanke på att *S. aureus* kan trigga sjukdomen och kanske underhålla “kronisk” inflammation. Patienter som håller näsan rent genom sköljningar och andra strategier har sannolikt en minskad risk för skov, åtminstone lokalt i näsan.

Prognos – kliniskt spektrum från mild-svår sjukdom. Vid svårare njur/lungengagemang utan behandling har patienten hög dödlighet. På sikt finns det även stor risk för återfall (>50%), framförallt när man avslutar immunosuppression; det gäller speciellt för GPA. Det finns en hög risk för läkemedelsbiverkningar. Vid behandling med alkylerande cytostatika (cyklofosamid) som Sendoxan finns det en ökad risk för urotelial cancer.

ANCA-associerad vaskulit behandling

Induktionsbehandling: 6 mån

- Glukokortikoider (prednisolon 40- 60 mg/dag) (1 mg/kg) **PLUS**
 - Cyklofosamid (po alt iv) (njurar) *eller*
 - **Rituximab** (anti-CD20-terapi) iv *eller*
 - Metotrexate (upp till 25 mg/v) vid ÖNH-begränsad sjukdom eller lindrigare fall

Underhållsbehandling: minst 24 månader beroende på vilket organengagemang man har haft. Rituximab, metotrexat, azatioprin, mykofenolatmofetil eller trimetoprim-sulfa. Även viktigt med osteoporosprofylax och pneumocystisprofylax till följd av kortisonbehandling.

Översiktligt redogöra för etiologi, diagnostik och sjukdomsbild vid SLE samt redogöra för principerna för behandling av sjukdomen (S3).

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en kronisk inflammatorisk autoimmun sjukdom som karakteriseras av engagemang av flera organ samt produktion av autoantikroppar mot beståndsdelar i cellkärnor (ANA). Det kan i sin tur bilda immunkomplex som deponerar i vävnaden vilket leder till inflammation och vävnadsskada. SLE är i stor huvudsak en kvinnosjukdom (90%) och debuterar vid 15-40 åå. prevalens är ca 0,05% och klinisk bild är mycket varierande från mild sjukdom (hud, leder, slemhinnor) till allvarlig och livshotande sjukdom (njurar, CNS, hemolytisk anemi).

SLE-nefrit/Lupus nefrit (LN)

SLE-nefrit debuterar ofta tidigt i sjukdomsförloppet (inom 5 år), men det kan även vara ett initialt SLE manifestation (5-25%) framförallt hos yngre. Prevalens är ungefär 30-60% och den är betydligt vanligare hos män med SLE (ca 65%). Tecken på nefrit är proteinuri (viktigast), hematuri, korniga cylindrar (u-sediment), kreatininstegring (vanligen normalt initialt), hypoalbuminemi, högt anti-dsDNA, komplementkonsumtion (C3↓, C4↓, C1q↓).

Basal utredning – urinstatus, sediment, u-albumin/kreatinin, elektrolytstatus, blodstatus, serologi (anti-dsDNA, antifosfolipidantikroppar), komplement (C3, C4, C3d, C1q), ev. GFR (iohexol, cystatin-C). Ibland måste njurbiopsi göras och det är viktigt för diagnos, klassifikation och val av behandling. Det kan också vara ett viktigt utvärderingsinstrument.

Histopatologisk utredning – ljusmikroskopi, immunofluorescence och elektronmikroskopi

- **Ljuskioskopi:** morfologi, cellproliferation, kapillärvägg tjocklek, nekros/crescents (tecken på allvarlig inflammation). Minst 10 glomeruli krävs för bra bedömning. När kapillärväggarna rupturerar och fibrin läcker ut, orsakar det nekros. Epitetlet i Bowmans kapsel prolifererar in i urinrummet och bildar crescent (halvmåne) vilket gör att det inte blir mycket plats kvar för glomerulär filtration.
- **Immunofluorescence:** används för att se depositioner av immunoglobuliner och komplement. Var och vilka? Det typiska är att man har IgG, IgM och IgA och både C3 och C1q deposition vid SLE-nefrit.
- **Elektronmikroskopi:** används för lokalisering av immundepositioner och bedömning av basalmembran och podocyter. Immundepositionerna sätter sig antingen på insidan (endotelialt) eller på utsidan (epitelialt) vid nefrit.

Klassifikation och typ av nefrit grundar sig på var immundepositioner finns; mesangiell, subendotelial eller subepitelial. Dessutom leder prolifererande celler till ocklusion av kapillärlumen och minskad glomerulära filtrationsytan.

ISN klassifikation 2004 – SLE-nefrit

- I.** Normal glomeruli, mesangiella immundepositioner
- II.** Mesangiell hypercellularitet med immundepositioner
- III.** Fokal glomerulonefrit (<50%) med kapillär proliferation och subendotelial immundeposition
- IV.** Diffus glomerulonefrit (>50%), segmentell (klass IV-S) eller global (klass IV-G) med kapillär proliferation och subendoteliala immundepositioner
- V.** Membranös, subepiteliala depositioner och basalmembransförtjockning
- VI.** Avancerad skleros

Proliferativ SLE-nefrit (ISN klass III/IV) – klinisk bild visar hematuri, proteinuri, cylindrar, normalt kreatinin i tidigt skede, hög anti-dsDNA och komplementkonsumtioner. Dålig prognos om obehandlad.

Membranös SLE-nefrit (ISN klass V) – klinisk bild visar proteinuri, nefros, hypertoni, hyperkolesterolemi och anti-dsDNA sällan kraftigt förhöjda. Vanligen bättre prognos.

Patogenes – det bildas autoantikroppar och immunkomplex på grund av fel i kroppens “sophantering”. Material från döda celler transporteras inte bort utan exponeras för immunsystemet som då aktiveras mot kroppsegna substanser och bildar autoantikroppar vilket leder till autoimmun sjukdom. Antikropparna och immunkomplexen som bildas kan t.ex fastna på det glomerulära basalmembranet. Långvarig inflammation leder till ärrbildning och skleros av glomeruli samt interstitiell fibros och tubulär atrofi.

Behandling – mål med behandlingen är att bevara njurfunktionen och undvika end stage renal disease (ESRD). Behandlingen är immunosuppression.

- Induktionsfas: cirka 6 månader
 - Kraftig immundämpande medicinering
 - Mål: uppnå remission
- Remissionsbevarande: 5 år?
 - “Mildare” immunosuppression
 - Mål: bibehålla remission

Tidigt svar på behandling är viktigt för långtidsprognos. Man utvärderar efter 6 månader, men bör ha ett gott svar redan efter 3 månader. Detta gör man genom att ta prover för proteinuri, urinsediment, S-albumin, anti-dsDNA, komplement C4, C3, C1q och kreatinin. Ibland kan det vara aktuellt med ny njurbiopsi för att bedöma histopatologiskt svar.

Prognos – förbättrad men alla svarar inte på standardbehandlingen, det finns biverkningar av mediciner, och 5-10% (upp till 25% i vissa studier) får njursvikt (ffa klass III-IV). SLE-patienter med nefrit vs icke-nefrit har mer kardiovaskulär sjuklighet, hypertoni, ökad morbiditet och mortalitet, det finns även risk för graviditetskomplikationer, inklusive preeklampsi. Det finns således ett stort behov av nya och målinriktade behandlingar.

Redogöra för och föreslå basal utredning och behandling vid systemisk skleros (S3).

Systemisk skleros leder till fibros och vaskulopati som drabbar huden och inre organ. Det är en ovanlig sjukdom med kvinnodominans som debuterar i 40-70 åå. Den exakta patologiska processen är inte känd men forskningen tyder på att yttre okända faktorer hos genetisk mottagliga individer orsakar en immunrubbning som tillsammans med vaskulopati leder till fibros i hud och andra organ.

- Immunrubbning (autoimmunitet): autoAk
- Vaskulopati: raynaud, teleangiektasier, pulmonell hypertension, renal kris
- Fibros: hudskleros, lungfibros, engagemang av GI-kanal och hjärta

Systemisk skleros delas in i två typer enligt klinisk fenotyp.

- Begränsad kutan sklerodermi 80% (lcSSc) – händer, underarmar, fötter, underben, ansikte
- Diffus kutan sklerodermi 20% (dcSSc) – ovanstående + bålengagemang och proximalt om armbågar och knä.

Båda formerna kan ge inre organ påverkan men diffus kutan sklerodermi är kopplad till mer allvarlig inre organ påverkan och hög morbiditet/mortalitet. Det finns en lokaliserad sklerodermi (morfea) som är en dermatologisk sjukdom utan systemisk påverkan.

Diagnos – anamnestiska uppgifter, klinisk undersökning, kapillärmikroskopi (undersökning av nagelbädden), förekomst av specifika autoantikroppar, samt radiologi/klinisk fysiologi (även för kartläggning av organpåverkan efter diagnosställning). Specifika autoantikroppar är anti-topoisomerase/Scl-70 (ATA), anti-centromer (ACA), anti-RNA polymeras III (ARA). andra immunologiska markörer är ANA positivitet och PM-Scl 75/100 (overlap med myosit).

Systemisk skleros sjukdomsmanifestationer:

- Raynauds fenomen innebär uttalad vasospasm av de allra minsta kärl vid kyla, oftast i fingrar men även tår, nästippen och tunga kan drabbas. Det finns flera faser: **vit fas** med blekhet i huden pga nedsatt cirkulation, därefter **blå fas** pga cyanos och till slut **röd fas** när cirkulationen återkommer (hyperemisk fas). Alla faser behöver inte komma, men oftast den vita fasen. Primär Raynauds fenomen är vanligt förekommande (10-15%) framförallt hos unga kvinnor och debuterar i sen tonåren. Sekundär Raynauds fenomen beror på annan sjukdom (oftast reumatisk); vid systemisk skleros – kärlförändringar som nedsatt perifer mikrocirkulation och svårläkta sår. Även pitting scars (atrofi, ärr), akroosteolys (benresorption vid distala falangen). Hos cirka 75% av patienter är Raynauds fenomen den första symptomen som är flerfasig och debuterar i vuxen ålder. Ett sätt att skilja mellan primär och sekundär Raynauds vid reumatisk sjukdom är att titta på kapillärerna som är lätt tillgängliga för mikroskopi i nagelbädden.
- Hudpåverkan är mest typisk och drabbar patienterna i olika utsträckningar.
 - Ödem (puffy finger): den första fas där fingrarna är svullna men huden är fortfarande mjuk och elastisk
 - Skleroderm hud: förtjockad hud, adherent till underlaget. I finger kallas det för sklerodaktyli men hos svårt drabbade patienter kan det förekomma överallt på kroppen. Kring munnen ger det upphov till smala läppar och nedsatt gapförmåga (mikrostomi). Det är även vanligt med klåda.
 - Atrofi: sent skede som leder till att huden blir tunn och skör.
 - Fingerkontrakturer: uppstår oftast när huden blir så stram och förtjockad vilket leder till svårigheter med böjningen eller sträckning i fingrarna. Då är det viktigt att patienterna har tillgång till arbetsterapeut för regelbundet hand och finger träning.
 - Fingersår: i sent skede kan det övergå till nekros och sedan till själv amputation eftersom den nektoritiska delen blir torr och ramlar av.
 - Telangiektasier: små vidgade kärl i huden som uppstår på ansikte, handflator, fingrar och läppar
 - “Salt and pepper”: pigmentförändring med hypo- och hyperpigmenterade områden
 - Kalcinos: kalkningar förekommer framförallt vid begränsade sjukdomen på fingrar och extensorsenor.

- Interstitiell lungsjukdom (ILD) är vanligt förekommande med inflammation och/eller fibros i olika grader. Det ger inte alltid symtom om lungpåverkan är mild, men det typiska är hosta och andfåddhet. Det är viktigt att screena alla patienter med HRCT och spirometri.
- Pulmonell arteriell hypertension (PAH) leder till förhöjd tryck i lungkretsloppet. PAH ger tilltagande andfåddhet och är mest frekvent efter flera år av odiagnostiserad sjukdom. Patienterna måste aktivt screenas för detta, helst årligen med hjärtekografi och spirometri. Diagnosen ställs med högersidig hjärkateterisering.
- Renal kris är en sällsynt men allvarlig komplikation som ger typisk högt blodtryck, njursvikt, trombocytopeni, anemi och lungödem. Om njurbiopsi görs (ej alltid) visar den trombotisk mikroangiopati. Riskfaktorer är dcSSc, snabb progress av hudskleros, RNA polymeras III (ffa), Scl 70 och kortisonbehandling (>15 mg/dag). Behandlingen är ACE-hämmare.
- GI-kanalens påverkan förekommer hos ca 90% av patienter i form av reflux och esofagus dysmotilitet (distala 2/3 delar). Systemisk skleros leder även till malnutrition, illamående, uppblåshet, förstoppning, diarré, pseudoobstruktion och anal inkontinens. För att undersöka GI-kanalens funktion använder man ofta en gastroesofageal genomlysning med kontrast, där patienten sväljer kontrastvätska och röntgenbilder tas för att bedöma eventuella hinder eller motoriska avvikelser i esofagus. Ibland behöver man göra gastroskopi eller använda andra metoder för att bedöma funktionen av resterande mag-tarmkanalen.
- Hjärtpåverkan förekommer hos patienter med diffus utbredning av sjukdomen. Det leder till myokardfibros/inflammation, perikardit, konduktionersdefekter och diastolisk dysfunktion.
- Myalgi och artralgi är vanligt förekommande, men inflammation är mindre vanligt. Det som är typiskt är tendon friction rubs (senknarr), vilka är små krepitationer i senskidor som kan kännas när man placerar handen på en led och ber patienten att böja och sträcka leden.

Behandling systemisk skleros

- Icke farmakologisk: sluta röka, värmehjälpmedel, fysisk aktivitet, handträning
- Raynaud,sår (kärlvidgande): nitroglycerinsalva, kalciumflödeshämmare, ACE-hämmare, prostacyklinagonist (dropp), endotelinreceptorhämmare.

- GI-kanalen: omeprazol för att motverka reflux, symtomatisk lindring för förstoppning, diarré.
- Immunosuppression beroende på organ manifestation: metotrexate, cyklofosfamid, mycophenolatmofetyl, rituximab
- Autolog stamcellstransplantation: ges till svårt sjuka patienter som inte har utvecklat inre organspåverkan men som inte heller har svarat på sedvanlig behandling. Behandlingen visar särskilt goda resultat, främst för hudsymtom.

Systemisk skleros är en sällsynt sjukdom där vaskulopati, fibrosbildning och autoimmunitet spelar roll. Lungpåverkan och PAH utgör främsta mortalitetsorsaker, därför är det viktigt med regelbunden uppföljning och screening. Funktionspåverkan finns även hos patienter med mild sjukdom. Det är viktigt att komma ihåg att dessa patienter kräver multidisciplinär- och teamvård samt patientutbildning.

Redogöra för och föreslå basal utredning och behandling vid primärt och sekundärt Sjögrens syndrom (S3).

Sjögrens syndrom är en inflammatorisk systemsjukdom som framförallt drabbar exokrina körtlar; salivkörtlar och tårkörtlar. Kardinalsymtom är en klassisk triad av siccasymtom (torrhet), fatigue, och led- och muskelsmärk. Ungefär 30-40% av patienterna drabbas av extraglandulära manifestationer. Centralt i immunopatogenes är en överaktivering av typ 1 interferonsystemet som är vanligtvis aktivt vid virusinfektioner samt störd funktion av B-celler med produktion av bland annat antikroppar mot anti-Ro/SSA och anti-La/SSB.

- **Primärt Sjögrens syndrom** – ingen annan identifierbar systemisk autoimmun sjukdom, men ibland organspecifik sjukdom, t.ex hypothyreos, primär biliär kolangit.
- **Sekundär Sjögrens syndrom** – annan identifierbar systemisk autoimmun sjukdom, t.ex SLE, RA är vanligast.

Symtomen debuterar oftast i 40-50 års ålder men diagnosen ställs ofta några år efter. Det är betydligt vanligare hos kvinnor än män (14:1), incidens är 3-5 och prevalensen är 50/100 000.

Risikfaktorer – en genetisk komponent har identifierats, där MHC-regionen har en stark koppling till sjukdomen. Framförallt HLA-DRB1*03 och HLA-DRB1*15 har associerats med en ökad risk för att utveckla Sjögrens syndrom. Sjukdomsutvecklingen beror på en samverkan mellan genetiska faktorer och möjliga miljöfaktorer, men inga specifika miljöfaktorer har helt kunnat bekräftas. Infektioner är den miljöfaktor som oftast diskuteras,

och det misstänks att olika typer av infektioner kan trigga sjukdomsutvecklingen, även om ingen specifik bakterie eller virus ännu har kunnat identifieras som en utlösande faktor.

Patogenes – en trigger, som en virusinfektion orsakar dysreglering i epitelceller i körtelvävnaden. Detta leder till att autoantigen presenteras för det adaptiva immunförsvaret, vilket stimulerar produktionen av autoantikroppar mot autoantigenen. Autoantikropparna bildar därefter komplex med autoantigen som tas upp av specialiserade celler som producerar typ 1-interferon, vilket bidrar till en ihållande autoimmun aktivering av immunförsvaret. Två centrala processer i sjukdomen är en överaktivitet hos B-celler samt produktionen av typ 1-interferon.

Sjukdomsmanifestationer

Glandulära – keratoconjunctivitis sicca, xerostomi, aseptisk sialadenit, rhinitis sicca, atrofisk gastrit, vaginitis sicca, torr hud, torra luftvägar, hosta, pankreasinsufficiens

- Xerostomi: muntorrhet orsakar sveda i munnen, ökad känslighet för kryddstark mat och svårigheter att svälja. Denna torrhet leder också till återkommande candidainfektioner som kräver behandling. Brist på saliv ökar risken för karies och tandlossning. Patienter som uppfyller kriterierna för Sjögrens syndrom har rätt till tandvårdsbidrag.
- Keratoconjunctivitis sicca: ögontorrhet ger upphov till irritation, gruskänsla, ljuskänslighet och smärta. Allvarliga korneaskador som kan leda till blindhet är sällsynta. Patienter med Sjögrens syndrom och ögonsymtom rekommenderas att träffa en ögonläkare minst en gång per år.
- Parotit: inflammation i öronspottkörteln ses hos cirka 30% av patienterna och kan bero på omfattande lymfocytinfiltrat eller sekretstagnation i körtlarna.

Extra glandulära/associerade – artralgi/myalgi, feberepisoder, raynauds fenomen, purpura, vaskulit, artrit, renal tubulär acidosis, leukopeni, trombocytopeni, interstitiell lungsjukdom, neuropati, primär biliär kolangit och tyreoidit. Extra glandulära manifestationer (utanför spott och tårkörtel) kommer hos ungefär 30-40% av patienterna.

- Raynauds fenomen: ses hos 30%
- Icke-erosiv artrit: ses hos 15%; dessa är symmetriska men patienterna kan med tiden få deformitet i lederna
- Palpabel purpura: låggradig vaskulit som ses vanligtvis som röda prickar (1-2 mm). Det uppkommer oftast på nedre extremiteter och oftast efter fysisk aktivitet. De brukar försvinna efter några dagar men kan efterlämna sig hyperpigmentering i området.

- Annulärt erytem/subakut kutan lupus: patienterna med anti-SSA antikroppar kan bli ljuskänsliga och får då detta tillstånd; förekommer på ljus exponerade ytor.

Komplikationer

- **Kongenitalt hjärtblock** – anti-SSA-antikroppar (framförallt Ro52) hos modern går över till placentan, in till fostret och orsakar störning på retledningssystemet i hjärtat. Risken för att fostret ska utveckla AV-block om modern har autoantikropparna är 2-5% risk. AV-block III är associerad med hög dödlighet hos fostret. Hjärtblocket uppkommer oftast i vecka 18-24 under graviditeten. Därför ska alla kvinnor som har anti-SSA eller anti-SSB antikroppar remitteras till specialistmödravården.
- **Lymfom** – kraftigt ökad risk vid sjögren syndrom (5% livtidsrisk). Det uppstår oftast B-cells lymfom som tenderar att vara lågmaligna men kan övergå och bli högmaligna; MALT lymfom. Riskfaktorer för att en patient ska utveckla lymfom är återkommande parotissvullnad, hypergammaglobulinemi, palpabel purpura, högt sjukdomsaktivitet vid insjuknande, lågt C4, kryoglobulinemi, focus score >3 och germinalcentra vid spottkörtel biopsi. Ju fler riskfaktorer man har, desto större risk att få lymfom.

Klassifikationskriterier som hjälp vid diagnostiken – minst 4 poäng

Positivt svar på minst en fråga:

- Har du haft dagliga, bestående besvär med torra ögon minst tre månader?
- Har du återkommande känsla av sand eller grus i ögonen?
- Använder du tårersättningsmedel mer än tre gånger dagligen?
- Har du haft dagliga besvär av torr mun i minst tre månader?
- Måste du vanligen dricka för att kunna svälja fast föda?

Undersökning	Poäng
Schirmers test ≤ 5 mm/5 min i minst ett öga	1
Ocular staining score (OSS) ≥ 5 (eller van Bijsterveld score ≥ 4) i minst ett öga	1
Ostimulerad vilosaliv $\leq 0,1$ ml/min	1
Anti-SSA-antikroppar påvisade	3
Läppspottkörtelbiopsi med fokal inflammation och focus score ≥ 1 foci/4 mm ²	3

Alternativ: någon för sjögrens syndrom, typisk manifestation, t.ex palpabel purpura på underbenet.

- Schirmers test: fäster ett filterpapper i undre ögonlocket och mäter hur mycket vätska vandrar under 5 min; patologiskt om ≤ 5 mm.
- Mätning av vilosalivation: patienten sitter framåtlutad och låter saliven rinna ner under 15 min (ostimulerad vilosaliv); patologisk om $\leq 0,1$ ml/min.

- I de nyaste kriterierna ingår endast undersökning av anti-SSA antikroppar i serum, men man brukar även undersöka anti-SSB antikroppar. Anti-SSA (Ro52 eller Ro60) förekommer hos 75% (SSA består av två delar: 52kD/60kD). Anti-SSB ses hos 40%.
- Spottkörtelbiopsi: sker under lokalbedövning i underläppen där man skär en liten bit och plockar bort 4-6 accessoriska spottkörtlar. Dessa skickas till patologen som tittar efter focus score som är en ansamling av minst 50 lymfocyter i en liten klump (per 4 mm² körtelyta).

Exklusionskriterier – tidigare strålbehandling mot huvud-halsområdet, aktiv hepatit C, AIDS, sarkoidos, amyloidos, graft versus host disease, IgG4-relaterad sjukdom. Det är även viktigt att komma ihåg att det finns andra orsaker till torrhet som läkemedel (antikolinergika, diuretika, antidepressiva), fibromyalgi, depression, stress, diabetes, munandning.

Behandling – evidensbaserad behandling som påverkar sjukdomsprogressen saknas fortfarande. Man ger symtomlindrande behandling med tår- och saliversättning, kariesprofylax (fluor), NSAID (vid ledsmärtor) och livsstilsförändringar. Vid extraglandulära manifestationer ges kortison, konventionella DMARDs och biologiska läkemedel. Aerob träning har visat sig vara effektiv mot den svåra tröttheten och då tar man hjälp av fysioterapeut och arbetsterapeut.

- Lokalbehandling xerostomi: vatten, dryck, saliversättningsmedel, salivstimulerande sugtablett, 1 msk olja vid sänggående, regelbundet fluorprofylax (fluortuggummin kan förskrivas, munsköljmedel, tablett, gel, spray, saliversättningsmedel med natriumfluorid 0,02% APL). Vid svampinfektioner i munnen ges antimykotika Nystatin eller Flukonazol
- Lokalbehandling ögonsymtom: tårersättningsmedel; droppar, geler, salvor (patienten får prova sig fram). Viktigt att akta sig för konserveringsmedel i ögondropparna pga risk för utveckling av allergi. Även punktumpluggar används där ett litet plugg sätts i tårkanalen så att tårvätskan inte tömmer sig bort från ögat lika fort.
- Systemisk behandling: det finns evidens för sekretionsstimulerande läkemedel Pilocarpin (Salagen 5 mg) som är ett kolinerget läkemedel, men det ger många biverkningar (svettning, hjärtklappning); trappa sakta upp läkemedlet för att undvika biverkningar. Hydroxiklorokin (Plaquenil) är ett anti-malaria läkemedel som ofta används men den saknar evidens. Den kan prövas vid led- och muskelsmärta, artrit, hudengagemang. Vid svårare organengagemang ges behandling som vid andra systemsjukdomar, dvs med glukokortikoider, azatioprin, ciklosporin, metotrexat, cyklofosfamid, biologiska preparat, mm.

Hematologi

Myeloida maligniteter

Översiktligt kunna redogöra för olika behandlingsprinciper vid hematologiska maligniteter och beskriva vanliga komplikationer till behandling så att patient och anhöriga förstår.

Hematopoesen sker i benmärgen som producerar en miljon trombocyter, en miljon leukocyter och två miljoner erythrocyter per sekund. Myeloid malignitet uppstår genom en klonal evolution. Första steget är att hematopoetisk stamcell får en mutation som ger den överlevandefördelar. Stamcellen med den genetiska förändringen kommer sedan gradvis tillta i klonstorlek för att sedan utgöra den maligna klonen. Det är vanligt att det tillkommer nya mutationer med tiden. Klonal hematopoes beskriver ett tillstånd med påvisade mutationer, men utan cytopenier eller sjukdom.

Utredning myeloida maligniteter – perifert blod och klinisk presentation kan ge misstanke om hematologisk malignitet. För att fastställa diagnos krävs benmärgsprov som ger uppgift om morfologi, cellhalt och i vilken andel de finns. Ibland räcker det med ett aspirat, men ibland krävs biopsi för att bättre bedöma megakaryocyter och fibrograd. Flödescytometri kan göras på benmärg eller på perifert blod för att sortera celler och karakterisera vilka celler som finns i provet. Genetiska analyser används för att ställa diagnos och för att kunna riskgradera sjukdom. Det finns olika metoder för att påvisa en genetisk förändring; de vanligaste är kromosomanalys (cytogenetik), Next Generation Sequencing (NGS), genpanel, PCR (polymerase chain reaction) för enstaka gener med hotspot-mutationer och FISH (fluorescence in situ hybridisering).

Myeloproliferativa neoplasier (MPN)

MPN karakteriseras av ökad cellhalt i benmärgen (oftast) och ett ökat antal perifera celler (granulocyter, erythrocyter, trombocyter). Den delas in i två grupper: philadelphia positiv (KML) och philadelphia negativ (PV, ET, PMF). Medianåldern vid diagnos är 65-70 år och incidensen är 0,5-2/100 000. MPN karakteriseras av klonal proliferation av en, två eller tre hematopoetiska cellinjer i benmärgen. Det ger varierande grad av erythrocytosis, leukocytosis och/eller trombocytosis i blodet. Proliferationen drivs av en förvärvad genetisk mutation, oftast januskinas 2 (JAK2) som leder till uppreglering och ger en konstant tillväxtsignal till de blodbildande stamcellerna. JAK2-mutation är vanligast vid PV (>95%), men även ET och PMF (50-60%). Vid ET och PMF ses även andra mutationer som MPL eller CALR.

Symtomen (ET, PV, PMF) – tromboembolisk händelse, trötthet, huvudvärk, klåda, B-symptom vid PMF, men patienterna kan även vara asymtomatiska.

Komplikationer (ET, PV, PMF) – tromboembolisk händelse (arteriella > venösa) kan utgöra debut symtomen till MPN och är den viktigaste orsaken till både morbiditet och mortalitet, framförallt vid PV. Vid utbredda buktromboser, tänk MPN. Det finns en ökad risk för blödningar, framförallt vid TPK > 1500. I princip alla (ej absoluta kontraindikationer, TPK > 1500) skall behandlas med **ASA 75 mg** per dag. Det finns även en risk för fibrosutveckling på 10 år ffa hos PV patienter och risk för transformation till AML ffa hos PMF patienter.

	PV	ET	PMF
Trombos (Arteriella > venösa)	30%	20%	10-20%
Fibrosutveckling på 10 år	10-15%	1%	-
Transformation till AML	6-15%	<5%	5-30%

Behandling (ET, PV, PMF) – lindra symtom och minska risken för trombos. Patienterna behandlas med ASA och det är viktigt att optimera kardiovaskulära riskfaktorer. Om patienten har riskfaktorer som tidigare trombos, eller ålder över 60 år, så rekommenderas cytoreduktiv behandling, dvs det behövs läkemedel för att få normala blodvärden. Vid PV görs venesection där man tappar ut blod för att hålla erytrocytvolymfractionen mindre än 0,45. Alloge stamcellstransplantation är möjlig vid PMF vid dålig prognos.

Prognos (ET, PV, PMF) – opåverkad vid ET förutsatt att risken för trombos minskas genom behandling. Vid PV 10-15 år och vid PMF varierar den från 2-15 år beroende på riskgrupp.

→ **Polycytemia vera (PV)** – Diagnoskriterier: Major kriterier

- 1) Hb >165 hos män, >160 hos kvinnor, eller hematokrit >49% hos män, >48% hos kvinnor
- 2) JAK2 mutation (>95%)
- 3) Hypercellulär benmärg-panmyelos (ökad produktion av alla cellinjer)

Minor criteria: Lågt s-erytropoetin

För diagnos krävs alla major eller 2 major + minor

Differentialdiagnoser vid högt Hb kan vara förvärvade som dehydrering, hjärtfel, hjärtsjukdom, lungsjukdom, rökning, sömnapné syndrom, EPO-användning, testosteron eller doping. Det finns även medfödda varianter som Hb-variant med hög syrgasaffinitet, EPO-receptor mutation eller mutationer i syrgasavkännande system (*VHL*, *PHD2*, Chuvash).

→ **Essentiell trombocytomi (ET)** – Diagnoskriterier

- 1) Varaktig trombocytos $TPK > 450 \times 10^9/L$
- 2) Ökad mängd stora megakaryocyter i BM som lätt avviker morfologiskt
- 3) Frånvaro av kriterier för PV, PMF, KML eller andra myeloida maligniteter
- 4) JAK2 mutation (50-60%) eller annan klonal markör (MPL, CALR). Om ingen klonal markör uteslut sekundära orsaker till trombocytos. Reaktiv trombocytos är betydligt vanligare än ET och kan ses postoperativt, i samband med trauma eller blödning, vid kronisk inflammation, reumatiska sjukdomar, kronisk järnbrist, akuta/kroniska infektioner eller vid andra maligniteter.

För diagnos krävs *samtliga* kriterier

→ **Primär myelofibros (PMF)** – Diagnoskriterier: Major kriterier

- 1) Megakaryocytproliferation med atypi och fibros i benmärgen
- 2) Inga tecken på PV, KML, MDS eller annan benmärgssjukdom
- 3) Klonalitet, JAK2/CALR/MPL mutation (eller uteslut reaktiv myelofibros)

Minor kriterier

- 1) "Benmärgsdiff" (leukoerytoblastos)
- 2) $LPK > 11$
- 3) Högt LD
- 4) Anemi
- 5) Splenomegali

För diagnos krävs *samtliga* 3 major kriterier *samt* 1 minor kriterium

→ **Kronisk myeloisk leukemi (KML)**

Medianåldern vid diagnos är 55-60 år och incidensen är 1/100 000. Vid KML kan man påvisa Philadelphia-kromosomen som är en translokation mellan kromosom 9 och 22, (9;22)(q34;q11). Detta utbyte av genetiskt material ger upphov till ett fusionsprotein som ger canceregenskaper till cellen. KML har oftast en smygande debut och 50% av patienterna är asymtomatiska, men en del har B-symtom eller symtom på splenomegali. Labmässigt ses leukocytos med LPK i medel 70, vänsterförskjuten diff, +/-anemi, ofta trombocytos och BCR-ABL (påvisas genom kromosomanalys, FISH eller rt-PCR).

KML delas in i tre olika sjukdomsfaser beroende på kliniska, morfologiska och genetiska parametrar: kronisk fas (CP), accelererad fas (AP) och blastkris (BC). Vid kronisk fas finns det mindre än 10% blaster i benmärgen och enligt svenska data diagnostiseras 93% av patienterna när de är i kronisk fas. **Behandlingen** är TKI och prognosen är god.

Myelodysplastiskt syndrom (MDS)

MDS karakteriseras av ökad cellhalt i benmärgen (oftast), men på grund av ineffektiv hematopoes, dysplasier (minst 10% av en cellinje) och ökad apoptos i benmärgen, ses cytopenier i perifert blod. Medianåldern vid diagnos är 75 år och incidensen är 3,5/100 000. Det finns även en risk för övergång till AML hos 30% av patienterna. Den starkaste riskfaktorn för MDS är tidigare cancerbehandling med cytostatika eller strålning. De vanligaste cytopenier är anemi (även trombocytopeni, neutropeni) och symtomen varierar beroende på vilka cytopenier patienten har och beroende på djupet av involverad cytopeni. MDS är en heterogen grupp sjukdomar eftersom klinisk presentation och prognos skiljer sig mycket åt mellan riskgrupperna. Det finns många differentialdiagnoser till cytopenier, därför blir utredningen bred innan man tar ett benmärgsprov.

Behandling – allogen stamcellstransplantation är den enda möjligheten till bot men inte lämpligt för alla patienter. Alternativa behandlingar syftar till att få sjukdomskontroll och att förbättra blodvärden för att minska symtom på anemi, trombocytopeni och neutropeni. Dessa kan vara tillväxtfaktorer (EPO, G-CSF), hypometylerande läkemedel, immunmodulerande läkemedel, immunsuppression eller understödande behandling (blodtransfusion).

Akut myeloisk leukemi (AML)

AML karakteriseras av >20% blaster i benmärgen. Medianåldern vid diagnos är 71 år och incidensen är 3-4/100 000. En patient som insjuknar i AML söker med symtom som har utvecklats under dagar till veckor, som trötthet, blödningar, infektion, ibland allvarlig bild med DIC eller svår infektion. I labb ses ofta anemi, trombocytopeni och neutropeni. I diffen ses ofta **blaster** och ibland **auerstavar**. Vid misstanke tas omedelbar kontakt med hematologjour. AML kan ibland ha föregåtts av myelodysplastiskt syndrom (MDS). Starkaste riskfaktorn är tidigare cancerbehandling (cytostatika eller strålning) och cirka 25% av AML är sekundär AML, till annan hematologisk sjukdom eller 3-5 år efter cytostatika eller strålning mot solid tumör.

Behandling – intensiv cytostatikabehandling ger möjlighet till bot. Hos äldre patienter eller vid betydande samsjuklighet ges anpassad behandling, allt från palliativ till lågintensiv behandling som syftar till sjukdomskontroll. Det finns även möjlighet att ge individualiserad målstyrd behandling vid vissa typer av mutationer. Allogen stamcellstransplantation är ibland aktuellt.

→ Akut promyelocyt leukemi (APL)

APL är en undergrupp av AML som uppstår genom en translokation mellan kromosom 15 och 17 (PML-RARA fusionstranskript). APL ger hög risk för påverkad koagulopati, främst blödning men även ökad risk för trombos. I diffen ses som regel en ökad andel promyelocyter. APL leder till hög tidig mortalitet och 20-30% dör i blödning första veckan, men om patienten överlever den första månaden så är chansen till bot 98%. Det krävs noggrann övervakning och korrigerande av koagulationssystemet. **Behandling** är retinoidsyra; (ATRA) **Vesanoid**, men även Arseniktrioxid (ATO) som gör att leukemi cellerna differentierar och elimineras.

Allogen stamcellstransplantation (Allo-SCT)

Vid allo-SCT får patienten ett nytt benmärg från matchande donator till skillnad från en autolog stamcellstransplantation som används vid andra diagnoser. Det ger möjlighet till bot och kan erbjudas patienter upp till 75 års ålder, men det är förenad med både morbiditet och mortalitet på grund av tung behandling och kraftig immunsuppression. Därför måste man göra en noggrann riskutvärdering och det förutsätter att patienten är i stort sett frisk.

Indikationer:

- Intermediär och högrisk MDS eller AML
- Lågrisk AML med kvarvarande sjukdom eller återfall efter intensiv cytostatiska beh
- Intermediär eller högrisk myelofibros
- Behandlingsrefraktär KML, eller KML i mer avancerat stadium/blastkris

	MPN (ET, PV, PMF)	KML	MDS	AML
Incidens	0,5-2/ 100 000 inv	1/ 100 000 inv	3,5/ 100 000 inv	3-4/ 100 000 inv
Medianålder vid diagnos	65-70	55-60	75	71
Lab	Varierande grad erythrocytos, trombocytos, leukocytos	Leukocytos i medel 70, +/-anemi, ofta trombocytos, BCR-ABL	Anemi vanligt, trombocytopeni Leukopeni	Anemi, trombocytopeni, LPK höga eller låga, ev blaster perifert
Symptom	Tromboembolisk händelse, trötthet, huvudvärk, klåda, B-symptom vid PMF	50% asymptomatiska, B-symptom, symptom på splenomegali	Berende på cytopenier och djup av dessa, trötthet	Ofta symptom från cytopenier, ev infektion, blödning
Utredning	Benmärg, JAK2, CALR, MPL	Benmärg, kromosomanalys, qRT-PCR, ev FISH	Benmärg, kromosomanalys, NGS	Benmärg, FACS kromosomanalys, NGS
Behandling	Minska symptom och risken för trombos, Oftast Trombyl, cytoreduktiv behandling, venesection vid PV, Allo-SCT möjligt vid PMF	Tyrosinkinashämmare (TKI)	Supportive care, tillväxtfaktorer, hypometylerande, immunmodulerande, immunsup, allo-SCT	Intensiv cytostatiska-beh för möjlighet till bot +/- allo-SCT, mindre intensive beh, målstyrd/ individualiserad
Prognos?	ET ej påverkad, PV 10-15 år, PMF 2-15 år	God med TKI	Riskscore: IPSS-R, IPSS-M	Riskindelning: Låg, intermediär, högrisk

Självständigt kunna initiera utredning av leukocytos och trombocytos, och i detalj redogöra för medstudent om när lämpliga åtgärder bör vidtas utifrån primära resultat.

Leukocytos

Definition – lätt förhöjt LPK är vanligt vid många akuta sjukdomstillstånd och den kan även ses hos rökare, efter splenektomi samt vid steroidbehandling. Måttligt förhöjda LPK-värden $30-50 \times 10^9/L$ kan orsakas av infektion eller hematologisk malignitet. LPK >50 talar för hematologisk malignitet (akut eller kronisk leukemi). Uttalad leukocytos kan även ses vid vissa infektioner.

Utredning – viktigt att ta reda på om leukocytosen beror på infektion eller malign blodsjukdom. **Blodprover:** blod-, elektrolytstatus, B-celler, CRP.

Behandling – riktas mot infektion eller annan bakomliggande orsak. Vid misstanke på nydebuterad hematologisk malignitet kontaktas hematolog snarast.

Trombocytos

Definition – TPK $> 600 \times 10^9/L$. Väsentligt ökad trombosrisk vid TPK $>1000 \times 10^9/L$. Vid TPK $>1500 \times 10^9/L$ ökad blödningsrisk.

Orsaker – ofta sekundär till blödning, trauma, infektion eller operation. Primär blodsjukdom och essentiell trombocytos är sällsynt.

Klinisk bild – de flesta patienter med trombocytos är asymtomatiska men ibland föreligger värk i fingrar eller tår. Tromboemboliska komplikationer förekommer.

Utredning – leta efter tecken på infektion, blödning eller trauma i status. Penetrera intag av läkemedel som kan bidra till blödning samt ta alkoholanamnes då trombocytos ofta föreligger hos missbrukare under tillnyktring. **Blodprover:** blodstatus, järn, ferritin, CRP. Blödningstid. Överväg benmärgsprov. JAK2 mutationsanalys positiv hos 100% med polycytemia vera och hos ca 60% med essentiell trombocytos.

Behandling – vid tromboembolisk komplikation kontakt med hematolog för eventuell akut benmargshämmande behandling. Dessa fall behandlas också med terapeutisk dos lågmolekylärt heparin. Asymtomatiska patienter med TPK 1000-1500 och normal blödningstid insätts på tablett Trombyl 75 mg x 1 i väntan på utredning. Vid förlängd blödningstid och TPK 1000-1500 diskutera med hematolog. Patienter med TPK $>1500 \times 10^9/L$ är inläggningsfall (ASA ges ej). Behandling riktas mot grundsjukdomen. Om ingen uppenbar orsak till trombocytosen kan identifieras vid akutbesök sker fortsatt utredning på hematologmottagning.

Benign hematologi

För en patient kunna beskriva vanliga orsaker och uppkomstmekanismer till anemi, samt systematiskt och med etnicitet i åtanke självständigt handlägga dessa tillstånd.

Benign hematologi är ett samlingsbegrepp som innefattar blodsjukdomar utan malign eller klonal proliferativ grund. Gemensamt för dessa tillstånd är låga blodvärden orsakade av dysfunktion i benmärgen eller försämrad överlevnad hos blodcellerna i cirkulationen. Utredning överlappar många gånger med icke-hematologiska tillstånd. Lågt Hb definieras som anemi. MCV indikerar om erytrocyten är normalstora eller om mikrocytär/makrocytär anemi föreligger. MCH/MCHC ger också ett mått på hemoglobin innehållet i erytrocyt och låga värden indikerar hypokromanemi.

Mikrocytär anemi

Adekvat cellbildning men svårigheter att fylla med hemoglobin. Den vanligaste orsaken är järnbrist och vid denna misstanke bör man komplettera med fullständigt järnstatus (järn, ferritin, transferrin) för bedömning av järnmetabolism och järndepåer. Eventuellt även blödnings- och kostanamnes (järnfattig kost) eller symtom som indikerar bakomliggande absorptionsstörning. Bekräftad järnbrist åtgärdas och substitueras i primärvården innan vidare hematologisk utredning. Vid kronisk mikrocytär anemi utan järnbrist, är det viktigt att överväga hemoglobinopati.

Makrocytär anemi

Störning i cellbildning som leder till att varje cell fylls maximalt med hemoglobin. Den vanligaste orsaken är folatbrist eller B12-brist i så kallad pernicios anemi. Provet kompletteras med mätning av folat, kobalamin och vissa fall sekundära markörer som homocystein eller MMA. Eventuellt även kostanamnes och GI-symtom som indikerar bakomliggande absorptionsstörning. Bekräftad folat- eller B12-brist åtgärdas och substitueras innan vidare hematologisk utredning. Vid makrocytos utan substratbrist bör man utesluta läkemedel eller alkohol/leversjukdom innan vidare utredning. Oklar makrocytos kan vara ett först tecken på benmärgssvikt och föranleder vidare bevakning och utredning.

Normocytär anemi

Uteslut alltid blödning, därefter överväg läkemedelsbiverkan, kronisk inflammation eller renal insufficiens som medför EPO-brist. Viktigt med substratprover då kombinerade tillstånd kan visa sig som normocytära. Persisterande anemi (Hb <120 g/L), normocytär eller mikro-/makrocytär anemi utan brist bör alltid föranleda vidare diagnostik och utredning.

Retikulocyter, som identifieras genom intracellulära rester av DNA/RNA, ger indikation på benmärgens förmåga att nybilda erythrocyter. Låga retikulocyter ger misstanke om benmärgssvikt, medan höga retikulocyter talar för perifer förlust/destruktion.

Hemolytisk anemi

Hemolys innebär en nedsatt erythrocytöverlevnad. Normalt lever erythrocyter i 120 dagar i cirkulationen innan de filtreras bort i mjälten, men denna process kan under särskilda förhållanden bli överdriven eller felaktig. Typiskt lab visar högt LD, högt bilirubin och lågt haptoglobin. För att bättre förstå patofysiologi indelas hemolys i: intern/extern orsak, intramedullär/intravasal/extravasal, immunmedierad/icke-immunmedierad.

För att avgöra huruvida immunmedierade hemolys föreligger genomförs DAT-test (direct antiglobulin test) som identifierar eventuella antikroppar eller komplementfaktorer bundna till erythrocyternas yta. Vid positiv DAT föreligger autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).

Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)

AIHA är en förvärvad hemolys som förekommer hos cirka 1-3/100 000 personer per år. Den benämns som primär om underliggande orsak inte kan identifieras eller sekundär om manifestationen är samtidigt ett autoimmunt tillstånd (SLE), lymfom eller i samband med infusionsreaktion. Gemensam är att det har bildats erythrocytspecifika antikroppar med/utan komplementbindning. Symptom är varierande grad av ikterus tillsammans med typiska anemisyntom som trötthet, orkeslöshet och blekhet.

Autoimmun hemolys kan i sin tur delas in i varm resp. kall, och hänvisar till hur antikropparna reagerar vid kroppstemperatur. "Varm" AIHA är vanligast (70-80% av vuxna) och är IgG-medierad. Behandlingen är Prednisolon 1-2 mg/kg, men vid terapivikt/intolerans ges CD20-antikroppar eller andra immunosuppressiva läkemedel. "Kall" AIHA är IgM/C3d-medierad med begränsad respons för kortisonbehandling, därför är det viktigt att utreda och behandla bakomliggande orsak (lymfoproliferativt tillstånd). Vid infektionsassocierade tillstånd ges understödande vård tills det spontant läker ut. Noga informera patienten att täcka köldexponerad hud för att minska den hemolytiska aktiviteten. Vid samtliga fall av hemolys kan folat omsättning vara hög och brist kan uppstå, varför man måste vara observant på folatbrist och substituera vid behov.

Akut handläggning vid uttalad anemi/hemolys: bred provtagning innan behandlingsstart och omgående steroidbehandling + intravenös immunoglobulin (IvIg). Vid enstaka situationer även blodtransfusioner under noggrann övervakning. Vid kall hemolys tas prover i obruten värmekedja och blodtransfusion ges i blodvärmare.

DAT-negativ hemolys

- **Cellulära:** Hemoglobinopati (sicklecellsjukdom, thalassemi), metabola orsaker som G6DP-brist (favism), pyruatkinasbrist, hexokinasbrist; och membrandefekter som sfäroscytos, ovalocytos, stomatocytos.
- **Extracellulära:** Funktionella orsaker (hypersplenism), mekaniska orsaker (mekanisk klaff, dialys/ ECMO), MTA/TTP och PNH.

Hemoglobinopatier

Hemoglobinopatier utgör samlingsbegrepp för de vanligaste hereditära sjukdomsgrupperna i världen. Dessa definieras av olika genetiska avvikelser i hemoglobinkedjor med stark korrelation till malariaendemiska områden, där dessa sannolikt ger skydd mot malariainfektion. Över 600 kända varianter har identifierats och cirka hälften har klinisk signifikans, ffa homozygoti eller kombinationer av dessa som medför allvarlig sjukdom. Dessa har en stigande prevalens i Sverige.

Thalassemi

Thalassemi orsakas av mutation i gener för antingen alfa eller beta kedja på hemoglobinet som leder till minskat eller utebliven transkription. Den friska motparten ansamlas då under erytropoesen med toxisk påverkan och mognadsstörning som följd. En begränsad volym av erythrocyter når blodbanan och deras fragilitet leder till varierande grad av kronisk hemolys. Kronisk anemi och konstant hemolys leder i sin tur till benmärgsexpansion med bendeformiteter och sekundär multiorganpåverkan över tid. Svår sjuka patienter har ett manifest transfusionsbehov som medför behandlingskrävande sekundär järninlagring.

Sicklecellsjukdom

Sicklecellsjukdom orsakas av punktmutationer i β -kedjan som ändrar aminosyrasekvensen. Aggregat av β -kedjor bildas under vissa omständigheter som medför formförändring av erythrocyter (sickling) som dessutom blir rigida och fastnar i cirkulationen. Det ger symtomgivande kärlockklusioner och varierande grad av hemolys som följd. Kärlockklusioner eller sickle kris är ett mycket smärtsamt tillstånd som leder till återkommande akutvårdsbesök och ineliggande vårdbehov. Varje skov har hög risk för ytterligare komplikation och långsiktigt medför dessa även varierande grad av sekundär multiorganpåverkan. Komplikationer är stroke (var 4:e tonåring har tysta infarkter på MR) och acute chest syndrom (ACS) som är en lungkomplikation med signifikant mortalitet. Långtidskomplikationer är retinopati, njursvikt, hjärtsvikt och pulmonell hypertension.

Behandlingen för akut smärtekris är smärtlindring, vätska och syrgas (målsat >95%). Transfusionsbehandling kan övervägas vid allvarliga manifestationer. Profylaktiskt erhåller dessa patienter sjukdomsmodifierande behandling som Hydroxyurea livslångt. Den har en bevisad effekt som att öka andelen fetalt Hb som in i sin tur minskar risken för skov. Allogen stamcellstransplantation är den enda botande behandling men många vuxna patienter sicklecellsjukdom/thalassemi är för sjuka för att genomgå detta.

Kunna systematiskt redogöra för andra läkarstudenter om vanliga orsaker till trombocytopeni och leukopeni, förklara hur dessa tillstånd yttrar sig kliniskt och när medicinska åtgärd behöver vidtas.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA är ett tillstånd med bildning av mikrotromboser i små kärl som leder till mekanisk hemolys (Schistocyter i blodutstryk). TMA kan vara medfödd men kan även orsakas av malignitet, infektioner eller läkemedelsbiverkan. **Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)** är ett akut tillstånd som orsakas av förvärvade antikroppar mot ADAMTS13 som är ett plasmaprotein som bryter ner vWF. Avsaknad av detta protein leder till en ohämmad aggregation av vWF och trombocyter i små kärl varpå sedan mekanisk hemolys uppstår. Kombinationen av DAT-neg hemolys, trombocytopeni, TMA samt organpåverkan (neurologi, njursvikt) bör föranleda misstanke på TTP. **Behandlingen** är omgående plasmaferes som har visat kraftigt kunna reducera mortaliteten. Detta i kombination i Kaplacizumab + högdos steroider/annan immunosuppression leder till remission i de flesta fall.

Trombocytopeni

Normalt TPK är 150-450 x 10⁹/L. Persisterande trombocytopeni < 100 x 10⁹/L bör föranleda utredning där man i första hand bör utesluta substratbrist, alkohol, leversjukdom eller hypersplenism. **Immunologisk Trombocytopen Purpura (ITP)** är den vanligaste orsaken till isolerad trombocytopeni. ITP är en immunmedierad destruktion av trombocyter via antikroppar eller cellulär svar och kan likt hemolys uppstå som primär eller sekundär till autoimmun sjukdom, infektion eller lymfoproliferativt tillstånd. **Behandlingen** är högdos kortison 1 mg/kg och immunosuppression eller TPO-agonister. IvIg ges i akuta lägen, oftast på grund av blödningskomplikationer eller kirurgi. TPK > 50 x 10⁹/L tillåter enklare kirurgi samt antikoagulantia men TPK < 50 x 10⁹/L leder till ökad risk för blödningssymptom, i första hand kutana manifestationer. Allvarlig blödningsrisk uppstår vid TPK < 20 x 10⁹/L.

Neutropeni

Neutrofila granulocyter är normalt $1,5-5,9 \times 10^9/L$. Neutropeni delas in i lätt (1.5-1.1), måttlig (1.0-0.6) och svår (0.5 eller lägre). Måttlig neutropeni medför viss infektionsbenägenhet, men allvarliga/opportunistiska infektioner uppstår vanligen först vid svår neutropeni. Neutropeni är oftast behandlingsrelaterad (biverkan av cytostatika), men i ovanliga fall ses svår neutropeni pga läkemedelsbiverkan (tyreostatika, antipsykotika, antiepileptiska). Isolerad kronisk neutropeni har likt ITP oftast en immunologisk orsak, men till skillnad från ITP är det vanligare med sekundära former än primär. **Behandling** riktas i första hand mot bakomliggande autoimmunitet eller lymfoproliferation. Specifik behandling utgörs framförallt i form av G-CSF vid uttalad infektionsbenägenhet. Immunsuppression ges endast i särskilda eller svåra fall där neutrofilerna trots G-CSF fortsätta att vara mycket låga med en uttalad infektionsbenägenhet.

Myelom

Studenten skall efter avslutad kurs kunna förklara för en kollega vad M-komponent är, de vanligaste bakomliggande tillstånden samt hur lämplig utredning initieras.

I en frisk benmärg utgör plasmaceller en liten andel av alla celler och är jämnt fördelade. De producerar normala antikroppar. Om det däremot uppstår en grupp sjuka plasmaceller, kommer deras antal att öka, deras utseende blir avvikande, och de börjar producera stora mängder likadana defekta antikroppar. Dessa onormala immunoglobuliner kallas M-komponent och kan mätas med proteinfraktion (elektrofores) i både serum och urin. Om en M-komponent av IgG- eller IgA-typ hittas, kan det tyda på myelom, medan en IgM-typ tyder på lymfom. Immunoglobuliner består av tunga och lätta kedjor (kappa eller lambda). Vid vissa sjukdomstillstånd kan sjuka plasmaceller producera ett överskott av de lätta kedjorna. Dessa lätta kedjor kan mätas i serum som fria lätta kedjor (S-FLC). Om det finns en överproduktion av antingen kappa eller lambda, kommer FLC-kvoten att vara avvikande.

Orsaker till M-komponent – MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans), myelom, Mb Waldenström, plasmacytom, AL-amyloidos, POEMS-syndrom och andra typer av lymfom, solida tumörer, kroniska inflammatoriska och infektiösa tillstånd.

MGUS har en prevalens på ca 3% hos individer över 50 år. Det är ett förstadium till myelom (MGUS av IgG och IgA-typ) men risken är bara 1% per år och högre vid IgA än IgG. MGUS definieras av M-komponent i serum <30 g/L och/eller klonala plasmaceller <10% i benmärgsprov samt inga myelomrelaterad organpåverkan eller amyloidos. Det finns ett tillstånd där M-komponent skadar njurarna och detta kallas MGRS = Monoklonal gammopati av renal signifikans. Patienter med detta tillstånd har progredierande njursvikt, ofta proteinuri och ibland hematuri. För diagnos krävs njurbiopsi.

Plasmacytom är en tumör som utgörs av malign plasmaceller. Vanligen finns de i anslutning till skelettet men kan förekomma fritt från skelettet och kallas då för extramedullärt plasmacytom. De kan vara solitära (en tumör) eller multipla.

- Solitär plasmacytom – normal benmärg (eller <10% klonala plasmaceller i benmärg), liten M-komponent (< 30 g/L), i övrigt normal röntgen och inga övriga ROTI. Patienter får strålbehandling som är botande.
- Multipel plasmacytom – en del av myelomsjukdom och behandlas som myelom.

AL-amyloidos – amyloidos är en grupp sjukdomar med proteininlagring i organ och det finns cirka 25 olika proteiner beskrivna som orsak till systemisk amyloidos. Vid AL-amyloidos utgörs defekta proteinet av immunglobulinkedjor; lambda vanligare än kappa. Symtomen vid AL-amyloidos beror på vilket/vilka organsystem som drabbas, vanligast är njurar med proteinuri, hjärta med väggförtjockning, nerver med neuropatier och lever med leverförstoring och förhöjda levervärden. Behandlingen liknar den som vid myelom, men oftast behöver man ge lägre doser eftersom dessa patienter är läkemedelskänsliga.

Utredning av vid fynd av M-komponent – komplettera med prover: blodstatus, S-kreatinin, S-kalcium, S-FLC. Vid abnorm FLC-kvot, U-elektrofores med kvantifiering av lätta kedjor. Vid abnorm FLC-kvot och involverad fri lätt kedja > 100 mg/l, kontrollera NTproBNP (AL-amyloidos?). Remiss till hematolog om:

- Symtom, undersökningsfynd eller laboratorieanalyser talar för malign plasmacellsjukdom, amyloidos eller annan M-komponentrelaterad sjukdom
- M-komponent i urin >500 mg/l
- M-komponenten är av typ IgD eller IgE, oavsett koncentration
- M-komponenten är av typ IgG och ≥ 15 g/l
- M-komponenten är av typ IgA eller IgM och ≥ 10 g/l
- FLC-ratio är $< 0,26$ eller $> 1,65$

MGUS-patienter som inte remitteras till hematologen följs upp på vårdcentralen med regelbunden provtagning. Rekommenderade prover inkluderar S-elfores (vid behov U-elektrofores), S-FLC, elstatus inklusive kalcium och blodstatus. Den första uppföljningen sker vanligen efter tre och sex månader, och därefter en gång per år. Uppföljningen anpassas efter patientens individuella riskprofil och symtom.

Kunna systematiskt redogöra för orsakerna till typisk klinisk bild och undersökningsfynd vid multipelt myelom och kunna övergripande förklara sjukdomen så att en patient förstår.

Multipelt myelom innebär en ökning i benmärgen av sjuka plasmaceller. Det är cirka 600 fall/år i Sverige, ovanligt innan 40 års ålder och lite vanligare bland män. Medianåldern vid diagnos är 72 år och är ovanligt i Asien, vanligare bland svarta amerikaner.

Symtom – väldigt varierande, allt från helt asymtomatiska till svårt sjuka med terminal njursvikt, kraftiga skelettmärtnor/frakturer och uttalad hyperkalcemi. Det ger även anemi/trötthet, viktnedgång, knölar (plasmacytom), neurologiska symtom, feber/infektion, oliguri/anuri (mindre vanligt), törst, intorkning, förvirring och blödningsbenägenhet.

Definition – M-komponent av IgG- eller IgA-typ i serum ≥ 30 g/L *eller* Monoklonala lätta kedjor i urin $\geq 0,5$ g/dygn *och/eller* Klonala plasmaceller i benmärgen $\geq 10\%$. Det förekommer även patienter med icke-sekretorisk myelom som utgör enstaka procent av alla patienter. De har ingen mätbara M-komponent varken i serum eller urin samt helt normalt FLC-kvot, men däremot har de mer än 10% av klonala plasmaceller i benmärgen.

Behandling – om patienten har asymtomatisk myelom (smouldering myelom) ges ingen behandling men om patienten har utvecklat något av de myelom relaterade symtomen (ROTI) karaktäriseras de som behandlingskrävande. Till ROTI (related organ or tissue impairment) tillhör hyperkalcemi, njursvikt, anemi och skelettförändringar (en eller flera osteolytiska lesioner ≥ 5 mm). Myelomtypiska fynd innebär också behandlingsindikation; klonala plasmaceller i benmärgen $\geq 60\%$, FLC-kvot i serum ≥ 100 (involverad kedja måste vara ≥ 100 mg/L) och ≥ 2 fokala lesioner på helkroppss-MR.

Vid behandling av myelom kombineras vanligtvis flera olika läkemedelsgrupper för att förlänga överlevnaden och lindra symtom, även om sjukdomen inte kan botas. **Basen i behandlingen utgörs av** steroider, immunmodulerare, proteasomhämmare och antikroppar. Cytostatika används också vid högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation för yngre patienter. Framtida behandlingsalternativ kan komma att inkludera bispecifika antikroppar och CAR-T-celler. Behandlingen anpassas efter patientens ålder och komorbiditet; patienter som är 70 år eller yngre erbjuds autolog stamcellstransplantation som förstahandsval.

Lymfom och ALL

Översiktligt kunna förklara för en patient skillnaden mellan högmaligna och lågmaligna lymfom och hur detta påverkar handläggningen av sjukdomen.

Lymfom är en mycket bred sjukdomsgrupp och kan delas upp på många sätt: Hodgkin/Non-Hodgkin, B/T/NK-cells ursprung samt utifrån spridningen i blodet (leukemisk eller icke-leukemisk). Kliniskt är den viktigaste indelningen mellan indolenta och aggressiva lymfom. Både indolenta och aggressiva lymfom uppstår från mogna lymfocyter; B-celler, T-celler och NK-celler, där mutationer i olika stadier av deras utveckling leder till olika lymfomtyper. När en vilande B-lymfocyt genomgår skada, kan detta ge upphov till indolenta lymfom. Å andra sidan kan en hyperproliferativ cell som delar sig snabbt ge upphov till aggressiv lymfom. På grund av den stora variationen i lymfocyternas utveckling finns över 70 olika typer av lymfom med varierande kliniska karaktäristika. Indolenta lymfom är obotbara men ger sällan symtom vid diagnos, även om symtom kan utvecklas senare och ibland kan de omvandlas till aggressiva lymfom. Aggressiva lymfom är däremot botbara, men ger ofta snabbt svåra symtom och kräver omedelbar behandling. **Symtom vid lymfom:**

- B-symtom: signifikant vikttnedgång (10 kg eller 10% kroppsvikt på 6 mån), signifikanta nattsvettningar och pendlande feber utan infektionssymtom (38 grader).
- Benmärgssvikt med anemi/trombocytopeni.
- Leukemisk spridning med mogna lymfocyter i perifert blod. B-diff visar höga antal av lymfocyter, inga blaster eller andra mellanformer.
- Lymfadenopati med organpåverkan
 - ◆ Njursvikt pga postrenal obstruktion
 - ◆ Komprimerar blodkärl och ger trombosor eller vena cava superior syndrom där blodtillförsel till vena cava superior stryps vilket leder till svimning
 - ◆ Komprimerar tarm
 - ◆ Växt i pleura med exsudat som följd
- Lymfom växer sällan destruktivt och ger sällan sår eller perforationer.
- Mer aggressiva lymfom sjukdomar kan ge hyperkalcemi med svår njursvikt.
- Persisterande lymfkörtlar vid klinisk undersökning, minst 1,5 cm i största diameter; lymfkörtelförstoring inom enbart huvud-halsområdet ska handläggas av ÖNH
- Palpabel mjälte

Utredning och diagnostik – utifrån det kliniska förloppet kan man ana om sjukdomen är indolent eller aggressiv, men för säker diagnos behövs en vävnadsbit. Cytologi/finnålspunktion är relativt enkelt, men ger begränsad information och kan ej utesluta lymfom. **Kolv-biopsi** är ett mer riskfyllt ingrepp som kan behöva göras ultraljudslett eller DT-lett för att minska risken för perforationer eller vävnadsskada. Den ger information om hur sjukdomen växer och ger god möjlighet att skilja de olika lymfomtyperna åt och ställa korrekt diagnos. Oftast behövs större vävnadsbit och då behövs kirurgisk biopsi eller exstirpation av hel lymfkörtel. Det är resurskrävande och det finns risk för komplikationer vid sedering, men det ger all typ av information som behövs; “golden standard” för att ställa diagnos. “Färsk” material skickas sedan till patologen för flödescytometri; med färskt menas att materialet inte går i fixeringsmedel utan i NaCl.

Indolenta lymfom

- KLL – vanligaste indolenta lymfomet, ofta spridd sjukdom vid upptäckt.
- Waldenström – M-komponent av IgM-typ och hyperviskositets symtom som huvudvärk, dimsyn och Raynauds fenom
- Follikulärt lymfom – ofta begränsad spridning och långsam symtomutveckling
- Marginalzonslymfom – uppstår ofta i barriärvävnad som slemhinnor i ventrikel, lunga och konjunktiva. Den är oftast utlöst av en långvarig inflammation/infektion och man behandlar bakomliggande orsaken.

Aggressiva lymfom

- DLBCL – klart vanligaste aggressiva lymfomet med en eller flera snabbväxande lymfkörtlar och ofta uttalade B-symtom.
- T-cellslymfom – ofta små lymfkörtlar, ger mycket inflammation och hudfenomen som klåda.
- Hodgkin lymfom – svår att diagnostisera, kräver nästan alltid biopsi. Ger också mycket klåda och inflammation.
- Mantelcellslymfom – blandning av indolent och aggressiv sjukdom; 9 av 10 patienter har en aggressiv typ som behöver behandling. Lymfomet i sig är inte dödligt men kommer inte att botas av behandlingen, utan ger recidiv.

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

ALL är vanligare hos barn och unga vuxna (AML hos vuxna). ALL uppstår till följd av mutationer hos omogna lymfocyter i benmärgen (blaster). Blaster är mycket snabbväxande och tränger ofta ut normal benmärgsproduktion så att patienten är pancytopen vid diagnos. Patienter söker med exempelvis neutropen feber eller trombocytopenier som ger blödningar. Blasterna kan ta sig in i CNS och andra skyddade nischer i kroppen, därför behövs speciella terapier som intratekal cellgiftsbehandling där cellgifterna injiceras i likvorrummet. ALL kräver lång behandling, ofta cirka 2 år för att bli frisk. Efter två års behandling har man en god chans att botas, förutsatt att man inte har ogynnsamma genetiska mutationer.

Lymfom behandling

Lymfom är ofta behandlingsbart även om det inte alltid kan botas. **Cellgifter** är grundstenen för behandlingar, men med tanke på risk för biverkningar så behandlas den bara när nyttan bedöms överväga riskerna. Aggressiv sjukdom bör alltid erbjudas behandling om ej uttalad komorbiditet/förväntad kort överlevnad av andra skäl. Indolent sjukdom ska bara erbjudas behandling om patienten har symtom av sin sjukdom.

- Cellgifter fungerar genom att inducera skador hos celler som prolifererar sig och skadar därmed även friska benmärg, tarm, hud, hår.
- Antikroppar är ett mycket värdefullt tillägg till cellgifter. Det är en riktad behandling som ger mycket mindre toxicitet på kroppen. Rituximab är riktad mot CD20 på B-celler och kan användas som singelbehandling vid många indolenta sjukdomar.
- Immunterapi är en behandlingsform där man förstärker eller aktiverar immunförsvarets förmåga att bekämpa cancerceller. Ett exempel är bispecifika antikroppar, som är aktiva åt två håll: en del fäster på en T-cell och en annan del på en lymfomcell. Detta gör att T-cellen trycks in mot lymfomcellen och aktiveras varpå den dödar lymfomcellen. Checkpoint-blockad hämmar T-cellernas inaktivering, något som många tumörer utnyttjar för att undkomma immunförsvaret. Genom att blockera denna mekanism kan T-cellerna istället angripa lymfomcellerna, men behandlingen kan även leda till att T-celler blir överaktiva, vilket kan orsaka autoimmuna reaktioner. Allogen stamcellstransplantation är en annan form av immunterapi där patientens eget immunförsvaret slås ut och ersätts med donatorstamceller. Denna behandling kan vara livräddande men innebär en risk för allvarliga biverkningar, såsom Graft versus Host-sjukdom (GvH), där det nya immunförsvaret angriper patientens kropp på ett potentiellt farligt sätt.

→ Strålning är en klassisk terapi som har en roll vid lymfom med begränsad utbredning. Den kan användas för att minska risken för återfall efter cellgiftsbehandling genom att stråla bort kvarvarande sjukdom och försöka uppnå bot även vid indolent lymfom. Strålning kan också snabbt stabilisera akuta situationer, exempelvis vid hotad luftväg, där man inte kan vänta in effekten av cellgifter.

Medfödda och förvärvade blödningstillstånd

Självständigt utföra och utvärdera basal blödningsutredning (blödningsanamnes och prover).

Blödningsanamnes: Bra anamnes skiljer medfödd från förvärvade blödningssymtom

- 1) Patientens blödningssymtom: Vid vilken ålder började symtomen? Förekomst av andra sjukdomar? Läkemedel?
- 2) Blödningssymtom hos andra familjemedlemmar

Diagnostiskt verktyg

- 3) ISTH-Bleeding Assessment Tool är ett systematiskt verktyg som täcker blödningssymtom från 14 olika lokaler eller tillstånd, inklusive två som är specifika för kvinnor. Bedömningen omfattar blödningar från näsa, hud (blåmärken), mindre sår, munhåla, kirurgiska ingrepp, tandutdragning, urinvägar, mag-tarmkanal, muskler, leder, hjärna samt andra platser. För kvinnor bedöms även blödningar relaterade till menstruation och förlossning. Verktuget används dels för att identifiera om blödningarna förekommer på flera ställen, men också för att kvantifiera blödningens omfattning, allvarlighet och komplexitet. Ett patologiskt resultat definieras som ≥ 3 poäng för barn, ≥ 4 för män och ≥ 6 för kvinnor. ISTH-BAT är särskilt effektivt för att identifiera patienter med blödningssjukdomar, förutom i vissa fall hos barn och framförallt de med mild ovanlig faktorbrist.

Undersökning och labprover

- 4) Klinisk undersökning av patient
- 5) Labb – basalprover: blodstatus, PK-INR och APT-tid. Komplettera prover vid misstanke om förvärvat tillstånd och/eller äldre patient: CRP, njur- och leverfunktion och järnstatus.

Vid typiska kliniska symtom och/eller ärftlighet för blödningsrubbnings/sjukdom: Normalt blodstatus utesluter inte störning i primär hemostas och normal APT-tid utesluter inte faktorbrist. Inför besöket på sjukhuset beställs kompletterande koagulationsprover: von Willebrands faktor, faktor VIII, faktor IX och fibrinogen.

Översiktligt kunna redogöra för medstudenter om ärftliga och förvärvade blödningstillstånd.

Primära hemostasrubbningar

Ärftliga primära hemostasrubbningar kan delas in i tre kategorier: trombocytdysfunktion (antingen isolerad eller som del av ett syndrom), von Willebrands sjukdom och kärlskörhet (Ehlers-Danlos syndrom). Kliniska symtom inkluderar hud- och slemhinneblödningar, ofta med rikliga näsblödningar under uppväxten som kan avta med åren. Patienter har också lätt att blöda från mun och tandkött, och kan uppleva blödningar vid mindre ingrepp som tandextraktion och tonsillektomi. Det är vanligt att de lätt får blåmärken, ibland spontant, och blöder vid små sår och skador. Kvinnor kan ha rikliga menstruationer och uppleva blödningar efter förlossning. Blödningen kan förvärras av läkemedel som påverkar trombocytfunktionen. För att utvärdera dessa symtom används ISTH-BAT, som effektivt kartlägger och kvantifierar blödningsbenägenheten.

Ärftlig trombocytdysfunktion (IPFD) – uppstår ofta på grund av genetiska defekter i trombocytreceptorer, exempelvis vid Bernard-Souliers syndrom eller Glanzmanns trombasteni, båda med allvarliga och ofta förekommande blödningssymtom. Defekter i dense granula eller alfa-granula är även vanliga, särskilt i samband med vissa syndrom. Förutom dessa finns flera andra genetiska defekter som kan orsaka trombocytdysfunktion och leda till nedsatt hemostas, vilket kan ge upphov till en varierande grad av blödningsbenägenhet.

Diagnos – bygger ofta på en ärftlig komponent, vilket inte sällan framkommer i anamnesen. Trombocytdysfunktion är en heterogen grupp av störningar som kan nedärvas både dominant och recessivt. Typiska kliniska symtomen är hud- och slemhinneblödningar. För diagnos görs laboratorieprover som inkluderar bedömning av trombocytantal och storlek, blödningstid, funktionella tester och genetiska analyser. Fenotypen, dvs svårighetsgraden av symtom, kategoriseras som mild, moderat eller svår.

Von Willebrands sjukdom (vWD) – vanligaste blödningssjukdomen som drabbar cirka 1 av 1000 personer i Sverige och är oftast autosomalt dominant (även recessiv). vWF är ett glykoprotein som bildar stora multimerer och finns i endotelceller och megakaryocyter. I blodet binder vWF till faktor VIII och skyddar det från nedbrytning. Vid en blödning interagerar vWF med trombocyter och subendotelialt kollagen, vilket bildar en trombocytplugg för att stoppa blödningen. För att diagnostisera vWD krävs klassiska blödningssymtom från hud och slemhinnor, ärftlighet samt en vWF-aktivitet $< 0,35$ kIE/ml.

vWD delas in i tre olika typer:

- **Typ 1:** kvantitativ defekt som kännetecknas av sänkt nivå av vWF-aktivitet. Detta är den vanligaste typen och utgör cirka 70% av fallen.
- **Typ 2:** kvalitativ defekt som innebär nedsatt funktion av vWF och omfattar fyra subtyper. En av subtyperna leder till nedsatt bindningskapacitet för faktor VIII, vilket påverkar hur länge faktor VIII cirkulerar i blodet.
- **Typ 3:** avsaknad av vWF samt mycket låg nivå av faktor VIII. Den är ovanlig (cirka 5% av fallen), men kan ge upphov till blödningar i leder och muskler. Profylaktisk behandling ges med faktorkoncentrat för att förebygga blödningar.

Personer med blodgrupp O har cirka 25% lägre nivåer av både vWF och faktor VIII. Det gör att det ibland kan bli svårt att skilja von Willebrands sjukdom från blodgrupp O associerad sänkt nivå av vWF.

Behandling vid blödningssymtom och/eller inför ingrepp

- **Tranexamsyra**, en fibrinolyshämmare, ges för att hämma nedbrytningen av koageln. Försiktighet krävs vid blödning från urinvägarna, eftersom det finns risk för koagelbildning, samt hos patienter med nyligen genomgången trombos eller kardiovaskulär händelse. Tranexamsyra kan användas enskilt vid milda symtom och mindre ingrepp men kombineras ofta med andra behandlingar.
- **Desmopressin** höjer de endogena nivåerna av vWF och faktor VIII och är effektivt vid mild till moderat trombocytdysfunktion och vWD. Vid svårare tillstånd saknar den ofta effekt och bör undvikas vid exempelvis vWD typ 2B, där det kan orsaka trombocytopeni. Försiktighet rekommenderas vid hög ålder, lågt natrium, vätskeretention, och hos patienter med nylig trombos eller kardiovaskulär händelse. Desmopressin har ingen effekt vid vWD typ 3, svår IPFD samt moderat och svår Hemofili A. Effekten kan vara otillräcklig vid vWD typ 2, om basal nivåerna av vWF är låga vid typ 1, vid större ingrepp och/eller vid låg basal faktor VIII:C.
- **Trombocyttransfusion** används för att öka trombocytantalet och ges vid svår IPFD eller om desmopressin (DDAVP) inte kan ges eller har otillräcklig effekt.
- **Faktorkoncentrat** som innehåller vWF och ibland faktor VIII ökar nivåerna av dessa i plasma. Det ges framförallt vid vWD typ 3 eller om desmopressin måste undvikas eller inte har tillräcklig effekt.

Hemofili och ovanliga ärftliga blödningsrubbnings

Hemofili drabbar cirka 1 av 5000 pojkar, och i Sverige finns omkring 1000 personer med sjukdomen, varav cirka 300 får behandling. Sjukdomen är X-bunden, men 30–50 % av fallen orsakas av spontana mutationer, vilket innebär att det inte finns någon ärftlig komponent. Hemofili delas in i två typer: hemofili A och hemofili B.

- **Hemofili A** utgör cirka 80% av fallen och beror på brist på faktor VIII; 45% svår form
- **Hemofili B** utgör cirka 20% av fallen -och beror på brist på faktor IX; 25% svår form

Diagnos ställs genom att analysera aktiviteten av faktor VIII eller faktor IX (FVIII/FIX:C) i blodet, och ofta genotypas FVIII eller FIX för att identifiera den specifika mutationen som orsakat hemofili. Svårighetsgraden delas in i: svår (<0,01 kIE/mL), moderat (0,01–0,05 kIE/mL) och mild (0,05–0,40 kIE/mL). Kvinnor som är bärare av hemofili har en 50% risk att föra anlaget vidare till sina barn. Män med hemofili överför inte anlaget till sina söner, men alla deras döttrar blir obligata bärare, eftersom ärftligheten är X-bunden. Kvinnliga bärare kan själva uppvisa blödningssymtom och ha sänkta nivåer av FVIII och FIX, vilket kan leda till en egen hemofili diagnos, oftast med en mild fenotyp.

Typiska blödningssymtom – blödningar i leder och muskler, samt risk för hjärnblödningar, blödningar från urinvägarna och blödningar vid kirurgiska ingrepp. Ledblödningar förekommer främst i fotleder, knäleder och armbågsleder. Vid **svår hemofili** debuterar symtomen vanligtvis vid 5-6 månaders ålder, och blödningarna kan vara spontana eller uppstå vid mildare trauma. Vid **moderat hemofili** uppkommer symtomen ofta vid 1-2 års ålder, och blödningarna kan även här ske spontant eller vid lättare trauma. Vid **mild hemofili** kan symtomen upptäckas först senare i livet, även i vuxen eller medelåldern, och diagnosen ställs ofta i samband med skador eller kirurgiska ingrepp.

Behandling vid blödningssymtom och/eller inför ingrepp – tranexamsyra, desmopressin, faktorkoncentrat. Patienter med svår och moderat, samt vissa med mild hemofili, får profylaktisk behandling för att förebygga blödningar. Behandlingen påbörjas ofta vid cirka 1–2 års ålder, med ny terapi redan vid 6 månaders ålder. De behandlingsalternativ som ges inkluderar: faktorkoncentrat med förlängd halveringstid, icke-faktorkoncentrat som Emicizumab för hemofili A, och i vissa fall genterapi som ett nytt alternativ.

Hemofilivård – multidisciplinärt team som fokuserar på att bevara ledhälsa och upprätthålla patientens livskvalitet. Patienterna följs kontinuerligt från diagnos genom hela livet. Sjuksköterskan har en central roll i teamet och samarbetar nära med läkaren. Teamet kan också inkludera fysioterapeuter för att förebygga och rehabilitera ledsador, ortopedier vid behov av kirurgiska ingrepp, ett smärtteam om patienten har omfattande ledsymtom, och en kurator som kan ge stöd för att hantera de psykosociala aspekterna av sjukdomen.

Övriga koagulationsrubbningar

- Faktor VII-brist – förlängd PK-INR, ger allvarliga blödningssymtom först vid mycket låga nivåer
- Faktor XII-brist – kraftigt förlängd APT-tid, men ger INGA blödningssymtom
- Faktor XI-brist – förlängd APT-tid, nivå är inte alltid korrelerad med allvarlighetsgrad på blödningssymtom
- Faktor XIII-brist – ovanligt och man måste mäta direkt koagulationsfaktorn eftersom det inte kan mätas med APT-tid eller INR
- Fibrinogenbrist – sänkt fibrinogen
- Andra kongenitala brister

Förvärvade blödningstillstånd

Förvärvade blödningstillstånd kan störa primär och sekundär hemostas samt öka fibrinolysen.

De kan orsakas av läkemedel eller olika sjukdomar, såsom:

- Leversjukdom, särskilt vid avancerad levercirros
- Njursjukdom med uremi
- Cancer, främst hematologiska maligniteter
- Autoimmuna sjukdomar med antikroppsbildningar
- Disseminerad intravasal koagulation (DIC), ofta vid sepsis eller trauma som ökar proteolysen
- Kärmissbildningar och aneurysm, som lokalt kan påverka hemostas och fibrinolys
- Mekaniska klaffar eller stentimplantation, vilka kan störa koagulationen på plats

Trombocytrubbningar är vanligt förekommande och kan vara både kvalitativa och kvantitativa. Kvantitativa rubbningar innebär ett minskat antal trombocyter i blodet, vilket kan bero på nedsatt produktion, ökad konsumtion i cirkulationen eller ökad nedbrytning i mjälten. Kvalitativa rubbningar innebär istället en nedsatt funktion hos trombocyterna. Typiska sjukdomar som kan ge upphov till trombocytrubbningar är myeloproliferativt syndrom (MPS), uremi, leversvikt och autoimmuna sjukdomar, men även läkemedel kan

påverka trombocytfunktionen. Exempel på läkemedel som påverkar kvaliteten är ASA, ADP-hämmare, NSAID, SSRI och naturläkemedel. Kvantitativa rubbningar är mer ovanliga och kan uppstå vid användning av PPI, cytostatika, antibiotika, epilepsimediciner och kinin.

Förvärvade koagulationsrubbningar – inkluderar bland annat förvärvad hemofili A (AHA), som innebär att antikroppar bildas mot faktor VIII. En annan sådan rubbning är förvärvad von Willebrand-sjukdom (AqVWD), som ofta ses vid lymfoproliferativa och myeloproliferativa sjukdomar. AqVWD kan även uppkomma vid kardiovaskulära tillstånd där mekaniska orsaker leder till att vWF bryts ned och blir dysfunktionell.

Behandlingsöversikten vid förvärvad hemofili A – kontrollera blödningsrisken, hämma antikroppsproduktionen (immunsuppression) och behandla eventuella underliggande sjukdomar. Eftersom blödningsrisken kvarstår så länge antikropparna mot faktor VIII finns, är det viktigt att noggrant övervaka både FVIII:C-nivåer och FVIII-antikroppstiternivåer, då dessa indikerar hur blödningsbenägen patienten är.

Koagulation

Självständigt kunna handlägga och påbörja utredning för akut venös tromboembolism och för en patient övergripligt förklara varför tillståndet uppkommer och hur det behandlas enligt gällande riktlinjer.

Venös tromboembolism (VTE) är den tredje vanligaste hjärt-kärlsjukdomen globalt och leder till hög morbiditet och mortalitet. Trots att tillståndet kan vara dödligt och ofta kan förebyggas, är kunskapen om VTE låg bland allmänheten. Incidensen är 1-2 fall per 1 000 personer per år, och av dessa får ungefär 1 av 4-5 återfall inom fem år. Mellan 20-50% av de drabbade utvecklar posttrombotiskt syndrom, och 13% av patienterna avlider inom ett år efter insjuknandet. De vanligaste tillstånden:

- Lungemboli
- Djup ventrombos: nedre extremiteter, bäcken- och bentrombos. Ovanligare lokalisering är armvenstrombos, cerebrala venösa kärl, sinustrombos och bukvenstrombos.
- Tromboflebit, engagerar ytliga kärl

Etiologi – VTE beror på en kombination av faktorer, t.ex. ett nedsatt blodflöde i venen, förändrad funktion i endotelet och/eller en förändrad balans mellan kroppsegna antikoagulantia och prokoagulantia i blodet (Virchows triad). Venösa tromboser bildas oftast i klaff-fickorna i benen där blodflödet är som lägst. Nedsatt flöde/stas i djupa vener leder till mer uttalad hypoxi i venklaffarnas fickor. Rekrytering och aktivering av vita blodkroppar stimulerar ökad fibrinbildning. Frisättning av plasmin activator inhibitor type 1 hämmar fibrinolys. Frisättning av von Willebrand faktor rekryterar och aktiverar trombocyter.

Ärftlighet – genetiska faktorer innebär en ökad risk vid förekomst av VTE inom familjen, där en känd familjehistoria av VTE fördubblar risken, särskilt om förstegradssläktingar är drabbade. Detta innebär också en ökad sannolikhet att utveckla trombos i yngre ålder, vanligtvis före 50 års ålder. Trombofili, en ärftlig benägenhet för blodproppar, kan dock endast påvisas i ungefär 30% av fallen med idiopatisk VTE. Genetiska tillstånd som påverkar blodets koagulation inkluderar **ovanliga och svåra** tillstånd som antitrombinbrist, protein C-brist och protein S-brist. Det finns också **vanligare och moderata** riskfaktorer, som mutationer i Faktor V Leiden (F5 G1691A) och protrombin (F2 G20210A).

Risikfaktorer – kön och etnicitet, där vissa grupper har en högre predisposition. Övervikt och kroppslängd påverkar blodflödet, liksom tillstånd som åderbräck och venös insufficiens. Efter kirurgi eller trauma, som frakturer, ökar risken markant, särskilt vid långvarig sjukhusvård och immobilisering eller sängliggande. För kvinnor är graviditet och perioden efter förlossning särskilt riskfyllda, då kroppens koagulationssystem är påverkade. Vissa medicinska ingrepp som användning av katetrar kan också öka risken för blodproppar, liksom akuta infektioner som påverkar kroppens immunförsvar och långdistansflygresor som innebär långa perioder med begränsad rörlighet. Cancer, autoimmuna sjukdomar, antifosfolipidsyndrom, hormonbaserade läkemedel såsom östrogeninnehållande p-piller och peroral hormonsubstitution ökar risken för trombos. Läkemedel och fysisk aktivitetsnivå spelar även en roll i att påverka kroppens blodcirkulation och koagulationsförmåga.

Diagnostik djup ventrombos (DVT)

Djup ventrombos (DVT) har många bakomliggande riskfaktorer, däribland ålder, kön, långvarig immobilisering, genomgången kirurgi, trauma, infektion, cancer och vissa läkemedel. Symtomen sträcker sig oftast över dagar till veckor och inkluderar bensvullnad, rodnad, ökad värme i det drabbade området, smärta, konsistensökning, tydligare synliga blodkärl samt fyllda ytliga vener. Well's score används som ett diagnostiskt verktyg för att bedöma sannolikheten för DVT, särskilt när risken bedöms som låg (clinical pretest probability). Vid misstänkt DVT används även bilddiagnostik med ultraljud som komplement till klinisk bedömning.

Aktiv cancer (eller avslutad inom 6 mån): 1 p

Paralys, pares, nyligen gipsad (inom 4 veckor): 1 p

Immobiliserad mer än 3 dygn eller kirurgi inom senaste 4 v: 1 p

Lokaliserad ömhet längs djupa vensystem: 1 p

Hela benet svullet: 1 p

Vadomfång mer än 2 cm större än på assymtomatiska sidan :1 p

Pittingödem (mer på den symtomgivande sidan): 1 p

Kollateralflöde i ytliga vener (icke varikösa): 1 p

Alternativ diagnos lika med eller mer sannolikt än DVT: -2 p

- Vid låg poäng < 2 poäng, tas även prov D-dimer. Om denna är mindre än referens kan DVT uteslutas med hög sannolikhet. OBS! Inte utvärderat för alla patientgrupper, t.ex kvinnor med östrogeninnehållande p-piller, gravida och 8 v efter förlossning.
- Vid hög klinisk sannolikhet görs istället bilddiagnostik med ultraljud. Normal undersökning med komprimerbara vener utesluter behandlingskrävande DVT. Om DVT upptäcks bör fyndet verifieras med duplexundersökning av hela benet. **2-punktsultraljud** – bedside undersökning på akuten för att bedöma DVT-risk. Vid en normal undersökning där venerna är komprimerbara kan behandlingskrävande DVT uteslutas, vilket är särskilt tillförlitligt om Well's score är låg (< 2) eller om D-dimerprovet är negativt. Om DVT upptäcks bör fyndet verifieras med duplexundersökning av hela benet. Denna undersökning omfattar kompression av v. femoralis communis (både vid avgången för v. saphena magna och 5 cm distalt), v. poplitea proximalt samt genom knävecket till kärlets förgreningar.

Farmakologisk behandling VTE

- Förstahandsvalet är NOAK, Apixaban (Eliquis®)
- Andrahandsval är Dabigatran (Pradaxa®)
- Vid komplicerade VTE, antifosfolipidsyndrom och/eller nedsatt njurfunktion:
 - Warfarin
 - LMWH såsom Dalteparin (Fragmin®) eller Tinzaparin (Innohep®)
- Vid cancerassocierad trombos används Apixaban (Eliquis®) eller Endoxaban (Lixiana®) vid låg blödningsrisk; annars ges LMWH som Fragmin eller Innohep.

Behandlingstiden för förstagångs DVT beror på trombosens utbredning och om det finns reversibla faktorer, oftast 3-6 månader. Vid hög risk för recidiv eller icke-reversibla faktorer rekommenderas tillsvidarebehandling. Recidiv av trombos är också en indikation för förlängd behandling.

Icke-farmakologisk behandling VTE – kompressionsstrumpor i klass II (25–35 mm Hg), dock inte rekommenderat vid dålig arteriell cirkulation, diabetesneuropati eller bensår. Träning är också viktig för att främja blodcirkulationen och minska risken för ytterligare trombos. God omvårdnad är en central del av behandlingen, där stöd och rådgivning kring livsstilsfaktorer och adherence till behandling är viktiga inslag.

Studenten ska efter kursen översiktligt kunna förklara verkningsmekanismer, indikationer och biverkningar för olika antikoagulantia, samt föreslå handläggning av blödningskomplikationer enligt gällande riktlinjer.

Antitrombotiska läkemedel delas in i tre huvudkategorier:

- 1) Trombocythämmare inkluderar COX-hämmare (ASA), ADP-hämmare (clopidogrel) och glykoprotein IIb/IIIa-hämmare. Dessa läkemedel används för att förhindra trombocyttaggregation och därmed minska risken för blodproppar.
- 2) Antikoagulantia används för att förebygga och behandla blodproppar genom att hämma koagulationsfaktorer i blodet. De omfattar ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin (LMWH), vitamin K-antagonister (VKA), samt direktverkande antikoagulantia (DOAK).
- 3) Fibrinolytika, såsom plasminogenaktivator (alteplase), används för att lösa upp redan bildade blodproppar genom att aktivera plasminogen till plasmin, vilket bryter ner fibrin i tromberna.

Verkningsmekanism

- Heparin inaktiverar faktor Xa och trombin (faktor IIa) genom att förstärka antitrombinets effekt.
- Lågmolekylärt heparin (LMWH) inaktiverar främst faktor Xa (trombin i mindre grad).
- Vitamin K-antagonister (VKA), t.ex Warfarin hämmar vitamin K-reduktas, vilket minskar produktionen av funktionella zymogener och koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt proteinerna C och S. Den metaboliseras i leverns CYP-system, har en fördröjd effekt på 2-3 dagar och en halveringstid på 24-48 timmar. Effekten mäts genom PK-INR, med ett mål på 2,0-3,0 för de flesta indikationer.
- Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)
 - Direkt faktor Xa-hämmare: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban
 - Direkt trombinhämmare: Dabigatran

DOAK transporteras över den gastrointestinala lumen av transportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Den metaboliseras i levern av CYP3A4 och elimineras via njurarna. Vissa läkemedel kan påverka koncentrationen av DOAK i plasma genom att påverka P-gp och CYP3A4.

Indikation för användning av antikoagulantia

	VTE	Venös trombos profylax	Förmaksflimmer	Mekanisk hjärtklaff	Trombocyt antal < 50 x 10 ⁹ /L	Terminal njursvikt	LMs interaktioner	Förhöjd blödningsrisk
DOAK	++	+	++	-	-	-	(-)	-
AVK	+	-	+	+	-	+	(-)	-
LMWH	+	++	(-)	(-)	+	+	+	(+)

Förhindra eller stoppa allvarlig blödning vid oral antitrombotisk behandling

Specifik reversering: antidot riktad mot specifika läkemedel/läkemedelsgrupp för att neutralisera effekt:

- **Idarucizumab** är ett monoklonalt antikroppsfragment som binder dabigatran 300 ggr starkare än trombin. Ges som bolus 2,5 mg, 2x1.
- **Andexanet alfa** är en modifierad FXa-protein som saknar enzymatisk aktivitet och binder till FXa-hämmare med hög affinitet. Ges som bolus följt av infusion under sammanlagt 2,5 h om 480 mg alt. 960 mg
- **Vitamin K** används för att motverka effekten av warfarin genom att öka syntes av Vit-K beroende faktorer. Begynnande effekt ses först efter 1-3 h efter i.v injektion.
- **Bentracimab** är en human monoklonal antikropp fragment som används för att reversera effekten av ticagrelor (antitrombotiskt läkemedel).

Ospecifik reversering: förbättrar hemostas, den neutraliserar inte specifikt läkemedel

- **Ciraparantag** är ett små katjonprotein som reverserar effekten av vissa DOAK. Det fungerar genom att binda till och inaktivera det antikoagulerande läkemedlet.
- **Protrombinkomplexkoncentrat** är en samling av flera olika koagulationsfaktorer (faktor II, VII, IX och X) som hämmar VKA och DOAK. Ges som bolusdos, dosering efter PK INR alt. efter senaste intag utav FXa-hämmare
- **Tranexamsyra** hämmar fibrinolys genom att inhibera aktivering av plasminogen till plasmin och dess bindning till fibrin. Ges intravenöst och/eller peroralt. Kan även användas lokalt.
- **Färskfryst plasma** innehåller alla koagulationsfaktorer och kan användas för att korrigera brister i flera olika faktorer samtidigt.
- **Trombocyttransfusion** där man får en transfusion med trombocyter från en donator. Även om det är en vanlig metod är den kliniska nyttan av trombocyttransfusion vid vissa tillstånd inte helt klarlagd.

→ **Desmopressin** stimulerar frisättningen av von Willebrand faktor och faktor VIII från blodkärlens väggar. Dessa faktorer är viktiga för att trombocyterna ska kunna fästa vid varandra och bilda en propp. Desmopressin kan förbättra trombocytfunktionen hos patienter med vissa typer av blödningsrubbningar.

Läkemedelsavlägsnande syftar till att ta bort överflödiga eller skadliga mängder av antitrombotiska läkemedel från blodbanan. Detta kan vara nödvändigt vid allvarliga blödningar eller andra komplikationer relaterade till dessa läkemedel. Metoden bygger på en teknik som kallas **extrakorporeal hemoperfusion**. Det innebär att blodet leds utanför kroppen genom ett speciellt filter, där de oönskade läkemedlen binds till ett adsorptionsmedel i filtret. Det reade blodet leds sedan tillbaka till kroppen. **Adsorption** är en process där molekyler (i det här fallet läkemedelsmolekyler) binds till ytan av ett annat material.

Gastroenterologi

Funktion och Motilitet

Självständigt kunna initiera utredning av och resonera differentialdiagnostiskt kring dysfagi.

Dysfagi är ett samlingsbegrepp för symtom på svårigheter att äta och svälja. Det är ett alarmsymtom som alltid ska utredas. 8% av befolkningen beräknas ha någon grad av dysfagi. 1,3% har medelsvår-svår dysfagi och ca 22% vuxna över 50 år. Vid sväljning samverkar omkring 32 olika muskler som styrs av sex kranialnerver. Sväljningen delas in i två faser: orofaryngeal och esofageal fas. Den orofaryngeala fasen delas vidare in i den orala fasen där bolus ligger i munnen, orala transitfasen där bolus förs ned till svalget med hjälp av tungan, och när bolus når svalget startar faryngeala fasen. Dysfagi klassificeras utifrån lokalisation:

- **Orofaryngeal:** orsakas av nedsatt funktion i munhålan
- **Esofageal:** orsakas av nedsatt funktion i matstrupen

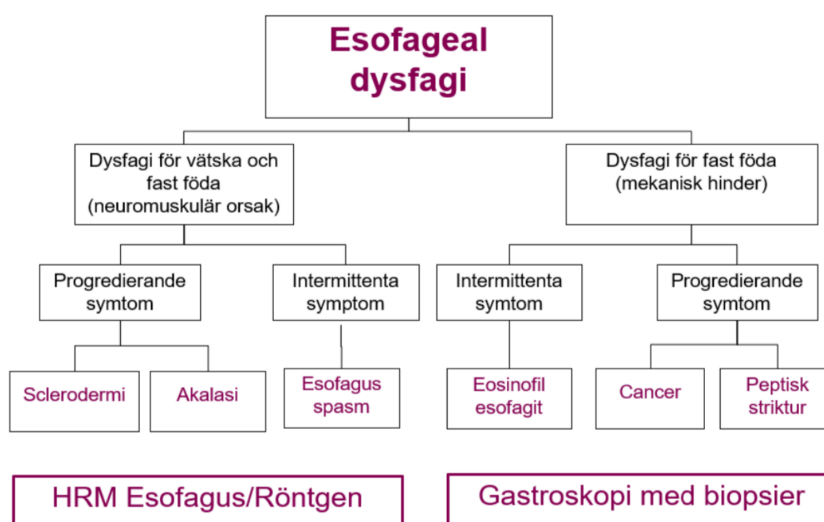
Besvär ovanför cricopharyngealmuskeln hanteras vanligtvis av ÖNH-specialister samt logopedier, medan besvär nedanför denna muskel samt nedanför esofagussfinktern handläggs av gastroenterologer. Dysfagi delas också in efter förloppet: **akut dysfagi**, exempelvis på grund av en främmande kropp och **kronisk dysfagi**, till exempel vid strålskada eller esofagit. Symtomen kan även vara **intermittenta** med återkommande besvär som esofageala spasmer, eller **persisterande** med ständiga besvär som vid tumör i esofagus.

Anamnes – viktigt att efterfråga lokalisation, vätska/fast föda, smärta i samband med sväljning (odynofagi), frekvens och varaktighet, viktförändring och adaptiv beteende/hantering. Andra relevanta anamnestiska uppgifter är ålder, medföljande symtom samt läkemedelsanamnes. Läkemedel som kan orsaka dysfagi är antipsykotiska (alanzepin, clonazepin), tricykliska antidepressiva (amitriptylin), opioider (leder till esofagusspasm och spasm i nedre esofagussfinkter), järntillskott, NSAID, antibiotika (makrolider, tetracykliner), bifsosfonatpreparater, Ca-blockare, nitrater och alkohol. Dessa läkemedel påverkar olika funktioner i svalget och matstrupen, vilket kan förvärra eller framkalla dysfagi.

Orofaryngeal dysfagi – svårighet eller oförmåga att initiera sväljning. Detta kan orsakas av muskulär pares, exempelvis vid stroke, ALS eller MS, samt av muskulär spasm. Patienter med orofaryngeal dysfagi upplever ofta felsväljning som kan leda till hosta och aspiration, vilket är ett typiskt symtom. Ett annat vanligt symtom är globus, dvs en känsla av klump eller åtstramning i svalget, som också är typiskt för orofaryngeala besvär.

Esofageal dysfagi – kännetecknas av att föda fastnar eller “hakar upp sig” på vägen ner bakom bröstbenet, vilket ofta ger upphov till en känsla av obehag. Odynofagi, smärta vid sväljning, förekommer också ofta. Orsakerna till esofageal dysfagi delas vanligtvis in i tre huvudkategorier:

- 1) **Intraluminala sjukdomar:** dessa orsakas av tillstånd som påverkar esofaguslumen (matstrupens insida), exempelvis:
 - Striktur: förträngning av esofagus, ofta till följd av refluxsjukdom eller som en komplikation efter operation.
 - Inflammation och fibros: eosinofil esofagit är en inflammatorisk sjukdom som kan leda till fibros och förträngning. Andra infektioner, såsom herpes- eller candidaesofagit, kan också orsaka inflammatoriska förändringar i matstrupen.
- 2) **Extra-luminala (mediastinala) avvikelser:** dessa uppstår när något trycker på esofagus utifrån, vilket gör det svårt för mat att passera. Orsaker kan inkludera:
 - Avvikande kärlanatomi: till exempel ett aortaaneurysm som trycker på esofagus.
 - Malignitet: förstörade lymfkörtlar eller tumörer i mediastinum som trycker på esofagus utifrån.
- 3) **Dysmotilitet och neuromuskulära sjukdomar:** dessa involverar störningar i rörelseförmåga av esofagus, exempelvis:
 - Hypomotilitet eller hypermotilitet: problem med för låg eller överdriven rörlighet, ibland med spasmer.
 - Systemiska sjukdomar: som systemisk skleros, där neuromuskulära förändringar påverkar funktionen av esofagus.



Utredning av esofageal dysfagi – inleds vanligtvis med gastroskopi och biopsi för att utesluta allvarliga tillstånd som tumör, eosinofil esofagit eller erosiv esofagit. Efter gastroskopi kan en esofagusröntgen med bariumkontrast utföras för att visualisera esofagus struktur och funktion. Vid misstanke om en extern kompression av esofagus, t.ex från en förstorad lymfkörtel eller annan mediastinal struktur, kan en DT-thorax vara användbar. Den mest informativa undersökningsmetoden är högupplöst esofagusmanometri (HRM), som mäter esofagusens tryckprofil i detalj. Vid varje sväljning startar en peristaltisk kontraktion i esofagus som driver bolus ner genom matstrupen, och detta kan mätas och visualiseras med HRM. En tunn kateter med många tryckkänsliga skivor, placerade med ca 1 cm mellanrum, förs ner i esofagus. Dessa skivor registrerar trycket genom hela esofagus kroppen. Data bearbetas och omvandlas till en färgkarta, där högt tryck visas i rött och lågt tryck i blått.

Mekaniska orsaker – divertiklar kan leda till både orofaryngeal och esofageal dysfagi. En av de vanligaste typerna är Zenker divertikel, som huvudsakligen orsakar orofaryngeal dysfagi. Zenker divertikel uppstår som en utbuktning i esofagusväggen och leder till svårigheter att svälja, ofta med symtom som återkommande aspirationspneumoni och nutritionsproblem. Ett särskilt typiskt symtom är halitos (dålig andedräkt), vilket beror på att matrester samlas i divertikeln och orsakar lukt från munnen.

Eosinofil esofagit (EoE) – hälften av de akuta stopp i esofagus beror på eosinofil esofagit som är en kronisk, allergisk inflammatorisk sjukdom i matstrupen. EoE är den vanligaste orsaken till att fast föda fastnar i esofagus, och besvären är oftast intermittenta. Sjukdomen kan drabba både män och kvinnor, samt barn och äldre, men förekommer oftast hos medelålders män som söker vård för akuta stopp i esofagus. Hos barn kan EoE yttra sig som kräkningar och avvikande tillväxt, och det finns en stark koppling till atopi och allergier. För att ställa diagnos krävs både symtom och esofageal dysfunktion, vanligtvis genom att akut stopp av matstrupen observeras. Vid gastroskopi tas biopsi som visar infiltration av eosinofila granulocyter i esofagusepitelet (>15 eos/hpf).

EoE kan leda till komplikationer som esofagusperforation, som i vissa fall kan uppstå spontant men oftast som en följd av långvarig inflammation. Den kroniska inflammationen orsakar omstrukturering av vävnaden och fibros i esofagusepitelet och mukosan, vilket kan resultera i förträngningar (strikturer). Dessa strukturella förändringar kan försvåra sväljningen ytterligare och bidra till en försämrad livskvalitet för de drabbade.

Behandling av eosinofil esofagit syftar till att minska inflammationen, lindra symtom och förebygga komplikationer. De huvudsakliga behandlingsalternativen är:

- Protonpumpshämmare (PPI): exempelvis omeprazol, som inte bara minskar magsyran utan även har en viss antiinflammatorisk effekt i esofagus.
- Lokala kortikosteroider: mest använda läkemedelsgruppen vid EoE som administreras genom nedsväld Flutikason (spray) eller tabletter av Budesonid, vilket möjliggör lokal behandling direkt i esofagus.
- Kostbehandling (eliminationsdiet): en effektiv metod där patienten undviker 2-6 livsmedel. Om man lyckas identifiera och eliminera dessa födoämnen, kan behandlingen anses "botande", och läkemedel behövs inte längre.
- Endoskopisk dilatation: används vid strikturer för att underlätta sväljningen.

Kunna förklara för en medstudent principerna för behandling i relation till underliggande patogenes vid syrarelaterade sjukdomar.

Reflux är en fysiologisk process som hjälper till att lindra intragastriskt tryck, exempelvis genom att låta luft släppas från magsäcken upp i matstrupen och ut genom munnen. Den fysiologiska refluxen sker oftast **efter måltider** (postprandiellt), är kortvarig och symtomfri. Den orsakar varken nattliga besvär eller skador på matstrupens slemhinna och är vanligt hos friska individer. Den uppstår genom tillfälliga relaxationer av den nedre esofagussfinktern (LES). **Funktionell halsbränna** kännetecknas av halsbränna utan bevis på gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) eller motilitetsstörning vid undersökning. Funktionell halsbränna kan förekomma vid tillstånd som IBS. **Refluxbesvär** innebär symtom som halsbränna, sura uppstötningar (regurgitation) och en brännande smärta bakom bröstbenet. Dessa symtom orsakas av att magsyra eller annat innehåll i magsäcken tränger upp i matstrupen och ibland ända upp till munnen.

GERD

När den fysiologiska refluxen blir patologisk utvecklas tillståndet **GERD**. GERD definieras som symtom och/eller skada på esofagusslemhinnan som orsakas av patologisk reflux. Symtomen anses vara besvärande om de negativt påverkar individens välbefinnande och om medelsvåra till svåra symtom förekommer fler än två gånger per vecka. GERD-symtom står för ca 3-5% av konsultationer inom primärvård i västvärlden. Prevalensen i Europa är cirka 24%, högre i USA och lägre i Asien.

Komplikationer som kan uppstå vid GERD inkluderar:

- 1) **Refluxesofagit** – en tydlig skada på matstrupens epitel, som kan observeras vid gastroskopi. Denna inflammation orsakas av den långvariga exponeringen för magsyra och kan leda till slemhinneskador.
- 2) **Barretts esofagus** (ca 5%) – en metaplasi där matstrupens skiveepitel omvandlas till cylinderepitel som svar på den kroniska syrapåverkan. Detta tillstånd är det enda kända förstadiet till esofaguscancer och är en allvarlig komplikation av GERD.
- 3) **Peptisk striktur** – en förträngning av esofaguslumen som uppstår på grund av kroniska refluxbesvär. Denna förtätning av matstrupen kan leda till sväljningssvårigheter.
- 4) **Malignitet (esofagealt adenocarcinom)** – en allvarlig komplikation där långvarig inflammation och cellförändringar i Barretts esofagus (BE) kan leda till utveckling av esofaguscancer.

Endoskopiska klassifikationen av refluxesofagit används för att beskriva skadorna som ses i matstrupen och har också prognostisk betydelse. Klassifikationen delas in i fyra grader:

- **Grad A:** en eller flera erosioner, inte större än 5 mm, som är begränsade till nedre delen av esofagus nära övergången till ventrikeln.
- **Grad B:** en eller flera erosioner, större än 5 mm. Både grad A och B räknas som *lätt refluxesofagit* och kräver oftast inte långtidsbehandling med PPI. Prognosen för dessa grader är god.
- **Grad C:** erosionerna går ihop och påverkar upp till 75% av lumens cirkumferens.
- **Grad D:** mer än 75 % av lumens cirkumferens är påverkad. Både grad C och D har en *sämre prognos* och kräver ofta kontinuerlig långtidsbehandling med PPI, eftersom de läker långsamt och är mer benägna att orsaka återkommande besvär.

GERD kan presentera sig med både esofageala och extraesofageala symtom. **Esofageala symtom** inkluderar dysfagi, odynofagi (smärta vid sväljning), ökad salivation och epigastralgi (smärta i övre delen av buken). **Extraesofageala symtom** kan visa sig som hosta, astma, otit, tanderosioner och globus (känsla av klump i halsen). GERD klassificeras också utifrån endoskopiska fynd:

- 1) **NERD** (icke-erosiv refluxsjukdom): inga endoskopiska skador observeras, och denna form utgör cirka 40% av GERD-patienterna.
- 2) **ERD** (erosiv refluxsjukdom): endoskopiska fynd på slemhinneskador är synliga och denna form utgör ungefär 30% av GERD-patienterna.

Patogenesen för GERD – multifaktoriell, där den viktigaste faktorn är en avvikande ventilfunktion i övre magmunnen som påverkar antireflux barriären. Denna barriär består av den nedre esofagusfinktern (LES) och trycket från diafragman mot LES. Olika orsaker kan störa denna barriär, vilket leder till en ökad risk för reflux. Exempelvis hiatusbråck och lågt LES-tryck bidrar till transitoriska LES-relaxationer (TLESRs), vilka sker oftare än vid fysiologisk reflux. Detta gör att innehållet från magsäcken lättare passerar upp i matstrupen. Andra bidragande faktorer är dysmotilitet i matstrupen, fördröjd ventrikeltömning och ökad abdominal tryck (som vid bukfetma).

Hiatusbråck ökar med åldern och förekomsten stiger vid högre BMI. Detta tillstånd innebär att hela eller delar av magsäcken, eventuellt tillsammans med andra bukorgan, dislokteras upp i brösthålan via hiatus diaphragmatica. Hiatusbråck är vanligt och ofta asymtomatiskt, med en förekomst hos cirka 15-20% av befolkningen. Även om hiatusbråck kan bidra till utvecklingen av refluxsjukdom är det inte alltid orsaken, och många med hiatusbråck upplever inga refluxsymtom. Livsstilsfaktorer spelar också en roll i utvecklingen av GERD. Den viktigaste faktorn är övervikt, men även andra faktorer som alkohol, rökning, kostvanor och vissa läkemedel, såsom NSAID, järnpreparat och nitrater, kan bidra.

GERD utredning – bygger på en klinisk diagnos, vilket gör anamnes viktig. Vid anamnesupptagning är följande faktorer centrala:

- **Risikfaktorer:** rökning, alkohol och hereditet
- **Symtomprofil:** symtomens varaktighet, frekvens, samband med måltider, nattliga besvär och förekomst av alarmsymtom, som dysfagi (vätska/fast föda)
- **Läkemedelsanamnes:** eventuella mediciner som kan bidra till refluxbesvär

För att stödja diagnosen används ibland validerade frågeformulär som GerdQ, vilket är korrelerat med pH-metri och endoskopi, där ett GERD-poäng > 9 tyder på refluxsjukdom. Trots att GerdQ har en sensitivitet på 66% och specificitet på 64% är det ett vanligt verktyg i primärvården. **Alarmsymtom** som bör efterfrågas:

- Oförklarlig viktnedgång
- Tecken på blödning (t.ex. anemi, positivt F-Hb, melena)
- Kräkningar, särskilt hematemes
- Dysfagi, svårighet att svälja
- Odynofagi, smärta vid sväljning
- Ålder > 50 år

Gastroskopi – används för att bekräfta en GERD-diagnos och identifiera möjliga komplikationer. Indikationer för gastroskopi inkluderar förekomst av alarmsymtom, otillräcklig effekt av PPI-behandling och behovet av att särskilja erosiv refluxsjukdom från erosiv esofagit. I områden med hög risk för övre GI-cancer (t.ex Asien) kan gastroskopi vara första steget i utredningen. Biopsier tas endast vid specifika tillfällen, såsom vid dysfagi eller misstänkt BE, där multipla biopsier hjälper till att kartlägga eventuell dysplasi (BE-mappning). Vid refluxsymtom som pågått i mer än 5 år tas biopsier för att utesluta långvariga komplikationer. Gastroskopi har hög specificitet men låg sensitivitet för att identifiera refluxesofagit och BE. Hos > 50% av patienter som genomgått gastroskopi hittas inga endoskopiska avvikelser. Möjliga orsaker till detta är NERD, icke-GERD (funktionell halsbränna) eller nyligen genomgången PPI-behandling där skador redan har läkt.

24-tim pH-mätning – en utmärkt undersökning för att mäta syrabelastningen i esofagus och kartlägga symtomens koppling till reflux. Den utförs via en pH-kateter som mäter: frekvens av refluxepisoder, refluxens räckvidd i esofagus och syra nivåerna. Patienten kan samtidigt trycka på en mottagare när de upplever symtom för att dokumentera sambandet med refluxhändelser. 24-timmars pH-mätning används särskilt för:

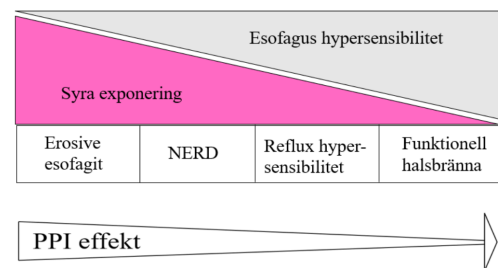
- PPI-refraktära patienter
- Patienter som övervägs för kirurgisk behandling
- Atypiska eller oklara refluxsymtom, såsom bröstsmärtor
- Patienter med ihållande symtom trots antirefluxkirurgi

Undersökningen är även värdefull för att skilja mellan symtom som rapning, regurgitation, rumination och aerofagi (nedsvald luft).

GERD behandling – allmänna råd

- Viktnedgång för att minska buktryck
- Höj sängens huvudända (ca 15 cm) för att minska reflux under natten
- Sova på vänster sida
- Undvik födointag 3 timmar före sänggåendet
- Undvik kaffe, juice, kryddad mat, fettrik mat, lök, alkohol, och tobak
- Undvik läkemedel som påverkar LES och esofagus motorik
- Undvik stora måltider
- Undvika ligga ned direkt efter måltidet

Protonpumpshämmare – behandling med **PPI** inleds ofta empiriskt baserat på kliniska symtom, men en positiv effekt av PPI betyder inte nödvändigtvis att patienten har patologisk reflux. Det kan även indikera att andra tillstånd, som ulcus (magsår), har behandlats eller att patienten har fått en placeboeffekt, särskilt vid funktionell dysfagi. Om PPI-behandlingen inte ger effekt betyder det inte heller att refluxsjukdom inte föreligger. Det kan bero på faktorer som dålig compliance av behandlingen eller icke-sur reflux, vilket inte påverkas av PPI. I en studie där patienter fick **Esomeprazol 40 mg** i två veckor, upplevde **69% av GERD-patienterna** en positiv effekt, medan **51% av de utan GERD** också fick en positiv effekt. PPI-testet ska inte användas som en diagnostisk metod för GERD, eftersom diagnosen är klinisk. Mer än **70% av patienterna** med GERD svarar på PPI-behandlingen, vilket beror på att dessa patienter har hög syraexponering i esofagus. För patienter med NERD är PPI-effekten ungefär 50%, eftersom dessa patienter ofta har en hypersensibilitet i esofagus, inte bara syraexponering. PPI-effekten är mycket svagare hos patienter med funktionell halsbränna och refluxhypersensitivitet, eftersom deras syraexponering är mycket låg eller obefintlig.



GERD läkemedelsbehandling

- **Syrhämmande behandling**

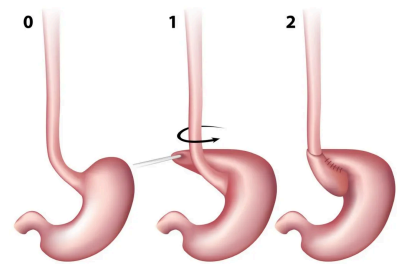
→ PPI som Omeprazol ges under 8-12 veckor för att läka esofagus slemhinna. Patienter behöver ofta PPI, antingen kontinuerligt profylaktiskt (grad C/D) eller vid behov i perioder (grad A/B). Ca 90% av grad A och B refluxesofagit läker, medan ungefär 60% av grad C och D gör det.

→ H2RA (Histamin-2 receptorantagonister) som Famotidin (Pepcid) används främst för nattliga besvär och är ett tillägg till PPI. Den ingår inte i högkostnadsskyddet och doseras 10 mg x 2.

- **Syra neutraliserande behandling:** Antacida som Gaviscon eller Novalucol för att neutralisera magsyra. Används som tillägg till PPI.
- **Slemhinneskyddande behandling:** Samarin, Andapsin eller bikarbonat.
- **Nya läkemedel:** Kaliumkonkurerande syrablockerare som Vonoprazan och Ranaprazan.

NERD behandling – PPI endast vid behov, eftersom cirka 50% av patienterna svarar positivt på denna behandling. Andra läkemedel som kan användas är H2RA som Famotidin (Pepcid), som är ofta effektivt för att hantera nattliga symtom. För de patienter där symtomen är mer funktionella, som vid dyspepsi eller hypersensitivitet i esofagus, kan neuromodulerande behandling vara ett bra alternativ. Tricykliska antidepressiva, såsom amitriptylin (Saroten), används och ges vanligtvis i en låg dos, ofta mellan 10–30 mg per natt.

Kirurgisk behandling – vanligaste proceduren är funduplicatio, där en del av magsäckens slemhinna tas och rullas runt den nedre esofagus (LES) för att stärka antireflux barriären. Operationen kan göras som en partiell eller komplett fundoplikation, där den partiella metoden oftast ger färre komplikationer. Cirka 5% av GERD-patienterna behöver kirurgisk behandling, ofta de som är i behov av kontinuerlig hög dos PPI för symtomlindring. En direkt indikation för kirurgi är när ett hiatusbräck är större än 4 cm, men innan operationen måste diagnosen bekräftas. Detta görs genom att utföra HRM och 24-timmars pH-mätning. HRM är särskilt viktig för att utesluta ineffektiv esofagus (esofagus hypomobilitet), eftersom detta kan vara en kontraindikation för kirurgi. Om esofagus är ineffektiv finns det en ökad risk för postoperativ dysfagi, vilket gör att kirurgi inte rekommenderas i dessa fall.



Barretts esofagus – komplikation till GERD där det normala skivepitelet i esofagus omvandlas till körtelceller (intestinal metaplasi). Mindre än 5% av de med refluxesofagit utvecklar BE. Riskfaktorer inkluderar rökning och alkohol. Diagnos ställs genom endoskopi och histologisk verifiering med biopsi som visar körtelceller. I vissa fall kan cellomvandlingen leda till dysplasi (låg- eller höggradig), vilket ökar risken för adenocarcinom. Årlig risk för att utveckla adenocarcinom vid BE är 0,13%. PPI-behandling minskar risken för att utveckla cancer.

Redogöra för symtom och patogenes bakom IBS samt hur man utreder och behandlar.

IBS är den vanligaste mag-tarmrubbingen i västvärlden, med en global prevalens på mellan 1,1-45% beroende på mätmetoder och geografiskt område. I Sverige drabbas cirka 15-19% av befolkningen. IBS är en heterogen sjukdom, vilket innebär att symtombilden kan variera mellan individer. Den är också vanligare hos kvinnor i de flesta länder. Symtomen inkluderar uppblåsthet, återkommande buksmärta/obehag som förbättras efter tarmtömning, samt förändrade avföringsvanor som förstoppning, diarré eller en blandning av båda.

ROME IV kriterier: Återkommande besvär av smärta i buken i medelsnitt minst 1 dag/vecka de senaste 3 månaderna, med minst två av följande tre karaktäristika:

- 1) Relaterad till defekation (tarmtömning)
- 2) Associerad med förändrad avföringsfrekvens
- 3) Associerad med förändrad avföringskonsistens. Den bedöms med hjälp av Bristol Stool Chart som graderar avföringskonsistens i 7 typer där typ 1 är hård avföring och typ 7 är mycket lös avföring (diarré). Typ 3-5 anses vara normala beroende på region, men i västvärlden anses typ 3-4 normala.

IBS har olika subtyper som baserar sig på Bristol Stool Chart. Normalt är avföringen typ 3-4 och kan komma 3 gånger per dag till 3 gånger per vecka.

- Diarré-dominerande IBS (IBS-D) – mer än 25% av avföringen är lös eller vattnig
- Förstoppning-dominerande IBS (IBS-C) – mer än 25% av avföringen är hård
- Blandform (Mixed IBS, IBS-M) – mer än 25% av avföringen är både hård och lös
- Icke specificerad IBS (IBS-U) – när patienten inte uppfyller andra subtyperna

Patogenesen – multifaktoriell och involverar flera samverkande mekanismer. Psykosociala faktorer, som stress och psykisk samsjuklighet, spelar en stor roll genom att påverka kommunikationen mellan hjärnan och tarmen, den så kallade “Brain-Gut Axis”. Stress och känslomässiga påfrestningar kan påverka tarmens funktion, och omvänt kan förändringar i tarmens tillstånd påverka hjärnan. Denna dubbelriktade påverkan innebär att både psykologiska faktorer och tarmhälsa kan förstärka varandra och bidra till symtomen. Hjärnan påverkar också tarmen och kan bidra till visceral hypersensitivitet (ökad smärtekänslighet) samt motilitetsstörningar i mag-tarmkanalen. Här spelar genetiska faktorer en roll, risken för IBS ökar om en tvilling eller förälder har tillståndet. Även GI-infektion, diet och mikrobiotan påverkar tarmen. Perifera faktorer kan påverka hjärnan, däribland olika celltyper som mastceller, enterokromaffina celler och T-celler. Dessutom kan ökade intraepiteliala lymfocyter, låggradig inflammation i nervsystemet och mikrobiota påverka hur signaler från tarmen upplevs, inklusive smärtsignaler. Komorbiditeter som stress, ångest och nedstämdhet förstärker dessa processer och kan göra individen mer känslig för tarmrelaterade symtom.

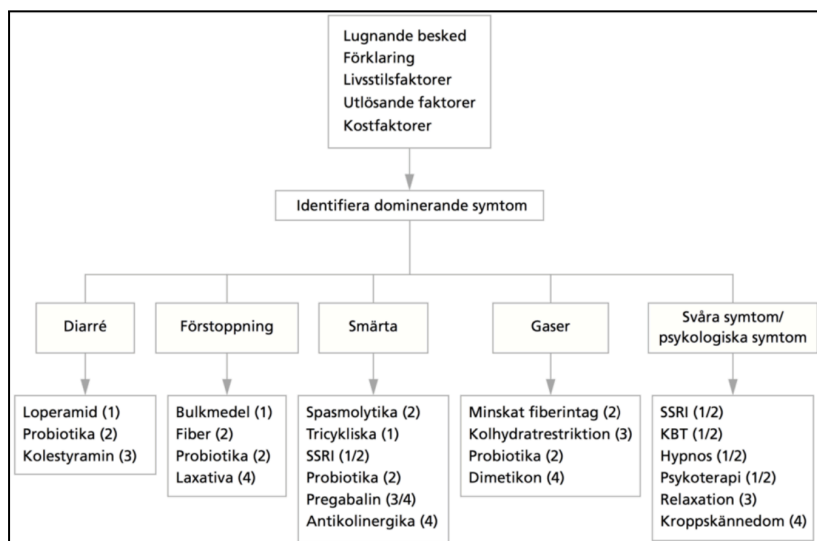
Utredning – viktigt med noggrann anamnes. Här bedöms om patienten uppfyller **Rome IV-kriterierna** och om det finns alarmsymtom eller komorbiditeter. Kost- och avföringsvanor samt eventuell läkemedelsanvändning kartläggs också. **Statusundersökning**, särskilt bukpalpation, men även rektalundersökning. **Blodprover** tas för att utesluta andra diagnoser: Hb, CRP och transglutaminas-antikroppar är standard, med eventuella ytterligare

tester beroende på symtom. Alarmsymtom är symtomdebut efter 40 års ålder, plötslig debut (inom en månad), rektal blödning eller positivt F-Hb, ofrivillig viktnedgång, feber och nattliga besvär. Även avvikande labresultat, hereditet för kolorektal cancer (CRC) eller IBD och avvikande statusfynd anses vara alarmerande.

Diagnos – patienten uppfyller diagnoskriterier med normalt status och orienterande blodprov såsom CRP, blodstatus, transglutaminas antikroppar, tyroideastatus, samt normalt F-kalprotektin. Vid avvikande fynd ska man gå vidare med koloskopi och kompletterande utredning och om normalfynd och ingen annan diagnos kan sättas kan IBS diagnos ges.

Behandling – personcentrerad modell enligt MDCP (Multi-dimensional Clinical Profile), där fokus ligger på att förstå patientens oro, varför de söker vård, och på att involvera patienten aktivt. Modellen innebär kontinuitet och realistiska mål, samt en bedömning av psykosociala faktorer. Efter att diagnosen fastställts, är det viktigt att informera och lugna patienten samt erbjuda utbildning om IBS. Därefter ges kost- och livsstilsråd, och medicinering sätts in vid behov baserat på symtom. För patienter med svåra eller refraktära symtom kan en multidisciplinär behandling krävas. Det är mycket viktigt att komma ihåg att **opioider aldrig** ska användas för att behandla IBS, eftersom de är kontraindicerade. Opioider kan förvärra symtomen, såsom förstoppning och tarmmotilitetsproblem. Olika studier har visat att upp till 40% av IBS-patienter kan uppleva en placeboeffekt, särskilt när bemötandet förbättras.

En vanlig kost åtgärd för IBS är low FODMAP-dieten (Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides, and Polyols), en australiensisk metod som innebär att kolhydrater som innehåller fruktos, laktos, oligosackarider och sockeralkoholer tas bort. Dieten har visat sig effektiv för många IBS-patienter. Även äldre IBS-dieter, som minskar fibermängden, kan ge lindring. Efter den första bedömningen och rådgivningen, där symtomen har identifierats, fokuserar behandlingen på att adressera de olika symtomen som patienten upplever. Detta innebär att behandlingsstrategin anpassas efter de specifika problemen.



Med beaktande av underliggande patogenetiska mekanismer kunna jämföra och kontrastera olika tillstånd med maldigestion och malabsorption i mag-tarmkanalen.

Malabsorption kan bero på flera orsaker. De vanligaste är celiaki (glutenintolerans), laktosintolerans (maldigestion), fruktosintolerans, koleretisk diarré (gallsaltsmalabsorption), exokrin pankreasinsufficiens (maldigestion), inflammatorisk tunntarmssjukdom (Mb Crohn), bakteriell överväxt i tunntarmen och infektiös enterit: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium hominis*, *Tropheryma whipplei*, *Diphyllobothrium latum*, *Ascaris lumbricoides*.

Celiaki – prevalens är ungefär 2%, men ungefär hälften av fallen förblir oupptäckta. Sjukdomen orsakas av ökad permeabilitet i tarmslemhinnan som gör att gluten och andra proteiner passerar in till lamina propria. Där binds gluten till transglutaminas, vilket bildar ett starkt antigen som aktiverar immunsystemet. Detta leder till att IgA-antikroppar mot transglutaminas (tTG) bildas och orsakar sjukdomssymtom. Det finns även IgG-antikroppar mot deaminerad glutenpeptid (DGP), men detta test är mindre specifikt för diagnosen. För att bekräfta diagnosen krävs en observation av villusatrofi enligt Marsh-gradering (grad I-III). Celiaki är kopplad till HLA-typerna DQ2 eller DQ8, men eftersom ca 70% av befolkningen har dessa gener används de inte diagnostiskt. Behandlingen är livslång glutenfri kost, där vete, råg och korn utesluts. Havre kan inkluderas om den är glutenfri.

Koleretisk diarré (gallsyremalabsorption) – orsakas av förhöjda nivåer av gallsyror i tarmen, vilket verkar som ett naturligt laxermedel. Det finns tre huvudtyper:

- 1) Sekundär gallsyremalabsorption: uppstår efter sjukdom i ileum eller kirurgisk borttagning av terminala ileum, där huvuddelen av gallsyrorna absorberas. Vanligast vid Crohns sjukdom eller andra tillstånd som kräver resektion av ileum.
- 2) Idiopatisk gallsyremalabsorption: vanligaste formen, troligen orsakad av ökad gallsyrasyntes, utan specifik bakomliggande sjukdom.
- 3) Gallsyremalabsorption efterolecystektomi eller sekundärt till andra tillstånd som pankreasinsufficiens, celiaki, magsårssjukdom eller diabetes.

Gallsyremalabsorption diagnostiseras oftast med ⁷⁵Se-HCAT-testet, där patienten sväljer en kapsel innehållande syntetisk gallsyra märkt med den radioaktiva isotopen selenium-75. Retentionen mäts efter sju dagar, och en kvarvarande mängd under 10% tyder på ökat gallsyreutsläpp till tjocktarmen. Alternativt mäts nivåerna av S-7-OH-kolestenon (C4) i serum, som speglar storleken på gallsyrapoolen. Värden över 60 ng/ml eller ett förhållande över 24 mot kolesterol är patologiska. Behandlingen är Kolestyramin, Kolestipol eller Kolesevelam, vilka binder gallsyror i tarmen och minskar diarrésymtomen.

Exokrin pankreasinsufficiens – beror oftast på kronisk pankreatit, ofta utlöst av alkohol, virusinfektioner eller autoimmun pankreatit, och förekommer även vid cystisk fibros. Tillståndet leder till brist på pankreatiska enzymer, vilket resulterar i fettmalabsorption och steatorré, samt proteinmalabsorption, som kan orsaka viktninskning och förlust av muskelmassa. Kolhydratmalabsorption är vanligtvis mindre betydelsefull eftersom amylas bryts ned på andra ställen i kroppen. Vanliga symtom inkluderar buksmärter, steatorré och viktninskning. Diagnostik sker främst genom laborietester som F-elastas. Detta prov kan dock ge falskt låga värden vid andra sekretoriska diarréer, exempelvis gallsyrainducerad diarré. S-lipas och S-pankreasamylas kan också mätas, även om dessa är bättre indikatorer vid akut pankreatit. Bilddiagnostik som ERCP/MRCP, CT-pankreas, ultraljud och endosonografi används för att identifiera strukturella förändringar eller förkalkningar i pankreas. Oavsett underliggande orsak är behandlingen enzymsubstitution med pankreasenzympreparat (t.ex. Creon[®]), ofta kombinerat med PPI för att optimera effekten.

Adult laktosmalabsorption – globalt sett ett normaltillstånd. I Sverige har många personer en mutation, C→T 13910 baspar uppströms från LCT-genen som kodar för laktasenzymet. Genotypfördelningen i Sverige är T/T (20%), C/T (76%), och C/C (4%), det innebär att ungefär 96% av Sveriges befolkning är laktostoleranta. Laktas är ett membranbundet enzym som bryter ner laktos till glukos och galaktos. När laktos inte spjälkas kan det orsaka osmotisk diarré, bakteriell fermentation i kolon och flatulens. Sekundär laktosmalabsorption kan uppstå vid skador i tunntarmsepitelet, exempelvis vid celiaki, vilket leder till minskad laktasaktivitet. Det finns även kongenital laktasbrist, en mutation i LCT-genen, vilket är ett livshotande tillstånd hos nyfödda då de är beroende av bröstmjök som innehåller laktos.

Kolhydratspjälkning i tunntarmen sker genom specifika transport- och enzysystem. Transporten klarar endast monosackarider som glukos, galaktos och fruktos. Laktos måste först brytas ner till glukos och galaktos för att kunna tas upp, vilket sker genom enzymet laktas, som finns i tarmslemhinnan. Mutationer i C/T 13910-allelen, som reglerar laktasgenen LCT, påverkar laktasproduktionen. Individer med minst en kopia av den muterade C/T 13910-allelen, antingen heterozygot (CT) eller homozygot (TT), fortsätter att producera laktas och är laktostoleranta. De med genotypen CC (wild-type) har låg laktasaktivitet och är laktosintoleranta som vuxna. Laktostolerans är en autosomt dominant egenskap, vilket innebär att det räcker med en T-allel (CT eller TT) för att bibehålla laktasproduktionen. Det finns även andra punktmutationer i MCM6-genen som bidrar till fortsatt laktasproduktion (=laktostolerans).

Fruktosintolerans – tillståndet har ökat i samband med ökad användning av fruktos som sötningsmedel, särskilt i USA. Fruktos absorberas dåligt om det inte intas tillsammans med glukos. Med samtidig förekomst av glukos kan transportören GLUT2 hjälpa till att ta upp fruktos, annars sker upptaget via GLUT5, som normalt inte finns i stora mängder. Vanligt socker (sackaros) orsakar sällan fruktosmalabsorption eftersom det består av både glukos och fruktos. Symtom på fruktosintolerans inkluderar diarré, buksmärtor och flatulens, vilka uppstår på grund av bakteriell fermentation av fruktos i kolon. Behandlingen innefattar kostråd och kan vid behov kompletteras med dietistkonsultation.

Bakteriell överväxt i tunntarmen – vanlig orsak till symtom hos patienter med IBS. Två faktorer är särskilt viktiga i utvecklingen av detta tillstånd: motilitetsrubbingar och nedsatt lokal immunitet. Motilitetsrubbingar, som vid sklerodermi eller myopatisk pseudo-obstruktion, försämrar tunntarmens förmåga att eliminera bakterier. Nedsatt lokal immunitet, t.ex IgA-brist, ökar också risken för bakteriell överväxt. Diagnosen är svår att ställa, eftersom det inte finns någon bra metod. Tidigare ansågs odling från jejunumspirat vara "gold standard", men modern DNA-teknik har visat att en steril tunntarm är osannolik då över 30 bakteriearter normalt förekommer i jejunum. Förekomst av kolon-specifik flora kan dock indikera bakteriell överväxt. Behandling innebär oftast bredspektrumantibiotika såsom tetracykliner, kinoloner, metronidazol, rifaximin (Xifaxan[®]), och azitromycin (makrolid). För att förbättra tarmens motilitet används ibland Octreotid (50 µg sc till natten).

Översiktligt kunna förklara för en patient orsaker till kronisk eller återkommande buksmärtor.

Ulcus

Alla människor har en livstidsrisk på 10% för att utveckla ulcus, med en incidens på 0,8-1,8/1000 per år. Tillståndet är vanligare hos äldre, särskilt över 65 år. Ulcussymtom inkluderar buksmärtor, särskilt i epigastriet, som kan vara periodiska och ofta förekommer nattetid. Tidig mättnadskänsla, illamående, kräkningar, och i vissa fall hematemes eller melena kan också förekomma. Vid perforation kan symtomen bli akut svåra med kraftig buksmärtor och försämrat allmäntillstånd. Ulcus kan utvecklas både i magsäcken och duodenum. Cirka 80% av gastrisk ulcus och 90% av duodenalulcus orsakas av *Helicobacter Pylori*. NSAID är en annan vanlig orsak. Andra tillstånd som kan leda till ulcus inkluderar Zollinger-Ellisons syndrom, en tumör i pankreas som producerar gastrin och kan orsaka sår, samt Crohns sjukdom som kan ge upphov till ulcus.

NSAID och ulcussjukdom – NSAID ger sår i magsäcken genom att hämma enzymet COX-1. Detta minskar syntesen av PGE₂, vilket leder till minskad utsöndring av skyddande mukus och bikarbonat samt nedsatt blodflöde i magsäckens och ibland även duodenum slemhinna. Som ett resultat av dessa försämrade skyddsmekanismer kan magsäckens epitel utsättas för syraangrepp, vilket kan leda till sårbildning. Den minskade blodtillförseln försämrar dessutom sårets läkningsförmåga, vilket kan förvärra situationen ytterligare.

Helicobacter pylori – gramnegativ spiralformad bakterie med unipolär flagell. Den är mikroaerofil och ureas positiv, dvs den producerar ureas som omvandlar urea till ammoniak, vilket höjer pH i den sura magslemhinnan. Detta skapar en mer gynnsam miljö för *H. pylori*, som då kan överleva och penetrera magslemhinnan. Denna process skadar mukosan och exponerar epitelet för magsyrans frätande effekt, vilket kan leda till magsår och inflammation i magslemhinnan. För att diagnostisera *H. pylori* genomförs gastroskopi där ett CLO-test (Campylobacter Like Organism test) används för att upptäcka ureasproducerande bakterier. Vid gastroskopi kan man också ta vävnadsprover för histologisk verifikation av *H. pylori* eller odla bakterier från magsäcks- eller duodenalslemhinna. Alternativt görs UBT (urea utandningstest), som använder ureasaktiviteten hos *H. pylori*. *H. pylori*-serologi kan också användas, men har en relativt hög andel falskt positiva resultat (cirka 30%). Ett annat pålitligt alternativ är *H. pylori*-antigentest i feces, som är lika effektivt som UBT.

Utredning – en noggrann anamnes är avgörande för att bedöma om esofago-gastro-duodenoskopi (EGD) bör genomföras. Vid EGD förs en kamera genom matstrupen, vidare till magsäcken och duodenum för att visuellt undersöka och identifiera eventuella sår eller förändringar i slemhinnan.

Behandling – syftar till att minska produktionen av magsyra. H₂RA kan användas för att hämma stimuleringen av parietalceller och därmed minska frisättningen av saltsyra. PPI är ett annat alternativ som effektivt reducerar magsyreproduktionen. Vid infektion med *H. pylori* används antibiotika för eradikering av bakterien. Om läkemedelsbehandlingen inte är tillräcklig, eller om det förekommer komplikationer som perforation, kan kirurgisk behandling bli aktuell.

Uppföljning – sker efter en eradikeringskur och PPI-behandling, vanligen efter 6–8 veckor. För patienter med duodenalsår kontrolleras eradikeringen av *H. pylori* med urea-utandningstest eller fecesantigentest. Vid ventrikelsår krävs uppföljande gastroskopi för att säkerställa läkning, vanligtvis efter 4–6 veckor efter avslutad behandling.

Kronisk pankreatit

Kronisk pankreatit uppstår ofta efter upprepade episoder av akut pankreatit, vilket så småningom leder till att pankreasvävnaden ersätts med fibros. Med tiden utvecklar patienten både exokrin och endokrin pankreasinsufficiens, vilket kan resultera i malabsorption resp. diabetes mellitus. Komplikationer som kan uppstå vid kronisk pankreatit inkluderar strikturer i både pankreas- och gallgångar, bildning av pseudocystor, pankreatiska stenar, duodenal stenosis, malnutrition och svår smärta.

Etiologi – kronisk pankreatit orsakas främst av långvarig alkoholkonsumtion, varför det är viktigt att fråga patienten om alkoholvanor, både mängd och hur länge de har druckit. Blodprov som fosfatidyletanol (Peth) kan användas för att objektivt mäta alkoholkonsumtionen. Rökning är en annan viktig faktor, och här är det också viktigt att ta reda på patientens rökvanor och hur länge de har rökt. Genetiska faktorer spelar också en roll, särskilt hos unga patienter med kronisk pankreatit eller återkommande episoder av akut pankreatit. Anatomiska variationer, som pankreas divisum, och vissa ovanliga metaboliska tillstånd kan orsaka kronisk pankreatit. Det är viktigt att mäta triglycerider, kalcium och paratyreoideahormon (PTH) hos dessa patienter. Autoimmun pankreatit är en mindre vanlig orsak och delas in i två typer: typ 1 involverar ofta flera organ (t.ex. lever och njurar), medan typ 2 är mer specifik för pankreas.

Diagnos av kronisk pankreatit – bilddiagnostiska metoder som används för att diagnostisera kronisk pankreatit är endoskopiskt ultraljud (EUS), MRI och DT. DT är särskilt effektiv för att identifiera förkalkningar, vilket är vanligt hos patienter med kronisk pankreatit. MRI med intravenöst sekretin används för att stimulera pankreassaft sekretionen, vilket gör det möjligt att mäta endodenal/pankreatisk saft som motsvarar bikarbonat sekretionen. Detta kan hjälpa till att påvisa irregulariteter i pankreaskanalen, vilket är ett typiskt fynd vid kronisk pankreatit.

Smärta vid kronisk pankreatit beror på flera faktorer, och behandlingen anpassas därefter. Det kan röra sig om stenproblem eller strikturer som kan åtgärdas endoskopiskt. Patienterna får ofta stora mängder morfin, vilket ökar risken för magproblem. Det kan också finnas problem med neuropatisk smärta och avflödes hinder. Behandlingen börjar med Alvedon och NSAID-preparat. Om dessa inte hjälper, kan man gå över till morfinpreparat och successivt öka dosen. Om problemet kvarstår och inte kan åtgärdas endoskopiskt, diskuteras pankreaskirurgi som en sista lösning.

Pankreas exokrin insufficiens (PEI)

PEI uppstår när pankreas inte producerar tillräckligt med enzymer för att effektivt smälta mat, vilket leder till maldigestion. Detta tillstånd är vanligt vid kronisk pankreatit, där långvarig inflammation och skada på pankreasvävnaden leder till minskad produktion av matsmältningsenzymer (som lipas, amylas och proteaser) samt bikarbonat. Som ett resultat får patienterna svårt att bryta ner och absorbera näringsämnen, särskilt fett. Symtomen kan vara subkliniska i de tidiga stadierna, men när tillståndet förvärras kan det orsaka steatorré, viktminskning, och brist på fettlösliga vitaminer (A, D, E och K), vilket i sin tur kan leda till vitaminbrist och ökad risk för osteoporos. Behandling är ersättning med pankreasenzymer.

Diagnos av PEI – innefattar flera olika metoder för att utvärdera pankreasfunktion och för att utesluta andra orsaker till symtom som buksmärter, steatorré och viktminskning. En noggrann anamnes är avgörande, särskilt med tanke på tidigare kirurgi (som pankreaskirurgi), långvarig alkoholbruk eller tidigare diagnos av kronisk pankreatit.

- **Laboratorieprover:** malnutritionsprover är viktiga för att identifiera om patienten lider av näringsbrist, som är ett vanligt symtom vid exokrin pankreasinsufficiens.
- **Bilddiagnostik:** EUS, MRI, MRCP och DT används för att bedöma pankreasstruktur och identifiera förändringar som kan indikera kronisk pankreatit eller andra komplikationer som pseudocystor eller kalkifikationer.
- **Fekal elastas:** detta test är för närvarande det mest använda och enklaste för att diagnostisera exokrin pankreasinsufficiens. Fekal elastas är ett pankreasspecifikt enzym som inte bryts ner under passage genom GI-kanalen, vilket gör att det kan mätas i avföring. Testet är både enkelt och kostnadseffektivt, samt användbart vid uttalad kronisk pankreatit. Nackdelar är att den har låg sensitivitet och specificitet vid mildare former av PEI. Falskt negativa resultat kan uppstå om patienten har vattnig avföring (Bristol scale typ 7), då testet kan ge en låg nivå av elastas trots att pankreasinsufficiens föreligger. Vid exokrin pankreasinsufficiens har patienterna oftast avföring som Bristol scale typ 6, vilket gör att testet är mer tillförlitligt vid denna typ av diarré.
- **Fekal fett:** tidigare var mätning av fett i avföring (fekalt fett) den “gold standard” för att diagnostisera exokrin pankreasinsufficiens. Patienten behövde samla avföring i 72 timmar efter en särskild diet och sedan mäta fettinnehållet. Denna metod är dock mer tidskrävande och mindre praktisk än användningen av fekal elastas.

Det finns också **funktionella tester** som används för att diagnostisera PEI.

- **Secretin-pancreoenzymin-test:** ett mer invasivt sätt att mäta pankreasfunktion. Patienten får en sond via näsan, och sedan administreras sekretin intravenöst för att stimulera pankreas att utsöndra pankreassaft i duodenum. Pankreassaften samlas upp och analyseras för att mäta nivåerna av pankreasenzym och bikarbonat. Testet ger information om pankreasfunktion och kan hjälpa till att diagnostisera exokrin pankreasinsufficiens genom att bedöma enzymaktiviteten och sekretionen i duodenum.
- **13C-mixed triglyceride (MTC) utandningstest:** forskningsbaserat test som är på väg att användas mer kliniskt. Patienten får en testmåltid som innehåller en triglycerid molekyl märkt med den icke-radioaktiva isotopen ^{13}C . Efter att triglyceriderna har metaboliserats i närvaro av pankreasenzymer och via levern, omvandlas de och släpps ut som $^{13}\text{CO}_2$ i utandningsluften. Detta CO_2 mäts i utandningen över en period på 4-6 timmar. Prov tas vanligtvis var 30:e minut under denna tid och koncentrationen av $^{13}\text{CO}_2$ mäts med hjälp av en spektrometer. Eftersom den isotopiska markören inte är radioaktiv är testet relativt säkert, vilket gör det möjligt att använda det även på gravida och äldre patienter.

Differentialdiagnoser – när en patient presenterar med symtom som uppblåsthet, buksmärter, lösa avföringar och viktnedgång, finns det flera potentiella differentialdiagnoser att överväga. PEI, malnutrition, pankreaspatologi, IBS, IBD, cancer, kollagen kolit, gallsyremalabsorption, laktosmalabsorption, celiaki och hypertyreos.

Malnutrition vid PEI – ofta kopplat till brist på fettlösliga vitaminer (A, D, E och K), eftersom fettabsorptionen är nedsatt. För att utvärdera brist på vitamin K mäts istället PK-INR (protrombinkomplex) eftersom det inte finns direkt mätning av vitamin K. Vid PEI förekommer även brister på kalcium, folat, zink, koppar och magnesium, vilket kan identifieras genom labbprover. Osteoporos är en vanlig komplikation på grund av både malnutrition och kronisk inflammation. Därför bör patienter med PEI regelbundet genomgå bentäthetsmätning för att övervaka benhälsan.

Behandling av PEI – ersätta pankreasenzymer, vanligtvis i form av **Creon** (pankreasenzym i kapslar). Dessa kapslar är designade för att skydda enzymerna från den låga pH-miljön i magsäcken och frigöra dem vid högre pH som finns i duodenum (runt 5,5). Förutom pankreasenzym ersättning är det viktigt att patienter slutar med alkohol och rökning, även om evidensen för att dessa åtgärder direkt förbättrar tillståndet är begränsad. Däremot har det visats att rökstopp och alkoholfrihet kan lindra buksmärter.

Tidigt samarbete med en dietist är avgörande. Dietistens rekommendationer innefattar att äta små måltider och ta pankreasenzymer under måltider, full dos vid huvudmåltider och halverad dos vid mellanmål. Förutom att ersätta enzymer, är det också avgörande att ersätta bristande vitaminer och näringsämnen för att förhindra malnutrition. Tidigare har behandling fokuserat mest på att ge pankreasenzymer, men de senaste riktlinjerna betonar betydelsen av att behandla malnutrition som ett huvudproblem, eftersom detta kan leda till ökad risk för komplikationer och ökad mortalitet.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Kunna förklara för en annan kollega differentialdiagnostiska överväganden vid akuta respektive kroniska gastrointestinal blödning och förändrade avföringsvanor.

Bakgrundsanamnes

- Sysselsättning och behov av sjukskrivning: viktigt att ta reda på patientens yrkesroll, särskilt om det är smittsam gastroenterit. Om patienten arbetar med mat (t.ex. kökspersonal) kan särskilda hygienregler gälla för att minska smittspridning.
- Familj och sociala relationer
- Hälsokost och läkemedel: fråga om eventuella kosttillskott och alla läkemedel, inklusive nytillkomna, eftersom biverkningar av nya läkemedel kan vara orsaken till symtom.
- Epidemiologisk bakgrund: fråga var patienten kommer ifrån och om hen nyligen rest. Smittsam gastroenterit är globalt vanligt.
- Rökning och rökstopp: ulcerös kolit kan triggas av rökstopp, och rökning har även kopplingar till gastrointestinal cancer.
- Alkoholintag: kvantifiera alkoholintag med standardglas (i Sverige: 4 cl starksprit, 8 cl starkvin, 12-15 cl bordsvin, 33 cl starköl, eller 50 cl folköl). Detta möjliggör jämförbarhet, även om definitioner kan skilja internationellt.
- Droger: fråga om droger i form av tabletter, rökning eller intravenöst missbruk, vilket påverkar risken för leverpåverkan, infektioner och följsamhet till behandling.
- Ärftlighet: särskilt viktig vid kolorektal cancer och vid insjuknande före 50 års ålder. Fråga om cancersjukdomar hos släktingar, såsom gynekologisk cancer, hjärntumörer (Lynchs syndrom), tarmpolyposyndrom och familjär adenomatös polypos. Andra ärftliga sjukdomar inkluderar hemokromatos och autoimmuna sjukdomar, som diabetes och tyreoidasjukdomar, samt porfyri vid akut buksmärta. Vid IBD finns också en ärftlig koppling, även om denna är mindre tydlig.

Riktad anamnes

En strukturerad anamnes kring symtom bör följa matens väg genom mag-tarmkanalen, från oralt till aboralt. Alla symtom bör ställas i relation till matintag och dygnsrytm, eftersom tarmcykler är hormonellt reglerade.

- Illamående: före, i samband med, eller efter måltid? Ingen relation?
- Buksmärta: före, under, eller efter måltid, och hur lång tid innan eller efter en måltid den startar. Uppstår smärtan innan tarmtömning, i samband med, eller efter tömning?

- Tarmtömning: regelbundet på morgonen, under dagen, eller om det sker nattetid (vilket kan vara ett alarmsymtom). Hur många gånger per dygn? I relation till måltider?
- Övriga symtom: viktförändringar, längd, BMI, inflammation och feber som kan indikera infektion.

Illamående

Vid utredning av illamående och kräkning bör man först kartlägga symtomens tidpunkt och deras koppling till födointag samt kräkningens typ, färg, och innehåll. Typen kan vara kraftig kaskadkräkning eller små uppkastningar. Färgen på kräkningen kan ge information om eventuell blödning; svart eller blodig kräkning (hematemes) kan indikera övre GI-blödning, grön färg kan tyda på gallinnehåll, och kaffesumpsliknande kräkning tyder på gammalt blod. Lukten kan också vara vägledande, där en fekal lukt kan indikera ileus och antyder stillastående innehåll i mag-tarmkanalen. Innehållet i kräkningen visar om det är smält eller osmält mat, vilket kan peka mot specifika diagnoser. Fråga även om symtomen inträffar före, under eller efter måltid och hur länge därefter. Avgör om orsaken är central eller perifer.

- **Läkemedel:** NSAID, cytostatika, diuretika, hormonella läkemedel (p-piller), dagen efter piller, diabetesläkemedel, GI-läkemedel som azatioprin, sulfasalazin, kolestyramin.
- **Sjukdomar i CNS:** tumörer (morgon-illamående), cerebral infarkt, intrakraniell blödning, infektioner, psykiatrisk sjukdom som ångest och depression, balansstörningar som vestibularisneurit.
- **Sjukdomar i mag-tarmkanalen och bukhåla:** mekaniskt hinder/ileus, gastropares, inflammatoriska tillstånd som kolecystit, pankreatit, appendicit, IBD och infektioner.
- **Endokrina och metabola tillstånd:** graviditet, uremi, addison, diabetesketoacidosis, tyreoidesjukdom.
- **Övriga:** alkohol, avstöttningsreaktion, cyklisk kräkning, långvarig svält.

Avföringsrubbing – lös

Diarré innebär fler än tre tarmtömningar per dygn med lös avföring. Vid differentialdiagnos kan diarrén vara: **Sekretorisk** som vid infektioner (t.ex. kolera), **Osmotisk** ofta vid laktosintolerans eller laxermedel, **Inflammatorisk** som vid IBD med blodig eller slemmig avföring. Överväg malabsorption, maldigestion och motilitetsstörningar som möjliga orsaker.

- **Buksmärta:** lokalisering (höger/vänster fossa, under arcus, epigastriet, navelområdet eller ovan symfyssen) och karaktär: molande, krampartad, kolikartad/intervallsmärta eller kontinuerlig och skärande. Notera om smärtan påverkas av måltider, födoämnen, kroppsläge, rörelse eller tid på dygnet.

- Ange frekvens, dygnsvariation (nattliga besvär?) och konsistens (t.ex. vattnig, grötig, blodblandad eller slemmig).
- Färg: svart indikerar långsam blödning (melena), grå glänsande tyder på fetthinnehåll, och avfärgad avföring kan signalera leversjukdom. Blod i avföringen (hematochezi) och slem kan vara tecken på inflammation eller frekventa tarmtömningar. Flytande avföring kan tyda på steatorré.

Avföringsrubbnig – fast

Förstoppning (koprostas) kräver noggrann anamnes, där **opioider** är de vanligaste läkemedlen som orsakar symtom. Andra faktorer som är viktiga att utreda inkluderar tidigare operationer, misstanke om malignitet, och eventuell funktionsnedsättning, särskilt neurologiska sjukdomar eller immobilisering. Det är viktigt med klinisk undersökning, inklusive per rectum. Om diagnosen inte är klar, kan en **kolontransit test** göras för att mäta tarmens rörelsehastighet. Detta innebär att patienten sväljer små röntgenmarkörer och följer deras passage genom mag-tarmkanalen. Förstahandsbehandling är bulkmedel som Vi-Siblin eller Inolaxol, men även Laktulos och Movicol kan användas. Vid akuta förlopp hos äldre eller barn kan en CT-BÖS (buköversiktscinematografi) vara aktuell.

Basal utredning

- Börja med blodstatus för att bedöma om det föreligger tecken på förlust, anemi, inflammation eller pågående blödning. Om anemi konstateras, görs vidare analyser som järnstatus för att utvärdera om järnbristanemi föreligger, vilket ofta indikerar på en GI-blödning. Om en makrocytär anemi påträffas, bör B12- och folatnivåerna kontrolleras för att utesluta brist på dessa ämnen.
- SR, CRP och albumin för att utvärdera eventuell inflammation.
- Elektrolytstatus för att bedöma eventuell vätske- eller elektrolytbalans, särskilt vid kraftig diarré, eftersom detta kan påverka hela kroppen.
- B-glukos, S-TSH, S-T4 för att undersöka om autoimmuna sjukdomar eller endokrina störningar kan vara involverade.
- F-Hb x 3 vid misstanke om ockult GI-blödning.
- Rektoskopi eller sigmoideoskopi för att undersöka om det finns tecken på tarminflammation, blödning eller rektal cancer. Om man vill undersöka högre delar av tarmen, kan en koloskopi vara nödvändig.

- Avföringsodlingar är viktiga att göra vid lös avföring. F-kalprotektin tas vid misstanke om infektion eller inflammation, särskilt vid IBD. Det är inte ett akut prov men kan användas för att följa patientens tillstånd och utvärdera behandling.
- Magtarmkanalen kan undersökas med endoskopiska metoder som koloskopi och gastroskopi. Koloskopi innebär att ett instrument förs in genom anus, genom hela kolon och upp till terminala ileum, vilket gör det möjligt att ta biopsier och behandla blödningar. Gastroskopi innebär att ett instrument förs in genom munnen, passerar esofagus, ventrikel och duodenum för att ta prover och behandla blödningar om det skulle behövas. Vid koloskopi måste patienten laxeras, vilket tar minst ett halvdag, medan inför gastroskopi behöver patienten endast vara fastande i några timmar.
- Tunntarmen kan undersökas med endoskopisk teknik, men detta är mer komplicerat och kräver narkos. Förstahandsmetoden är MRT tunntarmen, där kontrast används för att visa både tarmens struktur och viss rörlighet. Kapselendoskopi är en annan metod där patienten sväljer en liten kamera som passerar genom tunntarmen och gör det möjligt att se små sår eller inflammationer. Kapselendoskopi är dock kontraindicerat vid strikturer i tunntarmen, eftersom kapseln kan fastna och orsaka ileus, vilket kräver större kirurgisk åtgärd.

Kliniskt resonemang

- **Infektiös orsak** – vid infektioner är insjuknandet ofta plötsligt och snabbt. Vid matförgiftning och virusinfektioner kommer symtomen hastigt, medan bakteriella infektioner tenderar att utvecklas något långsammare, vanligtvis inom någon veckas tid. Det är viktigt att undersöka epidemiologin: Har andra i närheten liknande symtom? Har patienten nyligen rest eller besökt restauranger? Vid feber föreligger stora vätskeförlust och därför är det viktigt att ta puls, blodtryck och bedöma graden av dehydrering.
- **Inflammatorisk tarmsjukdom** – insjuknandet är ofta långsammare än vid infektion, och symtomen kan komma gradvis över veckor. Blodförlust och andra tecken på inflammation är viktiga att undersöka, som blodstatus, sjunkande albumin och trombocytos, som kan indikera en inflammatorisk reaktion.
- **Maldigestion/malabsorption** – ofta en mycket långsam insjuknande med viktneidgång. Tidigare operationer eller samsjuklighet är också viktiga faktorer. Detta tillstånd kan ha en komplex symtombild och kan kräva ytterligare undersökningar för att bedöma pankreas- och gallfunktion. Det är också viktigt att titta på blodstatus för att identifiera eventuella brister som kan vara relaterade till malabsorption.

GI-blödning

Symtom på GI-blödning inkluderar hematemes, melena och hematochezi. Ockult blödning ses inte i avföringen men är en vanlig orsak till järnbristanemi, den **utreds genom F-Hb x 3**. Vid anemi är det viktigt att fastställa om den är makrocytär eller mikrocytär. **Makrocytär anemi** kan tyda på påverkan på benmärgen, och bör utredas för B12- eller folatbrist, atrofisk gastrit, celiaki eller alkoholism. **Mikrocytär anemi** kräver vidare utredning med järnstatus för att bedöma järnbrist. Vid misstanke om GI-blödning, tänk på malignitet tills motsatsen är bevisad, men överväg också andra orsaker som talassemi.

Utredning av ockult GI-blödning – börja med per rectum undersökning för att se om det finns färskt blod i avföringen. Om inget blod syns, beställ F-Hb x 3. Vid misstanke om större blödning görs gastroskopi och koloskopi. Om inga fynd hittas, kan kapselenteroskopi övervägas. Om även kapselenterskopin är negativ, upprepa alla undersökningar och överväg andra orsaker till blödningen, inklusive urinvägar, gynekologiska orsaker eller i sista hand dietära orsaker.

Kunna redogöra för riskfaktorer, symtom, sjukdomsmekanismer och naturalförlopp vid ulcerös kolit, Crohns sjukdom, mikroskopisk kolit, GI infektion och malignitet.

Vid IBD-diagnostik är det viktigt att kunna särskilja mellan Crohns sjukdom, Ulcerös kolit och mikroskopisk kolit. För att fastställa diagnosen och särskilja dessa tillstånd krävs endoskopi, radiologiska undersökningar samt biomarkörer. Orsakerna bakom inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) är ännu inte helt klarlagda. Ärftlighet spelar en viss roll, och omgivningsfaktorer kan också bidra till insjuknande, eftersom förekomsten av IBD varierar globalt. Sjukdomen är vanligare i västvärlden, vilket kan bero på en kombination av miljöfaktorer och genetiska faktorer, medan incidensen är betydligt lägre i andra delar av världen. Störningar i den normala tarmfloran och en obalans i tarmens immunförsvar tros också spela en viktig roll. Genetiska förklarar endast cirka 25% av fallen. Risken att utveckla IBD är 3-8% för personer med en förstgradssläkting med sjukdomen, och om båda föräldrarna har IBD ökar risken för barnet till 30-40%.

Incidensen för Crohns sjukdom är cirka 500 fall/år och för Ulcerös kolit cirka 1000 fall/år. Alla patienter behöver inte behandling; ungefär en 1/3 står på behandling. Behovet av behandling varierar stort mellan olika grupper; vissa patienter behöver daglig behandling, andra kräver intensivare behandling, medan de som har sjukdomen i skov behöver endast kortare behandlingsinsatser vid behov.

Ulcerös kolit

Det är en inflammatorisk tarmsjukdom med olika utbredningar beroende på omfattningen av inflammationen. Den delas in i olika former baserat på lokalisering och svårighetsgrad.

- **Proktit:** här är inflammationen begränsad till rektum. Typiskt för proktit är rodnad och sårig slemhinna i rektum med en skarp gräns mot sigmoideum, som har frisk slemhinna. Symtomen inkluderar täta trängningar till defekation med blod och slem, ofta > 6 gånger per dygn, men vitala parametrar är normalt oförändrade. Behandlingen är oftast lokal.
- **Proktosigmoidit:** inflammationen sträcker sig från rektum till sigmoideum men når inte upp till colon descendens. Sigmoidoskopi visar frisk slemhinna med skarpa gränser mot inflammationsområdet. Behandlingen är även här lokal, t.ex. med klyσμα.
- **Vänstersidig kolit:** inflammationen når upp till vänster flexur (övergången mellan colon transversum och colon descendens). Denna form är ofta allvarligare och visar på förändringar i blodvärden, som sänkt Hb, och eventuellt påverkan på albumin och CRP.
- **Extensiv kolit:** inflammationen sträcker sig förbi vänster flexur och kan nå nästan hela colon, utan att nödvändigtvis involvera caecum. Om ileum är engagerad talar det ofta för en vidare utbredning och påverkar kirurgisk behandling, då det gör kirurgi svårare. Därför är det viktigt att utföra koloskopi med inspektion och biopsier även från ileum för korrekt bedömning av utbredningen.

Morbus Crohn

Morbus Crohn är en inflammatorisk tarmsjukdom som kan drabba hela mag-tarmkanalen, från munnen till ändtarmen. Typiskt för Crohns är att inflammationen är segmentell, vilket innebär att friska slemhinnor växlar med inflammerade områden ("skip lesions"). Vanliga drabbade områden är tunntarmen och colon, och **sjukdomen visar sig ofta i form av terminal ileit**, där endast terminala ileum är inflammerat. Terminal ileit kan behandlas farmakologiskt, men ibland är operationen nödvändig.

Vid Crohns sjukdom är systemisk inflammation vanligt, med manifestationer i tarmen såsom **strikturer och stenoser**. Strikturer är inflammatoriska och kan minska med behandling, medan stenoser ofta är fibrotiska och hårda, och svarar sällan på medicinsk behandling. Stenoser kan behöva dilateras eller opereras bort kirurgiskt. **Fistlar** är en annan vanlig komplikation, särskilt runt ändtarmen. Dessa fistlar kan förvärra symtomen vid högt avföringsflöde och indikerar allvarligare systeminflammation. Behandling kan inkludera antibiotika och ibland även biologiska läkemedel, ofta före kirurgi.

Mikroskopisk kolit

Det är en inflammatorisk tarmsjukdom som delas in i två typer: **lymfocytär** och **kollagen kolit**. Sjukdomen kännetecknas av **frekventa, lösa och oblodiga avföringar**. Den debuterar ofta hos äldre, särskilt kvinnor. Mikroskopisk kolit syns inte vid makroskopisk undersökning, och diagnosen ställs därför genom biopsi och mikroskopisk analys, där man kan se antingen kollagena stråk (vid kollagen kolit) eller en ökning av lymfocyter (vid lymfocytär kolit). Eftersom sjukdomen endast kan upptäckas i mikroskop krävs att patologen får veta att man söker efter mikroskopisk kolit via endoskopi remissen. Sjukdomen är sällan associerad med stora avvikelser i blodprover.

Basal utredning vid misstänkt IBD

Det är viktigt att först utesluta infektioner, vilket görs genom avföringsodlingar, och i vissa fall även test för cystor och maskägg. Man kan även utesluta virusinfektioner, EHEC, ETEC och klostridier i vissa populationer. För att bedöma inflammationen och eventuella komplikationer tas blodprover, inklusive Hb (sjunker), trombocyter (stiger), samt albumin (sjunker pga inflammation och malnutrition). CRP används också som en markör för inflammation. F-kalprotektin används för att följa individer med känd IBD och bedöma om inflammation är aktiv, men det är inte ett akut test. Det kan dock också vara förhöjt vid andra tillstånd som tarmlödning, malignitet eller infektion, och ger därför inte information om sjukdomens specifika etiologi.

Anamnesen vid misstänkt IBD bör inkludera:

- **Avföring:** konsistens (fast, grötig, vattnig), frekvens (antal, nattliga besvär), färg (blod, svart avföring)
- **Buksmärtor:** relaterad till måltid eller avföring, var smärta uppstår
- **Rökning:** försämrar prognosen vid Mb Crohns
- **Ärftlighet:** familjehistoria av IBD och kolorektal cancer eller annan malignitet
- **Extraintestinala manifestationer:** uveit, artrit, pleurit, perikardit, hudmanifestationer
- **Tidigare bukoperationer:** kan påverka tarmens funktion och diagnostik

Undersökning av tarmen – kan göras med sigmoideoskopi, som når rektum och sigmoideum, eller koloskopi där tunntarmen intuberas. Koloskopi kräver förberedelser med laxering som börjar dagen innan, och patienten får inte äta fast föda. Sigmoideoskopi kan utföras utan förberedelser och ger en god bild av slemhinnan, samt möjlighet att bedöma avföringsformen, vilket kan vara viktigt för att avgöra om hela tarmen eller endast ändtarmen

är inflammerad. Enligt ECCO rekommenderas endoskopi som första utredningsmetod för IBD. Radiologiska undersökningar som CT och MR rekommenderas först vid svåra skov eller komplikationer där det finns misstanke om abscesser, perforationer, eller omfattande inflammation som kan kräva kirurgi.

Koloskopi – hela tjocktarmen och ibland terminala ileum, inspekteras med hjälp av ett koloskop. Koloskopi är ofta förstahandsval vid utredning av tarmproblem, och det finns få kontraindikationer. Patienter behöver kunna ligga stilla under en längre tid och genomföra laxering före undersökningen. De som har svårt med detta kan få hjälp och ibland bli inlagda på en avdelning för att genomföra laxeringen under medicinsk övervakning. Vid koloskopi tas vävnadsprover med en liten biopsitång och eventuella blödningar kan stoppas vid behov. Vid Crohns sjukdom kan man se tecken på inflammation, kullerstensliknande slemhinna, och förlust av de normala muskellagren (dehastrering). Man kan också se ulcerationer och aftösa sår, vilka ibland även förekommer i munhålan.

Undersökning av tunntarmen – kräver andra metoder än koloskopi eftersom koloskopet inte når upp till hela tunntarmen. För att få en detaljerad bild kan man använda **MR**, som ger bra bildkvalitet samt påvisar eventuell stenosering eller striktur. Om det finns misstanke om fistlar, kan en MR-undersökning av lilla bäckenet ge tydliga bilder av ändtarmen, muskulaturen och eventuella fistlar eller infektioner. En annan metod är **kapselenteroskopi**, där patienten sväljer en kapsel med en liten kamera. Kapseln tar bilder genom hela tunntarmen och kan visa normala villi, ulcerationer eller blödningar. Kontraindikationer för kapselenteroskopi är framförallt misstänkt tarmstenos. Kliniska tecken på stenosis, som kraftig smärta efter måltid, bör efterfrågas innan en patient skickas för denna undersökning. Om kapseln fastnar kan kirurgi bli nödvändigt, och då är det viktigt att patienten är operabel.

Extraintestinala manifestationer

Crohns sjukdom och ulcerös kolit är systemiska inflammatoriska sjukdomar, vilket innebär att inflammationen kan påverka hela kroppen. Vanliga inflammatoriska tillstånd som kan uppstå är pleurit, myokardit, uveit, pankreatit, samt inflammation i njurvägar och hud. En viktig associerad komplikation, särskilt vid ulcerös kolit, är primär skleroserande kolangit (PSC), en inflammation i gallgångarna som innebär en ökad risk för cancer. PSC är också den vanligaste indikationen för levertransplantation i Sverige. Risken för kolorektal cancer ökar vid ung debutålder, lång sjukdomsduration och omfattande inflammationsutbredning. Patienter med PSC och de med lång sjukdomsduration (över 10 år) inkluderas i särskilda övervakningsprogram, där de regelbundet följs upp med koloskopier.

Allvarligt skov vid IBD

Att bedöma en patient med ett allvarligt skov IBD kan vara svårt. Till skillnad från akuta kirurgiska tillstånd, där symtomen ofta är tydliga, som buksmärta vid perforation, fri gas på röntgen och hög feber, kan en svårt sjuk patient med IBD ha mer diffusa symtom. Det viktigaste i bedömningen är anamnes och status. För att utvärdera utbredningen används endoskopi, exempelvis sigmoideoskopi eller koloskopi. Skiktröntgen kan också vara användbar, men det är viktigt att förstå att förtjockning i tarmen inte alltid beror på IBD-inflammation, utan kan orsakas av infektioner eller ischemiska tillstånd.

Truelove-Witts skala är en klassisk metod för att bedöma svårighetsgraden vid ulcerös kolit och hjälper till att identifiera viktiga parametrar i en riktad utredning. Svår kolit kräver ofta kirurgi eller intensivare behandling, medan mildare former kan behandlas hemma med sedvanlig medicinering. Fast avföring tyder ofta på ett mildare skov, exempelvis en proktit, som kan behandlas med lokalbehandling. Vid lösa, blodiga avföringar som uppträder flera gånger dagligen, särskilt nattetid, ökar dock risken för ett allvarligt skov. Att avföringen sker på natten är ett alarmsymtom som kräver särskild uppmärksamhet. IBD-patienter har vanligtvis inte särskilt höga CRP- eller SR-nivåer. Men om CRP-värdet är över 100 bör man överväga abscess eller perforation.

Svårighetsgrad av ulcerös colit	Mild	medelsvår	Svår
Antal blodtillblandade avföringar/dag	<4	4-5	≥6 och
pulsfrekvens	≤90	≤90	>90 eller
Temperatur	<37,5	≤37,8	>37,8 eller
Hemoglobin (g/l)	>115	105-114	<105 eller
SR (mm)	<20	≤30	>30 eller
CRP (mg/l)	normal	≤30	>30

På avdelningen är det viktigt att göra en daglig bukpalpation. Tillståndet hos dessa patienter kan förändras snabbt, så det är avgörande att känna efter eventuell resistens eller om patienten upplever smärta. Det är också viktigt att registrera avföringsfrekvens och konsistens; om den är normal, lös eller blodig. Vikt bör tas dagligen för att bedöma patientens näringsstatus. En patient med IBD kan ofta inta normal föda, men under svåra skov föredras vanligtvis klara näringsdrycker. När avföringsfrekvensen minskar kan man successivt återgå till fastare föda. Om kirurgi övervägs eller om patientens aptit är allvarligt påverkad kan total parenteral nutrition (TPN) sättas in, ofta i samråd med dietist. Det är också viktigt att tidigt bedöma om kontakt med kirurg behöver tas, eftersom en patient kan behöva kolektomi och stomi. Man brukar sätta in **intravenös kortison** och bedöma patienten under ett par dagar. Om tillståndet förbättras, kan man övergå till peroral behandling. Om det inte fungerar, samråder man med kollegor och överväger biologisk behandling eller kirurgi.

Kunna nämna vanliga behandlingar och resonera kring behandlingsprinciper vid Ulcerös kolit, Crohns sjukdom och lisk kolit.

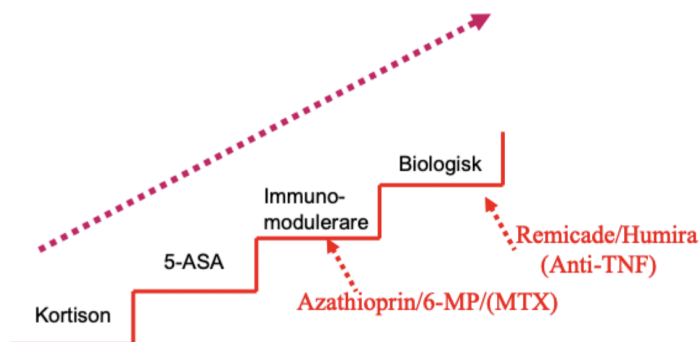
Läkemedelsbehandlingen vid IBD omfattar både lokal och systemisk behandling beroende på sjukdomens svårighetsgrad och mål med behandlingen. Behandlingen syftar till att hantera symtom vid akuta skov samt att förebygga återfall och upprätthålla remission. Lokalbehandling kan inkludera stolpiller och klyksma. Systemisk behandling kan man få antingen peroral, i.m eller i.v. Det finns även kortverkande- och långverkande läkemedel, samt kortvarig och långvarig behandling.

- **Symtomatisk behandling:** symtomen vid inflammatoriska tarmsjukdomar beror både på sjukdomen och på miljöfaktorer. Initialt ges symtomatisk behandling för att lindra besvären. Detta kan innefatta läkemedel som Loperamid (diarré), Omeprazol (reflux), bulkmedel samt Questran (binder gallsyror och används vid diarré). Naturläkemedel kan också användas som ett komplement till traditionell behandling. Utöver det kan det vara fördelaktigt att träffa en dietist, sjukgymnast, kurator eller psykolog.
- **Nutrition:** viktigt att patienten är väl näringsmässigt balanserad. Det innebär att de får tillräckligt med energi, järn, vitaminer och spårämnen för att undvika näringsbrist.
- **Kortikosteroider:** efter symtomatisk behandling och säkerställt god nutrition, behandlas inflammation. Kortikosteroider är *effektiva vid akuta skov*, men inte som remissionsbevarande. Kortikosteroider kan ges både lokalt och systemiskt, och vanliga läkemedel som används är Betapred (i.v) eller Prednisolon (p.o). Kortikosteroider har både antiinflammatoriska och immunosuppressiva egenskaper. Vid svårt skov ges i.v Betapred och vid nedtrappning eller kontrollerbart skov ges p.o Prednisolon.
- **5-Aminosalicylsyra (5-ASA):** ges lokalt eller systemiskt och de läkemedel som används mest är Salazopyrin och Mesalazin. Dessa är *inte effektiva mot skov*, men de är bra som remissionsbevarande. Det är inte helt klart vad 5-ASA gör, men man tror att det påverkar prostaglandiner och leukotriener. Det är känt som en antioxidant och en migrationshämmare för vita blodkroppar. **Ingen effekt vid Crohns.**
- **Immunmodulerande läkemedel:** Tiopuriner har en kortikoidsparande effekt. Azatioprin (Imurel) 2–2.5 mg/kg/dygn ges vid extensiv sjukdom (>100cm), tidigt recidiv (inom 3 mån), frekventa recidiv (två eller fler/år), och steroidberoende sjukdom. Det finns risk för benmärgshämning, därför viktigt att kontrollera blodbild. Metotrexat, 25 mg im/sc, ges 1 gång per vecka under 12-16 veckor, därefter reduceras dosen. Den används vid intolerans mot Azatioprin, men är kontraindicerad vid graviditet. Dessa immunmodulerande läkemedel är *inte effektiva mot skov*, men är mycket bra som

remissionsbevarande. Tiopuriner (merkaptopurin, azatioprin) fungerar som guaninantimetaboliter som leder till dysfunktionell RNA/DNA, vilket förhindrar att snabbt prolifererande vävnader växer. Metotrexat är en folsyraantagonist som hämmar DNA-syntes och påverkar även snabbt prolifererande vävnader, som t.ex vita blodceller.

→ **Biologiska läkemedel:** genetiskt framställda läkemedel och är *bra både* för att behandla *skov* och som *remissionsbevarande*, men de är mycket dyra. Dessa läkemedel ges systemiskt och inkluderar t.ex. Infliximab (Remicade), som hämmar TNF-alpha. Andra biologiska läkemedel inkluderar Vedolizumab (Entyvio), Ustekinumab (Stelara) och Tofacitinib (Xeljanz), som riktar sig mot andra target molekyler. Vedolizumab är ett tarmspecifikt preparat som hämmar upptag av leukocyter i tarmen och minskar inflammationsuttryck. Biologisk behandling ges vid grav Crohns; fistureling, stenosering, samt svåra recidiv som är kortisonresistenta. Vid UC, ges ofta rescue behandling.

→ **Kirurgi:** görs för att lindra symptom och hantera komplikationer såsom strikturer och fistlar. Kolektomi, proktokolektomi (borttagning av ändtarm och tjocktarm), ileorektal anastomos (koppling av tunntarmen till ändtarmen), ileostomi (stomi med tunntarm till bukväggen), bäckenreservoar, Kocks blåsa, ileocecalresektion, och tunntarmsresektion.



Kunna systematiskt redogöra för medstudent om biverkningar till IBD behandling, komplikationer och co-morbiditet vid IBD.

Komplikationer vid IBD som man vill förebygga inkluderar inflammation och bakteriell *translokation* över tarmväggen, vilket kan leda till septikemi. En allvarlig komplikation är *toxisk dilatation* av kolon, där det finns både bakteriell translokation och risk för tarmperforation, vilket kan vara livshotande. Toxisk dilatation ses radiologiskt som ett kraftigt utspänt kolon utan hastrering. Det krävs noggrann övervakning och utredning för att förhindra detta. Andra komplikationer inkluderar trombos, blödning, fistel/abscess, striktur som kan leda till ileus samt megakolon.

Biverkningar av kirurgi kan inkludera läckage, vilket är vanligt eftersom inflammerad tarmvävnad är svår att sy ihop. Återfall kan också förekomma efter operation. Vid borttagning av större delar av tunntarmen kan tarmsvikt uppstå, där tunntarmens förmåga att absorbera näring blir otillräcklig. Vid bäckenreservoar kan en specifik inflammation, så kallad pouchit, utvecklas i reservoarens slemhinna.

Biverkningar av farmakologisk behandling förekommer också. För att minska risken genomförs en säkerhetsgenomgång innan behandling påbörjas. Man kontrollerar t.ex för hepatit B och tuberkulos, för att förhindra att dessa sjukdomar aktiveras när immunförsvaret sänks. För läkemedel som Azatioprin mäts nedbrytningsprodukter för att säkerställa att koncentrationerna inte är för höga eller för låga, eftersom läkemedlet har ett smalt terapeutiskt fönster. Vid biologiska läkemedel mäts läkemedelskoncentrationer för att se att medicinen når fram i tillräcklig mängd.

I framtiden kommer det att identifieras fler och fler signalsubstanser som kan vara lämpliga att blockera. Till exempel stamcellsterapi, fekal transplantation (FMT) och gene-mapping, där man analyserar gener och därefter kan förutsäga vilken behandling som är mest effektiv.

- **Fekal mikrobiotatransplantation (FMT)** är ett stort ämne idag. Resurser tas från en anhörig eller en “superdonator”, eftersom det handlar om levande vävnad och man vill undvika att överföra infektioner. Transplantationen kan göras antingen via magsond eller gastroskopi från övre GI-kanal, eller genom nedre GI-kanal via lavemang eller ileokoloskopi. Vid *Clostridium difficile* infektioner har man haft mycket bra framgång, men resultaten vid IBS och IBD har inte varit lika positiva.
- **Stamcellstransplantation** är också en lösning som har visat sig ge vissa positiva resultat. Dock, med tanke på mortalitetsrisken, har man inte genomfört det för IBD-patienter, eftersom IBD inte vanligtvis påverkar mortaliteten i lika hög grad. När man genomför stamcellstransplantation för andra sjukdomar finns det två typer: **Autolog stamcellstransplantation**, där patientens egna stamceller används; mortaliteten är under 5%. **Allogen stamcellstransplantation**, där stamceller från en annan donator används. Mortaliteten vid denna metod är betydligt högre. Därför är stamcellstransplantation för närvarande endast indicerad för svåra fall, där fördelarna överväger riskerna.

Kunna redogöra för innehåll i initial systematisk utredning av GI-blödning och förändrade avföringsvanor utifrån olika vårdnivåer.

Overt blödning är en *synlig* blödning som kan uppträda i olika former, såsom färskt blod i avföringen (hematochezi), svart, gammalt blod i avföringen (melena), kaffesumpsliknande kräkningar eller blodiga kräkningar (hematemes). Kliniskt delas gastrointestinala blödningar in i övre och nedre GI-blödningar, och man bedömer även om det rör sig om en akut blödning.

Ockult blödning är en *osynlig* blödning som inte kan upptäckas utan laboratorietester. En patient med ockult blödning kan söka vård på grund av trötthet, där blodprover visar järnbristanemi. Då misstänks blödning, där mag-tarmkanalen ofta är den vanligaste källan. Misstanken om ockult blödning uppstår oftast vid utredning av anemi. Anemin kan bero på minskad bildning av erythrocyter på grund av brist på byggstenar som järn, B12, eller folat. Den kan även bero på defekter i produktionen i benmärgen (benmärgssjukdomar) eller förluster till följd av blödning eller hemolys. Sekundära anemier kan uppkomma på grund av t.ex. infektion, inflammation eller malignitet. Vid anemiutredning är det också viktigt att kontrollera andra blodlinjer, som leukocyter och trombocyter, eftersom brist på dessa kan tyda på benmärgsinsufficiens orsakad av sjukdom eller läkemedelspåverkan.

Anemi – delas in i mikrocytär, makrocytär och normocytär anemi. **Mikrocytär** anemi, som är vanligast vid gastrointestinala blödningar, beror ofta på järnbrist, talassemi eller sekundär anemi. Celiaki kan också ge järnbrist på grund av bristande upptag i den inflammerade slemhinnan och kan även leda till B12-brist, då den inflammerade slemhinnan inte producerar intrinsic factor som normalt. Detta kan resultera i en kombination av mikrocytär anemi på grund av järnbrist och makrocytär anemi på grund av B12-brist, vilket tillsammans kan ge normocytär anemi. Andra orsaker till **normocytär** anemi inkluderar akut blödning, sekundär anemi, njurinsufficiens och hematologiska sjukdomar (t.ex. MDS, KLL). **Makrocytär** anemi kan orsakas av brist på B12 eller folat, alkoholmissbruk eller hematologiska sjukdomar (t.ex. MDS eller hemolys). Beroende på om blödningen är lokaliserad proximalt eller distalt om ligamentum Treitz, skiljer man mellan övre och nedre GI-blödning.

Utredning av ockult blödning – första steget att analysera F-Hb, där två olika tester används: FIT-testet och Hemoccult. FIT-testet (Fecal Immunochemical Test) mäter antikroppar mot hemoglobin och är specifikt för tjocktarmsblödning, eftersom hemoglobin bryts ner i övre mag-tarmkanalen och därför inte kan påvisas i avföringen från blödningar högre upp. Hemoccult-testet däremot mäter hemstrukturen som kan transporteras genom hela mag-tarmkanalen, vilket gör att det kan spegla blödningar från hela vägen mellan mun och anus. Vid misstanke om gastrointestinal blödning är det också viktigt att genomföra en rektalundersökning för att utesluta enklare orsaker till blödning, såsom hemorrojder. Ibland kan även rektalundersökningen avslöja förekomst av rektal- eller analcancer.

Utredning av oklar GI-blödning – akuta skedet inleds alltid med gastroskopi. Detta gäller även vid ockulta blödningar, eftersom gastroskopi är effektiv för att identifiera övre blödningsskällor, som ofta är mer allvarliga och mindre benägna att terminera av sig själva jämfört med nedre blödningar. Patienter remitteras vanligtvis till både gastroskopi och koloskopi för att utreda blödningsskäl. Om blödningsskäl inte identifieras vid de initiala undersökningarna är det vanligt att genomföra en andra gastroskopi (“second look”), eftersom cirka 10% av alla blödningsskällor kan missas vid första gastroskopin, dock ej lika hög andel vid koloskopi. Det finns också möjlighet att utföra angiografi, där man visualiserar kärlträdet kring mag-tarmkanalen för att lokalisera en blödning. Denna metod är dock endast aktuell vid pågående, akut blödning, där blödningen kan ses i realtid och stoppas genom en intervention (coiling). Angiografi har därför liten plats vid utredning av ockulta blödningar. Om blödningsskäl fortfarande är oklar efter både gastroskopi och koloskopi, går man vidare med kapselenteroskopi, där en sväljbar kapsel med kamera undersöker tunntarmen.

Gastroskopi och koloskopi – gastroskopi identifierar olika blödningsskällor såsom esofagusvaricer, ventrikelsår och duodenal bulben, samt atrofisk slemhinna i duodenum (celiaki). Samtliga dessa tillstånd kan orsaka anemi. Om ingen blödningsskäl hittas vid gastroskopi fortsätter utredningen med koloskopi och då är det viktigt att patienten är väl laxerad. Vid koloskopi kan man upptäcka blödningsskäl som polyper eller tumörer och ibland även inflammation i tunntarmen som vid Crohns sjukdom. I tjocktarmen kan man också hitta tecken på ulcerös kolit. Gastroskopi och koloskopi når blödningsskäl i cirka 90-95% av fallen. Övre GI-blödningar utgör majoriteten av signifikanta blödningar (75%) och är i allmänhet allvarligare än nedre GI-blödningar. Mortaliteten vid övre GI-blödningar är cirka 6%, medan nedre GI-blödningar har en mortalitet på mellan 2-4%. Esofagusvaricer är förknippade med den högsta mortaliteten av alla typer av GI-blödningar.

Tunntarmsblödning – ockulta tunntarmsblödningar är svåra att diagnostisera. Om inga blödningskällor hittas vid gastroskopi och koloskopi bör tunntarmsblödning misstänkas. Vanliga orsaker är IBD, Dieulafoys lesion, neoplasier, Meckels divertikel och polypossyndrom, särskilt hos personer under 40 år. Hos personer över 40 år är angiodysplasi och NSAID-relaterade sår också vanliga orsaker. För att undersöka tunntarmen används kapselenteroskopi. Om man ser en blödning men inte kan identifiera eller ta biopsi, används dubbelballongendoskopi. Detta görs både via munnen och ändtarmen för att visualisera övre resp. nedre tunntarmen, vilket möjliggör detaljerad undersökning av hälften av tunntarmen.

Dieulafoy-blödning – en ovanlig typ av GI-blödning som beror på att blodkärlen i tarmen inte har förgrenat sig normalt, vilket leder till att tjocka kärl ligger ytligt i tarmslemhinnan och kan börja blöda. Symptomen är ofta intermittenta och kan inkludera anemiserande blodblandade kräkningar eller blod per rektum. Vanligast är att den ses i ventrikeln, specifikt längs curvatura minor. Det är en utmaning att diagnostisera Dieulafoy-blödning, särskilt vid endoskopi, eftersom blödningen är intermittent och kärlen små. I dessa fall kan angiografi vara användbart för att visualisera det dilaterade kärlet. Den exakta orsaken till Dieulafoy-blödning är okänd, men patienter med denna typ av blödning har ofta andra underliggande sjukdomar såsom njursjukdom, hjärtsjukdom eller en historia av alkoholbruk.

Angioektasier – små kärlnystan som bildas i slemhinnan och kan blöda intermittent. Risken för blödning ökar om patienten står på warfarin eller NOAK, samt med högre ålder. Angioektasier kan förekomma i hela mag-tarmkanalen men är vanligast i höger kolon. Det finns en samsjuklighet med hjärtsjukdom, särskilt klaffstenoser, samt njursvikt. Dessa kärllmissbildningar kan blöda intermittent, och om de inte är blodfyllda vid endoskopi kan de vara bleka och svårare att upptäcka.

Meckels divertikel – misstänks oftast hos barn, men kan även förekomma hos vuxna. Det är en medfödd missbildning, som uppstår som en rest av förbindelsen mellan navelsträngen och fostrets mag-tarmkanal. Incidensen är på 0,6-4%, men cirka 95% av de drabbade får aldrig några symtom. Meckels divertikel förekommer oftast i distala ileum och måste nås endoskopiskt för att kunna identifieras. Den innehåller ofta ektopisk ventrikelslemhinna, vilket kan orsaka blödningar. Meckels divertikel kan även leda till komplikationer som invaginationssileus och tarmobstruktion, vilket ibland kräver akut operation.

Blödningskälla vid nedre GI

- IBD, tumörer och polyper
- Divertiklar är fickor i tjocktarmsväggen som bildas pga ökat tryck i tarmen, vilket får slemhinnan att protrudera genom muskellagret och skapa en ficka. Dessa kan bli inflammerade intermittent och orsaka blödning.
- Ischemisk kolit
- Angioektasier kan förekomma i både övre och nedre GI-kanalen.
- Solitära ulcus är små sår i analkanalen som kan orsaka blödning.
- Strålproktit är kvarvarande inflammation efter strålbehandling som kan orsaka blödning.

Nedre GI-blödning har lägre morbiditet än övre GI-blödning, och är ofta självtminerande.

Ischemisk kolit – en annan akut orsak till GI-blödning som ibland kan misstolkas som ulcerös kolit. Tillståndet drabbar främst äldre kvinnor, men kan förekomma i alla åldrar. Riskfaktorer inkluderar metabola syndromet, hjärtsjukdom, KOL, IBS och obstipation. Unga patienter som drabbas av ischemisk kolit har ofta någon form av koagulopati, såsom brist på Protein S eller C. Ischemisk kolit delas in i två typer: **Typ 1** orsakas av nedsatt blodflöde i de små tarm nära artärerna. **Typ 2** orsakas av cirkulatorisk svikt. Tjocktarmen är särskilt känslig för hypoperfusion, med undantag för rektum, som har det bästa blodflödet och därför ofta sparas vid ischemisk kolit. Vanligtvis drabbas vänster flexur, sigmoideum och sällan rektum. Isolerad högersidig kolit har den sämsta prognosen, med en 30-dagars mortalitet som skiljer sig avsevärt: 30% för högersidig kolit jämfört med 10% för vänstersidig kolit. Symtomen börjar ofta akut med kramper i nedre buken, följt av diarré och blod i avföringen. Vid endoskopi ses inflammation och nekrotiserande vävnad som en följd av ischemi. Detta kan misstas för Crohns sjukdom, som också kan orsaka liknande sårbildningar i tjocktarmen. Andra orsaker till blödning i tjocktarmen är divertikel (vanligaste orsaken), malignitet, polyper och hemorrojder.

Hepatologi

Kunna förklara för en medstudent skillnaden mellan kronisk och akut leversjukdom inklusive kliniska kännetecken och förlopp.

Tre viktiga frågor att ställa för att snabbt strukturera och bedöma patientens tillstånd:

- 1) **Var sitter sjukdomen?** Lokaliserad i leverns parenkym eller gallgångarna? Förhöjda ALAT och ASAT tyder på en hepatocellulär skada i leverparenkymet. Förhöjda GGT och ALP tyder på en kolestatisk sjukdom som påverkar gallgångarna eller kolangiocyterna.
- 2) **Är tillståndet akut eller kroniskt?** Akut leversjukdom är ett tidsbegränsat tillstånd som kan vara långvarigt men inte permanent. Kronisk leversjukdom är ett permanent tillstånd som inte läker utan behandling. Vid avancerad kronisk leversjukdom ses leverstigmata som spidernaevi, gynekomasti, sarkopeni och palmarerytem, vilka tar lång tid att utveckla och är ovanliga vid akuta tillstånd.
- 3) **Sviktar leverns funktion?** Detta är den viktigaste frågan och bedöms genom funktionsmarkörer (PK-INR, bilirubin, albumin) och statusfynd som tecken på sviktande leverfunktion, såsom ascites eller encefalopati. PK-INR och encefalopati är särskilt viktiga då de också har prognostisk betydelse. Sviktande leverfunktion, oavsett om sjukdomen är akut eller kronisk, kräver omedelbar och korrekt handläggning.

Utifrån svaren på de tre frågorna kan patientens tillstånd delas i följande fyra huvudgrupper:

- **Akut leverskada** – mycket vanligt tillstånd med olika orsaker, inkl. toxicitet från läkemedel (paracetamol), svampförgiftning och naturpreparat, infektioner (hepatitvirus, CMV, EBV), cirkulatorisk påverkan (hypoperfusion, trombos) samt gallstas eller gallsten. Patienten är ofta helt symtomfri eller har endast lindriga symtom, och leverpåverkan upptäcks vanligtvis av en slump vid provtagning.
- **Akut leversvikt** – sviktande leverfunktion som kan utvecklas snabbt inom dagar eller subakut under veckor. Tillståndet kännetecknas av snabbt stigande PK-INR (>1,5) och bilirubinstegring, ofta med kraftigt förhöjda ALAT och ASAT. Encefalopati är vanligt och ofta även annan organsvikt som påverkar njurar, koagulation och cirkulation. Det är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar utredning. I Sverige är de vanligaste orsakerna toxisk leverskada från paracetamol eller andra läkemedel, men det är även vanligt att den är idiopatisk. Övriga orsaker inkluderar virushepatit (A, B, E) och graviditetskomplikationer. I tidigt förlopp kan akut leversvikt uppvisa en bild som liknar en mindre allvarlig leverskada, vilket kan göra att tillståndet initialt underskattas.

- **Kronisk leversjukdom** – skiljer sig från akuta tillstånd genom att den inte är spontant övergående. Vissa av dessa sjukdomar kan botas med rätt behandling, som hepatit C och alkohollevversjukdom. Andra kroniska leversjukdomar som autoimmun hepatit eller hepatit B, kan kontrolleras eller bromsas med korrekt behandling. Dessa sjukdomar ger ofta diskret påverkan i blodprover, med lätt förhöjda ASAT/ALAT eller lindrig kolestas, beroende på sjukdomstyp. Patienter upplever ofta få eller inga symtom av sin sjukdom, vilket innebär att de kan ha god livskvalitet trots diagnosen. Nackdelen är att sjukdomen kan förbli oupptäckt i flera år, vilket innebär en risk att patienten inte får rätt behandling i tid och att sjukdomen progredierar. Långvarig kronisk leversjukdom leder till successiv skada på levervävnaden, som blir allt mer fibrotisk och till slut utvecklas till cirros.
- **Dekompenserad levercirros** – nedsatt leverfunktion till följd av långvarig kronisk leversjukdom. I de tidiga stadierna av cirros är det ofta asymtomatiskt, men när leverfunktionen försämras ytterligare utvecklas dekomensation. Blodprover visar vanligtvis måttligt förhöjda ALAT och ASAT (ASAT >ALAT), samt tecken på sviktande leverfunktion som förhöjt bilirubin, sänkt albumin, förhöjt PK-INR och lågt TPK. Graden av leverpåverkan kan bedömas med hjälp av Child-Pugh-skalan (A, B, C). Kliniska tecken inkluderar leverstigmata, avmagring, sarkopeni och andra symtom på nedsatt leverfunktion. Vid kompenserad cirros upplever patienten få symtom, medan dekompenenserad cirros ofta kännetecknas av komplikationer relaterade till portal hypertension, såsom ascites, varicer blödningar och encefalopati.

Kunna identifiera akut leverskada och under handledning kunna initiera vidare utredning och behandling.

Akut leversvikt är ett ovanligt men potentiellt livshotande tillstånd som drabbar tidigare helt friska individer. Det börjar alltid med akut leverskada, vilket kännetecknas av förhöjda ASAT/ALAT-nivåer (>5 ggr ref). **Det som definierar om tillståndet utvecklas till akut leversvikt är om patienten utvecklar encefalopati och om PK-INR är >1,5**, vilket är tecken på sviktande leverfunktion. Det finns många olika orsaker till akut leversvikt, men i upp till 30% av fallen går det inte att identifiera någon specifik orsak. Att fastställa orsaken är viktigt, eftersom det avgör vilken behandling som kan ges och påverkar prognosen. I västvärlden är paracetamolförgiftning tillsammans med andra läkemedel den vanligaste orsaken till akut leversvikt. I sydöstra delar av världen är viral hepatit (A, B eller E) den vanligaste orsaken.

- **Läkemedel/substanser** – dosberoende och icke-dosberoende reaktioner. Dosberoende reaktioner innebär att alla individer drabbas om en viss dos överskrids, som vid paracetamolintoxikation, ecstasy/kokainmissbruk, naturpreparat eller svampförgiftning. Icke-dosberoende reaktioner påverkar istället vissa predisponerade individer även vid vanliga eller terapeutiska doser av läkemedlet. Faktorer som spelar in vid dessa reaktioner kan vara genetik, ålder och kön. Exempel på läkemedel som kan orsaka sådana reaktioner är NSAID, antibiotika, disulfiram och antiepileptika.
- **Virala infektioner** – Hepatit A, B och E är de vanligaste orsakerna. Andra virusinfektioner inkluderar CMV, EBV och HSV.
- **Cirkulatoriska orsaker** – tecken på akut leverskada eller akut leversvikt kan uppträda vid generell cirkulationskollaps, t.ex vid sepsis eller svår blödning, där levern påverkas av ischemisk skada. Om orsaken till cirkulationssvikten behandlas, kan levern ofta återhämta sig. Leversvikt kan också orsakas av ocklusion av vener i levern, som vid Budd-Chiari-syndrom.
- **Metabola orsaker** – akut fettlever hos gravida, koppar inlagring vid Wilsons sjukdom.
- **Övriga orsaker** – malign infiltration av levern eller autoimmun hepatit (AIH)

Handläggning av akut leversvikt

Det är avgörande att snabbt ta ett **noggrann anamnes** vid misstanke om akut leversvikt. Om patienten inte kan medverka i anamnesen, ska man kontakta anhöriga eller andra vittnen. En **tidig kontakt med transplantationscentrum** är också en viktig del av handläggningen. Vid anamnestagning är det viktigt att inkludera uppgifter om läkemedel (paracetamol), droger, naturläkemedel, immunsuppressiva och cytostatika. Även viktigt att fråga om svampintag, eventuella GI-symptom samt om patienten har haft depression eller suicidala tendenser. Graviditet bör också beaktas eftersom graviditetskomplikationer kan orsaka akut leversvikt. Dessutom är det viktigt att fråga om nyligen genomförda utlandsresor för att utesluta infektioner eller exotiska sjukdomar som kan ha orsakat leversvikt, samt om patienten har några autoimmuna sjukdomar, vilket kan peka på autoimmun hepatit som orsak.

Akut leversvikt kan, i svåra fall, leda till multiorgansvikt, varför det är viktigt att noggrant övervaka funktionerna hos andra organ, som njurarna, koagulationen och cirkulationen. Vid tidiga stadier kan patienten vara symptomfri eller endast lindrigt påverkad, men tillståndet kan förändras snabbt. Den svåra leverskadan leder till ett enormt cellsönderfall med frisättning av skadliga ämnen som påverkar andra organ. Därför är risken för infektioner hög vid dessa tillstånd, och infektionen bör alltid misstänkas vid försämring av patientens tillstånd.

Påverkad funktioner hos olika organen

- Levern: Glukoneogenes → hypoglykemi. Laktat clearance → laktacidosis. Ammonium clearance → hyperammonemi. Syntes av koagulationsfaktorer → förhöjd PK-INR, koagulopati och blödningar
- Hjärna: vid leversvikt pga paracetamolintoxikation, är risken för hjärnödem som störst
- Hjärta: hyperdynamisk cirkulation med lågt MAP
- Lungor: ARDS som leder till andningssvikt och syrebrist
- Njurar: cirkulationssvikt och ackumulering av toxiska substanser kan orsaka akut njursvikt eller njurdysfunktion
- Pankreas: pankreatit
- Benmärg: suppression (viral genes)
- Binjurar: nedsatt produktion av glukokortikoider

Utredning – blodprover tas både för att följa förloppet och för att utreda orsaken. För att bedöma patientens tillstånd tas prover åtminstone två gånger dagligen. Dessa inkluderar artärgas (syrabasstatus), laktat, glukos, CRP, elstatus, kreatinin, urea, leverprover och PK-INR. För att utreda orsaken bör man vara generös med att ta utredningsprover. Dessa inkluderar paracetamolnivåer, virusserologi (hepatit A, B, E, EBV, CMV), autoantikroppar, proteinfraktioner och U-tox-test för att påvisa droger/andra toxiska substanser. **Radiologi** används för att bedöma leverns cirkulation och eventuella fokala förändringar, såsom tumörer. Om det finns misstanke om encefalopati eller hjärnödem, kan även bilddiagnostik av hjärnan vara aktuell för att identifiera eventuella komplikationer. **Leverbiopsi** kan övervägas i utvalda fall då orsaken till akut leversvikt förblir oklar, dock görs inte detta regelmässigt.

Behandling

Målet med behandlingen är att möjliggöra förbättring, förebygga irreversibel försämring och optimera inför eventuell levertransplantation. I ett tidigt skede kan antidoten **acetylcystein** ges vid paracetamolintoxikation. Acetylcystein har också visat sig ha skyddande effekter på leverceller, och kan därför ges vid andra oklara fall. **Understödjande behandling** är också viktig och innebär bland annat noggrann övervakning av vätskebalans, samt substitution av vätska vid behov. Även nutritionell behandling och infektionsbehandling är viktiga. Patienterna ska alltid vårdas på IVA där de kan övervakas noggrant. Om en specifik orsak till leversvikten identifieras, som exempelvis en viral hepatit eller autoimmun hepatit, kan en mer riktad behandling sättas in. I de fall där ingen annan behandling ger tillräcklig effekt och leverfunktionen inte återställs, kan **levertransplantation** bli aktuell.

Levertransplantation

Prognosen vid akut leversvikt är en viktig faktor för att avgöra när en levertransplantation kan bli aktuell. Ungefär 60% återhämtar sig utan transplantation, medan 15% behöver det för att överleva. Vid paracetamolintoxikation överlever 80% utan transplantation, men vid ischemisk leversvikt är prognosen sämre och majoriteten av patienterna dör utan transplantation. Den vanligaste orsaken till transplantation är oklar orsak till leversvikten. **Kings College-kriterierna** används för att avgöra när transplantation är aktuell, med särskiljning mellan paracetamol- och icke-paracetamolorsakad leversvikt.

- **Paracetamol:** pH < 7,3 eller PK/INR >6,5 och Krea >300 och encefalopati grad 3-4
- **Icke paracetamol:** PK/INR > 6,5 eller 3 av följande: Ålder under 10 eller över 40, Oklar orsak/annat läkemedel, mer än 7 dagar från ikterus till encefalopati, PK/INR > 3,5, Bilirubin > 300
- **Övriga:** MELD (Model for End-Stage Liver Disease) används vid både kronisk och akut leversjukdom och beräknas med PK-INR, Bilirubin och Krea. Även en krympt lever kan vara ett negativt prognostiskt tecken, likaså ihållande förhöjd laktat > 3,5.

Det kan vara svårt att exakt avgöra när en levertransplantation är aktuell, och beslutet fattas av ett team bestående av hepatolog, transplantationskirurg och leverinriktad anestesilog. Patientens psykosociala lämplighet beaktas också, eftersom en levertransplantation innebär livslång immunsuppression och kontinuerlig kontakt med sjukvården. När beslut om levertransplantation fattas skickas ett larm till alla nordiska transplantationscentrum. Det innebär att den första tillgängliga och passande levern tilldelas den aktuella enheten, och larmet är aktivt i 72 timmar.

Kunna identifiera dekompenenserad kronisk leversjukdom och med hjälp av tillgängliga vårdprogram (ex Akut internmedicin) initiera handläggning av dessa tillstånd.

Levercirros förekommer hos cirka 15-20 per 100 000 personer i Sverige och är vanligare hos män än kvinnor. Mortaliteten är 10/100 000 för män och 6/100 000 för kvinnor. Den vanligaste orsaken till levercirros i Sverige är alkohol, följt av kronisk hepatit B och C, autoimmuna leversjukdomar, NAFLD och andra mindre vanliga leversjukdomar.

För att levercirros ska uppstå krävs en bakomliggande kronisk leversjukdom, såsom alkoholöverkonsumtion, kronisk virushepatit eller fettleversjukdom. Den kroniska leversjukdomen skadar leverparenkymet (hepatocyterna) och gallgångsepitetet genom oxidativ stress, vilket leder till celledöd. Cellnekros och apoptos aktiverar leverns makrofager

(Kupfferceller), som får en proinflammatorisk funktion. Detta i sin tur aktiverar stellatcellerna, vilka börjar producera kollagen som deponeras i levern i form av fibrotiska stråk. Fibros är ett förstadium till cirros och kan histopatologiskt delas in i olika stadier, där stadium 1 representerar mild fibros och stadium 4 motsvarar cirros. Progressionen är ofta långsam, och det kan ta flera decennier från utvecklingen av den primära leversjukdomen till etablerad cirros.

Diagnosen levercirros ställs genom en kombination av anamnes, klinisk undersökning, laboratorieprover och radiologiska undersökningar. I anamnesen identifieras bakomliggande sjukdomar och vid status söker man efter leverstigmata. Laboratorieprover som PK-INR, albumin och bilirubin utvärderar leverns funktion, medan transaminaser kan ge viss vägledning. Splenomegali, vanligt vid avancerad cirros med portal hypertension, kan orsaka trombocytopeni. Ultraljud är den vanligaste radiologiska metoden, men vid oklarheter kan DT eller MR användas. Elastografi mäter leverns stelhet för att bedöma fibros. Leverbiopsi utförs endast vid osäkerhet kring diagnosen eller bakomliggande orsaker.

Prognosen vid levercirros är svår att förutsäga eftersom den varierar kraftigt beroende på flera avgörande faktorer. En tidig diagnos är av största vikt för att förhindra framtida komplikationer och möjliggöra tidig behandling av den bakomliggande sjukdomen, vilket kan bromsa eller till och med vända sjukdomsförloppet. Cirros som inte har orsakat symtom eller komplikationer kallas kompenserad cirros och har en relativt god prognos, även på lång sikt. En betydande risk vid levercirros är utvecklingen av hepatocellulär cancer (HCC). Prognosen försämras betydligt om sjukdomen övergår till dekompenenserad cirros, vilket innebär att allvarliga symtom som encefalopati, ascites, blödande varicer eller förlust av muskelmassa (sarkopeni) uppträder. Dekompenenserad levercirros är ett allvarligt tillstånd som är starkt förknippat med hög dödlighet.

Hepatocellulär cancer (HCC) är en vanlig komplikation hos patienter med diagnostiserad levercirros, med en årlig risk på 1-5%. Tidigt diagnos är avgörande för överlevnaden, vilket är anledningen till att patienter med cirros övervakas med ultraljud var 6:e månad, en process som kallas surveillance. **Behandlingen av HCC varierar** beroende på tumörens storlek, dess lokalisation och patientens allmäntillstånd. Bland de lokala behandlingsalternativen finns **ablation**, där tumören bränns, och transarteriell kemoembolisering (**TACE**), där tumörens blodförsörjning blockeras. Vid utvalda fall kan levertransplantation erbjudas, annars gäller palliativ behandling.

Dekompenserad cirros

De klassiska manifestationerna av dekompen­serad cirros är blödande varicer (vanligtvis esofagus), ascites och hepatisk encefalopati. Utöver detta spelar levern en central roll i immunförsvaret och energimetabolismen, vilket innebär att dekompen­serad cirros leder till ökad infektionskänslighet och en hög risk för upprepade allvarliga infektioner. Ett annat vanligt problem är sarkopeni, dvs förlust av muskelmassa. Allvarlighetsgraden av levercirros bedöms med **Child-Pugh-poäng**, som baseras på **PK-INR**, **bilirubin**, **albumin** samt förekomst av **ascites** och **encefalopati**. För varje faktor ges 1-3 poäng, och totalpoängen graderas i tre kategorier: A (5-6 p), B (7-9 p) och C (10-15 p). Kompenserad cirros motsvarar Child-Pugh A, medan dekompen­serad cirros ger högre poäng (B eller C). Child-Pugh A har god överlevnad, medan Child-Pugh C innebär en 2-årsöverlevnad på cirka 40%. Behandling av dekompen­serad cirros innebär att behandla bakomliggande orsaker, förebygga dekompen­station och behandla dekompen­stationen.

Varicer

När en patient diagnostiserats med levercirros ska man screena för varicer. Om varicer redan är kända, ges behandling med icke-kardioselektiva betablockerare som Carvedilol eller i andra hand Propranolol, med målet att hålla pulsen över 50 slag/min och systoliskt blodtryck över 90 mmHg. Patienten bör också genomgå regelbundna gastrokopiska kontroller för att upptäcka om varicerna ökar i storlek och riskerar att blöda. Vid akut varicerblödning är det viktigt att snabbt minska den portala hypertensionen för att stoppa blödningen och förhindra reblödning, infektioner och andra komplikationer relaterade till leversvikt.

- 1) Inj Terlipressin (Glypressin) för att minska trycket i varicerna genom vasokonstriktion.
- 2) Antibiotikaproylax (cefotaxim eller ciprofloxacin) för att minska den bakteriella tillväxten i tarmen och på så sätt förhindra komplikation i form av encefalopati.
- 3) Endoskopisk behandling av de blödande varicerna bör genomföras så snabbt som möjligt, helst inom 24 timmar. Behandlingen utförs genom liggering av varicerna, eller i vissa fall genom sklerosering.
- 4) Vid betydande mängd ascites bör terapeutisk buktappning utföras.
- 5) Laktulos ges för att minska risken för encefalopati genom att sänka ammoniaknivåerna. Om patienten inte kan svälja, administreras den via ventrikelslang.
- 6) Eftersträva Hb runt 70 g/l eller 80-90 vid ischemisk hjärtsjukdom och ett systoliskt tryck runt 90 mmHg. Övertransfusion ökar risken för reblödning.
- 7) Överväg trombocyttransfusion vid TPK < 50.

Vid upprepade svåra blödningar från varicer övervägs en TIPS (Transjugulär Intrahepatisk Portosystemisk Shunt). Detta är ett ingrepp där en shunt (kanal) skapas mellan leverns portaven och oftast v. hepatica med hjälp av en kateter som förs in via v. jugularis. Syftet är att sänka trycket i portavenen genom att avleda blodet direkt till systemkretsloppet, vilket minskar risken för blödande varicer samt minskar vätskeläckage till bukhålan.

Ascites

Ascites uppstår som en följd av portal hypertension, vanligtvis i ett senare skede av sjukdomsförloppet, men tillståndet kan utvecklas snabbt, inom loppet av några veckor. I svåra fall kan stora volymer vätska, upp till 10-20 liter, samlas i buken. Den kliniska bilden kännetecknas av en växande bukomfång, ofta i kombination med perifera ödem. Vid utredning av ascites bör ultraljud av buken genomföras. En skillnad mellan serumalbumin och ascitesalbumin på ≥ 11 g/l indikerar med över 97% säkerhet portal hypertension. Om polymorfonukleära granulocyter i ascitesvätskan är $\geq 0,25 \times 10^9/L$ finns en hög misstanke om spontan bakteriell peritonit (SBP) och odling bör alltid utföras. Om ascitesvätskan har ett mjölkigt utseende bör triglyceridnivåerna analyseras för att utesluta kyloascites.

Behandling av okomplicerad ascites

- Diuretika: spironolakton, ofta i kombination med furosemid. Om effekten inte uppnås inom 3-4 dygn kan doserna dubblas. Viktiga kontroller inkluderar elektrolyter och kreatinin, eftersom det finns risk för hyperkalemi och njursvikt. U-Na < 30 mmol/l indikerar dålig effekt av spironolakton.
- Vätskerestriktion, < 1500 ml/ dygn
- Natriumrestriktion för att minska bildningen av ascites. Patienter med levercirros har ofta hyponatremi som kan ignoreras om den inte är <120 mmol/l.
- Bra nutrition; dietistkontakt för att försäkra näringsriktigt intag och saltreducerad kost.

Behandling av refraktär ascites där diuretika inte hjälper:

- Diagnostisk laparocentes (ascitestappning) bör utföras, helst på akuten eller inom ett dygn, på alla med ny signifikant ascites eller vid komplikationer till levercirros.
- Terapeutisk laparocentes: hela ascitesvolymen avlägsnas om möjligt. Inf albumin 200 g/l, 100 ml per 3 liter tappad ascites som volymexpansion.
- TIPS kan vara ett alternativ för patienter med refraktär ascites, förutsatt att de inte har haft leverencefalopati och har tillräcklig hjärtfunktion (EF >50-55%). Effekten av TIPS på ascites kommer först efter flera veckor.
- Betablockare och nefrotoxiska läkemedel (t.ex NSAID) sätts ut vid refraktär ascites.

Svåra komplikationer vid ascites inkluderar spontan bakteriell peritonit (SBP), där bakterier från tarmen tar sig in i ascitesvätskan och orsakar en infektion. En annan allvarlig komplikation är hepatorenalt syndrom (HRS), vilket definieras som ett slutstadium av portalhypertension som påverkar njurarna genom nedsatt blodflöde, vilket leder till akut njursvikt. Orsaker till njursvikt vid levercirros är hypovolemi (GI-blödning, diarré), läkemedel (diuretika, ACEi, ARB, NSAID) och infektioner, särskilt spontan bakteriell peritonit.

Leverencefalopati

Leverencefalopati kan vara mer eller mindre kronisk, men kan också debutera snabbt med ett akutförlopp som resulterar i medvetandeförlust. I tarmen bildas ammoniak när bakterier bryter ner proteiner i födan. När levern inte längre kan metabolisera ammoniak effektivt genom ureacykeln, shuntas en del ammoniak förbi levern. Ammoniak kan då passera blod-hjärnbarriären och påverka astrocyterna i hjärnan, vilket leder till ett reversibelt neuropsykiatriskt tillstånd med störningar i beteende, vakenhet och motorik (flapping tremor). En episod av encefalopati utlöses ofta av en bakomliggande orsak, såsom förstoppning, GI-blödning, infektion, dehydrering eller sedering. Leverencefalopati graderas enligt "West Haven"-kriterierna från 0-4, där 0 innebär mycket subtila symtom som knappt märks och stadium 4 innebär att patienten är medvetslös. Vid leverencefalopati finns nästan alltid en utlösande faktor och korrigerig av detta leder till snabb förbättring.

- Laktulos är hörnstenen i behandlingen och används vid alla grader av encefalopati. Det skyndar på tarmpassagen samt minskar passagen av ammoniak till portacirkulationen. Laktulos är också surgörande som buffrar ammoniak.
- Undvik sedativa, antidepressiva och centralt verkande analgetika. Vid agitation ges i första hand Haloperidol, och vid sömnstörning ges Hydroxizin.
- Rekommendera INTE proteinreducerad kost till patienter, eftersom de ofta har malnutrition och behöver proteiner.
- Vid svår encefalopati (2-4): tillägg av antibiotika (Rifaximin) för att ytterligare minska den bakteriella tillväxten i tarmen.
- Vid svår encefalopati (3-4): patient bör vårdas på IVA eftersom luftvägarna är hotade.

Levertransplantation

Levertransplantation är den enda botande behandlingen för dekompenenserad levercirros. Indikationer är dekompenenserad cirros som inte kan behandlas och hepatocellulär cancer (HCC). Kontraindikationer är pågående alkoholmissbruk och svår komorbiditet. I Sverige utförs cirka 150-200 levertransplantationer per år, och 5-årsöverlevnaden är över 80%.

Självständigt kunna initiera utredning av misstänkt leversjukdom och resonera differentialdiagnostiskt kring orsaker.

Förhöjda leverprover

Vid förhöjda leverprover är det viktigt att koppla symtom till dessa och identifiera eventuell leversjukdom. Man bedömer vilka prover som är förhöjda, hur mycket och hur förloppet utvecklats. Detta hjälper till att avgöra om, hur och när vidare utredning bör göras. De leverprover som vanligtvis analyseras inkluderar transaminaser (ASAT och ALAT), där ALAT är mest specifikt för levern och indikerar leverparenkymets tillstånd. Prover som ALP, GT och bilirubin reflekterar gallvägarnas hälsa. Leverns funktion bedöms med PK-INR och albumin. Ju fler avvikelser som förekommer i dessa prover, desto större sannolikhet för leverpåverkan. Om ALAT är mindre än fem gånger förhöjt och patienten är opåverkad kan provtagningen upprepas om en till två månader. Vid ALAT-förhöjningar över fem gånger bör en specialist konsulteras. Förhöjda ALP-nivåer bör alltid utredas med ultraljud för att utesluta tumörsjukdom, särskilt vid upprepade avvikelser.

Orsaker till förhöjda leverprover

- **Metabola orsaker** är de vanligaste i Sverige, där NAFLD är den främsta anledningen. Hemokromatos, en ärftlig sjukdom som leder till järninlagring, är vanlig i norra Europa. Wilsons sjukdom, som orsakar kopparinlagring i levern, hör till de sällsynta metabola leversjukdomarna.
- **Toxiska orsaker** beror på substanser som kan ge allt från lindriga leverförändringar till akut och kronisk leversvikt. Alkohol är den vanligaste orsaken till levercirros, medan läkemedel är den främsta orsaken till akut leversvikt.
- **Virala orsaker** är en vanlig orsak till förhöjda leverprover internationellt. Hepatit B, C och D kan bli kroniska infektioner, medan virus som EBV och CMV också kan ge förhöjda levervärden.
- **Autoimmuna sjukdomar**, såsom autoimmun hepatit (AIH), primär biliär kolangit (PBC) och primär skleroserande kolangit (PSC), är också viktiga att överväga. Även sjukdomar som celiaki och tyreoidesjukdomar kan orsaka leverpåverkan.
- **Cirkulatoriska orsaker** kan påverka leverns funktion, och problemen kan vara relaterade till den venösa, arteriella eller portala cirkulationen.
- **Ovanliga orsaker** är tillstånd som alfa-1-antitrypsinbrist, sarkoidos, mf.l.

Anamnes – vid utredning av kronisk leversjukdom är noggrann anamnes avgörande och bör inkludera frågor om alkoholkonsumtion (antal enheter per vecka), drog- och i.v missbruk, hereditet för leversjukdom (hemokromatos eller alkoholrelaterade sjukdomar), samt tidigare sjukdomar som diabetes och blodfettssrubbnings (ökad risk för NAFLD). Fråga om tidigare blodtransfusioner, särskilt före 1990, då tester för hepatit C ännu inte var tillgängliga. Aktuella läkemedel, naturläkemedel, örter, nätprodukter och dopingpreparat. Fråga även om utlandsvistelser, blodsmitta, risk för sexuell smitta och eventuell graviditet.

Provtagning och eventuell undersökning

- **Metabola orsaker:** vid misstanke om NAFLD bör BMI, B-glukos och blodfetter kontrolleras. Ultraljud kan ofta påvisa fettinlagring i levern. Om hereditär hemokromatos misstänks ska ferritin och järnmättnad analyseras. Vid misstanke om Wilsons sjukdom kontrolleras ceruloplasmin.
- **Toxiska orsaker:** för alkoholorsakad leverskada tas PETH. I vissa fall kan även drogtest övervägas.
- **Virala orsaker:** hepatitserologi för hepatit A, B och C ingår rutinmässigt vid utredning av förhöjda levervärden. Vid behov kan ytterligare serologiska analyser göras, exempelvis för EBV eller CMV.
- **Autoimmuna orsaker:** vid misstanke om AIH eller PBC kontrolleras leverantikroppar (ANA, SMA, AMA) och proteinfraktioner. För att diagnostisera PSC krävs MR-undersökning av gallvägarna. Transglutaminasantikroppar kan analyseras för att utesluta celiaki, och tyreoidaprover för att utesluta tyreoidasjukdom.
- **Cirkulatoriska orsaker:** vid misstanke om cirkulationsrelaterad leverpåverkan bör kontrastförstärkt bilddiagnostik, såsom DT eller MR, utföras.
- **Ovanliga orsaker:** specifika analyser, såsom alfa-1-antitrypsin, behövs för att diagnostisera ovanligare sjukdomar som kan orsaka leverpåverkan.

Efter den biokemiska utredningen kan ultraljud av levern utföras för att visualisera levern och gallvägarna. Om ultraljudet inte ger tillräcklig information pga patientens konstitution eller om man behöver undersöka levern närmare, kan vidare bilddiagnostik med DT eller MR övervägas. För en mer detaljerad bedömning av gallvägarna kan en MRCP (MR-kolangiopankreografi) göras. Dessa undersökningar ger information om levervävnadens tillstånd som inlagring, skrupning, fokala förändringar, tumörförändringar, förträngningar eller stenar.

Leverelastografi är en annan metod som mäter levervävnadens elasticitet och kan ge indikation på om levern har genomgått fibrosomvandling. Denna undersökning finns främst på specialistmottagningar, men kan även förekomma på vissa röntgenenheter. I vissa fall kan mellannålsbiopsi bli aktuell för att ge histopatologisk information om leverparenkymet och gallvägarna. Detta kan ge svar på om det finns inlagring, inflammation eller fibros och grad av dessa förändringar.

Autoimmun leversjukdom

- Autoimmun hepatitis (AIH) är en kronisk inflammatorisk leversjukdom med en prevalens på 20-25 per 100 000 invånare. Den kan drabba alla åldrar och är vanligare hos kvinnor än män (2:1). Sjukdomen har ett varierande förlopp, från asymtomatisk till akut leversvikt. Vid diagnos har 1/3 redan utvecklat cirros, och 1/3 debuterar med akut leverpåverkan eller svikt. Diagnosen bygger på förekomst av autoantikroppar (ANA, SMA), förhöjt IgG och histologiska fynd från leverbiopsi. Behandlingen är kortison i det akuta förloppet och som underhållsbehandling ges kortison i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. Med behandling är prognosen god, men en liten andel patienter kan behöva levertransplantation.
- Primär biliär kolangit (PBC) kännetecknas av inflammation i de små gallgångarna. I Sverige är prevalensen 10-15 per 100 000 och sjukdomen är vanligare hos kvinnor. Den debuterar ofta i åldern 40-60 år. Diagnosen ställs genom kroniskt förhöjt ALP och GGT (minst tre månader), ofta med samtidigt IgM-stegring. Radiologiska undersökningar används för att utesluta andra orsaker, men vid förekomst av anti-mitokondrieantikroppar (AMA-M2) behövs oftast ingen biopsi. Behandlingen är livslång och består av ursodeoxicholsyra (UDCA), vilket ger en god prognos.
- Primär skleroserande kolangit (PSC) drabbar både små och stora gallgångar, vilket leder till strikturer, kolestas och i förlängningen cirros. Prevalensen i Sverige är 6-14/100 000 och sjukdomen är vanligare hos män (2:1), med en medianålder på 39 år vid diagnos. Den är starkt kopplad till IBD, som förekommer hos 80% av patienterna. Diagnosen ställs genom radiologiska kolangiogram som visar typiska kaliberväxlingar och strikturer i gallträdet. Autoantikroppar saknas oftast, även om ANA eller ANCA kan vara positiva. Det finns ingen botande medicinsk behandling, även om UDCA används. Strikturer kan behandlas med ERCP för att lindra kolestatiska symtom. Prognosen är sämre än för AIH och PBC pga brist på effektiva behandlingar. PSC innebär ökad risk för kolorektalcancer och kolangiocarcinom, som är de vanligaste dödsorsakerna i denna patientgrupp.

	AIH	PBC	PSC
Prevalens	20-25/100 00	10-15/100 000	14/100 000
Andel kvinnor	70%	90%	30%
Diagnos	Auto-ak, IgG, biopsi	AMA	MRCP
Leverprover	ALAT + ASAT	ALP + GT	ALP + GT
Auto-ak	ANA, SMA, LKM	AMA	Saknas
Ig-mönster	IgG↑↑↑	IgM↑↑↑, IgG↑	IgG↑
PAD	Interfashepatit, inflammation i portazoner	Ductopeni, granulom, fibros	Periportal inflammation, fibros
Behandling	Steroider, AZA	UDCA	Ingen

Kunna förklara för en medstudent hur portal hypertension uppstår vid cirros och översiktligt beskriva kliniska komplikationer av detta.

Obehandlad kronisk leversjukdom kan leda till levercirros, som initialt är kompenserad och asymtomatisk med god prognos. Med tiden riskerar cirros att dekompenas, vilket innebär symtom som varicerblödning, ascites och leverencefalopati, och prognosen försämras markant. Utan levertransplantation är risken för död hög. Fortsatt dekompenation kan orsaka återkommande ascites, encefalopati, infektioner och njursvikt. Akut på kronisk leversvikt (ACLF) innebär akut dekompenation och organsvikt, där prognosen försämras med antalet drabbade organ. Riskfaktorer som alkohol, typ 2-diabetes, obesitas, infektioner, sarkopeni och malnutrition påverkar sjukdomsförloppet. Cirros delas in i olika stadium:

- Stadium 1: Cirros utan varicer, 5-årsmortalitet 1,5% (oftast ej leverrelaterad förutom HCC)
- Stadium 2: Cirros med varicer, 5-årsmortalitet 10%
- Stadium 3: Första dekompenation (blödning) ger 20% mortalitet
- Stadium 4: Första dekompenation (encefalopati eller ascites), 5-årsmortalitet 30%
- Stadium 5: Fler än en dekompenation, 5-årsmortalitet 88%

Vid sena eller recidiverande dekompenationer är 1-årsmortaliteten 60–80%. Portal hypertension dominerar i tidiga stadier, medan cirrosassocierad immundysfunktion (CAID) spelar större roll i senare stadier.

Portatryck = Portal inflöde x Intrahepatisk resistens. Portal hypertension definieras som förhöjt tryck i v. porta. Normalt tryck är 1-5 mmHg, medan tryck över 6 mmHg indikerar portal hypertension. Kliniskt signifikant portal hypertension (CSPH) uppstår vid tryck över 10 mmHg, vilket ökar risken för ascites och varicer. Vid tryck över 12 mmHg finns risk för varicerblödning. Att sänka trycket minskar risken för dessa komplikationer.

Uppkomst av portal hypertension: vid kronisk leversjukdom uppstår fibros i levern, vilket påverkar disses spalt och orsakar att sinusoiderna förlorar sin elasticitet och blir stelare. Detta leder till förträngningar, mikrotromber i sinusoiderna samt tryck från cirrotiska noduli. Dessutom kontraheras myofibroblaster, vilket ytterligare ökar den intrahepatiska resistensen. Samtidigt skickar levern signaler till den splankniska cirkulationen, vilket leder till dilatation av små och medelstora artärer nära kapillärerna. Detta ökar det portala inflödet och därmed trycket i v. porta.

Effekter på tarmen: leversjukdom påverkar även tarmen, med förändrad motilitet och tarmflora. Tarmfloran i tunntarmen kan få en överväxt av bakterier från munhålan (oraliserad tarmflora). Dessutom försvagas de mekanismer som skyddar tarmslemhinnan, vilket tillåter bakterier och bakteriella produkter att tränga igenom lamina propria. Då aktiveras det gastrointestinala immunsystemet (GALT), men vid överbelastning sprids bakterier och bakteriella produkter till systemcirkulationen. Detta orsakar kronisk inflammation och kan även leda till manifest bakteriell infektion.

Kronisk inflammation som orsak till portal hypertension

Kronisk inflammation spelar en central roll i utvecklingen av portal hypertension. Vid leversjukdom ökar den intrahepatiska resistensen, och tillsammans med förändringar i gallsyraproduktionen leder detta till ökad genomsläpplighet i tarmslemhinnan för bakterier och deras produkter. Detta utlöser en systemisk inflammation med överproduktion av inflammatoriska mediatorer som TNF- α , IL-1, IL-6, NO, lipopolysackarider och fria radikaler. Denna inflammation har flera konsekvenser, bl.a ökar produktionen av NO i tarmen, vilket orsakar dilatation av artärer. Detta leder till ökat portalt inflöde och därmed ytterligare tryckökning i v. porta. Utöver den systemiska inflammationen förvärras även leverskadan genom en interaktion mellan och levern, kallad "Gut-Liver Axis", där inflammation och skador förstärker varandra.

Cirros associerad immunologisk dysfunktion

Vid levercirros påverkas immunförsvaret av två huvudsakliga komponenter:

- **Inflammatorisk reaktion:** normalt syftar inflammation till att reparera vävnadsskador och eliminera mikroorganismer. Men vid levercirros blir den inflammatoriska reaktionen förlängd, vilket i sig orsakar ytterligare vävnadsskador, cirkulatorisk dysfunktion (arteriell kärldilatation) och metabolisk rubbning, såsom inadekvat glukosmetabolism. Detta bidrar till malnutrition, som är vanligt vid cirros.
- **Immundysfunktion:** leder till att kroppen inte kan hantera bakteriella infektioner normalt. Den anti-inflammatoriska responsen blir så kraftig att den dämpar den inflammatoriska reaktionen som behövs för att bekämpa infektioner. Patienter med cirros är ofta beroende av antibiotika för att överleva bakteriella infektioner. Trots detta är dödligheten vid bakteriella infektioner hos patienter med cirros avsevärt högre jämfört med hos friska individer.