

TEMA | NYA TERAPIER VID OVANLIGA SJUKDOMAR

Nya möjligheter att behandla svår kronisk kolestas

Vilka åtgärder finns vid akondroplasi idag?

Nu finns sjukdomsspecifika behandlingar för myastenia gravis



AMINOSYRABASERAD SPECIALNÄRING MED SYNBIOTIKA

Aminosyrabaserad modersmjölksersättning med synbiotika har visat ge kliniskt hälsofrämjande fördelar, utöver effektiv symtomlindring vid mjölkproteinallergi.

Neocate® SYNEO GER:¹⁻⁴

- ✓ Färre infektioner och sjukhusinläggningar
- ✓ Minskad läkemedelsanvändning inkl. antibiotika
- ✓ Återbalanserad tarmflora

**BESÖK [NUTRICIA.SE/SYNEO](https://www.nutricia.se/syneo) FÖR
ATT LÄSA MER OM NEOCATE® SYNEO**



**NU MED
HMO 2'-FL* OCH
UPPDATERAD
DESIGN!**

* Strukturellt identisk med 2'-FL i bröstmjölks, ej från bröstmjölks.

1. Sorensen K, et al. Nutrients. 2021;13(3):935 2. Burks AW et al. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26(4):316-322
3. Candy DCA et al. Pediatric research. 2018;83(3):677-686 4. Fox AT et al. Clin Transl Allergy. 2019;9(1):5

Nutricia stöder WHO-koden att bröstmjölks är bästa födan för spädbarnet. Neocate SYNEO är livsmedel för speciella medicinska ändamål vid kostbehandling av komjölksallergi. Ska användas under medicinsk övervakning och endast efter beaktande av övrig kostbehandling, inklusive amning.

NUTRICIA
neocate
SYNEO®



ANNONS

Barnläkaren

Tidningen Barnläkaren
utkommer med sex nummer
årligen och är Svenska Barnläkar-
föreningens medlemstidning.

Ansvarig utgivare

Anna Olivecrona
E-mail: ordf@barnlakarforening.se

Chefredaktör/Annonskontakt

Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Vetenskapsredaktör

Thomas Abrahamsson
E-mail: thomas.abrahamsson@liu.se

Kulturredaktör:

Göran Wennergren
info@barnlakaren.se

**Manuskript insändes
per mail till:**

Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

**Prenumerationsärenden
och adressändringar**

Meddelas per mail till:
johanna@allaboutmeetings.se

Layout

Åsa Moréus

Tryck

DanagårdLiTHO

Redaktionsråd

Thomas Abrahamsson
Anna Undeman Asarnej
Hugo Lagercrantz
Anna Olivecrona
Josef Milerad
Göran Wennergren

Omslagsbild

iStock

Innehåll

INNEHÅLL	4
LEDARE	5
REDAKTÖRENS RUTA	6
BARNMEDICIN	
Mildred (Millie) Stahlman och svensk neonatologi	
Josef Milerad.....	8
TEMA: NYA TERAPIER VID OVANLIGA SJUKDOMAR	
Ovanliga var för sig men "vanliga" tillsammans	
Svetlana Lajic.....	10
IBAT-hämning - äntligen har vi ett läkemedel mot kolestas	
Henrik Arnell.....	12
Givosiran - RNAi behandling vid Akut Porfyri	
Eliane Sardh.....	14
Behandlingslandskapet för Fabrys sjukdom	
Dimitrios Chantzichristos.....	16
Behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) med genmodifierade autologa stamceller	
Erik Eklund.....	18
SGLT2-hämmare vid leverglykogenoser hos barn	
Thomas Casswall.....	20
Allmänt om processen kring nya läkemedel	
Ricard Nergårdh.....	22
Genterapi för SMA typ 1 med onasemnogen abeparvovek (Zolgensma)	
Thomas Sejersen.....	24
Enzymsättningsterapi vid Mukopolysackaridoser	
Karin Naess, Niklas Darin.....	26
Nya behandlingar vid akondroplasi	
Ola Nilsson.....	28
För första gången finns sjukdomsspecifika behandlingar för myastenia gravis	
Susanna Brauner.....	30
KULTUR	
Medicinhistoriskt kåseri Om E:et i E. coli	
Göran Wennergren.....	34
Bokrecension: Sjuk doktor. Tio läkare berättar	
Göran Wennergren.....	36
KALENDARIUM	38

Just hemkommen från ett mycket givande höstinternat med BLF:s styrelse så gläds jag åt hur starkt engagemanget är för att driva frågor som gör skillnad för barnen. BLF arbetar med många frågor, vi får många remisser och vi blir kontaktade från många håll med önskemål om synpunkter och deltagande. Jag vill återigen tacka er i delföreningarna för era fina insatser med detta arbete som vi gör tillsammans!

Ni medlemmar vill att BLF arbetar aktivt med frågan om informationsplikt och vi planerar en kontakt med den ansvarige utredaren.

Vi arbetar vidare med frågan om antalet grenspecialiteter inom pediatriken där vi tillsammans med NPO barn och ungas hälsa tar fram en skrivelse till Socialstyrelsen med önskemål om en översyn av grenspecialiteter inom pediatriken. Parallellt med detta arbetar delföreningarna med målbeskrivningar för certifiering inom SLS.

I framtagandet av Hälsoprogrammet för barn 0–20 år är BLF representerade. Gällande Kloka kliniska val så har vi samrått med NPO barn och ungas hälsa för att diskutera hur man undviker att kliniska kunskapsstöd utformas så att de blir orimligt omfattande och kostnadsdrivande och vi har även skickat ut en uppmaning till er inom delföreningarna att arbeta med frågan med att se över vad som görs idag som ni anser att man skulle kunna sluta med. Målet är att undvika utredningar, prover och behandlingar som utsätter barnen för onödiga åtgärder.

Miss inte BLF:s lunchwebinarianer den första tisdagen i varje månad kl. 12.15-13.00. Vid det senaste webinarier fick vi en uppdatering om förebyggande behandling och även en del om behandling av RSV av Joachim Luthander. Nästa webinarium är på tisdag den 1 oktober och handlar om barnmisshandel genom

förfalskning av symtom (BGFS).

Detta nummer av Barnläkaren som ni nu håller i er hand handlar om nya terapier vid ovanliga sjukdomar. Numrets tema-redaktör Svetlana Lajic skriver att 30% av barn med sällsynta sjukdomar dör innan 5 års ålder. Tidig diagnos och terapi räddar liv och ni kommer att få läsa om flera exempel på nya terapier. Farmakologisk gallavledning som alternativ till operation och levertransplantation, precisionsmedicinska läkemedel tex vid porfyri och nya behandlingar vid akondropasi som förbättrar tillväxten och förhoppningsvis även minskar komplikationer såsom foramen magnum trängsel. Det är en fantastisk och spännande utveckling!

Läs gärna också Ricard Nergårdhs artikel om processen kring nya läkemedel. Gällande nya läkemedel så är en aktuell fråga just nu vilka barn som ska erbjudas skydd mot RSV med monoklonala antikroppar i form av Nirsemivab (Beyfortus).

Jag önskar er trevlig läsning!



Anna Olivecrona
Ordförande



Många barn bär på en tung hemlighet.
Vi behöver fler mottagningar för barn som utsatts för våld i hemmet.
Hjälp dem att lätta sitt hjärta. Ge ett bidrag på www.raeddabarnen.se
Plusgiro 90 2003-3



Rädda Barnen
Save the Children Sweden



Efter en ovanligt ljus och varm september känns det som om man är lite bättre rustad för de mörkare tider som stundar. På redaktionen pågår just nu förberedelserna för Acta Paediatricas deltagande i European Academy of Pediatric Society (EAPS) i Wien. Konferensen äger rum i oktober och tidskriften kommer att vara på plats med egen monter. För oss är detta ett bra tillfälle att få pediatrikforskare

från hela världen att uppmärksamma tidskriften och dess möjligheter. Kanske ses vi där?

I år har EAPS siktet mot forskning inom ämnen som genetik, multiomics och genterapi. Över 80 procent av sällsynta sjukdomar har genetiska orsaker. Genterapi är ett av många behandlingsalternativ som används för att förbättra livskvaliteten för alla de barn och ungdomar som drabbats. Och utvecklingen har gått snabbt. För bara ett par decennier sedan var metoden en ren utopi, men idag förekommer den inom många medicinska specialiteter.

Gemensamt för alla barn och unga med sällsynta diagnoser är problematiken med att diagnosen är just sällsynt, och därmed ofta okänd. Detta bidrar till att det ofta tar lång tid att få en diagnos. Även efter att diagnos har ställts kvarstår stora utmaningar. Bland annat på grund av begränsad kunskap inom vårdens och samhällets olika funktioner. Riktad behandling finns i dag endast för 5 procent av alla sällsynta

diagnoser. Utvecklingen går dock snabbt framåt och många nya behandlingar har redan godkänts, eller är på väg att godkännas inom snar framtid.

Vård och behandling av barn med sällsynta diagnoser är beroende av specialistkunskap inom olika områden och stödsatser från samhället. För att stödja befintliga team och bildandet av nya specialistteam finns CSD (Centrum för sällsynta diagnoser), på sex av landets universitetssjukhus. Alla forskningsframsteg och stödjande insatser är givetvis oerhört viktiga för de barn och unga som drabbas.

Idag finns givetvis även många sjukdomar som är ytterst ovanliga av andra anledningar. Lyckade försök till utrotning, t ex. I Sverige inleddes massvaccination mot polio i alla åldrar 1957. Antalet fall av polio minskade därefter snabbt till att idag vara väldigt få.

Många som lever med sviter efter polio lämnas dock i en liknande situation som de med sällsynta diagnoser. Det yttar sig i svårigheter att få rätt diagnos, adekvat vård och rehabilitering. Göran Wennergren har läst boken Sjuk doktor. Tio läkare berättar med Jonatan Wistrand som redaktör. En av läkarna lider av just postpolio-fatigue med muskeltrötthet och smärtor. Vilka problem möter man på patientens planhalva och hur kan man vända allt det svåra till en god erfarenhet?

Margareta Munkert Karnros

Margareta Munkert Karnros

Temareddaktör i detta nummer är Svetlana Lajic

Svetlana Lajic är professor i pediatrik vid Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet och överläkare/barnendokrinolog vid Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg. Hon är även adjungerad professor i barnendokrinologi och metabola sjukdomar vid Karolinska Institutet i Stockholm. Hon disputerade vid Karolinska Institutet på sjukdomen congenital adrenal hyperplasi (CAH) och genomförde därefter en post-doc vid Imperial College i London i reproduktionsendokrinologi.

Hennes forskning rör långtidseffekter av preliksom postnatal behandling av CAH med studier avseende effekter på hjärnans struktur

och funktion. Vidare bedriver hon forskning på metabola sjukdomar med fokus på hur tidig diagnos med neonatal screening, olika behandlingsstrategier och nivåer av biomarkörer/metaboliter påverkar hjärnans utveckling från barndomen till vuxen ålder. Svetlana har varit ordförande för Barnendokrinologiska sällskapet och kassör i Svenska barnläkarföreningen. Hon är ordförande för den Europeiska arbetsgruppen för ovanliga binjuresjukdomar i EndoERN och ordförande för nationell arbetsgrupp i medfödda metabola sjukdomar inom NPO sällsynta diagnoser.



Allmänna BB:s minnesfond

utlyser forskningsbidrag och resestipendier för år 2024. Mer information finns på fondens hemsida allmannabb.se

Sista ansökningsdag är den 16 september 2024.





ANNONS

Mildred (Millie) Stahlman och svensk neonatologi

John F. Kennedys hjärtslitande förlust av sin nyfödde son, ledde till att han kort därefter drev igenom ett omfattande program för nyföddhetsforskning i USA. John och hans syster Eunice Shriver startade institutionen ”National Institute of Child Health and Human Development (NIH-CD)” som förvaldade dess generösa forskningsanslag. Tack vare dessa bidrag och enormt engagemang, kunde den amerikanska barnläkaren Millie Stahlman bygga upp högspecialiserad neonatalvård, ett forskningslaboratorium, ett uppföljningsprogram av alla behandlade patienter och en specialistutbildning av neonatologer. Barnläkaren Josef Milerad berättar personligt om henne och hennes framgångsrika karriär med nära anknytning till Sverige.



Millie med en tillfrisknad patient. Foto: Vanderbilt University Medical Center

Den 7:e augusti 1963 fick förlöstes presidentparets Jackie och John F. Kennedy tredje barn med akut kejsarsnitt i vecka 34, pojken Patrick Bouvier vägde 2100g. Vad som idag skulle ses som ett okomplicerat neonatalfall, innebar för 50 år sedan en ovisst utgång om barnet utvecklade IRDS. Patrick Bouvier, fick ganska snabbt efter förlossningen en ansträngd andning och flögs med helikopter till Boston Children's Hospital, då som nu en av världens högst rankade barnkliniker. Den samlade expertisen där kunde bekräfta att han hade utvecklat IRDS. Effektiv behandling vid neonatal andningssvikt saknades även i Boston men man kunde ge palliativ behandling med hyperbar syrgas

i en tryckkammare egentligen utvecklad för hjärtbarn med cyanotiska vitier ”blue babies”. Behandlingen bromsade inte förloppet och Patrick Bouvier avled vid 39 timmars ålder. Hans dramatiska kamp för att överleva hade följts av många via media (1).

Millie Stahlman låg steget före vid behandling IRDS

Patrick Bouvier hade kanske klarat sig på det mindre kända Vanderbilt-sjukhuset i Nashville Tennessee. Mildred (Millie) Stahlman en ung barnläkare och lungfysiolog, hade tidigt insett att andningsstöd med respirator krävdes för att rädda nyfödda med IRDS. Hon hade forsknings-

data och hade framgångsrikt behandlat några barn (2). Läkarna i Boston kände till hennes arbeten men ansåg att behandlingen var för oprövad.

Att inte ens USA:s främsta barnsjukhus kunde rädda för tidigt födda, fick president John F. Kennedy att bara något år senare, driva igenom ett omfattande program för nyföddhetsforskning. En av honom och hans syster Eunice Shriver nystartad institution ”National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD)” fick förvalta de stora forskningsanslagen.

Stahlman kunde bli tack vare stora bidrag från NIHCD bygga upp högspecialiserad neonatalvård, ett forsknings-

laboratorium, ett uppföljningsprogram av alla behandlade patienter och en specialistutbildning av neonatologer. För sina insatser fick Stahlman motta amerikanska barnläkarföreningen två främsta utmärkelser Virginia Apgar Award och John Howland Award. När hon avled i juli 2024 vid 102 års ålder hyllades hennes betydelse för nyfödda barn med en lång "obituary" i New York Times (3).

Gästforskare vid Karolinska institutet på 40-talet

Stahlmans nära samarbete med Sverige startade 1949 då hon kom som gästforskare till Karolinska sjukhuset då ett internationellt ledande centrum för perinatal fysiologi. Millie utvecklade ett nära forskningssamarbete och en livslång vänskap med professorerna John Lind och Petter Karlberg. Hon blev också invald i Kungl. Vetenskapsakademien.

Hennes mer kliniska insatser för svensk neonatologi har dock varit mindre kända. Som chef för Vanderbilts nyföddhetsavdelning, startade Stahlman 1961 en specialistutbildning (fellowship) i neonatologi för att kunna bemanna avdelningen med specialister som kunde respiratorvård av för tidigt födda. Från 1966 började man rekrytera europeiska och inte minst svenska barnläkare till programmet (4). Håkan Sundell som sedan 1964 arbetade på Vanderbilt bidrog mycket till utbytet med Sverige och att sammanlagt 25 svenska barnläkare hade deltagit fram till 2006. Det var troligen fler än vad som hade utbildats i hela Sverige under den aktuella perioden (5). Utbytet resulterade också i uppskattningsvis 200 publicerade artiklar.

Förstod vikten av sammanhållning och god social miljö

Att som svensk barnläkare göra fellowship på Millie Stahlmans klinik på Vanderbilt var ett kunskapslyft på flera plan. Under mitt fellowship 1990–91 var evidensbaserad medicin och vårdprogram redan etablerat på kliniken i USA. Avdelningen



Interiör från Vanderbilts neonatalavdelning början av 1980-talet. Foto: Vanderbilt University Medical Center

hade 35 intensivvårdsplatser och under ett år hade man behandlat fler svårt sjuka spädbarn än under 5 år i Sverige. En fellow (motsv. avdelningsläkare) hade ansvaret för underläkarna (interns). Arbetsspassen på 14 dagar med jour dygnet runt krävde god fysik och gott minne.

På den dagliga överläkarronden var man tvungen att kunna redogöra för sina patienter i detalj. Kritiken om man missade något, var inget man ville utsätta sig för.

Efter varje 14 dagars pass hade man 4 veckor ledigt – den tiden var avsedd för fortbildning och forskning. Här hade man stor frihet och resurser att lägga upp sina projekt.

Mycket av klinikens framgångar berodde också på att Stahlman och hennes team förstod vikten av sammanhållning och god social miljö. Nästan varje fredag bjöd överläkarna hem hela läkargruppen. Vid större helger som Thanksgiving var hela kliniken hembjuden till Millie på hennes farm. Men inte bara läkarna utan hela familjen skulle trivas och vilja stanna. Våra tre flickor då 11, 10 och 5 år gamla var flera gånger inbjudna till tant Millie för att helt själva få rida på hennes stora och snälla hästar. En dröm för djurälskande barn som här blev verklig.

Referenser

1. Lawrence K. Altman, M.D. *A Kennedy Baby's Life and Death*. The New York Times July 29, 2013

2. Stahlman M, Young W, Payne G. *Studies of ventilatory aids in hyaline membrane disease*. Am J Dis Child 104: 526, 1962.
3. Randi Hitter Epstein. *Mildred Thornton Stahlman, Pioneer in Neonatal Care, Dies at 101*. The New York Times June 30, 2024
4. Reese CN, Sucre JMS, Sundell H, Reese J. *Mildred T. Stahlman: a centenarian who pioneered modern scientific neonatal intensive care*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology 2022 323:5, L626-L635
5. Reese J, Bry K, Hascoet JM. *Robert B. Cotton recalled as devoted teacher, mentor, and scientist*. Acta Paediatr 104: 536-537, 2015.



Josef Milerad, Josef Milerad adjungerad universitetslektor Inst Kvinnors och Barns Hälsa KI. Under 1990-talet adunckt research professor Vanderbilt University Nashville
E-mail: josef.milerad@ki.se



Ovanliga var för sig men ”vanliga” tillsammans

En sällsynt sjukdom definieras som att den förekommer hos färre än 1 på 2000 individer. Antalet sällsynta sjukdomar beräknas vara fler än 7000 vilket innebär att över 300 miljoner människor i världen idag har en sällsynt sjukdom. Ungefär 80 procent av alla sällsynta diagnoser har en genetisk orsak och över 70 procent

inom det intermediärmetabola fältet, inom neurologin eller inom endokrinologin. Att få en tidig diagnos och tidigt insatt behandling är för många av dessa sjukdomar livsavgörande, då ca 30 procent av alla barn som har en sällsynt sjukdom dör innan 5 års ålder. Nya, riktade terapier för sällsynta sjukdomar är vägen

motverka akut metabol kris genom dietära restriktioner till att direkt korrigera den bakomliggande genetiska defekten eller förbättra enzymfunktionen. Genterapi med vektorbaserade system som bärare av det nya, friska genetiska materialet eller de som använder sig av CRISPR/Cas9 tekniken är något man tänker på först, men det finns även andra strategier såsom enzymsättningsterapi antingen med renat rekombinant enzym eller via endogen produktion med hjälp av mRNA-terapi, chaperonterapi, substratreduktionsterapi, organtransplantation eller anti-sense oligonukleotidterapi. En del av dessa mekanismer ger vi exempel på i detta temanummer – jag önskar er en trevlig läsning!

”Att få en tidig diagnos och tidigt insatt behandling är för många av dessa sjukdomar livsavgörande, då ca 30 procent av alla barn som har en sällsynt sjukdom dör innan 5 års ålder.”

visar sig redan under barndomen, men fortfarande så saknas riktade och/eller godkända terapier för 95 procent av sjukdomarna.

I detta nummer av Barnläkaren presenterar vi ett axplock av nya behandlingar och olika typer av behandlingsstrategier för en rad sällsynta diagnoser som vi kan komma att möta inom pediatriken bl a

framåt. Det ställer dock stora krav på samhället och vården ur olika perspektiv. Förutom de rent medicinska perspektiven så måste även etiska perspektiv, juridiska perspektiv, jämställdhetsperspektiv och ekonomiska perspektiv tas i beaktande.

Över det närmaste decenniet kommer vi att röra oss från behandlingar som i bästa fall kan ge symptomlindring eller

Svetlana Lajic, Professor, överläkare,
temaredaktör i detta nummer
E-mail: svetlana.lajic@ki.se
svetlana.lajic@gu.se



ANNONS

IBAT-hämning – äntligen har

Med de nya IBAT-hämmarna tycks vi nu för första gången på farmakologisk väg både symptomlindra och bromsa sjukdomsprogressen hos barn med svår kronisk kolestas. Behandling av kroniska, kolestatiska tillstånd som PFIC (progressive familial intrahepatic cholestasis) och Alagilles sjukdom har tills nyligen begränsats till optimering av nutritionen, med substitution av fettlösliga vitaminer samt klådstillande – och i enstaka fall kirurgisk gallavledning.

Foto: iStock

vi ett läkemedel mot kolestas

Vår forskningsgrupp kunde redan för 20 år sedan visa att avledning av galla via gallstomi i många fall förbättrade långtidsöverlevnaden med nativ lever och minskade risken för hepatocellulär cancer före 5 års ålder hos patienter med PFIC (1). Dessa resultat har kunnat bekräftas i den stora internationella registerstudien NAPPED, liksom att effekten av kirurgisk gallstomi till stor del styrdes av genotypen (2). Även om kirurgi fortfarande kan fungera för en del av patienterna så leder den ofta till komplikationer, med vätske- och elektrolytförluster, smärta, obehag och nedsatt livskvalitet, såväl som mekaniska problem med behov av reoperation och med risk för sjukdomsprogress och behov av levertransplantation.

Farmakologisk gallavledning som alternativ

Vid otillräcklig klinisk respons på kirurgisk portoenterostomi (s k Kasai-operation) hos barn med gallvägsatresi kan levertransplantation vara ett bra, botande alternativ. Men patienter med PFIC riskerar i stället drabbas till nya symtom och antikroppsutveckling med de-novo PFIC i den nya levern efter levertransplantation och hos barn med Alagilles sjukdom med sina extrahepatiska sjukdomsmanifestationer leder transplantation ofta till komplikationer med bland annat svår- bemästrade akuta och kroniska kärl- och gallvägskomplikationer. Därför ser vi nu med tillförsikt fram mot möjligheten att behandla våra kolestatiska och av den associerade klådan ofta svårt handikappade barnen, med farmakologisk gallavledning, i stället för komplikationsbe- häftad och icke- botande kirurgi.

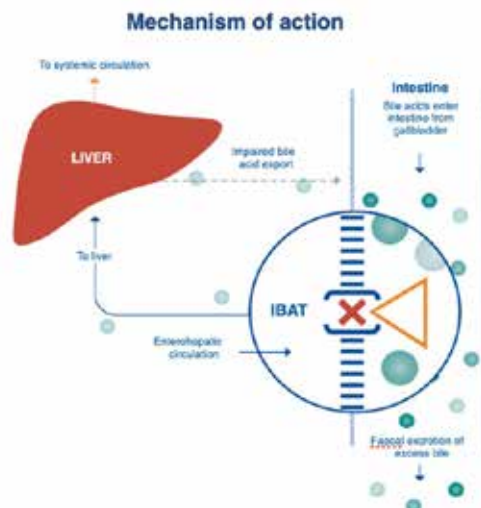
Hur fungerar då en IBAT-hämmare? Se fig 1. Normalt re-cirkuleras > 95 procent av gallsyror till levern – den enterohepatiska cirkulationen – genom att gallsalter tas upp av enterocyterna i ileum och via portvenen återtransporteras till levern. Selektiv hämning av ileal bile acid transporter (IBAT) mins-

kar återtransporten av de skadliga gallsyrorna till levern, och därmed minskar kolestasen. På så sätt minskar kolestasen hos en majoritet av patienterna med PFIC och Alagille och de uppkomna skadorna på levern kan minskas eller till och med reverseras.

De nyligen publicerade första fas III-studierna (RCT) av odevixibat (Bylvay®) vid PFIC typ 1 och typ 2 och Alagille (3-4) visar övertygande effekt på såväl biokemi (gallsyrenivån i blodet sjunker) och kliniska parametrar (minskad klåda), med få och enbart milda biverkningar. Liknande resultat publicerades nyligen i en fas III-studie av behandling med maralixibat (Livmarli®) mot PFIC (5). Därmed har vi de första läkemedlen med bevisad effekt mot kolestas!

Behöver godkännas inom den svenska läkemedelsförmånen

Dessa IBAT-hämmare har nu godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Utöver dessa godkändes även Bylvay® under våren 2024 i flera av Europas större länder (England, Frankrike, Italien, Tyskland) för behandling av de här svåra sjukdomarna, där andra farmakologiska alternativ saknas. Vi hoppas nu att Svenska tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) ska godkänna användning av läkemedlen inom den svenska läkemedelsförmånen, så att även svenska barn och ungdomar med kronisk kolestas ska kunna behandlas och i bästa fall slippa inte bara de ofta svåra symtomen utan också i bästa fall undvika besvärlig och ofta icke-kurerande kirurgi



1. Figur av mekanismen bakom effekten av IBAT-hämmare.

som gallavledning och levertransplantation.

Vi vet att tidig diagnos och kirurgisk behandling av nyfödda barn med gallvägsatresi räddar liv, och de senaste åren har vi i Sverige blivit betydligt bättre på att hitta dem tidigt. Med de nya IBAT-hämmarna hoppas vi nu att även barn med andra svåra kolestatiska sjukdomar får samma möjligheter till komplikationsfri långtidsöverlevnad.

Referenser

1. Arnell H, Papadogiannakis N, Zemmack H et al. Follow-up in children with Progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Oct;51(4): 494-9.
2. van Wessel D, Thompson R, Gonzales E et al. Genotype Correlates to the Natural History of Severe Bile Salt Export Pump Deficiency - Results from the NAPPED Consortium. *Journal of Hepatology.* 2020. Jul;73(1): 84-93.
3. Thompson RJ, Arnell H, Artan R et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep; 7(9): 830-842.
4. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024 Jul; 9(7): 632-645.
5. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024 Jul; 9(7): 620-631.



Henrik Arnell, överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus E-mail: henrik.arnell@regionstockholm.se

Givosiran – RNAi behandling vid Akut Porfyri

Givosiran är ett precisionsmedicinskt läkemedel som ger nytt hopp för de svårast sjuka patienterna med akut porfyri. Genom att rikta sig mot den underliggande orsaken till sjukdomen, erbjuder givosiran en innovativ behandling som effektivt förebygger akuta attacker.

Porfyrier är en grupp av ärftliga metabola sjukdomar orsakade av specifika enzymdefekter i hemsyntesen. Hem ingår som prostetisk grupp i flera proteiner bland annat cytokrom P450-systemet i levern. Den hepatiska hemsyntesen regleras av det första enzymet i syntesvägen, 5-aminolevulinsyrasyntas (ALAS1). Akut intermittent porfyri (AIP) är den vanligaste av de akuta hepatiska porfyrierna och orsakas av en patogen variant i hemsyntesens tredje steg. I Sverige finns ca 1100 anlagsbärare av sjukdomen som nedärvs autosomt dominant. AIP har en mycket låg sjukdomspenetrans, mindre än en tiondel av de som bär på en sjukdomsorsakande genvariant utvecklar akuta symptom. Risken är högre för kvinnor, troligen orsakat av kvinnas könshormoner som inducerar leverns hemsyntes. Den första attacken kommer vanligen i 20- till 30-årsåldern, men sjukdomen kan också visa sig redan under tonåren eller hos äldre (1).

Pediatrisk population:

Symptomgivande AIP är extremt sällsynt före puberteten. I Sverige finns endast ett fåtal kända fall (2). Internationellt finns ett 50-tal beskrivna fall i åldrarna 0-14 års ålder. Till skillnad från patienter med vuxen debut som i huvudsak är kvinnor, dominerar manligt kön prepubertalt (3).

Symptom under den akuta attacken

När leverns hemsyntes induceras av exogena och/eller endogena faktorer ansamlas toxiska metaboliter som PBG (porfobilinogen) och ALA (5-aminolevulinsyra). Det är troligen ALA som orsakar symtomen genom skador på nervsystemet (1).

Svår buksmärta, illamående och kräkningar liksom smärtor i stora muskelgrupper är vanligt förekommande. Pares

och sensoriskt bortfall kan förekomma liksom hypertoni och takykardi. Allvarliga komplikationer är kramper, hjärtarytmier och respiratorisk paralyt (1).

Behandling av den akuta attacken

Den akuta behandlingen syftar till att nedreglera ALAS1 genom infusion av humant hemin. Ett fåtal patienter, ofta unga kvinnor utvecklar en svår form av AIP med återkommande attacker och därmed en hög sjukdomsborða och nedsatt livskvalitet. För dessa patienter var tidigare levertransplantation det enda behandlingssalternativet (4).

Givlaari®(givosiran)

Sedan 2022 finns ett nytt läkemedel som förebygger akuta attacker. Givosiran är baserad på RNA interferens (RNAi), en naturligt förekommande mekanism för att hämma genuttryck. Vid akut porfyri används RNA-interferens för att nedreglera det första steget i leverns hemsyntes, 5-aminolevulinsyrasyntetas 1 (ALAS1). RNAi-ALAS1 riktas direkt in i levercellen genom en specifik vektor, GalNac som med hög precision tas upp av levercellen och därmed minskar nivåerna ALAS1 mRNA. Det dämpar hastigheten i leverns hemsyntes och minskar ansamlingen av ALA och PBG som orsakar de akuta symtomen. Effekten upprätthålls om man upprepar behandlingen en gång per månad. Behandlingen fungerar genom att förebygga akuta attacker. Därmed bryts den onda cirkel med upprepade attacker som patienterna befinner sig i (4).

I Sverige har ett drygt 20-tal patienter behandlats eller behandlas med givosiran. Läkemedlet är godkänt av EMA för behandling av patienter från 12 års ålder. I Sverige finns ingen erfarenhet av behandling med givosiran till barn.



Referenser

1. *Acute intermittent porphyria (GeneReviews) Sardh E, Barbaro M. Acute Intermittent Porphyria. 2005 Sep 27 [Updated 2024 Feb 8]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>*



Foto: iStock

- NBK1193/
2. Bylesjö I, Forsgren L, Lithner F, Boman K. Epidemiology and clinical characteristics of seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epilepsia*. 1996 Mar;37(3):230-5. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00018.x. PMID: 8598180.
 3. Jaramillo-Calle, D. A., Martinez, Y. A., Balwani, M., Fernandez, C., and Toro, M. (2021). Porphyria attacks in prepubertal children and adolescents. *Molecular Genetics and Metabolism*, 133(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.04.008>
 4. RNAi therapy with givosiran significantly reduces attack rates in acute intermittent porphyria. Sardh E, Harper P. *J Intern Med*. 2022 May;291(5):593-610. doi: 10.1111/joim.13443. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35067977.



Eliane Sardh, Överläkare. Porfyricentrum/Centrum för medfödda metabola sjukdomar och Medicinsk Enhet Endokrinologi/Karolinska Universitetssjukhuset
E-mail: eliane.sardh@ki.se;
eliane.sardh@regionstockholm.se

Behandlingslandskapet för Fabrys sjukdom

Fabrys sjukdom (även känd som Fabry-Andersons sjukdom) är en sällsynt X-kromosombunden lysosomal inlagringssjukdom som orsakas av en mutation i GLA-genen. Denna mutation leder till olika grader av brist, i värsta fall total brist, på enzymet α -galaktosidas A (α -Gal A). Denna brist resulterar i inlagring av glykolipider, inklusive globotriaosylceramid (Gb3), i celler och vävnader. Detta medför en progressiv multisystemisk påverkan framför allt i hjärtat, njurarna och centrala nervsystemet. Utan behandling kan sjukdomen leda till allvarliga komplikationer och förkortad livslängd. För närvarande finns cirka 120 bekräftade fall i Sverige.



Foto: iStock

De huvudsakliga behandlingsalternativen för Fabrys sjukdom är:

• **Enzymsättningsterapi (ERT)**

Enzymsättningsterapi (ERT) har varit hörnstenen i behandlingen av Fabrys sjukdom sedan början av 2000-talet. Det finns just nu tre ERT-alternativ: agalsidas α (Replagal), agalsidas β (Fabrazyme) och pegunigalsidas α (Elfabrio). Dessa syntetiskt framställda enzymer administreras intravenöst och kompenserar för den bristande eller frånvarande α -Gal A-funktionen. ERT kan minska inlagringen i olika vävnader, lindra symtom såsom neuropatisk smärta, samt minska risken för progression till organskada, speciellt i hjärtat och njurarna. Behandling med ERT kan påbörjas tidigt, ofta redan i barndomen, för att förebygga eller fördröja uppkomsten av symtom och komplikationer. Trots sina fördelar har ERT begränsningar, inklusive den intravenösa administreringen varannan vecka. Dessutom kan vissa patienter utveckla antikroppar mot enzymet, vilket kan minska dess effektivitet.

• **Chaperonbehandling**

Chaperonbehandling är ett nyare behandlingsalternativ med fördelen den orala administreringen varannan dag. Migalastat (Galafold) är den första orala chaperonbehandling godkänd för patienter med Fabrys sjukdom som är äldre än 16 år. Den fungerar genom att stabilisera muterat, men potentiellt fungerande, α -Gal A-enzym i celler, vilket gör att enzymet kan transporteras korrekt till lysosomerna och utöva sin funktion. Behandlingen kan vara effektiv bara för patienter med specifika mutationer (publicerade i www.galafoldamenabilitytable.com).

• **Genterapi**

Detta behandlingsalternativ syftar till att korrigera den underliggande genetiska orsaken till sjukdomen genom att införa en fungerande kopia av GLA-genen i patientens celler. Tidiga studier har

visat lovande resultat med avseende på α -Gal A-aktiviteten och Gb3-inlagringen. Genterapi kan erbjuda en långvarig lösning och potentiellt ett botemedel genom en engångsbehandling, men det är fortfarande under utvärdering och ännu inte tillgängligt för allmän klinisk användning.

• **Symptomatisk behandling och stödvård**

Utöver de specifika behandlingarna ovan är hanteringen av symtom och komplikationer en viktig del av vården för patienter med Fabrys sjukdom. Detta kan inkludera smärtbehandling, hantering av gastrointestinala symtom, och regelbunden uppföljning av hjärt- och njurfunktion. Pediatriska patienter kan behöva särskilt fokus på smärtbehandling, då neuropatisk smärta kan vara en betydande belastning. Utöver medicinsk behandling är psykosocialt stöd och genetisk rådgivning viktiga komponenter i vården av patienter med Fabrys sjukdom, vilket inkluderar familjeutbildning och långsiktig planering.

För närvarande är enzymsättnings-terapi det primära behandlingsalternativet för barn med Fabrys sjukdom. Behandlingen är säker och när indicerad kan påbörjas tidigt för att förhindra sjukdomsprogression. Chaperonbehandling och genterapi är ännu inte tillgängliga för barn, men framtida forskning och utveckling kan komma att utöka behandlingsalternativen för denna patientgrupp. Under tiden ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt, inklusive symptomatisk behandling och stöd, via en av de tre centra för Nationell Högspecialiserad Vård (NHV) i Sverige är avgörande för att optimera livskvaliteten och prognosen för dessa patienter.

Referenser

1. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation

and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry working group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 36. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0253-6>

2. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375: 545–555. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510198>

3. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PE-Glylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42: 534–544. <https://doi.org/10.1002/jimd.12080>

4. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124: 189–203. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.06.004>



Dimitrios Chantzichristos, MD, PhD
Vårdenhetsöverlakare Sektion för Endokri-
nologi, Diabetes & Metabolism, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg Insti-
tution för Medicin, Göteborgs Universitet
Vetenskaplig sekreterare Svenska Endokri-
nologföreningen
E-mail: dimitrios.chantzichristos@gu.se

Behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) med genmodifierade autologa stamceller

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) är en progressiv, neurodegenerativ sjukdom (1) som, beroende på ålder vid debut av neurologiska symptom, delas in i fyra subtyper. Dessa är seninfantil (< 2,5 år), tidig juvenil (2,5-6 år), senjuvenil (6-16 år) och adult (> 16 år) form. Debutsymptomen vid de tidiga formerna är i regel motoriska och kan innefatta sen motorisk utveckling, muskelsvaghet, balanssvårigheter och spasticitet.

Många patienter diagnosticeras initialt med demyeliniserande polyneuropati. Tioårsöverlevnaden vid seninfantil och tidig juvenil form är mycket låg och livskvaliteten kraftigt inskränkt hos de överlevande och deras familjer. Vid senare debuterande former uppvisar patienterna ofta kognitiv försämring och psykiatriska symptom (försämrade skolprestationer, personlighetsförändring och humörsvängningar) innan motorikpåverkan uppstår.

Sjukdomen är autosomalt recessiv och beror på patogena varianter i ARSA-genen, vilket leder till brist på det lysosomala enzymet arylsulfatas A och en ansamling av sfingolipiden sulfatid i ffa myelinproducerande celler. I Sverige beräknas det födas cirka 2-3 barn per år med MLD och ca 2/3 har den allvarligaste formen.

Hur ser dagens behandling av sjukdomen ut?

Vid de svårare formerna har det tidigare inte funnits någon botande behandling, utan fokus har legat på palliativa åtgärder som spasticitetsreducerande och smärtlindrande behandling. Stamcellstransplantation, enzymsättningsterapi och adenoviral genterapi har provats, men visats otillräcklig med progress efter behandling. Vid senjuvenil och adult MLD används däremot stamcellstransplantation som behandling om patienten bedöms vara i tidigt stadium av sin sjukdom (t ex ingen tydlig kognitiv svikt och kvarvarande gångförmåga) (2). Behandlingen kan i många fall stanna upp den centrala sjukdomsprogressen och t o m förbättra kognitionen.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA godkände 2020 en genterapibaserad behandling för pre-symptomatisk seninfantil och pre-symptomatisk eller lindrigt symptomatisk tidig juvenil MLD. Läkemedlet (atidarsagene autotemcel) tillverkas av skördade patientegna (autologa) CD34-positiva celler, som ex vivo transduceras med en lentiviral vektor som uttrycker ARSA-genen i suprafysiologiska nivåer och transplanteras till patienten, via sedvanlig autolog stamcellstransplantation. Godkännandet baserar sig på forskning vid Telethoninstitutet i Milano där patienter behandlats i mer än ett decennium med denna genterapi och där långtidsresultaten ser mycket lovande ut (3), framför allt om patienterna behandlas i den pre-symptomatiske fasen. Det är dock tydligt att redan lindrigt symptomatiske seninfantila patienter hinner försämrats kraftigt innan behandlingseffekten sätter in (tar ca 6-9 månader efter transplantationen) varför indikationen pre-symptomatisk är absolut. Behandlingen ges på certifierade behandlingscentra, där VO barnmedicin i Lund är nordiskt behandlingscentrum. För att behandlingen bara ska ges till patienter som förväntas ha nytta av den, måste alla patienter presenteras för ett behandlingsråd utsett av NT-rådet innan behandling kan ske. Det finns också ett konsortium inom de Europeiska Referensnätverken (ERN) med internationella MLD experter (s k MLDi (4)) som kan bidra med behandlingsrekommendationer.

Kan identifieras via nyföddshetscreeningen

Idag kan behandling i princip bara er-

bjudas symptomatiske juvenila patienter och syskon till barn med seninfantil form som diagnosticeras presymptomatiskt. Det enda sättet att identifiera andra barn med seninfantil MLD pre-symptomatiskt är att MLD införs i nyföddhetscreeningen. Det ligger idag därför stort fokus på att ta fram metoder för att säkra hög specificitet och sensitivitet för sådan screening (5). I höst börjar Norge, som första land i världen, med nationell screening för MLD vilket blir ytterst spännande att följa.

Referenser

1. Adang LA, Bonkowsky JL, Boelens JJ, et al. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States *Cytotherapy*.2024;267:739-748.
2. Videbaek C, Stokholm J, Sengelov H, et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with adult metachromatic leukodystrophy and a systematic literature review *JIMD Rep*.2021;601:96-104.
3. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access *Lancet*.2022;39910322:372-383.
4. Schoenmakers DH, Beerepoot S, van den Berg S, et al. Modified Delphi procedure-based expert consensus on endpoints for an



Foto: iStock

international disease registry for
Metachromatic Leukodystrophy:
The European Metachromatic
Leukodystrophy initiative (MLDi)
Orphanet J Rare Dis.2022;171:48.

5. Laugwitz L, Schoenmakers
DH, Adang LA, et al. Newborn
screening in metachromatic leu-
kodystrophy - European consen-
sus-based recommendations on cli-
nical management Eur J Paediatr
Neurol.2024;49:141-154.



Erik Eklund, överläkare, docent, VO
barnmedicin, Skånes universitetssjukhus
E-mail: erik.eklund@med.lu.se

SGLT2-hämmare vid leverglykogenoser hos barn

SGLT2-hämmare (natrium-glukoskotransportör-2) är en grupp av moderna läkemedel som förbättrar den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes genom att minska det renala glukosåterupptaget. SGLT2-hämmaren, empagliflozin, har använts vid helt andra sjukdomar än de godkända, såsom vid leverglykogenoserna GSD 1b och GSD 11 eller Fanconi-Bickel syndrom (FBS).

Leverglykogenoser (0, 1, 3, 4, 6, 9, 11) är mycket ovanliga, ärftliga monogena sjukdomar i nedbrytningen av glykogen till glukos (glykogenolys). De leder bl a till svårigheter att klara fasta och till inlagring av glykogen i lever, muskler, njurar och vid vissa former även i hjärtat samt fettrubbing. Symptomatologin beror på typ av glykogenos. Den allvarligaste formen, GSD 1, orsakar livshotande hypoglykemi vid fasta. GSD 1 finns i två former GSD 1a (homozygot eller komponent heterozygot mutation i glukos-6-fosfat (G6P) genen) och GSD 1b (mutation i G6PT-genen (SLC37A4) (glukos-6-fosfatastransportör). Vid GSD1b ingår även immunbrist med nedsatt antal och funktion av neutrofiler med stor risk för svåra infektioner och IBD.

FBS orsakas av mutation i GLUT2-genen (SLC2A2) som uttrycks i levern, njurarna, tunntarmen, CNS och bukspottkörteln. Utöver påverkad glukoshomeostas, ingår även en generaliserad proximal tubulopati, sk. renalt Fanconis syndrom med uttalad förlust av aminosyror i urinen och rubbningar i elektrolyt- och mineralomsättningen samt vitamin D.

Behandling av glykogenoser utgörs av strikt kostbehandling och tillskott av okokt majsstärkelse för att undvika hypoglykemi. Barn med GSD 1b behöver dessutom regelbundna subkutana injektioner med humant G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Vid FBS behövs, utöver sedvanlig glykogenoskost, även ersättning av njurförlusterna med vätska, elektrolyter, bikarbonat, fosfat och L-karnitin samt dessutom aktivt vitamin D3.

Empagliflozin vid GSD 1b

Vid GSD1b är G6PT-genen inblandad i detoxifieringen av den toxiska metaboliten 1,5-anhydroglucitol-6-fosfat (1,5-AG6P), vars prekursor är 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG). 1,5-AG6P är en potent hämmare av hexokinaser och när de ansamlas i neutrofilerna hämmas fosforyleringen av glukos och försämrar produktionen av NADPH i pentos-fosfatomsättningen, vilket är nödvändig för neutrofilernas antibakteriella funktion (1). Empagliflozin förbättrar utsöndringen av prekursorerna 1,5-AG via njurarna, vilket reducerar ansamlingen av 1,5-AG6P i neutrofilerna, vilket visats i djurstudier. Behandlingen kan således ”bota” immunbristen vid GSD1b och inte endast fungera som symptomatisk behandling som med G-CSF, där regelbundna injektioner dessutom är problematiska för barn och där en malignitetsrisk finns. Hittills har över >110 behandlingsfall publicerats i litteraturen och minst 21 fall har varit yngre än 1 år (2). Erfarenheten från spädbarnskohorten som erhöll empagliflozin (11/21 fick inte G-CSF före) visade på en god effekt på neutropeni och neutrofil dysfunktion, stabil glukoshomeostas samt en god säkerhetsprofil med inga eller få milda biverkningar. Erfarenheterna är nu så stora att empagliflozin rekommenderas som förstahandsbehandling vid GSD1b med tidig behandlingsstart. Det terapeutiska svaret kan bedömas med analys av torkat blod på filterpapper (DBS).

Empagliflozin vid FBS

Den teoretiska farmakodynamiska effekten för att påverka patofysiologin av SGLT2-hämmare vid FBS är att glukos-



upptaget vid det apikala membranet på de renalt proximala tubulära cellerna hämmas. Härvid minskas den intracellulära ansamlingen av glukos och glykogen i njurarna, vilket leder till minskad sekundär osmotisk effekt intracellulärt. Därmed kan den metabola blockeringen av ett icke fungerande GLUT2 på det basolaterala membranet mildras (3).

De första kliniska erfarenheterna av empagliflozin till sju patienter, varav tre barn (1,5; 2,75; 14,5 år) med FBS har nyligen publicerats (3). Sammanställningen visar att tidig behandling med empagliflozin kan förbättra symptomen vid renal proximal tubulopati. Hos alla barn kunde ersättningarna av fosfat, alka-



li, karnitin och aktivt D-vitamin sätts ut efter 1 vecka - 8 månader. Fyra patienter (alla barnen) visade även på förbättrad glukoshomeostas. Behandlingen tolererades väl. Även med denna begränsade erfarenhet rekommenderas behandling med empagliflozin vid alla nydiagnostiserade fall av FBS. Behandlingsstart under barndomen är sannolikt viktigt för gynnsam effekt.

Referenser

1. Dewulf JP, Chevalier N, Sandrine M et al. DBS are suitable for 1,5-anhydroglucitol monitoring in GSD1b and G6PC3-deficient patients taking SGLT2 inhibitors to treat neutropenia. *Mol Genet Metab.* 2023;140:107712.
2. Grünert SC, Gautschi M, Baker J et al. Empagliflozin for treating neutropenia and neutrophil dysfunction in 21 infants with glycogen storage disease 1b. *Mol Genet Metab.* 2024;142:108486. Epub 2024 Apr 27. PMID: 38733639
3. Overduin RJ, Grünert SC, Martine Besouw MTP et al. Repurposing SGLT2 inhibitors: Treatment of renal proximal tubulopathy in Fanconi-Bickel syndrome with empagliflozin. *J Inherit Metab Dis.* 2024 May 27. doi: 10.1002/jimd.12752. Online ahead of print



Thomas Casswall, Docent, överläkare
Enheten för pediatrik gastroenterologi,
hepatologi och nutrition, Astrid Lindgrens
Barnsjukhus Albatross B57, Karolinska
Universitetssjukhuset, Stockholm
E-mail: thomas.casswall@ki.se



Bild 1 Läkemedlets väg till patienten Illustration:

Allmänt om processen kring nya läkemedel

Ökad kunskap och mer precis diagnostik ger möjlighet till bättre behandling. Vi rör oss från en situation med ”trubbiga” läkemedel och högt NNT (numbers needed to treat) mot ”spetsigare” läkemedel med lågt NNT. Utvecklingen är särskilt tydlig vid nya terapier för sällsynta sjukdomar. Men alla nya behandlingar tillför inte stor patientnytta och behandlingens kostnaden är ofta hög. Det ställer stora krav på HTA myndigheter (health technology assessment) som skall värdera visad patientnytta mot behandlingens kostnad.

Den regulatoriska processen sker centralt via EMA där svenska Läkemedelsverket är en viktig del. Där bedöms medicinsk risk mot nytta. Saknas behandlingsalternativ vid svåra tillstånd ska marknadsföringsgodkännande ges om nyttan kan antas överväga risken. Ingen värdering görs av patientnyttans storlek i förhållande till kostnaden eller i förhållande till annan vård. Risken att hög behandlingens kostnad för osäker patientnytta tränger undan annan viktig vård bedöms inte. Sjukvårdssystemen ser olika ut i olika länder och priset för läkemedel bestäms av marknaden och varierar mellan länder varför bedömning av om behandlingens kostnaden står i rimlig proportion till patientnytta och annan vård måste ske nationellt. I Sverige görs detta av TLV för läkemedel som förskrivs via recept och av NT-rådet för de läkemedel som används via rekvisition. Den av riksdagen beslutade etiska plattformen för prioriteringar i hälso- och sjukvården utgör bas för så TLVs och NT-rådets arbete. (Bild 1, Faktaruta 1). Det är avgörande för kvalitén i bedömningen att kliniska experter deltar i arbetet. Här bör vi alla försöka hjälpa till efter bästa förmåga. Sjukvårds- och forskningshuvud-

män, särskilt universitetssjukhusen, har ett stort ansvar för att skapa system så forskningsverksamma kliniska experter inte har ekonomiska band till läkemedelsindustrin. Detta fungerar dåligt i dag och det kan vara svårt att hitta kliniska experter som inte har jäv.

Patienter med störst behov och störst nytta av läkemedlet får företräde

Vid väl karakteriserade sjukdomar kan man ofta från patofysiologin, behandlingens verkningsmekanism och de kliniska studier som gjorts inför marknadsföringsgodkännandet se att patientnyttan varierar inom den godkända indikationen. De nya behandlingarna vid 5q SMA, där genterapin som Thomas Sejersens beskriver i detta nummer, är en, är ett bra exempel på det. Vid prioriteringar inom hälso- och sjukvården ska den patient som har det största behovet och störst möjlig nytta, ges företräde. I vissa fall med mycket kostsam behandling kan behandlingen då enbart erbjudas till de patienter som har störst behov och störst visad nytta. I sådana fall har NT-rådet tillskapat nationella behandlingsråd för att säkerställa rättvis och lika bedömning

oberoende av i vilken region patienten bor. I dags finns sådana behandlingsråd för SMA, MLD, aHUS, PNH, XLH och GSD II.

Välgjorda kontrollerade studier krävs

För att i vårt regionbaserade sjukvårdssystem kunna garantera lika tillgång till nya behandlingar vid sällsynta sjukdomar behövs en regionsgemensam struktur för hälsoekonomisk värdering och horisontella prioriteringar. Det finns i dag. Vi bör delta i arbetet som kliniska experter för att förbättra systemet. För att med rimlig säkerhet kunna bedöma effekt och patientnytta, krävs fortfarande välgjorda kontrollerade studier. När sådana saknas och priset för behandlingen är så högt att annan vård riskerar att trängas undan måste vi kunna säga nej till användning. Den bedömningen kan inte ligga hos enskilda förskrivare eller verksamhetschefer. Vi har alla ett ansvar att delta i det arbetet som görs som kliniska experter och inte blunda för att prioriteringar måste göras. Bara så kommer vi att ha möjlighet att använda de nya behandlingar som verkligen gör skillnad.

Faktaruta 1

Tandvårds- och läkemedelsför- månsverket (TLV)

Myndighet som baserat på hälsoekonomiska beräkningar beslutar om vilka läkemedel som ges subvention via läkemedelsförmånen. TLV gör även hälsoekonomiska utredningar åt NT-rådet.

Rådet för Nya Terapier (NT-rådet)

Regiongemensamt råd som på uppdrag av sjukvårdsregionerna, baserat på hälsoekonomiska beräkningar, gör horisontella prioriteringar och lämnar rekommendationer till regionerna om ett nytt läkemedel bör användas eller ej.

Faktaruta 2

Den etiska plattformen (Prioriteringar inom hälso- och sjukvården (prop 1996/97:60)).

- Människovärdesprincipen
- Vård ska ges med respekt för alla människors lika värde
- Behovs- och solidaritetsprincipen
- Den som har det största behovet ska ges företräde
- Kostnadseffektivitetsprincipen
- En rimlig relation mellan kostnad och effekt, mätt i förbättrad hälsa, ska eftersträvas.



Ricard Nergårdh, överläkare, med dr
Barnkliniken, Akademiska sjukhuset,
Uppsala
E-mail: ricard.nergardh@ki.se

Vad vet du om sällsynta hälsotillstånd?

SOCIALSTYRELSENS KUNSKAPSDATABAS
OM SÄLLSYNTA HÄLSOTILLSTÅND
socialstyrelsen.se/sallsynta-halsotillstand

Vid frågor om kunskapsdatabasen, kontakta
Informationscentrum för sällsynta hälsotillstånd vid Ågrenska.
sallsyntahalsotillstand@agrenska.se
031-750 92 00

Vem kan du tipsa?

Ågrenskas familjevistelser riktar sig till familjer som har barn med sällsynta hälsotillstånd/diagnoser.

Först ut 2025:

Anatresi Ansök senast
13 - 17 januari 13 okt

Stroke hos barn Ansök senast
20 - 24 januari 20 okt

Fenylketonuri Ansök senast
27 - 31 januari 27 okt



ÅGRENKA
agrenska.se

Genterapi för SMA typ 1 med onasemnogen abeparvovek (Zolgensma)

Spinal muskeltrofi (SMA) har fram till införande av sjukdomsmodifierande behandling utgjort den vanligaste genetiska orsaken till spädbarnsdödlighet. Vi har nu tillgång till tre sjukdomsmodifierande behandlingar, varav en är genterapi med onasemnogen abeparvovek (Zolgensma). Detta, tillsammans med införande av nyföddhetscreening för SMA i Sverige, har inneburit ett paradigmskifte i behandlingen av SMA.

Spinal muskeltrofi (SMA) är en ärftlig motorneuronsjukdom som orsakas av mutation i genen SMN1, vilket leder till en brist på proteinet SMN i ryggmärgens motorneuron. Detta orsakar muskelsvaghet som främst drabbar skelettmuskulaturen, och i sin allvarligaste form, SMA typ 1, även tidig andningsvikt. Det finns fyra typer av SMA, där typ 1 är vanligast och svårast, med en incidens på cirka 1:10 000 födda barn. Majoriteten av de drabbade har SMA typ 1, och i Sverige föds årligen 4-8 barn med denna variant.

SMA:s svårighetsgrad varierar beroende på antalet kopior av SMN2-genen, som normalt producerar små mängder av SMN-proteinet. Fler kopior av SMN2 ger ett mildare sjukdomsförlopp. Tidigare har barn med SMA typ 1 avlidit före två års ålder utan behandling, men nya behandlingsalternativ har förbättrat prognosen avsevärt.

Sjukdomsmodifierande behandlingar

Nya sjukdomsmodifierande behandlingar har introducerats under de senaste åren och har revolutionerat vården för

barn med SMA. Den första godkända behandlingen, nusinersen (Spinraza), lanserades i Sverige 2017. Nusinersen är en oligonukleotid som förbättrar splitsningen av SMN2-genen, vilket leder till högre nivåer av SMN-proteinet i motorneuronen. Behandlingen ges intratekalt var fjärde månad. År 2022 introducerades ytterligare två behandlingar: risdiplam (Evrysdi), som är ett oralt läkemedel med liknande verkningsmekanism som nusinersen, och genterapin onasemnogen abeparvovek (Zolgensma). Samtliga behandlingar har visat sig förlänga överlevnaden och förbättra den motoriska funktionen, särskilt när de ges tidigt i sjukdomsförloppet. Behandling av SMA typ 1 under den presymtomatiska fasen, som inträffar veckor till månader efter födseln, kan ofta leda till normal motorisk utveckling. Detta har lett till att Socialstyrelsen från september 2023 har inkluderat SMA i nyföddhetscreeningen.

Genterapi för SMA

Genterapin onasemnogen abeparvovek (Zolgensma) rekommenderas av

NT-rådet som förstahandsval för barn med SMA typ 1 som har upp till tre kopior av SMN2-genen och väger mindre än 13,5 kg, samt för nyfödda som identifierats med SMA genom screening. Behandlingen innehåller den mänskliga SMN1-genen och administreras som en engångsinfusion. Trots framstegen med genterapin finns immunologiska risker, såsom leverpåverkan, som måste övervakas noggrant. I Sverige har hittills över 10 barn behandlats med Zolgensma, med positiva resultat, inklusive fyra barn som behandlades innan symptom uppstod.

Fortsatta utmaningar

Utmaningar kvarstår, trots framstegen med behandlingar och screening. Det finns fortfarande osäkerheter kring långtidseffekterna av de nya behandlingarna och de nya fenotyper som kan uppstå som en följd av dessa behandlingar. Dessutom är det viktigt att fortsätta vara uppmärksam på barn som visar symtom på SMA och genomföra genetiska tester, eftersom nyföddhetscreeningen inte upptäcker alla mutationer i SMN1-genen, och inte

SMA:	Symtomdebut	Motoriska milstolpar	Överlevnad	Andel av incidens SMA	Vanligaste kopieantal SMN2
SMA typ 1	0-6 månader	Ej självständigt sittande	<2 år	60%	2
SMA typ 2	6-18 månader	Självständigt sittande, men inte självständigt stående/gångförmåga	>2 år	25-30%	3
SMA typ 3	>18 månader	Självständigt stående/gångförmåga	(Ung) vuxen	10%	4
SMA typ 4	Vuxen ålder	Mild muskelsvaghet händer och fötter	Normal	<1%	4 eller mer

Tabell 1. Förenklad klassificering av spinal muskeltrofi (SMA) efter svårighetsgrad vid naturalförlopp.



Foto: iStock

heller fångar upp barn med fler än tre kopior av SMN2-genen.

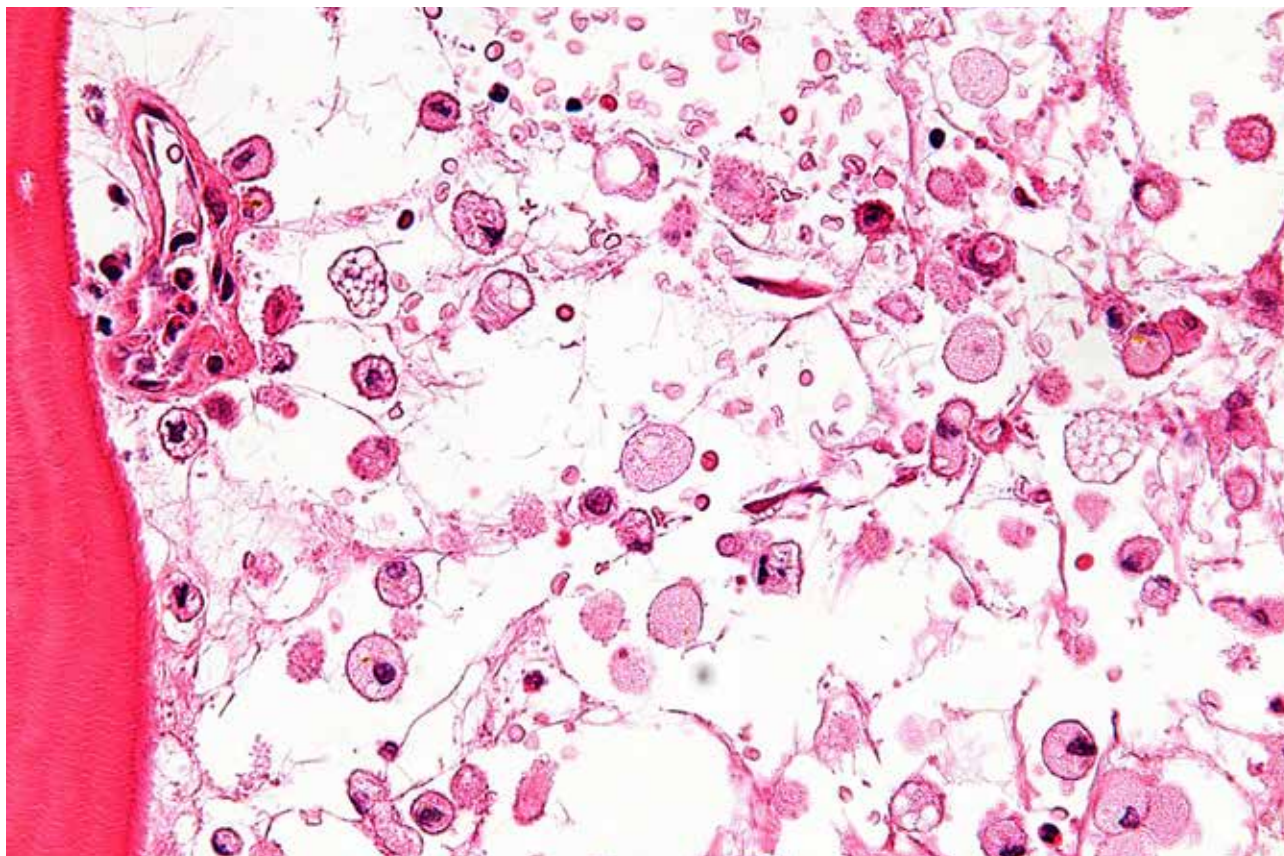
Sammanfattningsvis har behandlingsmöjligheterna för SMA, särskilt typ 1, gjort enorma framsteg de senaste åren, vilket har förbättrat prognosen avsevärt för de drabbade barnen. Fortsatta studier behövs för att förstå långtidseffekterna och optimera behandlingen av framtida barn med SMA.

Referenser

1. Hjärtarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Jun 16;16:1865-1883.
2. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, De Waele L, Fattal-Valevski A, Haberlova J, Moreno T, Klein A, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, van der Pol WL, Wallace S, Zafeiriou D, Ziegler A, Muntoni F, Servais L. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paed Neur.* 2024 51; 73-78.
3. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, Ionita C, Kuntz NL, Lakhota A, Neil Knierbein E, Scoto M, Sejersen T, Servais L, Tian C, Waldrop MA, Vázquez-Costa JF. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Diagnosis Considerations. *Neurol Clin Pract.* 2024 Aug;14(4):e200310.
4. Screening för spinal muskelatrofi (SMA). Rekommendation om att införa ett screeningprogram – Slutversion. Socialstyrelsen. Augusti 2023, artikelnummer 2023-8-8692, <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2023-8-8692.pdf>



Thomas Sejersen, Överläkare, Professor, -Neuropediatriken, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, samt Avdelningen för neuropediatrik, Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa, Karolinska Institutet, Stockholm E-mail: Thomas.sejersen@ki.se



Enzymsättningsterapi vid Mukopolysackaridoser

Introduktionen av enzymsättningsterapier sedan 1990-talet, har på många sätt varit omvälvande för vård och behandling vid lysosomal sjukdom och har förändrat livet för många barn och ungdomar med mukopolysackaridoser. Tidigare har det endast funnits symtomlindrande behandling vid dessa svåra, progressiva sjukdomar. Den första enzymsättningsbehandlingen utvecklades för Gauchers sjukdom, nu finns riktad enzymbehandling för tio lysosomala sjukdomar, varav fem mukopolysackaridoser.

Mukopolysackaridoser beror på defekt lysosomal nedbrytning av olika glukosaminoglykaner. Det är progressiva sjukdomar som, i olika utsträckning, drabbar flera av kroppens organ. Mukopolysackaridoser (MPS) delas in i olika typer, baserat på klinisk bild och vilken/vilka glykosaminoglykaner som ansamlas (se tabell).

Inom varje MPS-typ ses ett spektrum av svårighetsgrad och organengagemang. Kännetecknande för MPS-sjukdomarna är kortväxthet, grova ansletsdrag och multiorganpåverkan. Vanligt är stela leder, frekventa luftvägs- och öroninfektioner, obstruktiva luftvägsbesvär, hörselnedsättning och synnedsättning med korneala inlagringar. Hjärtat kan påverkas, med

kardiomyopati och inlagringar på hjärtklaffarna. Vid former där CNS involveras, sker en neurodegeneration med avstannande utveckling, förlust av färdigheter och tilltagande demensutveckling.

Vilka behandlingar finns idag?

Den första kliniska studien av behandling med rekombinant humant alfa-L-iduronidas vid MPS I publicerades 2001 (1) och enzymbehandlingen godkändes i Sverige 2003. Vid den svåra formen av MPS I (Hurlers syndrom), ger tidig hematopoetisk stamcellstransplantation en möjlighet att bromsa den fortskridande neurodegenerationen genom att tillföra stamceller som producerar enzymet. Enzymsättningsterapi (ERT) startas ändå

i anslutning till diagnos och pågår tills stamceller har etablerat sig. Vid mindre svåra former av MPS I väljer man i regel fortsatt ERT i stället för stamcellstransplantation.

Vid MPS II, finns ERT tillgänglig i Sverige sedan 2007. Behandlingen ges vid attenuerade former, utan CNS-påverkan, och har många positiva effekter. Även vid den svåra formen som inkluderar neurodegeneration ges ofta ERT under en begränsad tid med gynnsam effekt på organomegali, andning, cirkulation, rörlighet och livskvalitet.

MPS IV ger främst en skelettdysplasi med uttalad kortväxthet. Den intellektuella funktionen är helt normal. ERT för MPS IV godkändes i EU 2014. Läkemed-

MPS typ	Egennamn	Defekt enzym	Ackumulerad glukosaminoglykan	ERT
MPS I H MPS I HS MPS I S	Hurlers syndrom Hurler-Scheie Scheie	Alfa-iduronidas	dermatansulfat heparansulfat	Finns
MPS II	Hunters syndrom	Iduronate-2-sulfatas	dermatansulfat heparansulfat	Finns
MPS III A MPS III B MPS III C	Sanfilippo A Sanfilippo B Sanfilippo C	Heparan-N-sulfatas N-alfa-acetylglukosaminidas Acetyl-CoA alfa-glukosaminid N-acetyltransferas	heparansulfat	
MPS III D	Sanfilippo D	N-acetylglukosamin-sulfatas		
MPS IV A MPS IV B	Morquios syndrom	Galaktosamin-6-sulfatas Beta-galaktosidas	Keratansulfat och chondroitinsulfat	Finns Ges ej i Sverige
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arylsulfatas B	dermatansulfat	Finns
MPS VII	Sly	Beta-glukuronidas	Dermatansulfat, heparansulfat, chondroitinsulfat	Finns. Inga patienter i Sverige

let har tagits upp i Sveriges NT-råd, där effekterna bedömts för ringa i relation till läkemedlets kostnad. Den nationella rekommendationen är därmed att avstå från ERT vid MPS IV.

Enzymersättningsbehandling ges via en intravenös infusion varje varannan vecka och kan efter 4-6 månader, ofta ges i hemmet. Effekten av ERT varierar mellan olika vävnader, individer och MPS-former. Ofta ses god effekt i viscerala organ, mindre luftvägsobstruktivitet, förbättrad ledrlighet, tillväxt samt generellt bättre ork, mående och livskvalitet.

Vilka utmaningar står vi inför?

Intravenös enzymersättningsbehandling passerar inte blod-hjärn-barriären och har därigenom ingen effekt på CNS-symtomen (2). Dessutom är upptaget i vissa andra vävnader såsom skelett och hjärtklaffar begränsat.

En majoritet av barnen med MPS II och samtliga barn/ungdomar med MPS III har förutom varierande multiorganpåverkan ofta en svår neurodegenerativ sjukdom som därigenom inte varit behandlingsbar. Enzymersättningsbehandling vid MPS är inte botande. Livslång, centraliserad multidisciplinär uppföljning, för att upptäcka och behandla symptom och komplikationer till sjukdomarna, är fortsatt nödvändig.

Nya generationens enzymersättnings-terapi

På senare tid har förbättrade enzymlä-

kemedel tagits fram som utnyttjar olika transportvägar över blod-hjärnbarriären (3). Genom att sammanfoga enzymet med en peptid som binder till transferinreceptorn har man i flera studier, vid framför allt MPS II, visat signifikant reduktion av upplagrad substans i CNS. Man har även visat förbättring av såväl neurologiska som somatiska symtom. Detta har lett till godkännande av ett läkemedel i Japan (4). Ytterligare fas 1-2 och fas 3 studier pågår vid såväl MPS II som MPS III.

Referenser

1. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *The New England journal of medicine* 2001;344:182-188.
2. Scarpa M, Orchard PJ, Schulz A, et al. Treatment of brain disease in the mucopolysaccharidoses. *Molecular genetics and metabolism* 2017;122S:25-34.
3. Penon-Portmann M, Blair DR, Har- matz P. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol* 2023;64 Suppl 1:S10-S17.
4. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther* 2021;29:671-679.



Karin Naess, Överläkare, Barnneurologen, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset
Email: karin.naess@regionstockholm.se



Niklas Darin, Professor och överläkare Drottning Silvias Barnsjukhus vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Göteborgs Universitet
E-mail: niklas.darin@gu.se



Nya behandlingar vid akondroplasi

Akondroplasi är en multiorgansjukdom och den vanligaste formen av ärftlig skelettdyplasi som drabbar ca 1 per 20000 nyfödda. Den orsakas av en aktiverande mutation i genen för fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). Tillståndet kännetecknas av extrem kortvuxenhet med korta armar och ben och särskilt korta överarmar och lårben (rhizomeli), makrocefali, hypoplasia av mellanansikte med platt näsrot, små händer och fötter med korta fingrar. Dessa kännetecken debuterar tidigt och ofta ställs diagnos i spädbarnsålder eller tom prenatalt.

Vanliga medicinska komplikationer inkluderar trängsel i foramen magnum, hydrocefalus, andningsstörning och andningsinsufficiens, hypotoni, spinal stenos, och hörselnedsättning. Foramen magnum stenos är en allvarlig konsekvens av sjukdomen och måste monitoreras noggrant då stenosen ofta klämmer på cervikala delen av ryggmärgen vilket bl a kan resultera i centrala apnéer och

plötslig spädbarnsdöd.

Det är därför viktigt med noggrant neurologstatus och MR hjärna och rygg så snart som möjligt då misstanken akondroplasi uppkommer och helst innan tre mån ålder då "feed-and-wrap" sedering ofta är tillräcklig för genomförande av MR undersökningen (1).

Akondroplasi är en multiorgansjukdom med komplexa problem och innebär

text att den stora majoriteten av patienter genomgår flera akondroplasi-relaterade kirurgiskt ingrepp, t ex foramen magnum-dekompression, ryggradskirurgi, operation av ledfelställningar, eller adenotonsillektomi (1). För optimalt omhändertagande krävs därför ett multidisciplinärt team av specialister med kunskap och erfarenhet av sjukdomen. Internationella riktlinjer rekommenderar



Foto: iStock

att sådana team ska bestå av en neurokirurg, ortoped, öron-näsa-hals, lungläkare, sjukgymnast och en erfaren barnläkare för att koordinera vården (2). Nära kommunikation mellan specialitetsteam och barnläkare på hemorten är avgörande för att säkerställa optimalt omhändertagande under hela uppväxten.

Ny kunskap om tillväxtbroskets funktion har öppnat för farmakologiska behandlingar

FGFR3 signalerar via MAPK/ERK signaleringsvägen vilken bromsar celledelning och cellhypertrofi i tillväxtplattorna. Vid akondroplasi så är denna fysiologiska broms av tillväxten ”för hårt åtdragen”, vilket alltså orsakar den långsamma tillväxten hos barn med akondroplasi (3).

På 90-talet upptäcktes att C-typ natriuretisk peptid (CNP) kraftfullt stimule-

rar tillväxtbrosket och det har senare visat sig att, trots namnet, så är just denna effekt dess viktigaste fysiologiska funktion i kroppen. CNP är till skillnad från ANP och BNP en selektiv agonist för natriuretisk peptid receptor 2 (NPR2) och dess signalering i tillväxtbroskets hämmar MAPK/ERK-signalering. CNP har alltså motsatt effekt mot FGFR3 signalering och kan betraktas som en funktionell antagonist till FGF signalering i tillväxtbrosket (3).

Nya behandlingar av akondroplasi

Denna nya kunskap har efter drygt 20 års utvecklingsarbete nu lett till att nya farmakologiska behandlingar utvecklats som antingen hämmar FGFs, FGFR3 signalering, MAPK/ERK signalering eller stimulerar CNP signalering vilka alla leder till hämning av MAPK/ERK signalering. Flera av dessa behandlingar har visat lovande resultat och är nu i olika faser av kliniska studier (4).

En av dessa behandlingar godkändes av EMA och FDA för behandling av växande barn med akondroplasi redan 2021. Vosoritide (Voxzogo) är en CNP analog med förlängd halveringstid som ger en ökad tillväxthastigheten hos barn med akondroplasi med ca 1,5 cm/år, vilket innebär att behandlingen nästan normaliserar tillväxthastigheten (4). Den används i många europeiska länder och i USA, men ej i Sverige då den inte ingår i högkostnadsskyddet. NT-rådet har bedömt att vinsten av behandling utifrån tillgängliga data inte motiverar kostnaden: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2023-09-22-vozzogo-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html?query=vozzogo>

En avgörande fråga är om dessa nya behandlingar även har positiva effekter på andra komplikationer än tillväxt, tex foramen magnum-trängsel, disproportionalitet och deformerade extremiteter. Det finns förhoppningar om att åtminstone en del av dessa svåra komplikationer kommer att kunna påverkas positivt och därmed minska både lidande och vårdbehov. En nyligen publicerad studie tyder på att behandling med Vosoritide kan öka foramen magnums storlek om behandlingen startas innan 6 månaders ålder (5). Detta ger hopp om att vi inom en överskådlig framtid kommer att kunna erbjuda specifika behandlingar som förbät-

rar tillväxten, minskar risken för svåra komplikationer och förbättrar både funktion och livskvalitet för barn och ungdomar och så småningom, vuxna med akondroplasi.

Referenser

1. *Management and outcomes of foramen magnum stenosis in children with achondroplasia at a single center over 15 years.* Sandvik U, Ringvall E, Klangemo K, Hallgrimsdottir S, Gkourogiani A, Ottosson L, Svoboda J, Nilsson O. *J Neurosurg Pediatr.* 2024 Aug 30;1-9. doi: 10.3171/2024.6.PEDS23586. Online ahead of print. PMID: 39213664
2. *Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia.* *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 173–89. PMID: 34837063
3. *Baron J, Sävendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges.* *Nat Rev Endocrinol* 2015 Dec;11(12):735-46. PMID: 26437621.
4. *New treatments for children with achondroplasia.* Savarirayan R, Hoover-Fong J, Yap P, Fredwall SO. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024 Apr;8(4):301-310. doi:10.1016/S2352-4642(23)00310-3. PMID: 38485412
5. *Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in infants and young children with achondroplasia: a multinational, phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet Child Adolesc Health* 2024; 8: 40–50. PMID: 37984383



Ola Nilsson, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
Email: ola.nilsson@ki.se

För första gången finns sjukdomsspecifika behandlingar för myastenia gravis

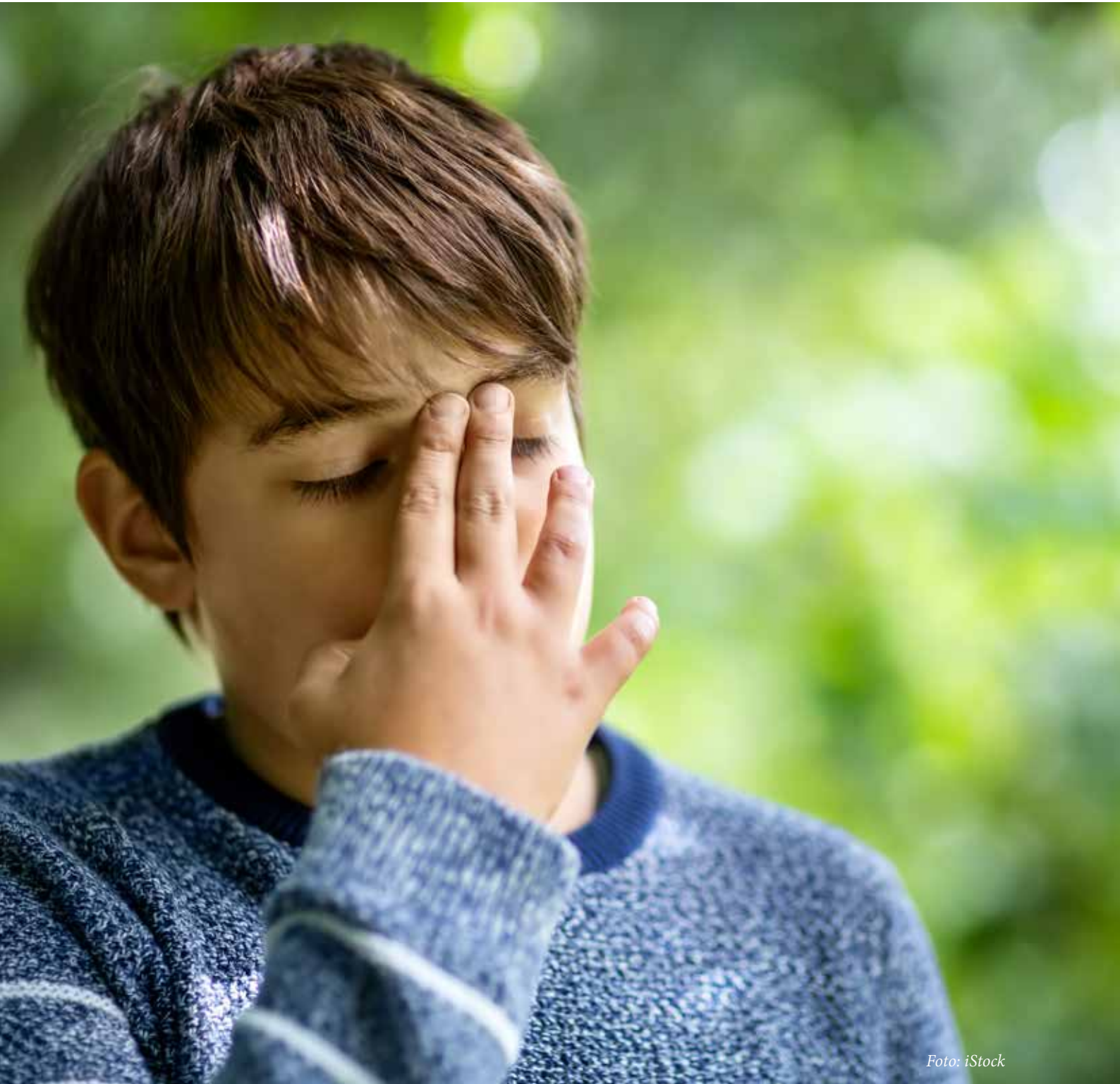


Foto: iStock

Myastenia gravis (MG) är en sällsynt autoimmun sjukdom där patienter besväras av en extrem muskulär uttröttbarhet till följd av att antikroppar blockerar överledningen mellan nerv och skelettmuskel. Sjukdomen är skovvist förlöpande och långvarig immundämpande behandling behövs ofta. Incidensen av juvenil-debuterande MG är osäker men uppskattas till ca 1/200 000. De allra flesta barn får sjukdomen efter puberteten, bland de som debuterar tidigare har majoriteten lindrigare former med endast ögonsymptom.

Hos merparten av patienter med MG återfinns sjukdomsspecifika autoantikroppar, där de vanligaste är riktade mot Acetylkolinreceptorn (AChR+ MG, 85% av patienterna).(1) Tidigare immundämpande behandlingar har varit ospecifika och använts baserat på beprövad erfarenhet snarare än evidens. Nu har nya MG-specifika läkemedel riktade mot autoantikropparna och dess effekter utvecklats. Under de senaste åren har sammanlagt fem biologiska läkemedel som antingen blockerar komplementsystemet eller den neonatala Fc receptorn godkänts i Europa, dessutom har B cellsreducerande behandling visats vara effektiv i randomiserade studier.(2)

Tre nya klasser av läkemedel med bevisad effekt

Den neonatala Fc-receptorn (FcRn), först identifierad för sin roll i transporten av IgG från moder till foster, över placenta, av flertalet celltyper genom hela livet. Den är viktig för återutsöndring av antikroppar vid den kontroll och nedbrytning av IgG som ständigt sker av epitelceller och makrofager. Blockad av receptorn leder till att >60 procent av IgG antikroppar renas bort från blodet och effekten kan liknas vid en plasmaferes. Läkemedlet behöver tillföras veckovis för bibehållen effekt, annars återgår antikropps nivåerna till de normala. Hittills finns FcRn-blockad inte på den svenska marknaden, men man kan ansöka om tillstånd vid särskilda fall. I framtiden skulle FcRn kunna tänkas användas för barn, givet dess kortvariga med goda effekt och att det finns beredningsformer som kan ges subkutant i hemmet.

Ett av de viktigaste sätt som antikroppar kan reagera på infektioner är genom att aktivera komplementsystemet. Även vid AChR+ MG sker komplementaktivering, vilket i sin tur leder till påverkan på

muskelcellerna. Komplementhämmande läkemedel (anti-C5) är hittills bara godkända för behandlingsrefraktär MG. Förutom att komplementhämning medför en ökad infektionsrisk är samtliga nya läkemedel dyra, varför vi i Sverige har mycket liten erfarenhet av dem.

Slutligen har vi i Sverige sedan drygt 10 år tillbaka behandlat MG patienter med B cellsreducerande behandling (anti-CD20, exv Rituximab), ett läkemedel som har visats vara effektivt och med få biverkningar vid flertalet autoimmuna sjukdomar. Bäst behandlingseffekt ses tidigt i sjukdomen, varför det nu rekommenderas som förstasval vid nydebuterad MG hos vuxna (www.snema.se).(3) Enstaka patienter med juvenil MG har behandlats med anti-CD20 behandling med god effekt i Sverige. Att vänta till efter puberteten, förslagsvis till senare tonåren är att rekommendera, för att minimera påverkan på immunsystemets utmognad.

MG-associerade sjukdomar i barnaåren

Hos gravida kvinnor med AChR antikroppar utvecklar ca 15 procent av nyfödda barn neonatal myasteni under den första levnadsveckan, till följd av att autoantikropparna passerat över placenta under fostertiden.(4) Barnen förevisar övergående myasteni-liknande symptom såsom generell muskelsvaghet och svårigheter att suga. Till symptomatiska barn bör neostigmin ges subkutant före varje måltid, för att motverka den muskulära uttröttbarheten. På grund av risken för neonatal myasteni rekommenderas samtliga gravida med MG att föda på sjukhus med neonatalavdelning.

Kongenital MG är, till skillnad från juvenil MG, en genetisk sjukdom där barnet har mutationer i signaleringsmolekyler i synapsen mellan motornerv och muskel och det drabbar ca 1/100 000 personer. Majoriteten får sin diagnos under

de första levnadsåren, medan för andra kan det dröja upp i tonåren. Vid kongenital MG ses inte samma uttröttbarhet, utan mer konstanta symptom, och inte heller samma svar på MG-specifik behandling. För kongenital MG finns tyvärr inga sjukdomsmodifierande behandlingar.(5)

Referenser

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-2581.
2. Iorio R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(2):84-98.
3. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINO-MAX Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022.
4. Lindroos JLV, Bjork MH, Gilhus NE. Transient Neonatal Myasthenia Gravis as a Common Complication of a Rare Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024;13(4).
5. Ramdas S, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes: where do we go from here? *Neuromuscul Disord.* 2021;31(10):943-954.



Susanna Brauner, MD, PhD, ST-läkare, Docent, ME Neurologi, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet
E-mail: susanna.brauner@ki.se



Migrän- och Huvudvärksföreningen
i Västra Götalands län

ERBJUDER KOSTNADSFRI

ONLINEGUIDEN

SOM GER HOPP, KUNSKAP
OCH ENKLA RÅD OM

HUVUDVÄRK & MIGRÄN

HOS

BARN & UNGA



FÖR BARN

SCANNA IN QR-KODEN MED DIN
MOBILKAMERA



FÖR UNGA

SCANNA IN QR-KODEN MED DIN
MOBILKAMERA



Boken "Huvudvärk och Migrän hos barn och unga" finns att kostnadsfritt beställa:

migran.goteborg@hotmail.com



vastragotaland.migran.com

Onlineguiden är skapad av:

Emma Varkey (Fysioterapeut), Angelica Dahlbäck (Fysioterapeut) och Timi Lindeman (Webansvarig)

Onlineguiden är bekostad av Migrän och Huvudvärks Föreningen i Västra Götalands Län och ingår som en del i föreningens verksamhet

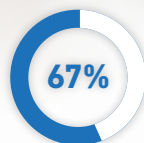


NAN EXPERTPRO A.R.

Livsmedel för speciella medicinska ändamål för kostbehandling av reflux hos spädbarn.



Reflux är en av de mest förekommande GI* störningar hos spädbarn.



Upp till 67% av 4-månaders spädbarn har reflux mer än en gång om dagen¹⁻³



TRE VIKTIGA INGREDIENSER

som är effektiva vid kostbehandling av reflux:

✓ STÄRKELSE

Stärkelse som förtjockningsmedel. Anti-reflux effekt.⁴⁻⁹

✓ L.REUTERI

En bakteriekultur som har visat att reducera frekvensen av reflux och förbättra gastrointestinal tömning.¹⁰

✓ 100% VASSLEPROTEIN

Innehåller 100% vassleprotein som är delvis nedbrutet, som har visat att öka gastrointestinal tömning.¹¹

65%

Sammansättning som kliniskt har visat att **reducera dagliga reflux symtom med upp till 65%.**¹²

VIKTIGT: Vi anser att amning är den idealiska näringsmässiga starten för spädbarn eftersom bröstmjölk ger barnet en balanserad kost och skydd mot sjukdomar. Vi stöder till fullo Världshälsorganisationens rekommendation om exklusiv amning under de första sex månaderna av livet följt av introduktion av lämpliga näringsrika kompletterande livsmedel tillsammans med fortsatt amning upp till två års ålder. Vi är också medvetna om att amning kanske inte är ett alternativ på grund av vissa medicinska tillstånd. Föräldrar bör endast ge livsmedel för speciella medicinska ändamål för spädbarn under överinseende av sjukvårdspersonal efter att ha övervägt alla matningsalternativ, inklusive amning. Fortsatt användning måste bedömas av sjukvårdspersonal i förhållande till barnets framsteg och med hänsyn till eventuella sociala och ekonomiska konsekvenser för familjen. Livsmedel för speciella medicinska ändamål ska alltid beredas, användas och förvaras enligt anvisningarna på etiketten för att undvika risker för barnets hälsa.

Referenser: 1. Benninga MA, et al. Gastroenterology 2016;(16)182-187. 2. Cezard JP. Digestion 2004; 69 Suppl 1:3-8. 3. Nelson SP, et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151(6):569-572. 4. Rosen R, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(3):516-554. 5. Vandenplas Y, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-547. 6. Vandenplas Y, et al. J Am Coll Nutr 1998;17(4):308-316. 7. Chevallier B, et al. Annales de Pédiatrie 1998 n°7 509-515. 8. Chevallier B, et al. Arch Pediatr 2009;16(4):343-352. 9. Moukarzel A, et al. J Clin Gastroenterol 2007;41(9):823-829. 10. Indrio F, et al. Eur J Clin Invest 2011;41:417-422. 11. Billeaud C, et al. Eur J Clin Nutr 1990;44:577-583. 12. Indrio F, et al. Nutrients 2017;9(11):1181.



Bild 1. Kärrenknipprot (*Epipactis palustris*), Skogastorps naturreservat. Foto: Göran Wennergren



Bild 2. Theodor Escherich (1857–1911). Porträtt från ungefär 1900. Foto: Fotograf okänd, Wikipedia, Public domain.

Medicinhistoriskt kåseri

Om E:et i E. coli

I slutet av juni fick jag anledning att intressera mig för ursprunget till *Escherichia* i *Escherichia coli*. Orsaken var att jag hade fått en hastigt utbrytande tarminfektion. Dagen innan hade jag besökt ett orkidérikt naturreservat mitt i jordbrukslandskapet norr om Falköping (Bild 1). Utflyktsdagen hade varit solig och ovanligt het. Eftersom jag som dryck bara hade lite kaffe med mig, hade jag druckit girigt av det svala vattnet i bäcken som rann genom kalkfuktängarna. Symtomen kom efter ett dygn. Jag ska bespara läsaren detaljer. Låt det stanna vid att mina nattliga associationer gick till kolera.

Barnläkaren Theodor Escherich

En kunnig infektionsläkare i familjekretsen menade att det var svårt att enbart från anamnesen uttala sig om agens, men inkubationstid och smittoplats kunde

vara förenlig någon stam av *E. coli*. Det var här jag började fundera på bakterienamnet. Bakterien är nämligen uppkallad efter en barnläkare: barnläkaren och bakteriologen Theodor Escherich (1857–1911), Bild 2.

Escherich föddes i Ansbach i Bayern. Fadern var Medizinalrath och framstående hälsovårdsstatistiker. Theodor Escherich studerade medicin i Würzburg, Kiel och Berlin och blev färdig läkare 1881. Hans kliniska inriktning blev barnmedicin samtidigt som han arbetade intensivt med bakteriologisk forskning, först i Würzburg, därefter i München. Som mentor hade han Wilhelm Frobenius som hade lärt sig bakteriologi hos giganter Robert Koch.

Det är också värt att nämna att Escherich i oktober 1884 av Bayerns regering sändes till Neapel för att studera den

stora koleraepidemin som hade drabbat staden (1,2). En annan ung läkare som var i Neapel den hösten, var svensken Axel Munthe som arbetade ideellt med att hjälpa de kolerasjuka (3). Han skulle senare bli känd som drottning Viktorias livläkare och författare till ”Boken om San Michele”.

Avhandling om spädbarnets tarmbakterier

År 1886 lade Escherich fram sin habilitationsavhandling vid medicinska fakulteten i München (4). En sådan avhandling krävdes för tillträde till högre akademiska tjänster. I avhandlingen, ”Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung” (Spädbarnets tarmbakterier och deras relation till matsmältningens fysiologi), beskrev Escherich en bakterie som han

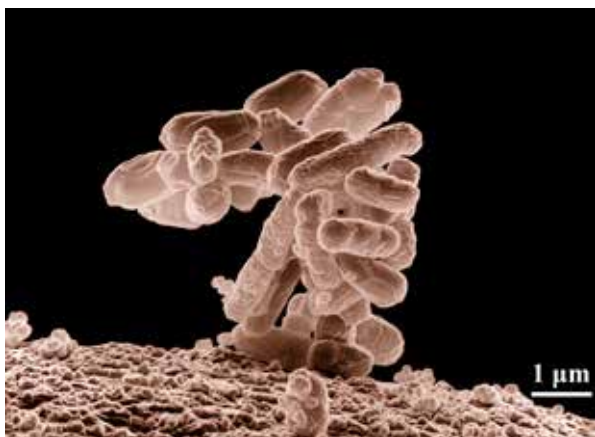


Bild 3. Elektronmikroskopbild av en klunga *E. coli*-bakterier. Förstoring 10.000 gånger. Foto: Eric Erbe, Christopher Pooley, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture. Wikipedia, Public Domain.



Bild 4. Elektronmikroskopbild av *Campylobacter jejuni*-bakterier. Foto: : De Wood, Christopher Pooley, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture. Wikipedia, Public Domain.

kallade *Bacterium coli commune*. Bakterien fick senare namn efter honom själv, och vi känner den som *Escherichia coli* eller *E. coli*, Bild 3 (1,2).

År 1890 blev Escherich professor vid universitetet i Graz med tjänstgöring vid barnkliniken. År 1902 flyttade han över till Wien som professor i pediatrik. Han arbetade intensivt för att förbättra hälsovården för spädbarn i den österrikiska huvudstaden. Escherich dog 1911 i sviterna av ett slaganfall, endast 53 år gammal (1,2).

Mina egna besvär fortsatte och efter en vecka fick jag via vårdcentralen lämna prov som dock inte visade *E. coli* utan *Campylobacter*. När jag fräschade upp mina kunskaper om *Campylobacter*, fann jag till min överraskning att Theodor Escherich tycks ha varit den första att rapportera även denna bakterie. Redan

1886 ska han ha beskrivit spiralformade bakterier som han fann i avföringsprov från spädbarn som led av vad han kallade "cholera infantum" (5). Spiralformen stämmer bra med *Campylobacter* som är böjda, spiralformade stavar (Bild 4). Bakterien har sitt namn av grekiskans *kampylos*, böjd, krökt och *baktron*, stav, käpp.

Hur gick det då för mig? Jodå, efter tio dagar blev jag besvärsfri (utan att ha fått antibiotika).

Referenser

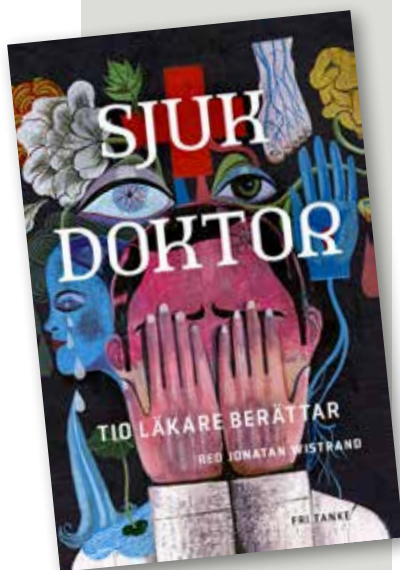
1. Wikipedia. Theodor Escherich. https://de.wikipedia.org/wiki/Theodor_Escherich
2. Hacker J, Blum-Oehler G. In appreciation of Theodor Escherich. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:902. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1810>

3. Åhlund, J. En doktors banbrytande rapport från epidemin. *Svenska Dagbladet* 2020-06-14. <https://www.svd.se/a/GGkoVQ/en-doktors-banbrytande-rapport-fran-epidemin>
4. Escherich T. *Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung*. Verlag von Ferdinand Enke. Stuttgart, 1886. Tillgänglig via Internet Archive: <https://archive.org/details/diedarmbakterien00esch>
5. Wikipedia. *Campylobacter*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Campylobacter>

Göran Wennergren, Seniorprofessor, överläkare, Avdelningen för Pediatrik, Göteborgs universitet och Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg
E-mail: goran.wennergren@pediat.gu.se

Bokrecension

Personliga skildringar från sjukdomsdrabbade läkare berör



Titel: Sjuk doktor. Tio läkare berättar

Redaktör: Jonatan Wistrand

Antal sidor: 176

Förlag: Fri Tanke

Utgivning: 2024-01-29

ISBN: 978-91-8973-225-4

Finns också som e-bok

(ISBN: 978-91-8973-309-1)



Bokens redaktör, läkaren Jonatan Wistrand, drabbades själv av allvarlig sjukdom Foto: Martin Sörbo

I antologin "Sjuk doktor" skriver tio läkare om sina erfarenheter som patienter. I ett klokt förord framhåller läkaren och författaren PC Jersild att det är en sak att genomgå svåra upplevelser, och en annan att kunna skriva om sina erfarenheter på ett engagerande sätt. Detta har dock författarna i den aktuella antologin lyckats med. Berättelserna är både engagerande och välskrivna. PC Jersild lyfter också fram att författarna har perspektiv både som patienter och som läkare. På så vis har de möjlighet att växla mellan perspektiven, vilket de också gör.

Den som har sett till att antologin har kommit till stånd är Jonatan Wistrand. Han är distriktsläkare i Löberöd nordost om Lund och leder Enheten för medicinens historia vid Lunds universitet. Han disputerade med avhandlingen "Läkaren som patient – dokumentära och litterära vittnesmål under 1900- och 2000-tal". "Sjuk doktor" kan ses som en fortsättning på avhandlingsarbetet. Wistrand har egen erfarenhet av allvarlig sjukdom. I inledningen berättar han om när han som läkarstudent fick testikelcancer.

Bland ämnena finns en viss övervikt för texter om cancer och utmattningsdepression. Marit Grelz drabbades som AT-läkare av pankreascancer, men överlevde. Hon berättar öppenlydande om den ångest som den cancersjuka kan känna. Samtidigt har hon i sin senare läkargärning märkt att erfarenheten av egen svår sjukdom och dödsångest, har givit henne större ödmjukhet för andra personers lidande. Numera är hon specialist i allmänmedicin.

Obstetrikern och gynekologen Karin Wahlberg är välkänd genom sina kriminalromaner och bokserien Lasarettet. Här skriver hon om när hon drabbades av tjocktarmscancer. Hennes kapitel ger en hel del att tänka på, som betydelsen av en tillgänglig sjukvård och att vi som läkare tar till oss det som patienten berättar. Många gånger är det patienten själv, vi läkare inkluderade, som genom förträngning fördröjer en cancerdiagnos. Men här var det sjukvården som fördröjde när Wahlberg försökte gå den vanliga vägen via sin vårdcentral. Först när hon korridor konsulterade en kirurgkollega gick det undan med koloskopi och därmed diagnos.

Cecilia Benoni skriver om att leva med polio. Hon insjuknade som femåring i polio, eller barnförflamning som man sa då, hösten 1952. Det var en av de sista polioepidemierna. Några år senare, 1957, inleddes massvaccination mot polio. Cecilia Benonis text är ett stycke modern medicinshistoria. I författarpresen-

tationen ser jag att hon är född 1947, samma år som jag själv. Jag känner igen mycket från tiden. Jag minns när min skolklass marscherade i väg för att poliovaccineras. Cecilia Benoni tillfrisknade, men med svaghet i vänster ben. I folkskolan hade jag en klasskamrat med liknande rest efter polio. Benoni såg sig som frisk och blev framgångsrik läkare och docent. Efter flera decennier gjorde sig dock den genomgångna polion oväntat åter gällande som så kallad postpolio-fatigue med muskeltrötthet och smärtor, något som hon har tvingats att hantera.

Under den talande rubriken "Härdsmläta" skriver Christina Rausér, invärtesmedicinare och geriatriker, om att drabbas av utmattningssyndrom. Vi får följa sjukdomsförloppet genom hennes dagboksanteckningar. Den som har läst hennes text drar sig nog för att raljera över att någon "har gått in i väggen".

Jag har här lyft fram några av bidragen, men alla tio är bra. Boken ökar vår förståelse för sjukdomsdrabbade kollegor – och ger igenkännande hos den som själv har varit sjuk doktor.

Lästips

Karin Wahlbergs självbiografiska sjukdomsskildring Cancerland – tur & retur. Livet som läkare och patient. Wahlström & Widstrand, 2016. Finns även som ljudbok.

Jonatan Wistrands avhandling Läkaren som patient. Dokumentära och litterära vittnesmål under 1900- och 2000-tal. Lunds universitet, 2019. Kappan kan laddas ned från:

<https://portal.research.lu.se/en/publications/1%3C%A4karen-som-patient-dokument%3C%A4ra-och-litter%3C%A4ra-vittnesm%3C%A5l-under-19>



*Göran Wennnergren, Seniorprofessor, överläkare, Avdelningen för Pediatrik, Göteborgs universitet och Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg
E-mail: goran.wennnergren@pediat.gu.se*

ISSUE HIGHLIGHTS

PATIENT TRANSITION FROM PAEDIATRICS
TO ADULT MEDICINE

Young adults with long-term illnesses or disabilities risked ending up in limbo when they made the transition from paediatric to adult care, according to a Swedish interview study by Forsberg et al.¹ The participants, who were 18–25 years

of age, said they felt insecure during the transition, as they did not know when, or even if, something would happen or whether they would be overlooked. The authors concluded that the existing preparation programmes by paediatric units needed to be accompanied by structured transition plans from the adult healthcare units that take over the patients' care. <https://doi.org/10.1111/apa.17231>

VIDEO CONSULTATIONS FOR EARLY
DISCHARGED PRETERM INFANTS

Using follow-up video consultations was a viable way of delivering an early discharge programme for preterm infants, according to an observational study by Gustavsen et al.² The 72 preterm infants who were included in the programme

were discharged from a Norwegian hospital at a median of 35+6 weeks/days of postmenstrual age. The authors concluded that the infants' growth was sufficient, breastfeeding rates were maintained and the video consultations contributed to ensuring that the parents felt safe caring for their infant at home. The parents used the programme for a median of 18 days and there were only four readmissions. <https://doi.org/10.1111/apa.17250>

MATERNAL SINGING REDUCED PAIN
EXPRESSIONS DURING IMMUNISATION

Monaci et al investigated what effect maternal singing had on pain expressions when infants aged 2–4 months were immunised.³ They recruited 67 mother–infant

dyads in Italy and randomly allocated them to a singing intervention group or a control group. The result showed that maternal live singing significantly reduced the infants' pain behaviour movement indexes. It also significantly increased social gazing between the mothers and infants, which is particularly beneficial for promoting attachment, and reduced the mothers' anxiety. Alexandra Ullsten comments on the findings.⁴ <https://doi.org/10.1111/apa.17121>

TO SLEEP OR TO BREASTFEED



Breastfeeding seemed to be associated with more sleep fragmentation, but not with total sleep duration in early infancy. Those were the main findings when Hershon et al studied 444 Canadian mother–infant dyads, to

identify any associations between feeding methods at 6 and 12 months and infant sleep over the first 3 years of life.⁵ Breastfed infants had less consolidated sleep between 6 and 12 months, but not beyond. The authors state that there is no need for parents to hesitate to breastfeed because of potential concerns about their infant's sleep patterns. <https://doi.org/10.1111/apa.17237>

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
IDENTIFIED RISKS FOR NEONATAL
HYPOTHERMIA

The incidence of neonatal hypothermia was 52.5% in a systematic review and meta-analysis by Ruan et al, which focused on 44 532 newborn infants in 18 studies from 13 countries.⁶ Factors that affected the incidence

rates were no skin-to-skin contact, prematurity, low birth weights, delayed breastfeeding, asphyxiation and resuscitation after birth, low APGAR scores, not wearing a cap and Caesarean sections. The authors concluded that clinicians can use these factors to develop targeted interventions to prevent, and reduce, the incidence of neonatal hypothermia. <https://doi.org/10.1111/apa.17249>

Figures: Istockphoto

OBS! Under kalendarier publiceras enbart kalendariepunkter som registrerats på BLF:s hemsida. Registrera därför din kurs/fortbildning på www.barnlakarforeningen.se. För mer info om respektive kurs se www.barnlakarforeningen.se/kalender/

Info om BLF Lunchwebinar

Som vanligt gäller första tisdagen i varje månad kl. 12.15-13.00 i samarbete med Svenska Läkaresällskapet. Info: <https://www.barnlakarforeningen.se/2023/12/17/blf-lunchwebbinarier-under-varen-2024-hela-programmet/>

5/11: Om Läkemedelsreaktioner hos barn Maria Ingemansson, Delföreningen för allergi och lungmedicin och Astrid Lindgrens Barnsjukhus

3/12 (flyttat från 3 sept!): Om handläggning av hemofili och tromboser hos barn Caroline Jepsen, Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus och Maria Magnusson, Astrid Lindgrens Barnsjukhus

24-25/10 Perinataldagarna 2024 Perinatala höstmötet hålls traditionsenligt på Läkaresällskapets lokaler i Stockholm, 25-26:e oktober.

Info: <https://neo.barnlakarforeningen.se/2024/06/19/perinataldagarna-2024/>

4-7/11 SK-kurs astma och övre luftvägar hos barn, ungdomar och vuxna

Info: <https://aol.barnlakarforeningen.se/kalender/sk-kurs-astma-och-ovre-luftvagar-hos-barn-ungdomar-och-vuxna/>

11-14/11 ICNA-möte i San Diego, USA

Info: <https://snpf.barnlakarforeningen.se/kalender/icna-mote-i-san-diego-usa/>

11-14/11 SK-kurs i "Avancerad habilitering"

Info: <https://snpf.barnlakarforeningen.se/kalender/sk-kurs-i-avancerad-habilitering>

11-12/11 Aepc Advanced Training course in Catheter Intervention

Info: <https://sbkf.barnlakarforeningen.se/kalender/aepc-advanced-training-course-in-catheter-intervention/>

18-20/11 Barnkardiologi utanför hjärtcentra, Sachsska sjukhuset

Info: <https://sbkf.barnlakarforeningen.se/kalender/barnkardiologi-utanfor-hjartcentra-pa-sachsska-sjukhuset-18-20-11/>

19/11 EBP/EAP European board of pediatrics examination

Info: <https://www.barnlakarforeningen.se/kalender/ebp-eap-european-board-of-pediatrics-examination/>

25-28/11 Lipus-kurs Pediatrisk Lungmedicin, Göteborg

Info: <https://aol.barnlakarforeningen.se/kalender/kurs-i-avancerad-lungmedicin/>

NÄSTA NUMMER

**Nästa nummer har temat
Barnnefrologi och utkommer
den 10 december.**

Det kommer dock att finnas tillgängligt på Barnläkarens hemsida www.barnlakaren.se tidigare.

Via vårt nyhetsbrev, Facebook och Twitter får du information om när detta sker.

Tipsa gärna om nyheter:
info@barnlakaren.se





ANNONS



Bli en del av teamet på någon av Barnsjukhuset Martinas mottagningar

BARNSJUKHUSET MARTINA är den största vårdgivaren för barn- och ungdomsmedicinsk öppenvård i Stockholm, med över 250 medarbetare på många platser i Stockholm.

Den huvudsakliga inriktningen är BUMM via regionsavtal inklusive neuropsykiatri. Vår största enhet ligger på Sophiahemmet. Martina har i dagsläget 3 BVC mottagningar och även avtal för barnlogopedi och ortopedi.

Martina har många olika subspecialister men grunden i verksamheten utgörs av allmänpediatriker. Givetvis understödda av kunniga barnsjuksköterskor inom många områden (ADHD, astma och allergi, gastro, obesitas och uroterapi) samt dietistverksamhet.

Vi tycker att det är viktigt med en akademisk miljö och satsar på kompetensutveckling för alla medarbetare och har sedan länge tagit emot ST läkare på alla våra BUMM mottagningar.

Flexibilitet är något vi eftersträvar som arbetsgivare och försöker skraddarsy anställningen så att det ska passa privatlivet. Martina har en HR funktion och naturligtvis tillämpas kollektivavtal med pensionsavsättningar.

Om du är intresserad av att arbeta på Martina som anställd eller konsult eller önskar mer information kontakta någon av våra verksamhetschefer.

www.barnsjukhusetmartina.se



MARTINA finns på följande platser i Sthlm:

- ▶ Sophiahemmet
- ▶ Globen
- ▶ Järvastaden
- ▶ Norra Djurgårdsstaden
- ▶ Sollentuna
- ▶ Nacka Strand
- ▶ Huddinge
- ▶ Bromma
- ▶ Lidingö