

Barnläkaren

NR. 1/2019



Tema | Forskning

Populärt att forska - men hur kommer man igång?

Paradigmskifte inom allergiforskningen

Forskaren Petter Brodin: "Det finns inga genvägar eller smarta knep"



SVENSKA BARNLÄKARFÖRENINGEN
SWEDISH PAEDIATRIC SOCIETY



DryNites®

Enures är ett utbrett problem

14% av alla 4-15 åringar har kissat i sängen på en eller annan tidpunkt i deras liv. DryNites® nattbyxor hjälper både barn och föräldrar att få en god nattsömn. DryNites® ger ett högabsorberande, diskret skydd och har designats så att de liknar vanliga underbyxor. De finns i 3 storlekar från 3-15 år till både pojkar och flickor. Som extra skydd finns även BedMats, ett absorberande engångsunderlakan som håller madrassen torr när olyckan är framme.



Gratis informationsbox



Informationsboxen innehåller:

- Prover på DryNites 4-7 år och 8-15 år
- Informationsfolder om sömngångning och DryNites-produkterna

Beställ boxen via mail: info@retail-partner.dk

Få mer information om enures hos barn på www.drynites.se

 **Lamzede®**
Velmanase Alfa

Den första och enda enzymersättningsterapin för alfa-mannosidos¹

Enzymersättningsterapi för behandling av icke-neurologiska manifestationer hos patienter med lindrig till medelsvår alfa-mannosidos¹

 **Chiesi**
Rare Diseases 

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Lamzede® (velmanas alfa) 10 mg pulver till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, ATC-kod: A16AB15. Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer. **Indikation:** Enzymersättningsterapi för behandling av icke-neurologiska manifestationer hos patienter med lindrig till medelsvår alfa-mannosidos. **Kontraindikationer:** Svår allergisk reaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Behandlingen ska övervakas av läkare med erfarenhet av att vårda patienter med alfa-mannosidos eller av att administrera andra enzymersättningsterapier (ERT) för lysosomala sjukdomar. Effekterna av behandling med velmanas alfa ska utvärderas regelbundet och utsättande av behandlingen ska övervägas om ingen tydlig nytta kan observeras. Administrering av velmanas alfa kan resultera i en infusionsrelaterad reaktion (IRR), inklusive anafylaktoid reaktion. Patienten bör hållas under observation för IRR under minst en timme efter infusionen i enlighet med den behandlande läkarens bedömning. Antikroppar kan påverka vid de behandlingsrelaterade reaktioner som observerats vid användning av velmanas alfa. Vid utveckling av svåra IRR eller om behandlingseffekten minskar eller uteblir bör patienterna testas för förekomst av anti-velmanas alfa-antikroppar för vidare utvärdering av sambandet. Om patientens tillstånd förvärras under ERT bör man överväga att avbryta behandlingen. Risk för immunogenicitet föreligger. Vänligen se www.fass.se för mer information och pris. **MAH:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien. Telefon: +46 8 753 35 20. E-post: infondic@chiesi.com. Baserad på SPC daterad 2018-11.

1. Lamzede® (Velmanase Alfa) SPC 2018.

HIGHLIGHTS IN THIS ISSUE

Anna Käll, Hugo Lagercrantz (hugo.lagercrantz@actapaediatrica.se) Acta Paediatrica, Stockholm, Sweden



Varicella vaccination protects renal transplant patients from serious consequences

Patients who have undergone renal transplants are particularly susceptible to highly contagious diseases, due to their reduced immunity. Lindahl et al. (1) studied 85 renal transplant patients to see whether they developed varicella zoster virus (VZV) immunity over time. They found that the varicella vaccination provided transplant patients with less protection from symptomatic VZV diseases than natural infections, but it did provide effective protection from life-threatening diseases. Nilsson comments on the findings (2).



Very high Caesarean section rates in Vietnam

Giang et al. (3) analysed 20 535 deliveries that occurred over a one-year period in Da Nang, which is one of the largest cities in Vietnam. They found that the overall Caesarean section rate was very high at 58.6% and that it was 70.6% in private hospitals and 57.9% in public hospitals. The authors concluded that there is a need for monitoring and interventions to reduce the high Caesarean section rates in this area.



Examination of the placenta as a tool for improving neonatal care

Histological examination of the placenta can help to diagnose early-onset neonatal sepsis (EONS) and guide clinical decision-making 48 hours after birth, leading to a clinically relevant reduction in antibiotic use. Those were the findings of a pilot study by Ykema et al. (4), who evaluated the role of placenta histology in diagnosing EONS in 88 premature infants in Zwolle, the Netherlands. In the accompanying editorial, Redline describes how the placenta can be used as a diagnostic tool for improving neonatal care (5).



Being large at birth increases radial artery intima thickness in adulthood

A Swedish study in this issue found that a high birthweight was associated with an increased risk of radial artery intima thickness at the age of 34–40, but not with other investigated cardiovascular risk factors. Johnsson et al. (6) examined 27 adults born in 1975–1979, who weighed at least 4500 g at birth, and compared them with 27 matched controls with a normal birthweight.



Communication between neonatologists and parents affects decision-making

Axelin et al. (7) observed the parents of 11 singletons and four sets of twins and how they interacted with two neonatologists during 15 medical rounds in a neonatal intensive care unit in Turku, Finland. They found that neonatologists played a central role in facilitating the level of parental participation and that their interaction affected how the parents participated in decision-making in both positive and negative ways.

Figures: 1, 2, 5: Istockphoto.com, 3, 4: Alamy.



Barnveckan hälsas åter till Örebro!

Barnkliniken i Örebro hälsar all vårdpersonal med barnasinnet kvar välkomna till årets upplaga av Barnveckan som går av stapeln den 1-4 April. Temat är "Det svårt sjuka barnet" vilket kan innebära litet olika saker i olika verksamheter men som vi tror kan förena och engagera alla som jobbar med sjuka barn.

Barnveckan kommer bland annat att innehålla ett samarrangemang med Svensk Förening för Barnanestesi och Barnintensivvård för att skapa en kontaktyta mellan barnläkare och barnsjuksköterskor och våra kollegor på landets intensivvårdsavdelningar. Tanken är att det här blir en dag riktad mot alla typer av läkare och sjuksköterskor som ofta eller sällan vårdar svårt sjuka barn oavsett om de är anställd inom barnsjukvård, allmän intensivvård eller barnintensivvård.

Välkomna till Örebro för en fullspäckad Barnvecka med engagerande föreläsare, intressanta diskussioner och trevliga möten!



WWW.BARNVECKAN.SE

Barnläkaren

Tidningen Barnläkaren utkommer med sex nummer årligen och är Svenska Barnläkarföreningens medlemstidning.

Ansvarig utgivare

Anna Bårtås
E-mail: anna.k.bartas@gmail.com

Chefredaktör/Annonskontakt

Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Vetenskapsredaktör

Synnöve Lindemalm
synnove.lindemalm@gmail.com

Kulturredaktör:

Göran Wennergren
info@barnlakaren.se

Manuskript insändes

per mail till:
Margareta Munkert Karnros
info@barnlakaren.se

Prenumerationsärenden

och adressändringar
Meddelas per mail till:
info@barnlakaren.se

Tryck

DanagårdLiTHO

Redaktionsråd

Catarina Almqvist Malmros
Hugo Lagercrantz
Synnöve Lindemalm
Josef Milerad
Göran Wennergren

Omslagsbild

iStock photos

Innehåll

| | |
|--|----|
| LEDARE | 7 |
| REDAKTÖRENS RUTA | 8 |
| TEMA: NEONATOLOGI – NYA PATIENTGRUPPER | |
| Populärt att forska - men hur kommer man igång? <i>Jonas Ludvigsson</i> | 10 |
| Hur ett globalt pediatrikt forskningsprojekt startade vid länssjukhuset i Halmstad <i>Ola Andersson</i> | 12 |
| Pediatrik omvårdnadsforskning – inte enbart en "sjuksköterskegrej" <i>Mats Eriksson</i> | 14 |
| Tillväxthormon och IGF – från grundforskning till läkemedel <i>Martin Ritzén</i> | 16 |
| Nya Läkemedel ger nya etiska och ekonomiska utmaningar <i>Ricard Nergårdh</i> | 18 |
| Paradigmskiftet inom allergiforskningen – hygienhypotesen <i>Bengt Björkstén</i> | 20 |
| Genterapi av primära immundefekter <i>Anders Fasth</i> | 22 |
| En historisk inblick i svensk pediatrik forskning <i>Göran Wennergren</i> | 24 |
| Publish or perish <i>Hugo Lagercrantz</i> | 26 |
| Barnkurs i vetenskapsfilosofi <i>Hugo Lagercrantz</i> | 27 |
| INTERVJU | |
| Petter Brodin: "Det finns inga genvägar eller smarta knep" <i>Ola Nilsson</i> | 28 |
| KULTUR | |
| Bokrecension: Är smartphones den nya generationens folksjukdom? <i>iGen av Jean M. Twenge Nicolaus Fredestad</i> | 30 |
| På Flanderns fält lyser vallmon röd <i>Göran Wennergren</i> | 31 |
| KALENDARIUM | 34 |

För oss barnläkare har miljöfrågan särskild relevans

"Det finns de som säger att jag borde bli klimatforskare så jag kan "lösa klimatkrisen". Men klimatkrisen är redan löst. Vi har redan alla fakta och lösningar. Varför ska jag studera för en framtid som snart kanske inte finns? När ingen gör något för att rädda den framtiden?" "Om utsläppen måste upphöra, måste vi upphöra med utsläppen." Detta är citat av femtonåriga Greta Thunberg. Ingen har väl missat att hon skolstrejkade för klimatet under hösten. Fascinerande att en femtonårig flicka lyckas formulera det enkla i det som kan framstå som så komplicerat. Och lite hoppfullt att ett barn fått möjlighet att föra fram sina åsikter direkt till världens ledare.

Jag ler när jag läser att Greta Thunberg listats av Times Magazine som en av världens mest inflytelserika tonåringar. Måtte världen nu lyssna på Greta och hennes budskap.

När småländska januarivindar och snöblandat regn på tvären letar sig in under jackan är det svårt att föreställa sig de märkvärdigt varma sommarmånaderna 2018. Jag njöt verkligen av värmen. Samtidigt infann sig en känsla av osäkerhet och ibland obehag. Var det OK att glädjas över semestervädret? Var detta en tillfällighet eller resultatet av klimatförändringar? Eller kanske lite både och? Skogsbränder rasade i närheten av både Ölandsstugan och Växjö. Vi kollade brandvarnare och tankarna gick kring vad som skulle hända om en gnista kom farande ner på just vår brunbrända gräsmatta. Ett snävt perspektiv kan tyckas; men miljöfrågan kröp in på var och en i värmen.

Hur ska man då som barnläkare förhålla sig till miljöfrågan? Som uppföljning till seminarium på Barnveckan 2017 skrev BLF ett uttalande om barn, miljö och hälsa där medlemmarna uppmanas att engagera sig i det förebyggande och adaptiva arbetet kring klimat och hälsa.

Var och en har ju ett personligt men även yrkesmässigt ansvar för att bidra till att minska världens klimatförändringar och verka för att

de globala målen uppnås. Engagera dig gärna i miljöarbetet på din arbetsplats! För barnläkare har dessa frågor särskild relevans eftersom risken att barn drabbas av skada och sjukdom till följd av klimatförändringar är ökad och är enligt WHO nästan femfaldigad för barn under 5 år. Direkta och indirekta klimateffekter påverkar barnets miljö och infrastruktur, med risk för föräldraseparationer, posttraumatisk stress och avbruten skolgång.

I mars håller International Pediatric Association (IPA) världskongress i Panama. Programmet har ett tydligt fokus på Global Sustainability Goals. BLF är medlem i IPA och kommer på mötet att representeras av Maria Mossberg som även är ordförande i BLF:s delförening för global barn- och ungdomshälsa.

Om det ordnas någon programpunkt på nästa Barnvecka på temat miljö är i skrivande stund oklart, men programmet börjar definitivt ta form. Temat för Barnveckan i Örebro 1-4 april 2019 är det allvarligt sjuka barnet. Delföreningarna och föreläsarna har ombetts fokusera på sina svåraste patienter och vi hoppas och tror att veckan



ska bli lärorik och inspirerande. Bland mycket annat ordnas på torsdagen ett specialprogram om intensivvård för barn tillsammans med svensk förening för barnanestesi och barnintensivvård. Välkommen att anmäla dig så ses vi förhoppningsvis i Örebro!

Anna Bårtås,
ordförande Svenska
Barnläkarföreningen



HJÄLP FLER SJUKA BARN ATT FÅ EN STOR DAG!

GE EN GÅVA PÅ BG 900-5133

Hjälp oss att göra fler sjuka barns drömmar till verklighet. Din gåva gör skillnad!

www.minstoradag.org



MIN STORA DAG



God fortsättning på 2019! Hoppas ni haft en fin start på nya året. Förra året avrundades i sedvanlig ordning med pampig hyllning till framgångsrik forskning. Två överraskade och lyckliga pristagare, amerikanen James P Allison och Tasuku Honjo från Japan prisades för sina upptäckter inom cancerbehandling och hur man genom hämning av immunförsvarets bromsmekanismer effektivt kan behandla sjukdomen. Upptäck-

ter av den här rangen väcker självklart hopp och nyfikenhet, och utan vår vilja att förstå och stilla vår nyfikenhet skulle vi förstås inte ha någon forskning överhuvudtaget. Tänk er att finna svaret som ingen annan har, ett svar som dessutom blir till avgörande nytta och fördel för omgivningen. Vilken seger ur så många perspektiv.

Vad som inte är lika givet är hur man tar sig från tanke till handling. Vad är väsentligt att tänka på när man vill sätta igång att forska? Vi frågade professor Jonas Ludvigsson, internationellt uppmärksammas för sin forskning kring följderna av massvaccineringen med Pandemrix 2009. Läs på sidan 10 vad han har att säga till dig som ligger i startgroparna men behöver tips och råd.

Har man väl kommit igång så gäller det att finansiera projektet, vilket ofta är både tidskrävande och ansträngande. För den utvalda skara som publicerar sig i topptidskrifter som t ex JAMA, Nature eller Lancet kan förutsättningarna däremot ändras till det bättre. En publicering i högt ansedda tidskrifter innebär inte bara

att ens forskning hamnar i strålkastarljuset i mediasammanhang, utan även ökade möjligheter att få stora forskningsanslag.

I det här numret möter vi forskaren Petter Brodin som nyligen publicerat sig i ansedda tidskriften The Cell. Vad krävs egentligen, förutom mängder tid, för att bli en framgångsrik forskare? Finns det trots allt några genvägar? Vår temaredaktör, tidigare vetenskaplig sekreterare för BLF, professor Ola Nilsson intervjuar. Professor Hugo Lagercrantz, chefredaktör för Acta Paediatrica, tillika tidigare europeisk redaktör för Pediatric Research, ger sin syn på publicering i ansedda tidskrifter och varför man inte bör stirra sig blind på tidskrifters impact factor.

Gemensamt för alla forskare, från hyllade nobelpristagare till de som tar sina första förväntansfulla steg in i denna värld, är att de inte har en chans att förstå nutiden om de inte först har grepp om historien. Från vår kulturredaktör professor Göran Wennergren kommer en spännande historisk inblick i svensk pediatrik forskning. Sedan Fredrik Theodor Berg utnämndes till vår första professor i pediatrik i mitten av 1800-talet har de barnmedicinska framstegen varit enorma. Framstegen har byggts på framgångsrik forskning både i vår omvärld och i vårt eget land.

Ha ett fortsatt fint 2019

Margareta Munkert Karnros

Temaredaktör i detta nummer: Ola Nilsson



Ola Nilsson är professor i pediatrik vid Örebro universitet och överläkare vid Universitetssjukhuset i Örebro och delar sin tid med Karolinska Institutet och Universitetssjukhuset. Ola har gjort både postdoktor period och klinisk subspecialisering till barnendokrinologi vid National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA med randningar på Georgetown University Hospital, Childrens National Medical Center and Johns Hopkins Hospital. NIH är USAs största kliniska forskningscenter med över 1500 pågående kliniska studier, många på sällsynta sjukdomar.

I kliniken träffar han barn med endokrina sjukdomar, tillväxtrubbningar och skelettdysplasier. Hans forskning är fokuserad på skelettutveckling, mineralrubbningar, tillväxtproblem och skelettsjukdomar och målet är att hitta nya behandlingar för de två sistnämnda.

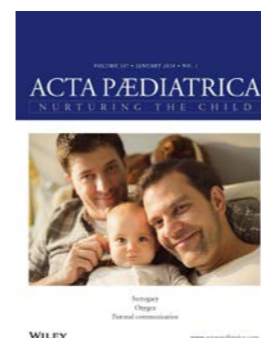
Under åren 2016 -2018 var han vetenskaplig sekreterare för Barnläkarföreningen (BLF) och är nu vetenskaplig sekreterare för BLFs delförening för endokrinologi och diabetes och även

Följ oss på Twitter



Svenska Barnläkarföreningens medlemstidning
Barnläkaren

Se de senaste inläggen: <https://twitter.com/barnlakaren?lang=sv>



STIFTELSEN ACTA PÆDIATRICA

Stiftelsens medlemmar kallas härmed till

ÅRSMÖTE 2019

Måndagen den 1 april kl.12.00 – 13.15

Conventum Congress, Örebro
i samband med Barnveckan

LUNCH

Då enkel lunch kommer att serveras, önskas förhandsanmälan.
Anmälan om deltagande görs till mail@actapaediatrica.se

I Stiftelsen Acta Paediatricas medlemsförteckning kan du se om du är registrerad som medlem i stiftelsen.

Föredragningslista

1. Årsmötet öppnas
2. Val av ordföranden för årsmötet
3. Val av sekreterare för årsmötet
4. Val av justeringspersoner
5. Fastställande av att årsmötet utlysts i behörig ordning samt av dagordning
6. Verksamheten under 2018. Styrelsens Årsredovisning för 2018 (kan rekvideras från mail@actapaediatrica.se)
7. Bokslut för 2018 (ingår i Årsredovisning för 2018)
8. Revisionsberättelse och fråga om ansvarfrihet för styrelsen
9. Val av lekmannarevisor och suppleant för lekmannarevisor för kommande treårsperiod
10. Beslut om tecknande av firman
11. Övriga frågor
12. Mötet avslutas





”Man ska inte forska för att tjäna pengar, det finns så många enklare sätt att göra det på. Men om man är nyfiken, vill tränga djupt in i ett ämne, besvara en särskild fråga som ingen känner svaret på - då är forskning bland det roligaste som finns”, menar Jonas Ludvigsson. Foto: istockphoto.

Populärt att forska men hur kommer man igång?

Jonas Ludvigsson ger råd och tips till dig som är i startgroparna:

”Valet av handledare viktigast”

När jag var liten brukade min pappa, som är barnläkare, åka utomlands ungefär en gång per månad. Det var konferenser och möten för att lägga upp studier. För mig var forskning något som ledde till att man var borta väldigt ofta, och det var definitivt inget som intresserade mig! Under läkarutbildningen fick jag ständigt frågan om jag inte skulle börja forska precis som min pappa, men jag höll emot och valde bort forskningskurser för att istället jobba extra på Linköpings legendariska studentpub Flamman. Men som den historiske Linköpings-biskopen Hans Brask lär ha skrivit, blev jag så småningom ”nödd och tvungen” att börja forska. Till den valfria perioden under Termin 11 ville jag åka till Sydamerika. Jag saknade pengar och hörde av mig till institutionen för internationell barnhälsovård och gick rakt på sak:

– Om ni bara finansierar en resa till Bolivia är jag beredd att bedriva vilken forskning som helst.

De föreslog amning, och från amning var steget kort till magtarm-sjukdomar och celiaki som sedan kom att bli mitt huvudspår. Min ti-

digare forskarkarriär var fylld av motgångar. Jag brukar säga att jag försökte disputera tre gånger (med tre olika handledare) men först tredje gången fick jag till det. Flera av mina tidiga försök var alltför vidlyftiga. Jag fick kämpa men gick sedan i mål i slutet av 2001 - skönt!

Att forska är inte någon gräddfil, men jag har ändå fortsatt och det ger mycket tillbaka att göra detta. Min kollega, tillika temare-daktör i detta nummer, Ola Nilsson har bett mig att skriva om hur man kombinerar forskning och klinisk tjänstgöring. Jag jobbar med forskning 50 procent förlagt till två dagar (måndag-tisdag) och jobbar 50 procent kliniskt förlagt till onsdag-fredag. Eftersom jag går jouter på kvällar och helger så jobbar jag enligt ansvarig sekreterare ca 65 procent kliniskt.

Jag har ett par råd till den som inte börjat forska. Viktigast för att forskningen ska fungera och bli kul är valet av handledare. Som doktorand är man väldigt beroende av sin handledare. Det måste fungera med person-kemin, men handledare ska också vara en sådan som vill få något gjort! (då ökar dina egna chanser att publicera artiklar och att sedan disputera). Om jag skulle gjort om mina doktorandstudier skulle jag nog ha gått till universitetsbiblioteket och bett biblioteket ge mig en lista på de forskare i Örebro som publicerade mest, och

fick flest citeringar. Sedan hade jag gjort en lista av dem och försökt kontakta deras doktorander för att höra hur forskarna fungerade som handledare. För dig som redan är specialist eller har ett ST med tydlig inriktning råder jag att ändå försöka hitta en handledare med ett projekt som ligger nära din kliniska verksamhet.

För den som redan disputerat och vill fortsätta forska skulle mina råd vara:

- bytt inte omedelbart ämne för din forskning. Det finns rekommendationer som säger att man bör byta forskargrupp för att göra karriär. Jag tror inte på det. Jag tror på att man ska göra något roligt, och trivs man i den forskargrupp man vistats i som doktorand så tycker jag att man kan fortsätta i samma grupp.
- skaffa en särskild arbetsplats för din forskning. Behoven på kliniken tar sällan slut. Det är ibland svårt att sitta på sitt vanliga kliniska rum och forska, eftersom många personer rycker i en och man då behöver göra olika typer av uttryckningar vilket hackar sönder forskningstillvaron.
- försök att forska i sammanhängande perioder. Det minskar ”ställtiden” - alltså den tid det tar att komma igång varje gång.
- var noggrann när du planerar din studie, extremt noggrann! Ett sätt är att följa en av de många riktlinjer som finns för forskning (ex.

Consort eller Strobe) och se om man kan fylla i dessa check-listor redan innan man genomför projektet. Om man kan fylla i dem före projektet så är det lättare att fylla i dem efter projektet när många tidsskrifter kräver att de skickas in samtidigt med själva manuskriptet.

Man ska inte forska för att tjäna pengar, det finns så många enklare sätt att göra det på. Men om man är nyfiken, vill tränga djupt in i ett ämne, besvara en särskild fråga som ingen känner svaret på - då är forskning bland det roligaste som finns!

Jonas F Ludvigsson, barnläkare,
professor i Klinisk Epidemiologi,
Karolinska Institutet/ Universi-
tetsjukhuset Örebro

E-mail:
jonasludvigsson@yahoo.com



Teman i Barnläkaren 2019

| | Utgivning: | Materialdag: |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| 1. Forskning | 20 jan | 15 dec |
| 2. Barn och infektioner | 24 mars | 17 feb |
| 3. Elevhälsa | 22 maj | 12 april |
| 4. Skelettsjukdomar/mineralrubbningar | 21 juli | 16 juni |
| 5. ”Normala” barn – finns de? | 22 sept | 16 aug |
| 6. Endokrinologi – puberteten | 24 nov | 19 okt |

www.barnlakaren.se



Ola Andersson, Neonatolog på Skånes Universitetssjukhus/Lunds Universitet forskar i för- och nackdelar med sen avnavling.
Foto: Martina Thalwitzer

Hur ett globalt pediatrikt forskningsprojekt startade vid Länssjukhuset i Halmstad

Det var när Hans Rosling uppmärksammat studierna om sen avnavling, som Ola Andersson insåg vikten av och möjligheterna med hans forskningsprojekt. Rosling beskrev dem som banbrytande i ett land med hög spädbarnsdödlighet. Detta ledde vidare till att hans postdoc blev till två randomiserade studier i Nepal. Den första efter modell från Halmstad-studien, och den andra en pilotstudie på återupplivning med intakt navelsträng, d v s återupplivning ”bedside”.

Min forskning kring avnavling har tre utgångspunkter. Den första är att man på 90-talet i Sverige sett att 26 procent av ettåringar hade låga ferritinnivåer (ferritin <12 µg/l), vilket föranlett Livsmedelsverket och Svenska Barnläkarföreningens pediatrika expertgrupp för nutrition och hälsa att rekommendera att man skulle vänta med att ge barn kommjölk till 10–12 månaders ålder (1).

Den andra kunskapen om att även järnbrist utan anemi kan påverka barns hjärnors utveckling negativt. Den tredje att man på många förlossningar införde fosterövervakningsmetoden ST-analys och att det i utbildningsmaterialet framfördes att omedelbar avnavling var nödvändig för att blodgasanalysen skulle vara av värde. Utan referenser angavs också att den extra blodvolym som kunde överföras vid fördröjd avnavling alltid skulle komma att påverka barnets anpassning negativt.

Min nyfikenhet väcktes runt eventuella bra och dåliga följder av sen avnavling hos svenska barn. Detta blev mitt avhandlingsarbete under handledning av Lena Hellström-Westas och Magnus Domellöf. Vi kunde i vår första publikation i BMJ 2011 visa att järnbristen minskade med 90 procent vid 4 månaders ålder och 2015 kunde vi visa att sen avnavling var associerad med förbättrad finmotorik och socialt beteende när barnen var fyra år (2,3).

Studien fick medial uppmärksamhet via Hans Rosling

Båda dessa studier fick stort genomslag i såväl nationell som internationell media. Detta såg Hans Rosling, dåvarande professor i global hälsa vid KI som twittrade om fynden och lät sig intervjuas i DN 2011-12-18:

– Det är en otroligt elegant och viktig studie, som visar stor effekt i



Provtagning av ett spädbarn i studien. Doktoranden Nisha Rana i grå t-shirt. Foto: Omkar Basnet.

ett välmående land. Då kan man tänka sig vilken nytta den skulle göra i länder med hög barnadödlighet. Metoden kan rädda åtminstone 35 000 barn varje år.

Årligt talat var det via denna intervju jag insåg den globala betydelsen av sen avnavling, men var då upptagen med Halmstad-studien.

Parallellt hade Uwe Ewald i Uppsala träffat en Nepalesisk läkare, Ashish KC och de hade tillsammans med Mats Målqvist byggt upp en välfungerande forskningsenhet vid ett förlossningsjukhus med drygt 20 000 förlossningar/år i Kathmandu. Uwe introducerade Ashish, som nu var forskarstudent, för mig vid min disputation i Uppsala 2013 och vi kom gemensamt fram till att min postdoc skulle innebära två randomiserade studier i Nepal, med Hans Roslings uttalande uppväckt ur minnet. Den första efter modell från Halmstad-studien, och den andra en pilotstudie på återupplivning med intakt navelsträng, det vill säga återupplivning ”bedside”. En ny Nepalesisk forskarstudent, Nisha Rana, togs med i teamet.

Vi har visat att sen avnavling efter tre minuter reducerade järnbrist med 42 procent vid 8 månaders ålder, och efter 12 månader hade den sent avnavlade gruppen en 9 procent minskad förekomst av anemi och det senare är associerat med förbättrad utveckling (4,5).

Vi fortsätter samla in resultat från studierna med hjälp av anslag från framförallt Svenska Sällskapet för Medicinsk forskning, Svenska läkarsällskapet och Lilla barnets fond.

Jag är väldigt tacksam för deras stöd, liksom till alla kollegor vars hjälp möjliggjort min forskning. Totalt har 2500 barn och deras föräldrar tackat ja till att delta i vår forskning i Sverige och Nepal, och

därefter har ett 100-tal barnmorskor och forskningsassistenter sett till att interventionen följts. De har alla del i framgångarna.

Referenser

1. Axelsson I, Gebre-Medhin M, Hernell O, Jakobsson I, Fleisher Michaelsen K, Samuelson G. Recommendations for preventing infantile iron deficiency; delay cow's milk intake until 10–12 months of age] *Läkartidningen* 1999; 96: 2206-8.
2. Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D, Domellöf M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomized controlled trial. *BMJ*. 2011;343:bmj.d7157.
3. Andersson O, Lindquist B, Lindgren M, Stjernqvist K, Domellöf M, Hellström-Westas L. Effect of delayed cord clamping on neurodevelopment at 4 years of age: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):631-638.

Ola Andersson, Neonatolog, MD, PhD, Skånes Universitetssjukhus/Lunds Universitet IKVL, Avd. pediatrik.

E-mail:
ola.andersson@med.lu.se



Utmärkande för den pediatrika omvårdnadsforskningen var redan från början en blandning av olika vetenskapliga metoder och samverkan över professionsgränserna. Foto: istockphoto

Pediatrik omvårdnadsforskning – inte enbart en ”sjuksköterskegrej”

Gunnel Elander var den första barnsjuksköterskan i Sverige som disputerade. Året var 1986, ämnet var hur inläggning på neonatalavdelning påverkade amning och anknytning. Redan i början av 1980-talet hade dock flera barnmorskor disputerat med ”barnavhandlingar. En av dessa var Vivian Wahlbergs studier om crédeprofylax. Sedan dess har ett hundratal sjuksköterskor och barnmorskor disputerat med avhandlingar om barn och ungdomar.

Nyfödda barn och frågor om samspel och amning dominerade den tidiga forskningen där sex av sju avhandlingar från 80-talet studerade just detta. Så småningom följde studier av behandling och omvårdnad av sjuka barn, både rörande specifika sjukdomar och i ett mer allmänt omvårdnadsperspektiv. Marie Edvinsson Månsson och Inger Kristensson-Hallström studerade båda hur barns möte med sjukvården kan underlättas. Deras forskning ligger till grund för många av de program för förberedelse inför undersökning och behandling som finns, såsom Narkoswebben och Barnavdelningen på 1177. Bland specifika tillstånd som tilldrog sig uppmärksamhet kan nämnas cancer (Karin Enskär), medfödda hjärtfel (Britt-Marie Ternstedt) och inkontinens (Anna-Lena Hellström).

Blandning av olika vetenskapliga metoder

Barnhälsovården blev det tredje området som kom att forskas kring,

av sjuksköterskor, där t ex Elisabeth Hagelin och Margaretha Magnusson studerade hur barnhälsovården stöttar barnfamiljer och hur det dokumenteras. Många av dessa pionjärer har haft en framgångsrik forskarkarriär, där några områden verkar fostra fler seniora forskare än andra. Nämnas kan att fyra neonatalsjuksköterskor idag är professorer.

Utmärkande för den pediatrika omvårdnadsforskningen var redan från början en blandning av olika vetenskapliga metoder och samverkan över professionsgränser. Av naturliga skäl var handledarna till tidiga sjuksköterskeavhandlingar oftast läkare vilket tillsammans med rådande vetenskapliga paradigmen säkert gav en övervikt mot kvantitativa metoder men tidiga inslag av kvalitativa metoder sågs också och idag är alla överens om att det är forskningsfrågan som styr metodvalet och ofta ses en metodtriangulering eller s k mixed-methodsstudier.

I början på detta årtusende hade den pediatrika omvårdnads-

forskningen utvecklats och breddats, inte minst tack vare tillgången till handledare med omvårdnadsbakgrund. Avhandlingarna kom att handla om bl a smärtskattning och smärtbehandling, psykosomatik och övergång från barn- till vuxensjukvård. Idag handlar många projekt om t ex e-hälsa och om prevention inom psykiatri och psykosomatik.

”Inte längre endast en ”sjuksköterskegrej”

Utvecklingen av den pediatrika omvårdnadsforskningen har lett till framväxten av starka forskningsmiljöer med god finansiering. Bland de mest aktiva och framgångsrika kan nämnas Barn och familjers hälsa i Lund, Stepstones i Göteborg (transition i vården), CHILd i Jönköping (funktionshinder) och FAMN i Örebro (smärta och psykosomatik). I stället för att i huvudsak göra utforskande och beskrivande studier ser vi allt fler interventionsstudier.

Utmärkande är också att omvårdnadsforskning inte längre är en ”sjuksköterskegrej”. Forskningsmiljöerna och -grupperna inkluderar forskare och doktorander med många olika professioner som samlas kring en större forskningsfråga. Det är inte ovanligt att det idag är en sjuksköterska som handleder en läkare i forskarutbildningen och valet av vetenskaplig metod och design görs helt utifrån den fråga som ska studeras.

Det är svårt att sja om vad nästa steg i utvecklingen är men vi bör-

jar se sjuksköterske-ledda studier som kombinerar ett vårdperspektiv med t ex epigenetik, registerforskning eller nätverksmetaanalys. Patient-/föräldramedverkan i forskningen och nya sätt för kunskaps-spridning och implementering ses också som nya inslag. Så den pediatrika omvårdnadsforskningen går en spännande framtid till mötes.

Läs vidare: Eriksson Mats. *Forskning om barn*. I Hamrin E, Kihlgren M, Rinell Hermansson A, Östlinder G. *När omvårdnad blev vetenskap – de första decennierna 1970 – 2000*. Liber. Stockholm 2014.

Mats Eriksson, professor i omvårdnadsvetenskap med inriktning på pediatrik omvårdnad, Örebro universitet

E-mail: Mats.h.Eriksson@oru.se



Teman i Barnläkaren 2019

| | Utgivning: | Materialdag: |
|---------------------------------------|------------|--------------|
| 1. Forskning | 20 jan | 15 dec |
| 2. Barn och infektioner | 24 mars | 17 feb |
| 3. Elevhälsa | 22 maj | 12 april |
| 4. Skelettsjukdomar/mineralrubbningar | 21 juli | 16 juni |
| 5. ”Normala” barn – finns de? | 22 sept | 16 aug |
| 6. Endokrinologi – puberteten | 24 nov | 19 okt |

www.barnlakaren.se



Under 50-talet utarbetades principer för rening av hGH från extrakt från mänskliga hypofyser genom gelfiltrering. Det är principer som gäller än idag men numera applicerat på hGH framställt med rekombinant teknik. Foto: IstockPhoto

Tillväxthormon – från grundforskning till läkemedel

Utvecklingen av humant tillväxthormon är bra exempel på hur preklinisk forskning, driven av nyfikenhet, successivt byggs ut från biokemi till fysiologi till en viktig terapi för tusentals barn och vuxna. Under 1940-talet isolerades tillväxthormon (Growth Hormone, GH) från hypofyser från flera djurslag (1), men först när man insåg att endast humant GH (hGH) var effektivt för människor med GH-brist kunde man börja använda hGH för behandling av patienter. En av de första rapporterna om metabola effekter av hGH hos vuxna kom från Sverige (2).

Tre vuxna män fick hGH och visade klara metabola effekter i form av retention av kväve (anabol effekt), fosfor och kalium. Man noterade tidigt att tillförsel av hGH hade en diabetogen effekt med ökat fastblodssocker som resultat. Det inspirerade Rolf Luft och medarbetare till försök att genom hypofysectomi hejda förloppet hos patienter med svåra diabeteskomplikationer. Retinopati fördröjdes av den uppkomna bristen på GH, men en av de hypofysectomerade patienterna dog i grav hypoglykemi då läkaren på en akutmottagning trots husstruns protester injicerade en ”normal” dos insulin. GH-bristen hade orsakat en markant ökad känslighet för insulin.

Rening av hGH från extrakt från mänskliga hypofyser

Under slutet av 1950-talet kunde man börja prova injektion av hGH till barn med tillväxthormonbrist, men endast små mängder hGH var

tillgängligt för behandling. Då organiserades på flera håll en systematisk uppsamling av hypofyser vid obduktioner. Biokemisten Paul Roos från Uppsala utarbetade principer för rening av hGH från extrakt från mänskliga hypofyser genom gelfiltrering, principer som gäller än i dag men nu applicerat på hGH framställt med rekombinant teknik. Metoden användes framgångsrikt av svenska KABI AB, senare Pharmacia. Pharmacia var under lång tid världsledande som producent av hGH.

Hypofysärt hGH producerades länge i forskningslaboratorier med ofullständiga reningsmetoder. 1985 avslöjades en katastrofal biverkan av sådant hGH: Vissa tillverkningsbatcher var förorenade med ett nytt smittämne (prioner) som orsakade den dödliga Creutzfeld-Jacobs sjukdom. Flera hundra patienter kom att dö, många år efter behandlingen. Lyckligtvis har man inte rapporterat sjukdomen hos några

patienter som behandlats med industriellt tillverkat hGH, och inga i Sverige.

Vid larmet om Creutzfeld-Jacobs sjukdom var biosyntetiskt hGH redan utvecklat av bl a Pharmacia, och i Sverige blev det endast ca sex månaders uppehåll i behandling av barn med grav tillväxthormonbrist när hypofysärt hGH drogs in.

Tillväxthormon används vid många tillstånd

Från att ha varit en bristvara kunde nu hGH-behandling prövas vid andra tillstånd av kortvuxenhet än vid grav GH-brist. Genom ett omfattande samarbete mellan alla svenska regionsjukhus kunde kliniska prövningar genomföras som så småningom verksamt bidrog till att GH-behandling, förutom vid påvisad GH-brist, också kom att accepteras för behandling av kortvuxenhet vid Turners syndrom, vid njursvikt i väntan på transplantation, vid Prader-Willis syndrom och vid prenatal tillväxtrubbning (SGA) med bristande återhämtningstillväxt. I USA, men inte i EU, är uttalad kortvuxenhet (utan påvisad GH-brist) också godkänd indikation för GH-behandling. Se referens 3 för en utförligare historik av utvecklingen av GH-behandling, främst i USA. Då hGH har en uttalad anabol effekt har idrottsmän och muskelbyggare använt preparatet i dopningssyfte – och därför förbjudet inom idrotten.

Diagnostiken av GH-brist är bristfällig. Den bör bygga på kliniska tecken i kombination med laboratorieutredning. Tyvärr har alltför mycket vikt lagts vid s k provokationstester och bristfälligt underbyggda gränser mellan normala och patologiska GH-nivåer vid

sådana tester. Det har sannolikt lett till en markant överförskrivning, särskilt för friska barn som under en period är kortvuxna p g a sen kroppslig mognad.

Referenser

1. Li CH, Evans HM. The isolation of pituitary growth hormone. *Science*. 1944;99(2566):183-4.
2. Ikkos D, Luft R och Gemzell C A.: The effect of human growth hormone in man. *Lancet*. 1958;1(7023):720-1
3. Avvar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 (Suppl 3): 162–165.

Martin Ritzén, professor emeritus, barnendokrinologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska Institutet

E-mail: martin.ritzen@ki.se



Hjälp människor på flykt!

Just nu är 60 miljoner människor på flykt undan krig och förföljelse i världen. Din hjälp behövs.

SMS:a FLYKT150 till 72980 och ge 150 kronor. Eller swisha valfritt belopp till 123 90 01 645. Tack!

90 SVENSK INSAMLINGS KONTROLL

Foto: UNHCR/Andrew McCannell

Sverige för UNHCR FN:s flyktingorgan



Foto: istockphoto

Nya Läkemedel ger nya etiska och ekonomiska utmaningar

Allt mer kraftfulla diagnostiska metoder, inte minst modern genetik, ger möjlighet till mer precis diagnostik och behandling. För fler och fler sjukdomar eller subgrupper inom en viss diagnos går det att kartlägga den bakomliggande patofysiologin.

En mer precis diagnostik möjliggör en mer precis behandling. Den utveckling vi i dag är mitt uppe i vid ovanliga, ofta monogena, sjukdomar som cystisk fibros och spinal muskeltrofik är även tydlig inom exempelvis onkologin. I en framtid kommer även folksjukdomar som fetma och typ II diabetes att kunna delas upp i undergrupper med olika bakomliggande patofysiologi.

Oklart hur resurserna inom sjukvården ska användas

Läkemedelsföretagens ekonomiska bas har under årtionden utgjorts av s k "Blockbusters" där läkemedel getts till mycket stora grupper av patienter (se exempelvis behandling med statiner för att minska dödligheten i IHD). Bland annat beroende på det regelverk som skapats för läkemedelsutveckling mot sällsynta sjukdomar (1) sker i snabb takt nu ett skifte mot s k "Niche-busters" och säriläkemedel (2). Vi ställs då inför svåra frågor om hur resurserna inom sjukvården bäst skall användas. Den i grunden mycket positiva trenden bort från behandling av stora grupper (høgt NNT, number needed to treat = average number of patients needed to treat to prevent one adverse outcome) mot mer precis och individanpassad farmakologisk behandling (lågt NNT) innebär dock ofta höga, ibland mycket höga, behandlingskostnader per patient.

Den modell som under senare år skapats för att garantera ett ordnat införande av nya terapier där prioriteringar görs baserade på riksdagens etiska plattform (3) bör ha goda förutsättningar att lyckas även om flera problem återstår att lösa kring pris och finansiering. I en

nyligen publicerad artikel i Dagens samhälle (4) belyser barnläkarna Lena Hjelte och Tomas Sejersens tillsammans med företrädare för läkemedelsindustrin och flera patientföreningar detta problem. Hur skall nödvändiga läkemedelsprövningar kunna göras på ett etiskt försvarbart sätt när behandlingen, alldeles oavsett dess effekt eller nytta för patienten, kommer att kosta många miljoner per patient och år? I extremfallet kan vid en mycket sällsynt sjukdom en klinisk prövning av ett läkemedel omfatta en mycket stor andel av patienterna. Om läkemedlet sedan får marknadsföringsgodkännande av EMA (som inte skall eller kan göra någon hälsoekonomisk värdering eller prioriteringar bl a då prissättningen är fri och priset varierar kraftigt mellan olika länder) men av TLV inte bedöms vara kostnadseffektivt och där införande i landstingen inte rekommenderas av NT-rådet är det mycket oklart vem som tar ansvar för de patienter som startat behandling inom studien.

Dagens system medför risker

När det läkemedelsföretag som är sponsor för studien avbryter studien har kostnaden i flera fall hamnat på den klinik där studien bedrivits. Utan tydliga system för detta på nationell nivå riskerar vi en situation där kliniska studier och s k "compassionate use" program, leder till att ambitionen med ett ordnat och rättvist införande av nya terapier omintetgörs.

Lika orimligt är det att ledande behandlingscentra, dit man ofta aktivt centraliserat patienterna, inte kan delta i kliniska prövningar. Det

är i detta sammanhang värt att påpeka att de patienter som deltagit i en fas II eller fas III studie av denna typ av läkemedel har tagit en ansenlig risk då safety-data ofta är mycket begränsade.

Helsingforsdeklarationens skrivning om patienter som ingår i läkemedelsprövningar, har en särskild rätt till fortsatt tillgång till behandling som de har nytta av (5) måste givetvis beaktas nu precis som tidigare. Ansvaret för att skapa system och rutiner för detta ligger i första hand hos de enheter, framförallt hos universitetssjukhusen, som vill vara en del av utvecklingen av högspecialiserad vård och behandling.

Faktaruta

Blockbuster Ett läkemedel som ger intäkter på > 1 miljard dollar per år till företaget och som bygger på principen att läkemedlet ges till så stor population som möjligt.

Nichebuster Ett läkemedel som ges till en liten väldefinierad patientgrupp som ger lika stor intäkt till företaget som en Blockbuster.

Säriläkemedel Ett säriläkemedel är avsett för diagnos, prevention eller behandling av ett allvarligt, sällsynt sjukdomstillstånd med högst 5/10 000 individer i EU. Säriläkemedelsstatus gäller kombinationen av substans och indikation och alltså inte enbart läkemedlet.

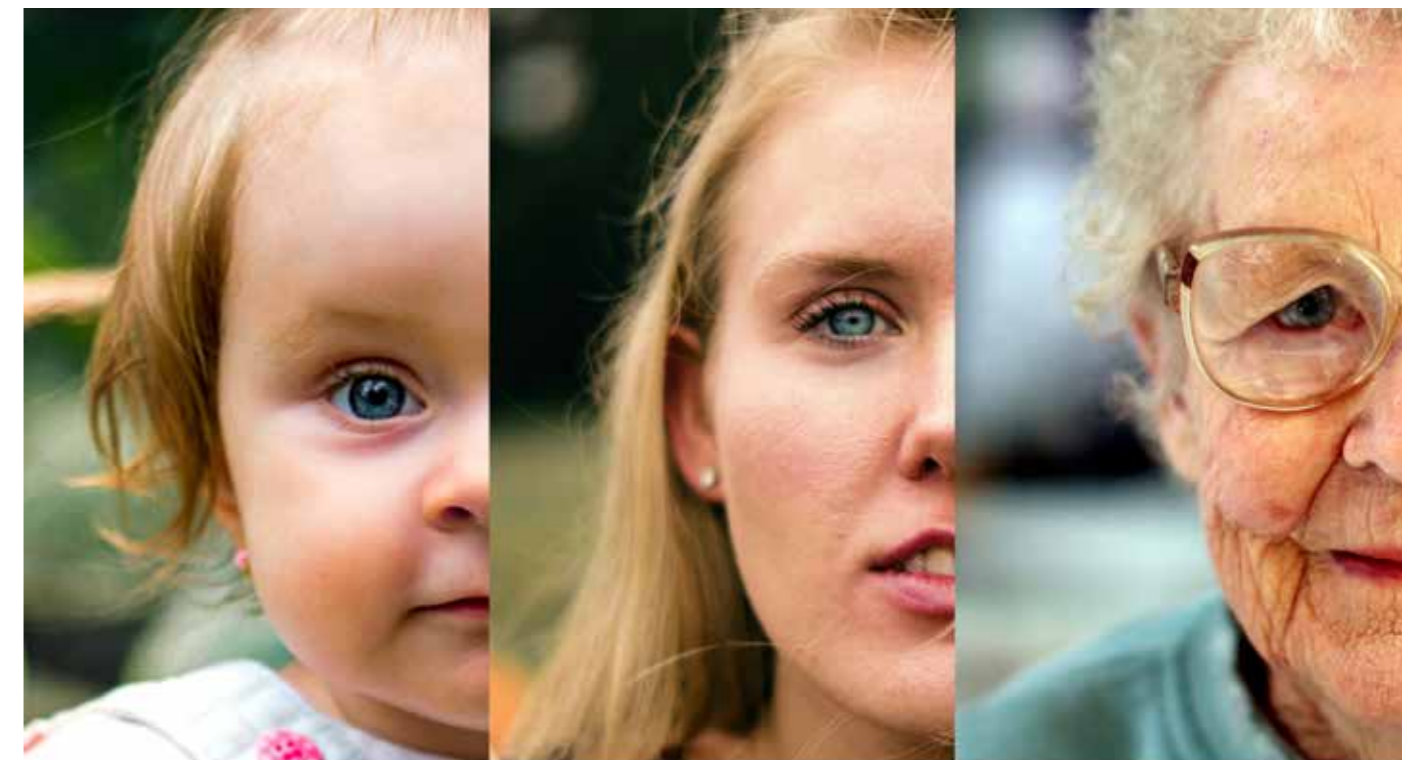
NT-rådet SKLs expertråd för ordnat införande av nya terapier med målet att ge rättvis, jämlik och ändamålsenlig läkemedelsanvändning i landet.

Referenser

- <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation>
- Big pharma moves from "blockbusters" to "niche busters". *Nature Medicine* 16, 837 (2010)
- http://www.riksdagen.se/sv/Dokument-Lagar/Forslag/Propositioner-och-skrivelser/Prioriteringar-inom-halso--och_GK0360/?text=true
- <https://www.dagensamhalle.se/debatt/sll-berovar-svart-sjuka-tillgang-till-ny-medicin-25011>
- <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

Ricard Neergaard, barnläkare,
ordförande i SLLs expertråd för
säriläkemedel
Akademiska barnsjukhuset

E-mail:
ricard.nergardh@ki.se



The Cardiac Patient from Birth to Adulthood
21-22 Feb 2019 Stockholm



Vi vet idag inte mycket om hur man förebygger allergier. Forskning har dock visat att bred exponering tidigt i livet minskar risken för allergiutveckling, diabetes, inflammatorisk tarmsjukdom och sjukdomar som ofta kopplas med "modern livsstil", framförallt tarmens mikrobiota. Foto: Barnläkarens bildarkiv

Paradigmskiftet inom allergiforskningen – hygienhypotesen

Vi har lärt oss mycket om allergiska sjukdomar, IgE, kemokiner, leukotriener och NO. Vår ökade kunskap har lett till förbättrade behandlingar av allergiska sjukdomar. Men hur gör man för att förebygga allergiska sjukdomar? Det finns fortfarande många frågetecken kring t ex varför allergisjukdomarna inte nedärvs i industriella länder och det faktum att de är betydligt vanligare i länder med god ekonomi. Inte sällan antas de vara en konsekvens av färre infektioner.

Ännu under min läkarutbildning hävdades det att allergiska sjukdomar var vanligare hos högutbildade. Det är i många länder belagt att allergier är relativt ovanliga hos personer som vuxit upp på landet och alldeles tydligt om familjen har jordbruk med kreatur.

Vacciner är väsentliga för att förebygga infektioner och de ökar inte risken för allergisk sjukdom. Begreppet "hygienhypotes" är miss-

visande. Man brukar ofta mena med "hygien" att inte exponeras för smittämnen. Många tycks mena att man inte skall städa och ha fler infektioner. Det förefaller för vissa, att man skulle infektera barn med berätt mod. Ingen med bibehållet förnuft skulle vilja försämma hygien. Man skall inte smitta barn med pneumonier, Salmonella, tuberkulos eller barnsjukdomar!

Tabell 1.

Några förklarade orsaker till vanliga allergier

| Ökar | Skyddar |
|--------------------------------------|---|
| Hög ekonomi i landet | Tiotalstudier |
| Hög utbildning | Årgångar födda före 1960-talet |
| Utvecklingsländer med snabb tillväxt | Flera studier |
| Antibiotika första levnadsåret | Brett spektrum, flera länder |
| Kejsarsnitt | Flera studier |
| Uppväxt på landsbygd | Tiotal, särskilt som spädbarn och kreatur |

Amning, rökning, luftförorening, vaccinationer har enbart marginell betydelse efter tiotalstudier

Spädbarn som utvecklar allergi har senare immunreglering

Däremot finns det goda belegg för att en bred exponering tidigt i livet skulle minska risken för allergiutveckling, diabetes, inflammatorisk tarmsjukdom och sjukdomar som ofta kopplas med "modern livsstil", framförallt tarmens mikrobiota. Nyfödda barn behöver tid för att kunna utveckla immunförsvaret och framför allt utveckla en fungerande immunreglering. Denna förutsätter stimulering av mikrober. Försöksdjur som lever i steril miljö har inte fungerande immunreglering.

Det finns flera kontrollerade studier där man försökt genomföra en effektiv allergiprevention med nyfödda spädbarn och barn. De har inte bekräftat tydliga vetenskapliga belegg för att vi kan förebygga allergisk sjukdom med tillförser av mikrober tidigt i livet. Ett par stammar har undersökts med några stammar laktosbaciller som dokumenterats som probiotiska (levande bakterier med dokumenterade hälsogynnsamma effekter). En viss temporär gynnsam effekt mot spädbarnseksem har rapporterats, dock inte någon effekt mot luftväg-allergier. Det är intressant att notera att späda barn som utvecklar allergi verkar ha en senare mognad av sin immunreglering. Åtskilliga kliniska studier hos späda barn visar att den mikrobiella sammansättning är mer begränsad hos barn som blir allergiska än hos barn som inte blir allergiska.

Begränsad mikrobiell ekologi hos spädbarn är idag den enda hypotes som ännu inte har kunnat förkastas som en viktig orsak till allergiutveckling. Ingen annan förklaring som har undersökts har kunnat göra det. En mikrobiell ekologi skulle kunna förklaras och det finns en rimlig immunologisk förklaring med både djurexperimentella och kliniska studier. Hypotesen skulle åtminstone delvis ännu så länge kunna förklara flera "immunologiskt medierade välfärdssjukdomar" som allergi, typ-1 diabetes och inflammatorisk sjukdom.

Referenser

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP,

Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.* *Lancet.* 2006;368(9537):733-43

2. Lluís A, et al. *Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood.* *J Allergy Clin Immunol* 2014;133; 551-59
3. Björkstén B. *Pediatric allergy research- are we on the right track?* *Ped Allergy Immunol* 2014; 25
4. Jenmalm MC *The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development.* *J Intern Med.* 2017 ;282:484-495
5. Osborn DA, Sinn JK, Jones LJ. *Cochrane Database Syst Rev. 2018 Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease.* *Oct 19;10:CD003664. doi: 10.1002/14651858.CD003664.pub6. Review.PMID: 30338526*

Bengt Björkstén, professor i Barnmedicin och Allergi-prevention Uppsala (adj), Linköping, Karolinska Institutet, Örebro, Tartu Estland, Western Australia Perth, Bar Ilan Tel Aviv,

E-mail: bengt.bjorksten@ki.se



Jag är så ensam här inne

Den psykiska ohälsan ökar bland barn och unga.
Hjälp oss bryta trenden.

90 SVENSK INSAMLINGS KONTROLL

SWISHA DIN GÅVA TILL 9015041

BRIS

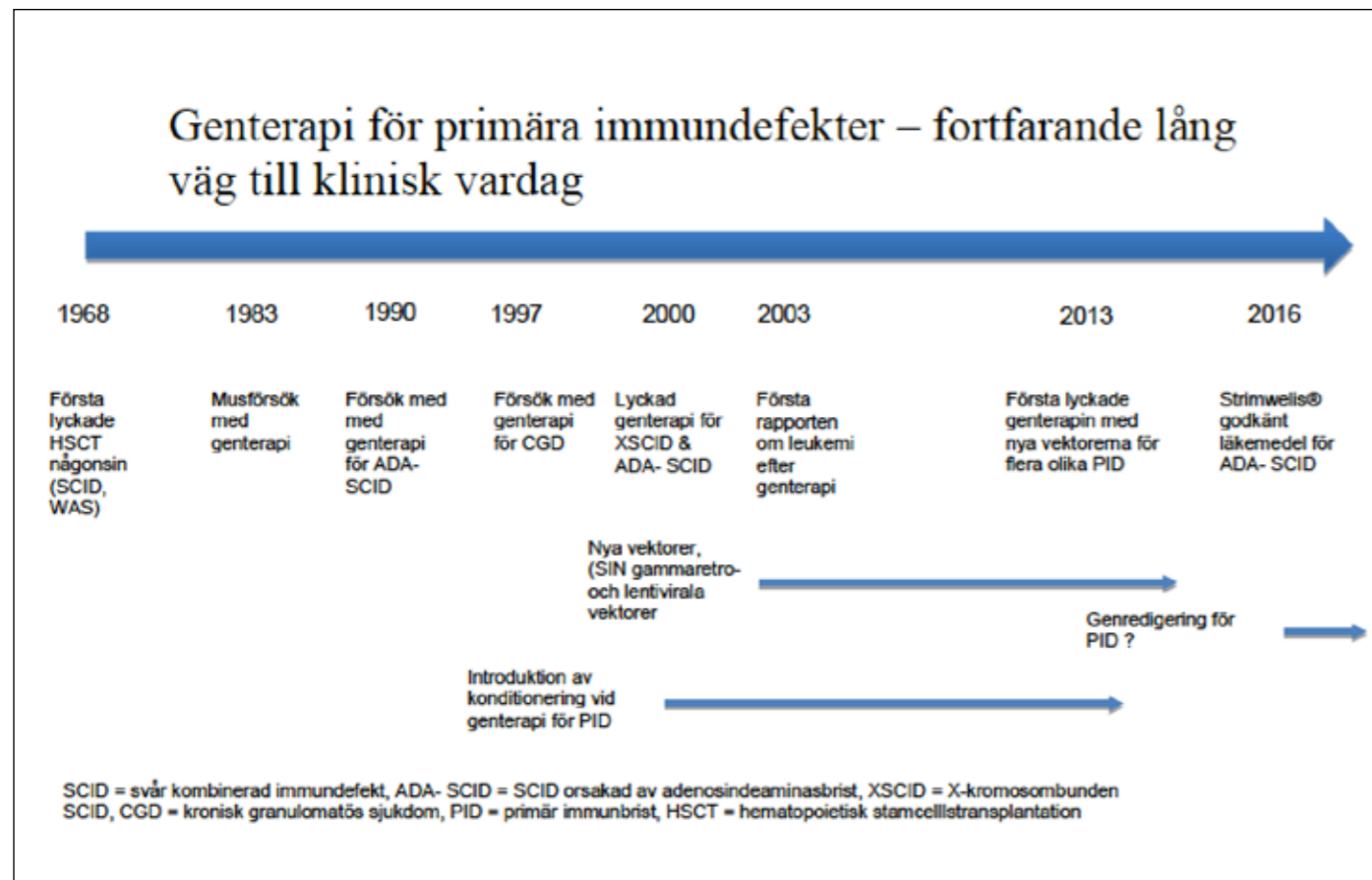


Bild 1. Tidslinje för utvecklingen av genterapi för primära immunbrister
Diagram Artikelförfattaren

Genterapi för primära immundefekter – fortfarande lång väg till klinisk vardag

De är i år 19 år sedan Marina Cavazzana-Calvo rapporterade att tre barn med X-kromosombunden SCID (XSCID) genomgått lyckad genterapi. Stora förhoppningar knöts kring denna framgång. Förväntningarna var att genterapi skulle ersätta hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT)

Man såg framför sig att genterapi skulle vara en enkel behandling. Litet benmärg från patienten, infektera den in vitro med en virusbaserad vektor som förändrats så att den tillät infektion och integrering i hematopoietiska cellers genom, men inte replikation av virus. Ingen toxisk förbehandling skulle behövas och ingen risk för graft-versus-host-sjukdom (GvHS).

Lyckad genterapi för CGD och Wiskott-Aldrichs syndrom

En stor besvikelse och ett bakslag för genterapi kom emellertid ett par år senare, då det både från Paris och London rapporterades att 5 av 20 barn med XSCID utvecklade leukemi efter genterapi. Snart visade det sig att också barn med kronisk granulomatös sjukdom (CGD) utvecklade leukemi efter genterapi. Orsaken visade sig vara att vektorn, ett gammaretrovirus, placerade den nya genkopian slumpmässigt i genomet och i många fall i anslutning till onkogen LMO2ss, som ak-

tiverades och gav upphov till maligniteten. Märkvärdigt nog har aldrig motsvarande utveckling skett trots samma vektor vid genterapi för SCID orsakad av adenosindeaminasbrist (ADA-SCID) utan att man har en förklaring varför.

Kunskapen om risk för malignetsutveckling ledde till att reglerna för utveckling och användning av genterapi idag är rigorösa och att man utvecklat nya vektorer baserade på HIV-1-lentivirus. De första behandlingarna med dessa vektorer rapporterades 2013, återigen för XSCID.

Under åren som följt genomfördes lyckad genterapi för CGD och Wiskott-Aldrichs syndrom. Prekliniska försök med genterapi pågår för flera olika PID till exempel andra former av SCID och Brutons sjukdom. Samtidigt noterades man att den förmodade överlevnadsfördelen för de transducerade cellerna med en nu normal genkopia oftast inte var tillräcklig utan någon form av förbehandling behövs.

Under tiden skedde en dynamisk utveckling av HSCT för PID. Myeloablativ förbehandling ersattes av reducerad förbehandling där cytostatika med immunsuppressiv verkan, framför allt fludarabin kom att ingå. Nya tekniker möjliggjorde användningen av icke HLA-identiska givare, haploidentisk transplantation, vanligen modern. Antingen med in vitro depletion av alla T-celler för att på så sätt undvika GvH eller genom att utnyttja kunskap om dynamiken i T-cellernas aktivering efter transplantationen. De alloreaktiva T-cellerna, de som orsakar GvH, aktiveras och prolifererar redan några dagar efter transplantationen, medan de T-celler som förmedlar specifik immunitet fortfarande är inaktiva. Genom att ge två doser cyklofosfamid dag tre och fyra efter HSCT kan de alloreaktiva cellerna elimineras medan de andra T-cellerna skonas. Skillnaden mellan de två teknikerna är dels prislappen, ett par hundratusen kronor för T-cellsrening och ett par hundra kronor för cyklofosfamid, och dels att immunrekonstitutionen är snabbare efter cyklofosfamid.

Cyklofosfamid efter transplantationen globalt framsteg

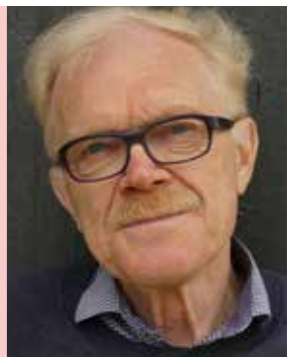
Nya tekniker för korrektion av de sjukdomsframkallande mutationerna är under utveckling. Genredigering med CASPR/Cas9 (<https://genteknik.nu/crispr>) är en sådan teknik som det knyts stora förhoppningar kring. CASPR/Cas9 gör det möjligt att byta ut enstaka baspar i en gen och på så sätt reparera mutationen. Men steget till klinisk

tillämpning är fortfarande långt.

Genterapi har idag 20 år efter de första framgångsrika försöken fortfarande en lång väg framför sig innan en mer allmän tillämpning. Istället är det den billiga metoden med cyklofosfamid efter själva transplantationen som är det stora framsteget ur global synpunkt då det gett möjlighet för ekonomisk mindre gynnade länder att erbjuda HSCT för stora patientgrupper, inklusive barn med PID, utan att behöva lägga stora kostnader på sökande efter givare i internationella register eller att T-cellsrena transplantatet.

Anders Fasth, MD, PhD, professor i immunologi, avd för pediatrik, Göteborgs universitet, Drottning Silvias barnsjukhus, Göteborg.

E-mail:
anders.fasth@pediat.gu.se



**DET ÄR INTE KONSTIGT.
VÅRA BARN VILL VARA MED.**
PG 90 00 71 - 2 www.rbu.se



RBU

Riksförbundet för Rörelsehindrade Barn och Ungdomar



Bild 1. Arvid Wallgren som blev internationellt känd för sin forskning om tuberkulos. Porträtt av Gunnar Romdahl, 1942. Foto: Stefan Påhi

En historisk inblick i svensk pediatrik forskning

Sedan Fredrik Theodor Berg utnämndes till vår första professor i pediatrik i mitten av 1800-talet har de barnmedicinska framstegen varit enorma. Framstegen har byggts på framgångsrik forskning både i vår omvärld och i vårt eget land. Den stora volymen forskning har gjorts vid universitetsinstitutionerna men det finns också eldsjälar som har genomfört banbrytande forskning långt ifrån universitetsmiljön.

Den första svenska professorn i pediatrik var Fredrik Theodor Berg (1806–1887) som utnämndes till professor vid Karolinska institutet år 1845. Hans forskning handlade om torsk hos barn vilket han studerade i mikroskop och han kunde visa att torsk orsakades av svamp, *Candida albicans*. Ännu inte fyllda 50 gick han dock över till Statistiska Tabellkommissionen som ombildades till Kungliga Statistiska centralbyrån. Där blev Berg chef och kom att ägna sina krafter åt befolkningsstatistik, inte minst spädbarnsdödlighet (1).

Rubriken för i stället tankarna till pediatriker som Oskar Medin (1847–1927) och Arvid Wallgren (1889–1973). Medin gjorde grundläggande studier av barnförädlighet, poliomyelit, och presenterade övertygande bevis för att poliomyelit är en infektionssjukdom med epidemiskt uppträdande. Han gav en klassisk beskrivning av sjukdomens förlopp i det akuta skedet. Arvid Wallgren blev internationellt känd för sina studier av tuberkulos. Genom att introducera intrakutan

administrering av BCG-vaccinet, fick han en välfungerande vaccination som kunde införas på bred front (Bild 1). Både Medins och Wallgrens forskning inriktade sig på sin tids viktiga sjukdomar bland barn. Barnförädlighet, eller polio, kallades länge Heine-Medins sjukdom.

Framgångsrika forskningsledare

Isak Jundell (1867–1945) förtjänar också att nämnas i en tillbakablick som denna. Kanske inte så mycket för sin forskning inom bakteriologi och infektionsmedicin utan för att han år 1921 grundade *Acta Paediatrica* (2). Tidskriften fyller alltså 100 år om ett par år. Jundell var chefredaktör för tidskriften fram till sin bortgång. I *Acta Paediatrica* skapade Jundell ett forum där nordiska pediatriker kunde publicera sig och nå ut med sin forskning. Det är fortfarande snarare regel än undantag att svenska pediatriker har åtminstone ett av sina delarbeten i avhandlingen i *Acta Paediatrica*.

Den stora volymen av pediatrik forskning har producerats vid universitetsinstitutionerna. Framgångsrika forskningsledare som Rolf Zetterström (1920–2011) och Petter Karlberg (1919–2006) hade förmåga att initiera en rad nya forskningsprojekt och knyta många duktiga forskare till sig. Jan Winberg (1923–2003) hörde till samma generation som Rolf Zetterström och Petter Karlberg. Jan Winberg insatser ledde till minskning av postinfektös njurskada vilket inneburit minskat behov av dialys och transplantation. Hans vetenskapliga arv förs vidare av forskningsgrupper både i Göteborg och Stockholm.

Bengt Hagberg (1923–2015) är ett annat exempel på en framgångsrik forskningsledare. Genom sitt entusiasmerande sätt fick han medarbetarna med sig och med sin kliniska blick kunde han avgränsa nya neurologiska sjukdomar som Morbus Rett, som likaväl kunde ha getts namnet Morbus Hagberg. Bengt Hagberg hade även stor betydelse för etablerandet av neuropediatriken och barnhabiliteringen som grenspecialiteter inom barnmedicinen.

Som en kontrast till professorerna med stora forskningsgrupper kring sig, kan lyftas enskilda eldsjälar som har genomfört banbrytande forskning långt ifrån universitetsmiljön. Det främsta exemplet på detta är för mig Rolf Kostmann (1909–1982) som var kombinerad militär- och barnläkare i Boden (Bild 2). Där lade han märke till barn som insjuknade i svåra bakteriella infektioner utan att mobilisera vita blodkroppar. Genom ett imponerande detektivarbete kunde Kostmann nysta upp den ärftliga neutropeni som fick hans namn (3).

Barnmedicinsk forskning bedrivna av andra än pediatriker

Svensk pediatrik forskning är naturligtvis inte enbart forskning som bedrivits av pediatriker utan även forskning som varit viktig för bekämpandet av pediatrika sjukdomar. Ett exempel som jag spontant tänker på är virologen Sven Gards (1905–1998) och medarbetarens utvecklande av det poliovaccin som kom att användas i Sverige från år 1957. Om Nobelpriset i fysiologi eller medicin hade tilldelats dem som tog fram fungerande poliovaccin, hade det mycket väl kunnat delas mellan Jonas Salk, som utvecklade det första fungerande vaccinet, Albert Sabin, som utvecklade det orala poliovaccin som fortfarande används, och Sven Gard. Nu blev det inte så, bland annat för att Sven Gard själv lär ha avstört de planer som fanns (4). Ett annat exempel är patologen Bengt Robertsons (1935–2008) och den kliniska kemisten Tore Curstedts forskning som ledde till utveckling av surfactantpreparatet Curosurf (5). Curstedts och Robertsons insats för neonatologin kan knappast överskattas.

Sett i ett perspektiv på 100 eller 150 år har de pediatrika framstegen varit enorma. Framstegen har baserats på forskning som gjorts i vår omvärld och i vårt eget land, som vi har kunnat omsätta i förbättrad barnhälsovård och barnmedicinsk vård. Den gradvisa välständsökning som vi har haft sedan 1920-talet har också spelat en avgörande roll, bland annat för att få bukt med sjukdomar som tuberkulos.

Ibland har förändringar dock fört fel, trots att de initierats med de bästa avsikter. Ett exempel är rådet från början av 1970-talet att låta spädbarnen sova på mage i stället för på rygg eller sida vilket ledde till ökad förekomst av plötslig spädbarnsdöd tills det rekommenderade sovläget ändrades tillbaka till ryggläge i början av 1990-talet. Ett annat exempel är rådet att senarelägga introduktionen av gluten för spädbarn vilket ledde till ökad incidens av celiaki 1984–1996 tills effekten av de nya råden blev uppenbar. Exempelen kan göras fler och stämmer till eftertanke.



Bild 2. Rolf Kostmann i Norrbotten 1948. Foto: Foto från självbiografien "Regementsbarnläkaren" utgiven 1980, ISBN 91-970230-4-3.

Referenser

1. Randers B, Berg NO. Fredrik Theodor Berg, 1806–1887. Barnläkaren som lämnade barnen, räknade fåren och retade herdarna. Stockholm: Probus Förlag, 2001. ISBN 91-87184-65-6.
2. Lagercrantz H, Wennergren G. Isak Jundell: Bortglömd förgrundsmann inom svensk pediatrik. *Läkartidningen* 2018; 115 (15): 691-92.
3. Carlsson G, Fadeel B, Henter JI. Kostmanns sjukdom eller svår medfödd neutropeni – från beskrivning av sjukdomen till terapi. *Barnläkaren* 2018; (3): 18-19.
4. Lycke E. Svenska poliovaccinet – en framgångssaga. *Läkartidningen* 2013; 110 (43-44): 1937-9.
5. Curstedt T. Curosurf – en behandling av för tidigt födda barn med andnödssyndrom. *Barnläkaren* 2018; (3): 22-23.

Göran Wennergren, seniorprofessor, överläkare, Avdelningen för Pediatrik, Göteborgs universitet och Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

E-mail: goran.wennergren@pediat.gu.se





Redaktörerna på de stora tidskrifterna väljer främst artiklar som kan tänkas uppmärksammas av BBC, CNN och andra stora mediekanaler med stor genomslagskraft, menar artikelförfattaren. Foto: TT Bildbyrå

Publish or Perish

Alla forskares våta dröm är att få sina artiklar publicerade i någon topptidskrift såsom NEJM, JAMA, Nature eller Lancet. Det innebär inte bara att ens forskning uppmärksammas i media utan också ökad chans att få stora forskningsanslag. Men det är få förutspått att få in sina artiklar i topptidskrifterna mer än kanske enstaka gånger under ens liv. När jag började som doktorand under slutet av 1960-talet skickade man in sina artiklar i första hand till de nordiska Acta tidskrifterna såsom Acta Physiologica Scandinavica eller Acta Paediatrica.

Nobelpristagarna Ulf von Euler och Arvid Carlsson publicerade flera av sina viktigaste artiklar i Acta Physiologica. De engelska fysiologerna, som sedan blev Nobelpristagare valde i första hand Journal of Physiology. Att publicera sin artikel i Nature var ungefär som att skicka en refuserad artikel för DN debatt till Aftonbladet.

Men nu lever vi i en tid då vetenskaplig publicering lider av impactfaktorns förbannelse. Detta har påtalats av Nobelpristagaren Randy Schekman, som karakteriserar dagens forskning som "flashy research published in glitzy journals" (vräkig forskning i pråliga tidskrifter). En orsak till att denna situation uppkommit är att de stora tidskrifterna oftast drivs av medicinska redaktörer, som i första hand är journalister även om de har en vetenskaplig grundutbildning med PhD examen.

De medicinska redaktörerna väljer helst ut artiklar, som kan tänkas uppmärksammas av BBC, CNN och andra stora media. Ett exempel från pediatriken är artiklar om möjliga orsaker till plötslig spädbarnsdöd som publicerats i NEJM, JAMA och Science. Det kan ha handlat om att barn som dött ätit honung och fått i sig clostridiesporer eller att kuddar innehållit något farligt brandskyddsmedel eller störningar av serotoninomsättningen. Artiklarna har ofta uppmärkommats som

Breaking News av de stora tv-kanalerna. Vid närmare granskning har det visat sig att ingen av dessa artiklar har kunnat förklara varför till synes friska spädbarn plötsligt dör. Det har varit fråga om enstaka fall, som kanske inte ens skall räknas som plötslig spädbarnsdöd eller otillfredställande kontroller.

Jag förstår att det är lockande att publicera sina artiklar i JAMA, PNAS och Lancet, det har jag själv gjort. Men jag har svårt att acceptera varför man skall skicka en pediatrik artikel till tidskrifter såsom Blood, Gut eller Allergy bara för att de har högre impactfaktor än barn-tidskrifter. Sannolikt engagerar de senare lättare kompetenta referenter med barnperspektiv och de läses mer av barnkollegerna.

Det är intressant att notera att Nobelpristagaren Barry Marshall, som upptäckte att Helicobacter tillsammans med Robin Warren var en vanlig specialistläkare vid ett perifert universitetssjukhus i Perth. Deras första kongressabstract refuserades och flera av deras artiklar publicerades i en mindre prestigefylld australiensisk tidskrift. De hade svårt att få anslag bara några år innan de fick Nobelpris i fysiologi eller medicin år 2005.

Barnkurs i vetenskapsfilosofi

Enligt den svenska läkarinstruktionen skall läkarna handla i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet. Åderlätning och sängläge är beprövade erfarenheter, som dock visat sig vara mindre bra. Fortfarande används många behandlingsmetoder, som ej är evidensbaserade. Vetenskapsfilosofi borde därför ha en given plats i doktorandutbildningen.



Foto: istockphoto

Som i all filosofi måste man börja med Platon och Aristoteles. Platons deduktion och Aristoteles' induktivism kan ofta leda fel, men i kombination fungerar de fortfarande. Deduktion innebär att med slutledning härleder det enskilda ur det allmänna såsom i matematiken. Sinnena kan inte förmedla en sann bild av verkligheten enligt Platon.

Deduktion utgår från premisser. Exempelvis:

1. Alla katter har fem ben.
2. Katten Misse är min katt
3. Katten Misse har fem ben

Om inte premisserna är korrekta så hamnar man fel.

Aristoteles utgick från iakttagelser av det enskilda för att dra slutsatser om det allmänna -induktion. Det är nog den metod som använts mest inom medicinen. Oftast leder induktivismen rätt, men det kan också gå illa såsom för Bertrand Russells induktivistiska kalkon. Denna kalkon, som kommit till en ny farm noterade att bonden la ut frön varje morgon kl. 9. Det skedde oavsett om det regnade eller var kallt. Med den induktivistiska metoden blev kalkonen allt säkrare på att födan serverades regelbundet varje morgon, ända tills bonden nackade kalkonen på julaftonsmorgonen.

Ofta kan man dock komma ganska långt med induktion genom att göra ett flertal observationer som visar samma sak och sedan formulera en teori eller lag. Med deduktion går det sedan att prediktera hur det kommer att gå när fenomenet uppträder nästa gång.

Poppers teori mest tillämpbar inom fysik

Ändå är det osäkert om man kan få fram den absoluta sanningen på detta sätt, varvid man kommer in på Poppers falsifikationsteori. Alla riktiga vetenskapliga teorier måste kunna testas eller falsifieras genom observationer eller experiment. På så sätt kan en teori bekräftas eller förkastas. Sedan kan man göra nya mer sofistikerade experiment och testa teorin igen, för den kanske inte är fullständigt korrekt. På så sätt närmar man sig sanningen.

Poppers teori är mest tillämpbar när det gäller fysiken. Det kan vara svårare inom exempelvis mikrobiologin. Om man har en teori att en sjukdom orsakas av en viss mikroorganism och inte hittar den, så kan ju sjukdomen ändå vara orsakad av en mikroorganism som är svår att upptäcka. Popper avfärdade psykoanalys och marxism, som vetenskaper, då det ej går att falsifiera dessas teser. Poppers teori har dock besyttlits för att vara relativ och passa postmodernismen.

Ledde till vetenskaplig revolution

En radikalt annorlunda teori formulerades av Thomas Kuhn, som menade att de flesta forskarna ägnar sig åt normal vetenskap, men plötsligt gör vetenskapen stora hopp genom paradigmskiftet. Han var fysiker och hämtade sina exempel mest från astrofysiken, såsom Copernikus upptäckt att jorden roterar runt solen och inte tvärtom. Det ledde till den vetenskapliga revolutionen. Likaså William Harveys fynd av blodcirkulationen.

I modern tid kan nämnas den induktivistiska observationen att stupade soldater under Koreakriget kunde räddas genom att lägga dem i framstupa läge så att de inte skulle aspirera. Eftersom spädbarn ofta har uppstötningar deducerade amerikanska läkare bland annat Benjamin Spock att spädbarn skulle sova i bukläge. Upptäckten att det var farligare än ryggläge kan betraktas som ett paradigmskifte som räddat många liv.

Hygienhypotesen inom allergiforskningen kan också betraktas som ett paradigmskifte. För bara några år sedan var det absolut förbjudet för barn med uttalad allergisk hereditet att ha husdjur hemma och äta exempelvis jordnötter. Numera rekommenderas att de exponeras för "farliga" allergen tidigt.

Referenser

1. AF Chalmers: *What is this thing called science?* Open University Press. 1990.
2. S Okasha: *Philosophy of science.* Oxford University Press 2002.

Hugo Lagercrantz, chefredaktör för Acta Paediatrica, tidigare europeisk chefredaktör för Pediatric Research

E-mail: hugo.lagercrantz@ki.se



Nyligen publicerad i ansedda tidskriften *The Cell*, Petter Brodin:

”Det finns inga genvägar eller smarta knep”



Viktigt är att börja forska så ung som möjligt, när du kan satsa all din tid och inte heller är lika beroende av en hygglig inkomst som senare i livet, menar Petter Brodin. Foto: Johan Fredin Knutzén.

Det var först under värnplikten när ett befäl berättade om sina planer på att bli läkare, som de första tankarna började spira även hos Petter. Född och uppvuxen i Stockholm och son till två mentalskötare diskuterades det alltid sjukvård och omvårdnad i hemmet.

– Det har alltid kännas naturligt för mig att arbeta med människor”, säger Petter. Förra året publicerade han och sina medförfattare en artikel i ansedda tidskriften *The Cell*.

Varför blev det pediatrik? Helt enkelt för att han upplevde denna som den roligaste kursen under läkarutbildningen. Han nämner också det faktum att barn ständigt befinner sig under utveckling. Det är en intressant intellektuell utmaning att försöka tolka alla de symtom och beteenden som man ställs inför som pediatriker.

– Det är spännande att forskningen lett fram till analyser av barn och deras immunsystem. Här finns massor att utforska. Jag hoppas kunna göra detta i kombination med kliniskt arbete på ett naturligt sätt som gynnar båda områdena, menar Petter.

Hur kom du igång och när bestämde du dig för att statsa på en forskarkarriär?

– Jag började redan andra terminen på läkarutbildningen efter att Klas Kärre på KI höll en enastående bra immunologikurs. Den var oerhört inspirerande och efterlämnade en stark känsla hos mig av att vilja förstå mer. Jag kontaktade Klas och jag började arbeta på kvällar och helger i det labb som Kärre ledde tillsammans med professor Petter Höglund.

– Vi studerade naturliga mördarceller, NK celler som är en typ av vit blodkropp med förmåga att döda virusinfekterade och tumör-omvandlade celler i kroppen. Vi sökte förstå deras reglering och beskrev över tid en ny process för hur dessa celler fungerar som blev väldigt inflytelserik såhär i efterhand. Det var en perfekt förberedelse för en framtida forskarkarriär. Jag jobbade väldigt hårt, vanligen sent på kvällarna efter dagens kurser på läkarutbildningen och alla helger. Mina kursare på läkarutbildningen undrade nog säkert vilken kuf jag var som kom och gick mellan labb och seminarier men aldrig deltog i några sociala träffar eller annat, säger Petter.

Hur hinner du med att driva forskargrupp, ST och samtidigt starta barnsjukhus i Rwanda?

– Den viktigaste förklaring till att detta går ihop är att jag vid det här laget spenderat 14-år som forskare. Mycket blir lättare med tiden och jag är betydligt mer effektiv idag jämfört med för tio år sedan.

– En annan viktig förklaring är att jag har en otroligt bra grupp medarbetare om nio kollegor i forskargruppen, alla med olika bakgrund och expertis som arbetar tillsammans med mig på alla projekt. En ytterligare helt avgörande förklaring är min frus stöd och hjälp. Hon är den stora strategen som ger mig ovärderlig hjälp i många avseende, både privat men även i mitt professionella liv. Jag hade aldrig haft min nuvarande situation utan hennes klokskap och råd, fortsätter Petter.

Vad skulle du säga är de val och prioriteringar du gjort för lyckats komma dit du är nu, med fina publikationer, stora anslag och rollen som enhetschef?

– Jag har blivit relativt duktig på att säga nej och sälla bland alla förfrågningar och inbjudningar och liknande. Det är otroligt viktigt att hålla fötterna på jorden inom forskningen eftersom det är lätt att man blir distraherad av andras synpunkter, åsikter och kommentarer. Jag

har lärt mig att fokusera på det som är viktigast för mig och det är min familj och vänner, min forskargrupp och arbetet vi gör, samt det kliniska arbetet. Idag tror jag på de idéer och det arbete vi gör, jag tar intryck av andra men gör allt jag kan för att undvika att ryckas med av trender som forskningen är full av.

Vilka har varit dina mentorer/förebilder och vad har de bidragit med?

– Klas Kärre är en forskare och person som jag respekterar enormt för hans skarpa analytiska förmåga och djupa kunskap. Min viktigaste mentor är min vän och tidigare postdoc-handledare Mark Davis på Stanford. Han är den modigaste forskare jag känner och en underbar person som verkligen kan konsten att se klarsynt och tro på sina idéer, även när ingen annan gör det. Kanske särskilt när ingen gör det.

– Jag minns en gång när Mark varit på det tuffaste av alla immunologiska möten, det årliga mötet i Cold Spring Harbor utanför New York. Där presenterade resultaten som jag genererat under min postdoc i hans grupp och när Mark kom tillbaka till Stanford utbrast han glatt: ”Fantastiskt respons på dina resultat, alla var jättearga och ingen trodde på de. Nu vet vi att vi är på rätt väg”. Den här underbara, rebelliska tanken kring forskning som ett ensamt utforskande i främmande vatten är helt underbar och otroligt inspirerande.

Vilka är dina bästa tips till yngre kollegor och blivande barnläkare som funderar på att börja forska?

– Börja tidigt. Inget är viktigare. När man är ST-läkare och har egna barn och sliter med jourbördan och räkningarna på lånet mm så är tröskeln så otroligt mycket högre än när man är ung student. Jag jobbar mycket idag, säkert 80h i veckan, men jag jobbade betydligt mer som student. Då bodde jag på KI i praktiken. Det finns inga genvägar eller smarta knep. Att bli en bra forskare, precis som att bli en bra kliniker, kräver hårt arbete, många timmars träning och ett brinnande intresse. Jag ser inga andra vägar, avslutar han.

Läs Petter Brodin m fl artikel i *The Cell*, publicerad 2018: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418308481?via%3Dihub>

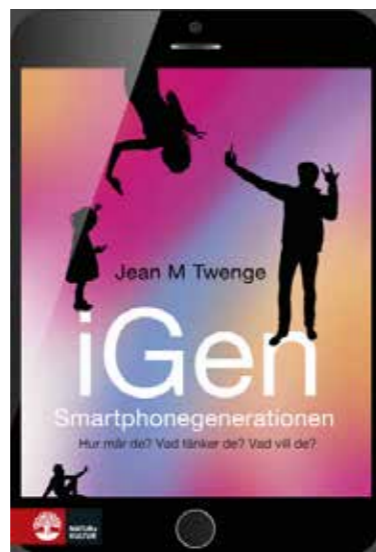
Intervjuad av Ola Nilsson (temaredaktör i detta nummer)

Petter Brodin har tillsammans med sin hustru och några vänner grundat organisationen littlehills.org som söker erfarna svenska barnläkare som är intresserade av uppdrag som kliniska mentorer för lokala ST-läkare under några månader i Rwanda.

Bokrecension: Är smartphones den nya generationens folksjukdom?

iGen av Jean M. Twenge

Författare: Jean M. Twenge och Sven Bremberg.
Utgiven: 2018-04
ISBN: 9789127823228
Förlag: Natur och Kultur



En ny generation som märker ut sig markant från tidigare generationer har gjort entré i historien - Smartphone-generationen eller "iGen" som den amerikanska författaren, psykologen och generationsforskaren Jean M. Twenge kallar den. iGen innefattar dem som är födda mellan 1995 och 2012.

Typiskt för iGen är att de i jämförelse med tidigare generationer som exempelvis milleniumgenerationen (födda mellan 1980 och 1994) spenderar markant mer tid hemma, går mer sällan utomhus utan sina föräldrar, fester mindre, träffar kompisar mer sällan, tar körkort senare, läser färre böcker, jobbar i mindre utsträckning samt är mindre benägna att ha sex eller dricka alkohol. Gällande de två sistnämnda – sex och alkohol, så kan vissa hävda att utvecklingen är positiv, men frågan är vad förändringen i stort har kostat. Typiskt för iGen är nämligen att de har betydligt sämre psykisk hälsa, har mer ångest, upplever mer ensamhet och mindre glädje över livet. Så vad är då typiskt för denna generation? iGen är den första generationen som helt är uppväxt med smartphones och internet och den första generationen att inte minnas tiden innan.

I slutet av 2017 kom Socialstyrelsen ut med en ny rapport som visar att barn och ungas psykiska hälsa i Sverige har försämrats markant de senaste åren. Rapporten stod i princip helt utan förklaringar till vad som kan vara orsaken till denna negativa trend. Kan en del av förklaringen gå att finna i Twenges bok?

Bakgrunden till iGen kommer från att Twenge som studerat generationsgrupper i nästan 25 år började se kraftiga förändringar i statistiken för barn och ungdomars psykiska mående omkring 2012. Från diagrammens långsamma förändringar av breda kullar uppkom plötsligt branta diagramklippor. De plötsliga förändringarna försvann inte heller efter ett eller två år utan trenden höll i sig. Utvecklingen var den samma över alla delar av USA, mellan alla samhällsklasser och alla etniska grupper. Twenge insåg till slut att 2011 till 2012 också var de år där mer än 50 procent av alla amerikanska barn kom att äga en egen smartphone.

Twenges generationsanalys leder fram till nio punkter: "det är ingen brådska" (tendensen att anta vuxenlivet allt senare), "Internet" (all den tid som spenderas framför skärmar och alla viktiga aktiviteter som skärmen har ersatt), "inte längre öga mot öga" (allt färre sociala interaktioner och möten ansikte mot ansikte), "Icke religiös" (religionens minskade plats), "skyddad men inte engagerad" (hur säkerhet blivit allt viktigare medan intresset för samhällsfrågor sjunkit), "otrygg inkomst" (förändrad syn på arbete), "obestämd" (förändrad syn på sex, relationer och barn) och "inkluderande" (yttrandefrihet, jämställdhet och acceptans).

I boken blandas kvalitativa intervjuer med kvantitativa data och neurovetenskap på ett sätt som tydligt och icke-dömande övertygar läsarna om författarens tes. En del ungdomar som lyfts fram i boken beskriver sina telefoner på ett liknande sätt som en missbrukare skulle beskriva relationen till en drog, ungdomar som vill skära ner på skärmtiden, men som inte lyckas och ungdomar som drömmer om att få stanna kvar i barndomen istället för att gå in i vuxenlivet med alla dess krav och åtaganden.

Det är väl belagt inom vetenskapen att isolering är den främsta prediktorn för depression och att fysiska möten ansikte mot ansikte är den viktigaste prediktorn för lycka. Att inte vilja anta krav och gå in i vuxenlivet tror jag är kopplat till att inte vilja behöva ta ansvar. Men ett liv utan ansvar kan knappast leda till ett meningsfullt liv. Som psykolog har jag mött otaliga barn och ungdomar som blivit permanenta hemmasittare framför datorn, tjejer som haft ångest över vad som sker på sociala medier och barn som föredrar skärmen istället för att leka med andra barn. Jag tror att vi många gånger är snabba med att tillskriva barn och ungdomar olika diagnoser som enkla förklaringar. Denna bok tror jag kan ge oss alla en tankeställare om att en stor del av förklaringen ibland kan ligga precis framför ögonen på oss.

Nicolaus Fredestad, leg. psykolog
E-mail: nicolaus_fredestad@hotmail.com



Bild 1. Spår av skyttegravar kan fortfarande ses på en del ställen i terrängen, som här nära Somme. Foto: Göran Wennergren.

På Flanderns fält lyser vallmon röd

Det är nu 100 år sedan första världskriget tog slut. På Västfronten trädde vapenstillståndet i kraft klockan 11:00 den 11 november år 1918. Sedan krigsutbrottet 1914 hade ett ofattbart antal unga mäns liv offrats. Gripande dikter och romaner har skrivits om kriget och soldaterna. En av de vackraste dikterna skrevs vid fronten i Flandern av den kanadensiske läkaren John McCrae.

Efter första världskrigets utbrott 28 juli 1914 gick Tyskland i början av augusti via Belgien och Luxemburg in i Frankrike. Tyskarna hade initialt framgångar och närmade sig Paris men stoppades av fransmännen vid floden Marne. En sammanhängande frontlinje etablerades från Belgien till Schweiz och ett ställningskrig vidtog med soldaterna nedgrävda i skyttegravar (Bild 1). Mot Tyskland stod Frankrike och England med samväldesländerna Kanada, Australien och Nya Zeeland. Anfallen och motanfallen följde ett tröstlöst mönster: Artilleribombardemang mot fienden följdes av framryckning av det egna infanteriet som mejades ned av fiendens kulsprutor. Förlusterna var oerhörda (Bild 2). Ingen sida lyckades få ett bestående genombrott förrän USA gick med i kriget på Storbritanniens och Frankrikes sida. Först då svängde maktbalansen. Antalet döda, skadade, tillfångatagna eller saknade vid Västfronten har beräknats till 13,5 miljoner (1).

In Flanders Fields

John McCrae (1872–1918) föddes i Guelph i sydvästra Ontario, Kanada. Han fick sin läkarutbildning i Toronto, Ontario, där han tog sin

läkarexamen 1898. Efter tjänstgöringar på Toronto General Hospital och Johns Hopkins Hospital i Baltimore vidtog en framgångsrik medicinsk karriär där McCrae delade sin tid mellan forskning inom patologi och kliniskt arbete. När Kanada gick med i första världskriget på Englands sida anslöt sig McCrae som frivillig (Bild 3). När det så kallade Andra slaget om Ypern (nl. Ieper, fr., eng. Ypres) utkämpades i april–maj 1915 befann sig McCrae vid detta frontavsnitt. Det var vid Andra slaget om Ypern som tyskarna för första gången använde stridsgas mot fienden.

Ypern är en vacker stad i belgiska Västflandern. Staden har anor från medeltiden då den var ett centrum för ylleväverierna i Flandern. Staden förstördes nästan helt under första världskriget men byggdes upp igen, delvis med hjälp av krigsskadestånd från Tyskland.

McCrae skrev sin dikt "In Flanders Fields" den 3 maj 1915, dagen efter att han lett begravningen av en av sina vänner som dödats i striderna. Det sägs att McCrae skrev dikten när han satt bak på en fältambulans vid en förbandsplats strax norr om Ypern. Dikten blev snart vida känd och väldigt populär (2).



Bild 2. Del av krigskyrkogården Tyne Cot. Här vilar 12 000 soldater och officerare från brittiska samväldet, vilka alla dog i striderna runt Ypern (Ieper, Ypres) mellan 1914 och 1918. Foto: Göran Wennergren

In Flanders Fields

*In Flanders fields the poppies blow
Between the crosses, row on row,
That mark our place; and in the sky
The larks, still bravely singing, fly
Scarce heard amid the guns below.*

*We are the dead, short days ago
We lived, felt dawn, saw sunset glow,
Loved and were loved, and now we lie
In Flanders fields.*

*Take up our quarrel with the foe:
To you from failing hands we throw
The torch; be yours to hold it high.
If ye break faith with us who die
We shall not sleep, though poppies grow
In Flanders fields.*

Vallmo har en central plats i dikten. Vallmo växte, och växer fortfarande, på slagfälten och kyrkogårdarna i Flandern (Bild 4). Dikten bidrog till att vallmo har utsetts till minnesblomma för de stupade (3). McCrae led av astma sedan han var barn. Från sommaren 1917 fick han flera svåra astmaattacker. I januari 1918 insjuknade McCrae i en lunginflammation som krävde hans liv. McCrae tjänstgjorde vid sin död på ett militärsjukhus i nordvästra Frankrike nära belgiska gränsen. Han är begravd på en krigskyrkogård där. I november samma år kom vapenstillståndet (2, 3).

Den vackraste visan om kärleken

Dikter om de unga soldaterna skrevs även utanför de krigförande

länderna. I Sverige skrev Ture Nerman 1916 sin berömda dikt "Den vackraste visan om kärleken" som reaktion på kriget. Ture Nerman (1886–1969) skulle längre fram göra sig känd som stridbar, socialistisk skriftställare. Den kända tonsättningen av dikten är gjord av Lille Bror Söderlundh (1912–1957) och kom till år 1939 (4).

Den vackraste visan om kärleken

*Den vackraste visan om kärleken
kom aldrig på pränt.
Den blev kvar i en dröm på Montmartre
hos en fattig parisstudent.*

*Den skulle ha lyst över länderna
och bringat en vår på knä,
och en värld skulle tryckt till sitt hjärta
en ny, en ny Musset.*

*Han skulle ha vandrat längs kajerna
med en blåögd liten Lucile
och diktat violer och
kyssar nu en natt i april.*

*Men den vackraste visan om kärleken
kom aldrig på pränt.
Den begrovs i en massgrav i Flandern
med en fattig parisstudent.*

Text: Ture Nerman, 1916 (publicerad i diktsamlingen "Fruentimer", 1918) Musik: Lille Bror Söderlundh, 1939

Ture Nerman var för övrigt bror till konstnären Einar Nerman (1888–



Bild 3. John McCrae i uniform, cirka 1914. Foto: William Notman and Son, Guelph Museums. Public Domain, Wikimedia Commons

1983) som skapade den välkända Solsticke-etiketten på våra tändsticksaskar. Modell för Solstickepojken lär ha varit konstnärens egen son, Tom.

På västfronten intet nytt

Första världskrigets fasor och meningslöshet kom naturligtvis att skildras inte bara i dikter utan även i en rad romaner. En av de mest kända är Erich Maria Remarques "På västfronten intet nytt" (Im Westen nichts Neues) från 1929 (5). Romanen har blivit film åtminstone två gånger. Kriget skildras med en 19-årig tysk pojkes ögon. Entusiastiska och segervissa kommer han och hans skolkamrater ut till fronten men dödandets vardagsverklighet visar sig vara en helt annan än propagandabilden av kriget. Bokens titel är lånad från slutet där pojken faller för en kula från fiendesidan, en dag i oktober 1918 när det var så stilla och lugnt vid hela fronten att armérapporten inskränkte sig till en enda mening: På västfronten intet nytt. Romanen var en av de böcker som brändes på nazisternas bokbål år 1933.

Referenser:

1. Wikipedia. Västfronten under första världskriget. https://sv.wikipedia.org/wiki/V%C3%A4stfronten_under_f%C3%B6rsta_v%C3%A4rldskriget
2. Wikipedia. John McCrae. https://en.wikipedia.org/wiki/John_McCrae
3. Ericson, B. Vallmon från Flandern vissnar aldrig. Sydsvenskan, Kultur & Nöjen. 2003-11-11.
4. Kokk, E. Den vackraste visan om kärleken. http://enn.kokk.se/?page_id=2059
5. Erich Maria Remarque. På västfronten intet nytt. Översättning: Curt Berg. Ponto Pocket, Massolit Förlagsgrupp. 2014.



Bild 4. Vallmo vid Fort Douaumont nära Verdun. Foto: Göran Wennergren

På Flanderns fält John McCrae (1872-1918)

*På Flanderns fält gror vallmor tätt,
där kors vid kors oss ro berett.
Och lärkans sång högt i det blå
hörs överrösta här ändå
kanoner dånande i ett.*

*Vi är de döda. Vi har lett
och gråtit, kärlek fått och gett.
Nu ligger vi i denna vrå
på Flanderns fält*

*Tag upp vår kamp för fred och rätt,
tag mot vår fackla: en stafett
som från hand till hand skall gå.
Svik inte oss som sover då
inunder täcket vallmor brett
på Flanderns fält!*

Tolkning till svenska: Bo Ericson (3)

Göran Wennergren (se bild sid 25), seniorprofessor, överläkare, Avdelningen för Pediatrik, Göteborgs universitet och Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

E-mail:
goran.wennergren@pediat.gu.se

OBS! Under kalendariet publiceras enbart kalendarietpunkter som registrerats på BLF:s hemsida. Registrera därför din kurs/fortbildning på www.barnlakarforeningen.se

FEBRUARI

21-22/2 The Cardiac Patient from Birth to Adulthood, Stockholm
Info: www.barnlakarforeningen.se/kalender/the-cardiac-patient-from-birth-to-adulthood/

MARS

5-5/3 Europen Paediatric Advanced Life Support (EPALS) Merthyr Tydfil, Wales
Info: www.emedevents.com/c/medical-conferences-2019

17-21/3 Partnerships för children, Panama City
Info: <http://www.ipa2019congress.com/>
18/3 First Steps in Neonatal Brain Ultrasound, Florens
Info: www.barnlakarforeningen.se

19-22/3 Neonatal Ultrasound Course – Why, how and when, Florens
Info: www.barnlakarforeningen.se

20/-22/3 Barnkardiologi utanför barnhjärtcentra, Falun
Info: <http://www.barnlakarforeningen.se/kalender/barnkardiologi-utanfor-barnhjärtcentra/>

APRIL

1-4/4 Barnveckan 2019, Örebro
Info: www.barnlakarforeningen.se

5-6/4 Läkare utan gränsers Pediatric Days, Dakar
Info: <http://neo.barnlakarforeningen.se/2018/10/08/lakare-utan-gransers>

11-12/4 Perinatala vårmötet i Malmö
Info: <http://neo.barnlakarforeningen.se/kalender/perinatala-varmotet-i-malmo-den-11-12-april-2019/>

JUNI

3-6/6 Third international course on child abuse Paediatrics, Wien
Info: <http://bsfi.barnlakarforeningen.se/kalender/third-international-course-on-child-abuse-paediatrics-in-vienna/>

26-27/6 Paediatrics, Child Health & Development – Hope to the future, Paris
Info: www.barnlakarforeningen.se

Nästa nummer...

Nästa nummer har temat **Barn och infektioner** och utkommer den **22 mars!**
Det kommer dock att finnas tillgängligt på Barnläkarens hemsida www.barnlakaren.se tidigare. Via vårt nyhetsbrev får du information om när detta sker.

Varmt välkomna att medverka i tidningen. Glöm inte att skicka med ett högupplöst porträttfoto av er själva och att skriva under med namn, titel och arbetsplats och e-mail (exempel: anders andersson, barnläkare, barnkliniken, anders.andersson@hotmail.com).
Max 500 ord, 5 referenser/artikel.
Tipsa gärna om nyheter: info@barnlakaren.se



EN PÅLITLIG INHALATOR SOM ÄR ENKEL ATT ANVÄNDA¹



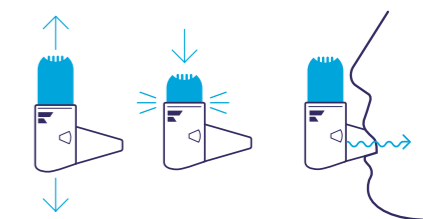
BUVENTOL EASYHALER®
(SALBUTAMOL)

BUVENTOL EASYHALER - REKOMMENDERAT BEHANDLINGSVAL I 19 AV 21 LANDSTING*

Luftrörsvidgande behandling från 6 år.
Finns i två styrkor:

100 mikrogram | 200 doser (skyddsfolie ingår)
200 mikrogram | 60 doser | 200 doser (skyddsfolie ingår)

INHALE. EXHALE. EASYHALE.



SKAKA KLICKA INHALERA
INSTRUKTIONSFILM FINNS PÅ MEDICININSTRUKTIONER.SE

ORION PHARMA AB | TEL 08-623 64 40 | WWW.ORIONPHARMA.SE



*Aktuella listor per den 18 oktober 2018. Se respektive rekommendationslista för detaljerad information.

Referenser 1. Chrystyn H. Closer to an "ideal inhaler" with the Easyhaler. An innovative dry powder inhaler. Clin Drug Invest 2006;26:175-183

Buventol Easyhaler® (salbutamol) [Rx] F. Inhalationspulver 100 mikrogram/dos och 200 mikrogram/dos. För symtomlindring av bronkstriktion vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Buventol Easyhaler godkänd från 6 år. Senaste översyn av produktresumé: 2018-09-12. För priser och ytterligare information se www.fass.se.

Vi har alltid plats för en *barnläkare* till.

Till Alva kommer allt fler barn på remiss eller efter egen önskan. Då behöver vi fler barnläkare, så att väntetiderna inte blir onödigt långa. Hittills har det fungerat utmärkt.

Våra mottagningar har den bärande idén: Breda allmänpediatriska läkare är grunden och sedan har vi även en stor grupp subspecialister, så att vi kan lösa mer frågor än vanligt inom samma väggar.

Intresserad? Skicka ett mail till anders@alvabarnklinik.se
Läs mer om Alva på vår hemsida **ALVABARNKLINIK.SE**



*Barn- och ungdomsmedicinska mottagningar vid
Medborgarplatsen och Sabbatsbergs sjukhus, Stockholm*