

# Finska Läkaresällskapet

## Handlingar

Årg 179 Nr 1, 2019

Tema: Pediatrik

Specialredaktör: Mikael Knip

Tom Pettersson: Ledare .....	2
Mikael Knip: Introduktion: Barnens och pediatrikens framtid i Finland .....	4
Mika Rämets: Pediatrikens ställning inom medicinsk forskning .....	7
Jussi Mertsola: Pediatrik öppenvård i omvandling .....	10
Otto Helve och Pekka Lahdenne: E-hälsa för barn .....	17
Heli Salmi och Laura Madanat-Harjuoja: Invandring och barnens hälsa .....	21
Eero Kajantie: Liten blir stor .....	29
Markus Leskinen och Sture Andersson: Artificiell intelligens i neonatalvård .....	36
Risto Lapatto: Neonatal screening av metabola sjukdomar .....	40
Taisto Sarkola: Modern behandling av och prognos för medfödda hjärtfel .....	46
Mikael Kuitunen: Försvinner barnens astma och allergier i framtiden? .....	53
Kaija-Leena Kolho: Inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn – ett växande problem .....	58
Samppa Ryhänen och Heljä Lång: Hematopoetiska stamcellstransplantationer som behandlingsmetod för olika sjukdomar .....	64
Kalle Hoppu: Problemet med barnläkemedel – det finns inte läkemedel för barn för att tillgodose deras medicinska behov – och hur det skall lösas .....	72
Veli-Matti Ulander, Mervi Väisänen-Tommiska, Sanna Suomalainen-König, Eija Kortelainen, Christina Salmén, Minna Tikkanen, Vedran Stefanovic och Jorma Paavonen: Ny förlossningsstol för vaginal födsel .....	80
Intervju: Professor Christer Holmberg .....	86
Disputationer .....	90
Presentation av professor .....	92
Pris .....	93
J. W. Runebergs pris 2019 .....	93
Otto Engströms pris 2019 .....	94
Matti Äyräpää-priset 2019 .....	95
Pohjolas och Suomi-bolagets pris 2019 .....	96
Utmärkelsestecken till Gerd Haglund .....	97
Finska Läkaresällskapet årsberättelse 2018 .....	98
Skattmästarens berättelse 2018 .....	99
Bibliotekskommitténs berättelse 2018 .....	101
Finska Läkaresällskapet forskningsstipendier 2019 .....	102



### Redaktion

#### Huvudredaktör

Tom Pettersson

Tfn 040 719 5375

E-post tom.pettersson@helsinki.fi

#### Redaktörer

Camilla Böckelman,

David Gyllenberg, Lena Hafrén,

Minna Kylmäla, Patrik Schroeder

och Tom Wiklund

#### Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040 584 8634

### Finska Läkaresällskapet

#### Kanslisekreterare

Pamela Edgren

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Tfn 09 4776 8090

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

#### Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

### Finska Läkaresällskapet Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utges av Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2019

Ett understöd för översättningsarbetet har erhållits från Delegationen för den Svenska litteraturens främjande/Svenska litteratursällskapet i Finland

# Vill vi bevara våra nationalspråk inom vetenskapen?

Finska språknämnden kom hösten 2018 med ett utlåtande där man önskar fästa uppmärksamhet vid det ”allvarliga hot” som vilar över våra nationalspråk finska och svenska. Hotet kommer sig av att engelskan får en allt starkare ställning i det finländska samhället, vilket leder till en försvagning av nationalspråken. Språknämnden efterlyser ett nationellt språkpolitiskt program, något som den i en skrivelse till landets universitet gjorde redan för nio år sedan, dock utan resultat.

Finska språknämnden har speciellt önskat framhålla vikten av att nationalspråken också i fortsättningen fungerar som vetenskapens språk och på alla nivåer av undervisningen.

Svenska språknämnden i Finland välkomnade i HBL finska språknämndens förslag och önskar väcka till liv det handlingsprogram, ”Tänk om”, för svenskan som nämnden tog initiativ till redan i början av 2000-talet. Språknämnden framhåller att ett språkpolitiskt program bara utgör ett första steg; därutöver krävs ett aktivt kontinuerligt arbete för att stärka nationalspråkens ställning.

Att engelskan i dag är vetenskapens lingua franca har ibland framförts som argument för åsikten att vetenskap på andra språk är bortkastad tid. Förvisso behöver forskare goda muntliga och skriftliga kunskaper i engelska för att kommunicera med

det internationella forskarsamhället och få internationell spridning av sina forskningsrön. Att vetenskapsidkare världen runt har ett gemensamt språk är naturligtvis också av allra största betydelse. En forskare bör kontinuerligt arbeta på att förbättra sin engelska även om det är få förunnat att någonsin kunna uttrycka sig med samma klarhet, skärpa och nyansering på ett främmande språk som på modersmålet. Goda kunskaper i engelska står ändå inte i något som helst motsatsförhållande till goda kunskaper i svenska eller finska. Det är viktigt att forskare kan kommunicera på hög nivå på de nationella språken om deras rön ska kunna spridas ut från universiteten och påverka samhällsutvecklingen. Om inte forskarna själva aktivt använder svenska och finska kommer nationalspråken att drabbas av domänförluster, vilket leder till att de småningom försvinner som vetenskapsspråk. Professionella informatörer och kompetenta vetenskapsjournalister är ytterst tunnsådda och också därför blir det speciellt angeläget att forskarna själva kommunicerar sina resultat på begriplig svenska eller finska.

Vid sidan om forskning är universitetens viktigaste uppgift att utbilda akademiskt yrkeskunniga personer för landets behov. Det är inom

---

våra högskolor och universitet som studenterna lär sig det akademiska språket på sina respektive modersmål. Fackspråk är inte enbart en fråga om terminologi utan handlar också om det ordföråd och andra språkliga strukturer som hör till ett visst område och som används som redskap för kunskapshandling och kommunikation. Engelska används i ökande mån också inom undervisningen vid våra universitet, till och med i situationer där varken lärare eller studenter har engelska som modersmål. Man kan stillsamt fråga sig i vilken mån universiteten då fyller sin uppgift att ge samhällets högsta utbildning om varken lärare eller studenter behärskar det engelska språket fullt ut. Att djupinläring sannolikt sker bäst på modersmålet är ett starkt argument för att bevara en komplett och rikt nyanserad svenska och finska i den högsta utbildningen.

Den starka kopplingen mellan forskning och undervisning innebär att vi måste slå vakt om svenskan och finskan som vetenskapsspråk om vi vill att den akademiska undervisningen på de inhemska språken ska fortsätta att hålla hög kvalitet. Utan ett aktivt engagemang för nationalspråken inom vetenskapen raseras grunden för svenskan och finskan inom undervisningen. Våra universitet måste ta fullt ansvar för nationalspråkens ställning

i relation till den frammarscherande engelskan. Situationen för svenskan i Finland är rätt unik och kräver särlösningar för vi befinner oss i ett konstant korstryck mellan engelskan och finskan. Men vi har en stor fördel i och med att svenskan är ett gränsöverskridande språk. Genom flitiga kontakter med vårt västra grannland där svenskan vårdas som "komplett och samhällsbärande" har vi goda möjligheter att bevara svenskan som akademiskt språk också i vårt land.

Bland vetenskapliga tidskrifter på svenska är Finska Läkaresällskapets Handlingar den enda som omfattar hela det stora medicinska området. Handlingarna kan därför väsentligt bidra till att utveckla svenskan som vetenskapens språk. Vår tidskrift kan öppna flera fönster mot Norden och attrahera en förhoppningsvis växande skara av nordiska skribenter som ser ett värde i att publicera sig på svenska.

Avslutningsvis vill jag rikta ett tack till Handlingarnas tidigare huvudredaktör Christer Holmberg och redaktionssekreterare Gerd Haglund för deras gedigna och mångåriga insats den akademiska medicinska svenskan till fromma.

**Tom Pettersson**

---

# Barnens och pediatrikens framtid i Finland

MIKAEL KNIP

---

I fjol föddes det 47 576 barn i Finland, vilket var den minsta födelsekohorten i vårt land efter andra världskriget trots att totalbefolkningen är större än någonsin tidigare, drygt 5,5 miljoner. Det största antalet barn föddes 1947, då 108 168 barn kom till världen, medan befolkningen då uppgick till knappt 3,9 miljoner. År 1828 föddes nästan hundra barn fler än 2018, trots att Finlands befolkningsmängd var då 4,3 gånger mindre än för närvarande. Det medför att både andelen barn av befolkningen och det absoluta antalet barn har sjunkit betydligt under de senaste decennierna. Vad kan vi då dra för slutsatser angående den här utvecklingen? En konsekvens är att Finlands befolkning börjar minska, om inte antalet immigranter ökar avsevärt. En annan konklusion är att vi bör ta hand om våra barn bättre än någonsin tidigare. Omsorgen bör innefatta familje- och barnvänliga åtgärder inom många olika sektorer i vårt samhälle, men inte minst en högtstående hälso- och sjukvård för barn och ungdomar.

Det här temanumret om pediatrik strävar efter att ge en mångsidig bild av barnmedicinens framsteg och utmaningar. En förbättring av förutsättningarna för framgångsrik klinisk forskning i vårt land är nödvändig för en dynamisk utveckling av nya preventiva metoder och evidensbaserade vårdformer inom pediatriken. Jussi Mertsola skriver i sin artikel om behovet att utbilda specialister i barnmedicin för öppenvård och att skapa familjecentra med uppgiften att integrera olika tjänster (hälso- och socialvård, småbarnspedagogik, tjänster som erbjuds av kyrkan och tredje sektorns organisationer) för barnfamiljer. I skrivande stund förefaller det som om de 18 landskap, som planeras komma att ges i uppgift att producera sådana tjänster offentligt,

vilket jag ser som en positiv utveckling med tanke på tjänsternas geografiska spridning och kvalitet. Förutom fysiska familjecentra kommer även digitala familjecentra att införas. Genom en väl genomförd digitalisering kan exempelvis personalen på barnrådgivningarna frigöra mera tid för personlig betjäning av familjerna. Inom sjukvården har digitaliseringen en väldig potential, som hittills utnyttjats i liten utsträckning.

År 2017 utgjorde barn med invandrabakgrund ungefär 8 procent av alla barn under 15 år i Finland. Den här andelen kommer sannolikt att öka med tiden. Barnfamiljerna och barnen med invandrabakgrund skapar nya utmaningar för vår hälso- och socialvård. Studier har visat att invandrabarn utnyttjar förebyggande hälsovård i mindre utsträckning, har lägre vaccinationstäckning och flera besök på akutmottagningar än icke-invandrabarn. I migrations-sammanhang har begreppet ”healthy migrant effect”, att migranter har bättre hälsa än inrikes födda, lanserats eftersom eftersom emigration förutsätter god hälsa. Det begreppet passar dock närmast in på invandrabarn från utvecklade länder.

Cirka 10 procent av barnen föds fortfarande för tidigt i vårt land, det vill säga före graviditetsvecka 37, och 1–2 procent som små prematurer (före graviditetsvecka 32). Trots en stigande levnadsstandard har inte andelen för tidigt födda barn minskat särskilt mycket. Däremot har behandlingen av

## SKRIBENTEN

### Mikael Knip

Forskningsprogrammet för klinisk och molekylär metabolism, Medicinska fakulteten, Helsingfors universitet, och Barnkliniken, HUS

Adress: Mikael Knip, MKD, professor emeritus  
Barnkliniken, HUS  
PB 283 (Stenbäcksgatan 11)  
00290 Helsingfors  
E-post: mikael.knip@helsinki.fi

---

prematura barn utvecklats med stormsteg, och det har lett fram till en klart förbättrad prognos både på kort och på lång sikt. De flesta prematurer lever ett normalt vuxenliv, men studier visar att på gruppnivå har prematurerna som vuxna sämre fysisk och psykisk hälsa och fler riskfaktorer för en rad kroniska sjukdomar än individer med fullgången graviditet. Eero Kajantie betonar i sin artikel att vuxenmedicinare bör kartlägga eventuella perinatale faktorer, i synnerhet prematuritet, när de utreder riskfaktorer för olika sjukdomar hos vuxna patienter. Små prematurer är en homogen patientgrupp, som sköts på intensivvårdsavdelningar en längre tid efter förlossningen. Under den tiden samlas det in en mängd information, till exempel data från olika monitorer, laboratorieundersökningar, läkemedels- och vätskebehandling och tillväxt. Den här typen av data lämpar sig väl för analys med artificiell intelligens. Preliminära erfarenheter talar för att man med artificiell intelligens kan förutse komplikationer genom att identifiera förändringar i patientens status.

Ärftliga metabola sjukdomar är sällsynta men har obehandlade ofta allvarliga följder. Därför har man i utvecklade länder lanserat neonatal screening av sådana sjukdomar. I Finland inleddes ett nationellt screeningprogram för nyfödda barn för några år sedan. Programmet täcker screening av 22 allvarliga metabola sjukdomar. Planen är att utvidga screeningsprogrammet till att omfatta även allvarliga former av immunbristsjukdomar. Programmet tillgodoser ett klart behov. Det är viktigt att etiska aspekter beaktas noga både när programmet utvärderas och när man överväger att inkludera nya sjukdomar i programmet.

Knappt en procent av nyfödda barn diagnosticeras med ett betydelsefullt hjärtfel. Många medfödda hjärtfel kräver operativ behandling redan under det första levnadsåret. Prognosen för barn med medfödda hjärtfel har förbättrats markant under de senaste decennierna tack vare förbättrad diagnostik och effektivare behandlingsmetoder. I Finland har den operativa behandlingen av medfödda hjärtfel hos barn centraliserats till Barnkliniken i Helsingfors. Den moderna behandlingen resulterar i att de flesta patienterna med medfött hjärtfel lever till vuxen ålder. Den här utvecklingen har skapat ett behov att följa upp patienter med medfödda hjärtfel i vuxen ålder. Detta är ett nytt område inom vuxenkardiologi, som kräver nya kunskaper och insikter.

De vanligaste kroniska sjukdomarna hos barn är allergirelaterade. Nya forskningsrön har lett till att man har avskrivit de tidigare rekommendationerna att undvika allergener för att förebygga allergier och i stället visat att exposition redan i spädbarnsåldern kan resultera i uppkomsten av tolerans i stället för sensibilisering. Flera studier har rapporterat att introduktion av vanliga födoämnen, till exempel mjölk och ägg, i spädbarnsåldern ger minskad risk att utveckla födoämnesallergi, till och med hos barn som redan har atopiskt eksem. Tarmmikrobiotans dysbios har visat sig vara förknippad med en ökad risk att utveckla allergier. Det väcker frågan om man möjligen kan reducera allergirisken genom att manipulera tarmmikrobiotan i en hälsosammare riktning genom att exempelvis öka mikrobiotans diversitet.

Inflammatoriska tarmsjukdomar, det vill säga Crohns sjukdom och ulcerös kolit, tillhör en annan grupp av immunmedierade sjukdomar, som i likhet med allergier har blivit allt vanligare under de senaste decennierna. Antalet nya fall med inflammatoriska tarmsjukdomar ökar årligen med 6–8 procent bland barn i Finland. Sjukdomarnas förlopp är i genomsnitt gravare hos barn än bland vuxna patienter. Introduktionen av biologiska läkemedel i behandlingen har minskat behovet av kirurgiska åtgärder. En hypotes är att förändringar i tarmmikrobiotan har bidragit till den snabba ökningen i sjukdomarnas incidens.

Allvarliga ärftliga sjukdomar har under de senaste åren blivit en viktig indikation för transplantation av benmärgsstamceller – en högteknisk behandlingsmetod. En av orsakerna till den här utvecklingen är att den effektiva läkemedelsbehandlingen av leukemi hos barn har minskat behovet av benmärgsstamcellstransplantationer vid leukemi. En ny indikation för den här behandlingsmetoden är hemoglobinopati hos invandrabarn. Stamcellstransplantation kräver förberedande behandling som innefattar strål- och/eller läkemedelsbehandling. Den här förbehandlingen kan på längre sikt ge upphov till allvarliga biverkningar, vilket i dagens läge begränsar användningen av stamcellstransplantationer. Transplantation kan i sig själv förorsaka allvarliga immunologiska avstötningsreaktioner (graft vs. host). Transplantation av benmärgsstamceller kommer sannolikt att bli vanligare i framtiden, eftersom bland annat genmanipulering av stamcellerna kommer att vidga indikationerna för den här behandlingsmetoden.



---

En utbredd off label-användning av läkemedel bland barn är fortfarande ett definitivt problem trots att läkemedelslagstiftningen ändrades i USA 1998 och i EU 2007 så att företagen fick rätt till förlängt patentskydd på 6 månader, om de också utvärderat produkten hos barn. Resultaten av ändringen har i och för sig varit positiva, men de positiva effekterna fördelar sig ojämnt mellan olika områden. Kalle Hoppu framhåller i sin artikel att nya incitament behövs inom terapiområden där barnpatienternas behov inte möter vuxna patienters behov. Den pågående utvecklingen med identifiering av nya underformer – endotyper – av olika sjukdomar kommer att kräva individanpassad behandling, vilket leder till nya utmaningar för läkemedelsbehandling bland barn. Lösningen av problematiken förutsätter allt mer forskning om barnläkemedel.

Hur ser då framtiden ut för barnen och pediatriken i Finland? Det stora flertalet av finländska barn mår både fysiskt och psy-

kiskt väl. Somatiskt sett finns det visserligen fortfarande utmaningar som till exempel den ökande förekomsten av övervikt och obesitas och den ständigt stigande frekvensen av en rad immunmedierade sjukdomar. På den psykiska sidan finns det ännu större utmaningar med bland annat utslagning av barn och unga, ökade prestationskrav, mobbning och depression. För att minska den här problematiken krävs det främst genomgripande samhälleliga förändringar, som kan stödjas med medicinska åtgärder. Det att barn och ungdomar representerar en minskande andel av vårt lands befolkning får definitivt inte leda till minskade resurser för stöd till barnfamiljer och barn, utan tvärtom bör vi bättre än någonsin tidigare ta hand om våra barn för att ge varje barn ett så friskt och människovärdigt liv som möjligt.

**Mikael Knip**

*Intressekonflikter: Inga bindningar*

---

# Pediatrikens ställning inom medicinsk forskning

MIKA RÄMET

---

*“Dagens forskning är morgondagens behandling”, brukar min mentor professor emeritus Markku Mäki säga.*

Att finslipa en klinisk behandling eller ett kliniskt ingrepp mot största möjliga effektivitet genom att öka antalet upprepningar blir utan betydelse om interventionen inte är verkningsfull. Forskningens betydelse för att göra behandlingen mera verkningsfull är obestridlig. Därför behöver vi kunniga kliniska forskare som å ena sidan kan identifiera betydande kliniska problem och å andra sidan kan finna lösningar på dem genom forskning.

Den kliniska forskningens tillstånd är föremål för livlig diskussion, ofta utifrån hotbilder. Den radikala minskningen av statens forskningsfinansiering under de senaste tjugo åren (som mest var den 91 miljoner euro 1997 och minskade till 15 miljoner 2016) har försämrat verksamhetsmiljön.

Själv ser jag dagens möjligheter att bedriva klinisk (och translationell) forskning som goda och pediatrikens ställning inom den medicinska forskningen i Finland som bättre än för de flesta andra specialiteter. I Finland finns det allmänt taget exceptionellt goda möjligheter – och därför enligt mig också en skyldighet – att klarlägga sjukdomars pato-

genes: en befolkningsstruktur som lämpar sig unikt väl för genetisk forskning, nationella register av ytterst hög kvalitet, högklassiga kohorter och biobanker samt en forskningsvänlig attityd hos människorna. Det utgör en fast grund för forskningen.

Barnläkarna har också bättre möjligheter än många andra kliniker att få forskningsbidrag från stiftelser som stöder pediatrik forskning. Exempelvis Stiftelsen för pediatrik forskning, Arvo ja Lea Ylpön säätiö, Stiftelsen Alma och K.A. Snellman Säätiö och Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö finansierar särskilt pediatrik forskning. Naturligtvis finns det inga hinder för barnläkarna att söka bidrag också från stiftelser som mer allmänt finansierar (medicinsk) forskning, såsom Sigríd Jusélius Stiftelse, Jane ja Aatos Erkon säätiö och Emil Aaltosen Säätiö, eller via Finlands Akademis olika finansieringsinstrument.

Jag anser att de största behoven för att förbättra förutsättningarna för den pediatrika forskningen i Finland är att utveckla möjligheterna att göra karriär som forskningsläkare, att förbättra forskningsmiljöerna och att förtydliga universitetspersonalens roll vid universitetssjukhusen.

Det behövs forskningsläkare för att den medicinska vetenskapen ska gå framåt. Det kräver betydande investeringar att utbilda forskningsläkare och investeringarna måste utnyttjas så bra som möjligt. Forskningsläkarna måste ha fungerande arbetsvillkor. Min åsikt är att redan den nuvarande finansieringsnivån i stor utsträckning kan trygga klinisk forskning av hög kvalitet inom pediatriken. Den viktigaste förutsättningen för forskningen är att garantera forskarna tillräckligt med tid för att forska. Beroende på forskningsområde och forskare är 20–50 procent av tiden ett lämpligt mått, medan resten av tiden kan bestå av patientarbete

## SKRIBENTEN

**Mika Rämét** verkar som professor i pediatrik vid Uleåborgs universitet sedan 2014. Han avlade MD-examen vid Uleåborgs universitet 1998, är docent i tillämpad pediatrik immunologi vid Uleåborgs universitet sedan 2003 och professor i experimentell immunologi vid Tammerfors universitet sedan 2008. Rämét arbetade som forskningsprofessor vid Harvard Medical School i Boston 1999–2002 och akademiforskare 2004–2009. Han leder en forskningsgrupp sedan 2003.

---

inom det egna området. Det bäst fungerande förhållandet tänker jag mig vara 50/50. Hur tiden fördelas per vecka eller per månad tycker jag kan variera fritt. Jag anser det vara viktigt att det åtminstone beträffande forskare som har visat sin förmåga kunde fattas beslut om forskningsanslag för minst fem eller upp till åtta år. För närvarande kan en klinisk forskare via Finlands Akademis finansieringsinstrument få medel för sin egen lön i fyra år för 20–50 procent av arbetstiden. Åtminstone dessa forskare som finansieras genom internationell referentgranskning borde garanteras tilläggsfinansiering från stiftelserna för pediatrik forskning och också från sin egen organisation. Detta är viktigt för att deras förutsättningar ska vara trygga, åtminstone beträffande lönen, i minst sex till åtta år.

Utöver lönen måste pediatrika forskningsläkare ha en meningsfull klinisk arbetsupp- gift. I likhet med kliniska lärare bör också forskningsläkare få sådant kliniskt ansvar som stöder både deras forskningsarbete och deras senare karriärutveckling. Pediatrikern har valt en klinisk specialitet för att få arbeta kliniskt. Om den bästa möjligheten att utveckla en klinisk karriär är att samla kliniskt kunnande genom att enbart göra upprepat kliniskt arbete, finns det risk för att de mest begåvade läkarna inte går in för forskning. Att bara maximera antalet upprepningar är inte en garanti för så verkningsfull behandling som möjligt.

Jag anser att alla pediatriker som arbetar vid universitetssjukhus bör bedriva forskning, men man får inte glömma att mycket högtstående och verkningsfull forskning också kan bedrivas vid centralsjukhus och inom öppenvården. Det är inte möjligt om det inte finns tid reserverat för det. Det är svårt att se att högkvalitativ forskning kunde bedrivas vid sidan av kliniskt arbete. Därför anser jag det vara av central betydelse att alla disputerade specialistläkare ges möjlighet att bedriva forskning periodvis 2–4 månader om året med vettig avlöning. Jag tror att ett sådant arrangemang är ytterst kostnadseffektivt både ur forskningssynpunkt och med tanke på behandlingarnas verkningsfullhet. Om finansieringen ska komma från staten, stiftelserna, universitetssjukhusen eller universitetet bör dessa enligt mig komma överens gemensamt. Det är inte lönt att bygga upp en massiv byråkrati för att fördela medlen, utan det är antagligen bäst att bedöma de årliga forskningsmånaderna lokalt i samar-

bete mellan sjukhuset och universitetet med beaktande av situationen i hela landskapet. Själv föreslår jag att den pediatrika forskningen inordnas i forskningscentrum på alla universitetsorter och att specialistläkarna får sina anslag via dem. Jag föreslår också att en del av de stiftelser som stöder pediatrik forskning anslår öronmärkta anslag som forskningscentrumen får använda för forskningsledigheter för disputerade specialistläkare. Lokalt skulle anslagen fördelas vidare utgående från koncisa projektplaner i samarbete med representanter för sjukhuset och universitetet.

Forskningsarbetet har blivit allt mer professionellt. I Finland finns en exceptionellt fin tradition av pediatrik forskning som inte får äventyras, men högkvalitativ forskning kan inte göras utan att det anslås tid för den. Det går inte involvera de bästa individerna i forskningssammanhagen om arbetsbeskrivningen inte är lockande eller om framtidsutsikterna ter sig för osäkra. Jag insisterar på tätare samarbete mellan forskningsfinansierarna för att garantera långsiktig finansiering för framgångsrika forskare. Sjukhusen måste också vara färdiga att skraddarsy forskningsläkarnas arbetsbeskrivning så att den beaktar karriärutveckling och är intressant. De pediatrika forskningscentren kan verka som lokala katalysatorer som erbjuder finansiering för disputerade specialistläkare och också andra nödvändiga stödtjänster såsom laboratorielokaler, biostatistisk kompetens och stöd för ekonomiförvaltning. Den rika finländska pediatrika forskningstraditionen får inte alltför mycket ses som en självklarhet utan den kräver hela tiden nya ansträngningar.

Vi har inte råd att låta den finländska pediatrika forskningen förtvina, eftersom vi också i fortsättningen vill garantera barnen världens bästa behandlingsresultat. Det gäller inte bara barnen i Finland utan alla barn.

Eftersom dagens forskning är morgondagens behandling.

Till de viktigaste forskningsområdena hör reglering av medfödd immunitet, patofysiologi vid tuberkulos, utveckling av ett vaccin mot tuberkulos, klargörande av mekanismerna bakom de viktigaste sjukdomarna hos nyfödda och undersökning av mekanismen för förtidig förlösning. Dessutom kan här nämnas framtagning av forskningsmetoder, särskilt gällande modeller med bananflugor och zebrafiskar.

Till de viktigaste formerna av erkänsla för forskningsarbete hör Finska Läkarföreningen



---

Duodecims pris för unga forskare, Helena och Niilo Hallmans pris och Anders Jahrespriset för unga forskare.

De mest betydande forskningsfinansiärerna är för närvarande Jane ja Aatos Erkon säätiö, Finlands Akademi, Sigrid Jusélius Stiftelse,

Tampereen tuberkuloosisäätiö och Stiftelsen för pediatrik forskning.

**Mika Rämät**  
**mika.ramet@oulu.fi**

*Inga bindningar*

## **Summary**

---

### ***The position of pediatrics in medical research***

*Research is required to develop more effective treatments. Despite a decline in state research funding for clinical research I see good prospects in pediatric research in Finland. In my opinion, the key issue is to establish attractive clinical researcher positions (allowing 20-50% of the working hours to research) for physicians who remain active in their clinical work. The Academy of Finland, for example, grants 4-year positions to carry out part-time research to physicians who are otherwise engaged in clinical practice. Co-operation between different funding agencies and medical campuses would allow longer funding periods and directing resources to most competitive scientists.*

---

# Pediatrik öppenvård i omvandling

JUSSI MERTSOLA

---

Hälso- och sjukvård för barn är en finländsk framgångssaga. Finland har utvecklat ett unikt rådgivningssystem på basnivå som plattform för förebyggande hälso- och sjukvård från graviditeten till den tidiga barndomen. Enligt organisationen Rädda barnens statistik State of the World's Mothers är Finland världens näst bästa plats för mammor efter Norge. Mödradödligheten i Finland är så gott som noll. Den preventiva mödravården är kopplad till den sociala tryggheten och besök på rådgivningarna är en förutsättning för att få bidrag och bland annat moderskapsförpackningen.

Förlossningarna sker säkert och koncentreras allt mer till stora enheter, där hjälpen är nära också vid överraskande händelser under förlossningen. Inom den specialiserade barnsjukvården kan man effektivt behandla krävande sjukvårdsproblem, börjande från små prematurer som väger mindre än 500 gram. Hjärtoperationer och organtransplantationer har koncentrerats till Helsingfors, vilket har möjliggjort lysande behandlingsresultat. Behandlingen av barncancer har stabiliserat sig på en internationell toppnivå. Traditionen har varit att barn har remitterats till specialiserad sjukvård om problemen inte har kunnat lösas på hälsovårdscentraler eller rådgivningar. Öppen specialiserad sjukvård har till största delen ordnats på sjukhusens polikliniker. I de större städerna är också privatsektorns mottagningar en betydande faktor inom hälso- och sjukvården för barn. Många av sjukhusens pediatriker har också privatmottagning. Den somatiska sjukvården för barn i Finland ligger på internationell toppnivå.

## SKRIBENTEN

**Jussi Mertsola** verkar som forskare i infektionssjukdomar på Biomedicinska institutionen vid Åbo universitet. Han var professor i pediatrik vid Åbo universitet 2001–2010 och verksamhetsområdeschef vid Åucs Barn- och ungdomskliniken 2010–2017. Vidare har han startat ett utbildningsprogram för öppenvårds pediatrik vid Åbo universitet och verkar som samordnare för programmet.

Trots det finns det fortfarande mycket att göra för barnens välbefinnande och barnen bör också mer än hittills tas i beaktande när servicesystemet utvecklas (1). Många problem hänger ihop med marginalisering eller risk för marginalisering (2). Extra utmanande är det att ta hand om familjer med multiproblem samt att ordna behandling för barn och unga med neuropsykiatriska och psykosomatiska problem. Uppmärksamhets- och beteendestörningar hos barn återspeglar ofta problem i barnets närmiljö och familj. De första symtomen kan visa sig som psykosomatiska symptom hos barn. Orsakerna kan i dessa falla vara mångahanda. Barnets välbefinnande påverkas av problem i hemmet eller skolan, men också av hårda prestationskrav inom hobbyer och i de sociala mediernas snabbt föränderliga värld. Problem förekommer både hos familjer med risk för marginalisering och hos aktiva familjer. Allt yngre förväntas topprestera inom idrott och träningskraven kan återspeglas på barnets eller den ungas hälsa. Bakom smärtor i rygg och extremiteter eller anorexi finner man ofta prestationstryck från hobbyer och stress. De sociala mediernas och spelens värld orsakar särskilda problem som skapar nya utmaningar också för vården. I sådana situationer är en ond cirkel av undersökningar som utgår från de somatiska symtomen sällan till nytta för barnet eller familjen. Det går oftast inte heller att lösa sådana problem på poliklinikerna inom den specialiserade sjukvården, utan hjälpen borde finnas närmare i barnets vardag. Ett försök till svar på denna utmaning är en ny form av specialiserad sjukvård för barn som etableras i primärvården, det vill säga öppenvårds pediatrik.

---

## Öppenvårds pediatrik

Öppenvårds pediatrik betyder i vidsträckt bemärkelse specialiserad sjukvård för barn utanför sjukhusen. I de stora städerna har det redan i flera år förekommit sådan poliklinikverksamhet utanför sjukhusen (3). Traditionen är då att primärvården skickar barnen till stadens egen specialiserade sjukvård inom öppenvården. Samarbete mellan sektorerna har förekommit men verksamheten isoleras lätt på de olika verksamhetsställena. Patienterna rör sig, inte personalen. Verksamheten grundar sig till stor del på remisser.

Den nya typen av öppenvårds pediatrik (Community paediatrics) går djupare in i kontaktytan mellan basnivån och den specialiserade sjukvården (4). Målet är att särskilt hjälpa barn och unga med mångfasetterade problem som behöver hjälp av flera barn- och ungdomsspecialiteter. Barn och unga har allt fler psykosomatiska problem som också angränsar till neuropsykiatri. Ett sådant problem kan sällan lösas med remiss till den specialiserade sjukvården och med bildiagnostik och laboratorieundersökningar. En kvalificerad uppskattning av helhetssituationen kan bäst göras i barnens närmiljö som multiprofessionellt samarbete (småbarnspedagogik, skola, socialförvaltning, barnskydd). Problemet har varit att specialiserad sjukvård saknas och att kompetensen är bristfällig, vilket lätt leder till en kultur av att skriva remisser. Med specialiserad sjukvård på basnivå kan man snabbare åtgärda problem hos barnet och vid behov hos familjen, och behandlingsåtgärderna blir övergripande och effektfulla. Att barnet eller den unga inte går till skolan och uppvisar somatiska symtom kan vara indikatorer på problem i hemmet eller skolan. För att upptäcka och åtgärda mobbning kräves det samarbete mellan skolhälsovård, lärare, kuratorer och skolpsykologer. Om det också förekommer somatiska eller neuropsykiatriska problem bör de redas ut redan i skolan med stöd från öppenvårds pediatriken. När problemen finns på familjenivå kan det vara viktigare att ordna annan hjälp än att behandla barnet, och problemen får sin lösning exempelvis först när föräldrarna får vuxenpsykiatrisk hjälp. Köerna är ofta långa inom såväl barn- och ungdomspsykiatri som vuxenpsykiatri, och undersökning och behandling av en familj med diffusa symtom står inte högt på prioritetslistan inom sjukhusets specialiserade sjukvård. Likaså tas barn som inom öppenvården uppvisar lindriga

adhd-, autism- eller aspergerproblem in till den specialiserade sjukvården först när problemen har utvecklats till en kris som är svårare och dyrare att handlägga. Det centrala inom öppenvårds pediatriken är att ordna snabb hjälp vid rätt tidpunkt med fungerande teamarbete.

Viktiga somatiska symtomgrupper inom öppenvården är bland annat huvudvärk, magbesvär, illamående, trötthet, fetma eller undervikt samt symtom i samband med tillväxt och pubertet. En kvalificerad utredning av sådana problem kräver erfarenhet för att undvika onödig somatisering och omfattande undersökningar. Det är viktigt att komma åt att inverka på de bakomliggande faktorerna.

Barn och unga med olika grader av problem med utveckling och impuls kontroll utgör en viktig grupp för öppenvårds pediatriken, vid sidan av den traditionella somatiska specialiserade sjukvården. Sådana problem kan gälla exempelvis uppmärksamhet, exekutiva funktioner, utveckling av språk och motorik, reglering av känslor, interaktioner och inläring. Ängest- och depressionssymtom som påverkar ungdomars hälsa kan ha stor inverkan på välbefinnandet i puberteten, trots att de ännu inte är så allvarliga att de fyller kriterierna för psykiatrisk specialiserad sjukvård. Med öppenvårds pediatrik verksamhet går det också att förhindra att ungdomar marginaliseras bland annat genom att aktivt ta tag i frånvaro från skolan.

### Utvecklingsarbete inom öppenvårds pediatriken i Egentliga Finland

Många städer (bland andra Åbo, Uleåborg, Kuopio) har redan i flera år haft egna polikliniker inom den specialiserade sjukvården för barn och unga (3). För barnen i Åbo har polikliniken fungerat bra, men för barn från andra orter i landskapet har den specialiserade sjukvården främst koncentrerats till sjukhusets barnpoliklinik (Åucs). I S:t Karins inleddes öppenvårds pediatrik verksamhet 2012 när en pediatriker anställdes av stadens hälsovårdscentral. I början hade pediatrikern mottagning och arbetade också på rådgivningar och i skolor. Konceptet upplevdes som bra, men det framgick också mycket snart att en ensam öppenvårds pediatriker fjärras från sin specialitet och är ensam i sitt arbete.

---

Styrelsen för Egentliga Finlands sjukvårdsdistrikt beslöt 2015 flytta förlossningarna från Salo till Åbo. Det gjorde att det inte längre fanns samma behov av en barnavdelning på kretssjukhuset och den stängdes. Dessa förändringar gav kostnadsbesparingar. På förslag av Barn- och ungdomskliniken beslöts att använda de inbesparade resurserna för ett projekt för att förebygga marginalisering av barn och unga. Följaktligen gick man in för att bygga upp den öppna specialiserade sjukvården för barn på ett nytt sätt i hela landskapet. Beslutet gjorde det möjligt att mera kraftfullt utveckla den öppenvårdspediatrika verksamheten inom regionen (4).

I Salo startades 2016 en öppenvårdspediatrik verksamhet, där sjukhusets pediatriker arbetar deltid på barnpolikliniken vid Salo kretssjukhus men också inom stadens hälso- och sjukvård. Samarbetet med skolorna, de barn- och ungdomspsykiatriska mottagningarna och socialsektorn utvecklades särskilt. Erfarenheterna var goda och 2017 utvidgades verksamheten till Reso, Nådendal och samkommunen Akseli, där man anställde en andra öppenvårdspediatriker. Senare samma år anställdes ännu en tredje öppenvårdspediatriker för området Pemar, Sagu och Lundo. Öppenvårdspediatrikerna hör administrativt till Barn- och ungdomsklinikens personal, men på så sätt att de arbetar i kommunerna och utvecklar nya modeller för samarbete.

Viktiga samarbetspartner för öppenvårdspediatriken är skol- och rådgivningsläkarna och hälsovårdarna, medlemmarna i elevarbetsgrupperna (bland andra skolpsykologer och kuratorer), hälsovårdscentralens specialmedarbetare (talterapeuter, ergoterapeuter, fysioterapeuter och rådgivningspsykologer), familjerådgivningens personal, socialförvaltningen, bildningssektorn (småbarnspedagogiken och lärarna) och barnskyddet. Dessutom bedrivs samarbete inom den specialiserade sjukvården förutom med pediatriken också med barnneurologer, barn- och ungdomspsykiatrer samt vuxenpsykiatrer. En betydande del av den nydanade verksamheten sker också inom ramen för en framväxande samarbetsmodell för vårdpersonalen på landskapsnivå, särskilt inom barn- och ungdomspsykiatrin.

Erfarenheten visar att en öppenvårdspediatriker av det nya slaget använder cirka en tredjedel av arbetstiden till multiprofessionella nätverksmöten och cirka tio procent till möten med myndigheterna (4). Till pediatrikt mottagningsarbete i kommunerna används 30–50 procent och till konsultationsverk-

samhet 15–20 procent av tiden. Eftersom en så betydande del av arbetstiden behövs för multiprofessionellt arbete, konstaterades redan i början av anti-marginaliseringsprojektet att ett traditionellt faktureringsystem inte var ändamålsenligt. Därför kom man inom sjukvårdsdistriktet överens om att hela verksamheten genomförs som ett pilotprojekt, vars mål är ett landskapsomfattande servicesystem för barn. Man tänkte sig att projektet skulle starta om ett par år. Enligt vårdreformsplanerna ska landskapet i egenkap av anordnare stå för finansieringen i sin helhet, och det ska inte längre finnas någon fakturering för de enskilda kommunerna. Man ville också utveckla en ny samarbetsmodell med bildningssektorn (barnens ”sisote”, från finskans *sivistys-sosiaali-terveys*). Därför har pilotprojektet genomförts utan särskild kommunfakturering, så att verksamhetens resurser har kopplats till den totala budgeten för Barn- och ungdomskliniken vid Åucs och till de inbesparade resurserna från Salo.

Den öppenvårdspediatrika verksamheten har visat hur omfattande de barnpsykiatriska problemen inom öppenvården är och hur stort behovet av fortbildning på området är. Därför startades genast från början av projektet en systematisk tutorverksamhet inom barnneurologi och inom barn- och ungdomspsykiatri. Beroende på området träffar öppenvårdspediatrikern barn- och ungdomspsykiatern inom sitt område vid regelbundna konsultationsmöten med 2–3 veckors intervall. Dessutom har det ordnats regelbunden konsultativ arbetshandledning inom barn- och ungdomspsykiatri med cirka två månaders intervall. En regelbunden verksamhetsmodell har varit att den barnpsykiatriska sjukskötaren och öppenvårdspediatrikerns arbetar i par, vilket har upplevts som mycket bra. För barn med uppmärksamhetsstörningar har man till exempel kunnat erbjuda tidiga stödåtgärder, diagnostik, behandling och rehabilitering snabbare och mer enhetligt än tidigare. När samarbetet med skolan har ökat har till exempel behandlingen av adhd kunnat inledas redan i skolorna. Rehabiliteringsplanen för barn med neurologiska symtom har kunnat genomföras av specialistläkaren också på lokal nivå, och det har då gått bättre att planera användandet av de regionala resurserna, bland annat gällande terapier. Öppenvårdspediatrikerna har spelat en viktig roll för att utveckla det neuropsykiatriska stödarbetet och andra regionala verksamhetsmodeller. I S:t Karins har barnläkaren varit aktiv också



vid en systematisk symtomkartläggning och rapportering av problem med inomhusluften. I Reso har öppenvårdspediatriken varit med om att utveckla upptäckt och diagnostik av födoämnesallergier och utarbeta anvisningar om specialdieter inom småbarnspedagogiken och i skolorna. På samma gång har man kunnat avveckla onödiga dieter. Öppenvårdspediatriken har också utvecklat modeller för prevention av och tidigt ingripande vid barnfetma.

De har också utvecklat en modell i Egentliga Finland för tidigt ingripande i skolfrånvaro för att förhindra att eleverna marginaliseras. När skolfrånvaron överskrider 50 timmar per termin inleder skolhälsovårdaren och läraren diskussioner med familjen om orsakerna till frånvaron och eventuellt behov av hjälp. Vid sidan av skolläkaren har öppenvårdspediatriken arbetat i par med skolhälsovårdaren vid dessa utredningar och har inlett behandlingsåtgärder. Den allmänna principen har varit att göra tidig kartläggning av problemen och att sätta in stödåtgärder och behandling med utnyttjande av lokala resurser. Med tillräcklig kompetens i främsta linjen går det att minska behovet av remisser. Verksamheten utvecklas och effektiviseras genom att antalet frånvarotimmar följs upp och indikatorer för familjens välbefinnande används. Den erfarenhet som hittills har samlats visar att antalet remisser till den specialiserade sjukvården verkar ha minskat i de kommuner där den öppenvårdspediatrika modellen har inletts.

### Fortbildning inom öppenvårdspediatrik

Vid Åbo universitet startades ett fortbildningsprogram för öppenvårdspediatrik i januari 2019 (5). Utbildningen är avsedd som fortbildning för specialistläkare i pediatrik. Den pågår två år och utförs i huvudsak efter specialistläkarutbildningen. Andra fortbildningsprogram, det vill säga subspecialiteter, inom pediatriken är bland andra barnallergologi, barnendokrinologi, barngastroenterologi, barnhematologi och onkologi, barninfektionsjukdomar, barnreumatologi, neonatologi och socialpediatrik (5).

Det engelska namnet på utbildningsprogrammet, Community pediatrics, beskriver bra det vidsträckta verksamhetsfältet som är någonting mer än traditionell läkarmottagning. Målen med utbildningen beskrivs i Tabell I. Centrala kompetensområden i fortbildningen är barns och ungas friska tillväxt och dess

**Tabell I.** Målen med fortbildningen inom öppenvårdspediatrik

1.	kan arbeta med barn, unga, deras familjer och samarbetsnätverk
2.	känner till den normala somatiska, psykiska och sociala utvecklingen i barndomen och ungdomen och känner igen avvikelser som kräver behandling
3.	kan beakta familjens helhetssituation
4.	är insatt i den typiska gången för somatiska, psykiatriska, neurologiska och neuropsykiatriska sjukdomar under barndomen och ungdomen och behärskar principerna för behandling av dem
5.	känner till det lokala utbudet av hälso-tjänster samt särdragen i tjänstesystemet, såsom rådgivningsverksamheten och skolhälsovården
6.	deltar aktivt i utvecklingen av vårdvägar för barn och unga och kan lotsa barnet och den unga i vårdvägarna enligt deras utvecklingsnivå
7.	är insatt i de olika formerna av illabehandling av barn och unga och hur de utreds samt i samarbetsnätverk och efterbehandling och förebyggande av illabehandling
8.	är insatt i barn och ungas sexuella hälsa
9.	kan beakta betydelsen av varierande kulturell bakgrund
10.	är insatt i lagstiftningen på området
11.	känner till vårt lands småbarnspedagogik och skolsystem
12.	är insatt i faktorer som påverkar inlärningsförmågan
13.	känner till huvuddragen av riskerna med användning av alkohol och droger
14.	är insatt i hälsofrämjande verksamhet under barndomen och ungdomen
15.	kan verka som utbildare och expert i sådant som rör öppenvårdspediatrik och delta i forskningsverksamheten på området

avvikelser, kännedom om servicesystemet inom fackområdet, etik, lagstiftning, kommunikationsfärdigheter, främjande av hälsa och funktionsförmåga, psykiska störningar och beteendestörningar, kroniska sjukdomar hos barn och unga, psykosomatiska symptom och hänsyn till familjens och barnets miljö för att främja barnets och den ungas välbefinnande.



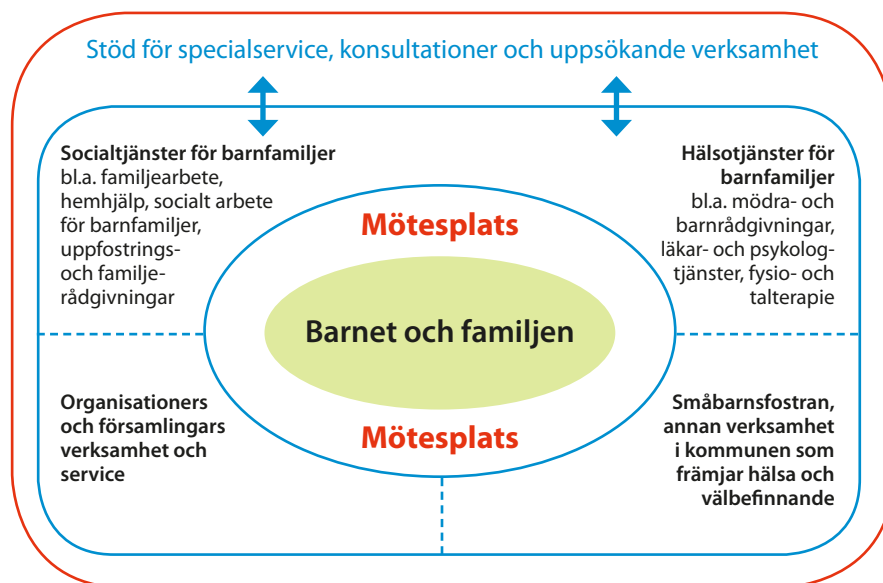
## Familjecentralen

I samband med reformen av social- och hälsovården startades Programmet för utveckling av barn- och familjetjänster (LAPE) som ett av regeringens spetsprojekt (2). Hösten 2016 ordnade THL omfattande nationell workshopverksamhet med fokus på framför allt fyra verksamheter inom LAPE: 1) förändring av verksamhetskulturen, 2) familjecentralmodellen, 3) stöd för barns och ungas välbefinnande från småbarnspedagogikens, skolornas och läroinrättningarnas sida och 4) utveckling av service på specialnivå och högspecialiserad nivå. Det landskapsomfattande projektarbetet startades 2017.

Barnens, ungdomarnas och familjernas sak främjas nu aktivt i alla landskap och nya verksamhetsmodeller söks i samarbete mellan hälso- och sjukvården, barnskyddet, socialförvaltningen och bildningssektorn. Familjecentralen är en av dessa verksamhetsmodeller. Alla inser att en sådan enhet är viktig, men familjecentralen är svår att definiera i de nuvarande vårdplanerna och den är svår att placera i de nya administrativa organisationerna. Grundidén är att samla all service som barnfamiljer behöver i en enhet (Figur 1). Mödra- och barnrådgivningarna bildar på många ställen verksamhetens kärna. Kring dem

samlas olika slags hemservice, familjearbete och familjerådgivning. Det är meningen att också socialt arbete och barnskydd integreras i samma enhet, likaså småbarnspedagogiken och annan service från bildningssektorn samt tredje sektorns aktiviteter. Det finns också en överenskommelse om att barnens orala hälsa kopplas till samma verksamhetsmiljö. Dessutom har också andra läkartjänster förutom rådgivningsverksamheten planerats för familjecentralerna. Ett problem som uppkommit vid den nuvarande vårdplaneringen är att en del av tjänsterna har ålagts landskapen och en del social- och hälsovårdscentralerna. Bland annat skolhälsovården har lagts på landskapen, men landskapen bestämmer senare hur rådgivningsverksamheten ska produceras. Det betyder att rådgivningarna i en del av landskapen kan finnas på social- och hälsovårdscentralerna (offentliga eller privata), medan andra landskap ordnar rådgivningarna som landskapsomfattande offentlig verksamhet. Då är faran att verksamheten splittras och det uppkommer olika verksamhetsformer i olika delar av landet. Det är rätt svårt att integrera olika slags service för barn i familjecentralmodellen om de olika funktionerna splittras på dels privata aktörer, dels landskapens af-färsverk.

## Servicenätverk för familjecentralerna



Figur 1. Familjecentralmodellen SHM:s projektplan 31.8.2016. (M.Pelkonen och A.Hastrup)

---

Många barnläkare anser att det nu skulle vara ett ypperligt tillfälle att bygga upp en ny verksamhetsmodell för hälso- och sjukvården för barn, ungdomar och familjer, som kopplas betydligt närmare till socialsektorns tjänstesystem. Landskapen bör se till att familjecentralerna anordnas och produceras som en enhetlig landskapsomfattande verksamhet. De privata social- och hälsovårdscentralerna kan kopplas till verksamhetsmodellen, men de kan inte vara familjecentralernas kärnverksamhet. Genom tjänsteproduktion på landskapsnivå kan man garantera hög kompetens, god kvalitet och regional jämlikhet både lokalt och nationellt. Med tillräckligt stora familjecentralenheter och klar struktur bör mödra- och barnrådgivningarna få egna hälsovårdare och allmänläkare som sköter barn och unga. Alltså egen vårdpersonal för barnen, eftersom verksamhet enligt principen från vaggan till graven har visat sig vara för svår ur kompetenssynpunkt. Det är viktigt att hålla den preventiva verksamheten och den akuta sjukvården åtskilda, också om personalen alternerar mellan verksamheterna. En kunnig rådgivningspersonal (läkare och hälsovårdare) ger kvalitet. Samma medarbetare kunde med lämplig arbetsfördelning arbeta en del av tiden på rådgivningarna och en del på de pediatrika mottagningarna, och också på den lokala akutmottagningen för barn och ungdomar dagtid. Akutmottagningen kvällstid har på många ställen centraliserats och den bör ordnas enligt regionala behov och förutsättningar.

Enligt principerna för familjecentralismodellen kopplas samarbete med socialförvaltningen, barnskyddet och bildningssektorn till hälso- och sjukvården. Skillnaden till integrerad social- och hälsovård för vuxna är att barn också behöver en stark integration med bildningssektorn (småbarnspedagogik och skolor). Modellen kunde kallas barnens och ungdomarnas "sisote" (bildnings- och vårdmodell för barn och unga). Då sammanflätas verksamheten med barnens naturliga vardagsmiljö. Kontaktytan mellan bildningssektorn som finansieras av kommunerna och social- och hälsovården som finansieras av landskapen får inte bli ett hot mot barnens välbefinnande.

Olika organisationer har ett stort antal viktiga verksamhetsmodeller med låg tröskel, till exempel Mannerheims Barnskyddsförbund har familjecaféer. Tredje sektorn har rikligt med kunnande för att med verksamheter med låg tröskel ordna stöd i vardagen för barn,

ungdomar och föräldrar. Grundtanken i all sådan organisationsverksamhet är att den ska utgå från familjen. Familjecentralerna bör följaktligen också utvecklas så att organisationernas verksamhet kan integreras på ett nytt sätt med den integrerade modellen för bildning och social- och hälsovård för barn.

Öppenvårds pediatriken kan kopplas ihop med familjecentralernas verksamhet, så att man får med mera lokalt kunnande och familjen kanske inte ens märker att gränsen mellan primärvård och specialiserad sjukvård har överskridits. Hälsovårdarna och läkarna på rådgivningarna och i skolorna och flera lokala multiprofessionella arbetsgrupper får med den nya modellen genast tillgång till specialiserad sjukvård. Det gör användningen av lokala resurser nära hemmet och skolorna mer effektiv och man blir kvitt onödiga remisser. Den nya verksamhetsmodellen höjer kvaliteten på behandlingen av barnen och familjerna och större kompetens ökar kostnadseffektiviteten.

### **Digitala tjänster i öppenvården**

Hälso- och sjukvårdens funktioner kommer att reformeras på ett betydande sätt under de närmaste åren. Vid sidan av den traditionella mottagningsverksamheten uppstår nya digitala tjänster. Många tjänster kan redan nu också ordnas digitalt, men funktionerna är utspridda och de måste slås ihop till en enhetlig elektronisk familjecentral (6). Den elektroniska och den mer traditionella familjecentralen kompletterar varandra. Redan nu kan tidsbokningen på många ställen göras digitalt, särskilt inom den privata sektorn. De unga och familjerna söker mycket information på Google och andra informationskällor på nätet redan innan de kommer till en läkarmottagning. Informationen väller in också från de sociala medierna som snabbt utvecklas på gott och ont. Faran är att olika slags (des) information och verklig kunskap förväxlas och att gränsen mellan dem blir diffus. Duodecims Terveysportti och den riksomfattande digitala Hälsobyn (<https://www.terveyskyla.fi/sv>) med sina olika hus, bland andra Lastentalo och Nuortentalo (för närvarande bara på finska) erbjuder rikligt med forskningsbaserad kunskap. Informationen har producerats på ett nytt och intressant sätt bland annat med bilder och videor. Med hjälp av elektroniska tjänster kan man erbjuda skraddarsydd egenvård och uppföljning så att patienterna och familjerna kan delta i sin egen vård på ett helt nytt sätt. Rådgivningarnas insamling av

---

information och blanketter kan digitaliseras så att personalen mera kan koncentrera sig på sin grunduppgift, alltså personlig handläggning med familjerna. De digitala tjänsterna gör det möjligt för de unga och familjerna att skapa ett strukturerat kamratstöd. Det är mycket sannolikt att särskilt tjänster för ungdomar snabbt kommer att digitaliseras för mobilapparater. Då kan den traditionella mottagningsverksamheten omvandlas till distansmottagning och distansrådgivning. Tyvärr har utbildningssystemet inom hälso- och sjukvården inte hållit den nivå som denna utveckling och de nya behoven kräver.

Digitala tjänster på specialnivå kan på ett koordinerat sätt föras in i öppenvården och direkt till hemmen, som man har gjort i Lapp-land (7). I norra Finland har man utvecklat en virtuell social- och hälsovårdscentral ([www.virtu.fi](http://www.virtu.fi)). Behandlingen av barnastma har utvecklats med ett digitalt anamnesformulär och digitala uppföljningsbesök. Uppföljningsbesök på distans har också utvecklats för diabetes hos barn och unga. Här har digitala glukosövervakningssystem (FreeStyle Libre) varit viktiga nya innovationer. Ett elektroniskt mödrakort och distansmottagningar på amningspolikliniken är också exempel på nya verksamhetsmodeller. Också inom barn- och ungdomspsykiatri har nya modeller för

distansmottagning tagits fram. Barnpsykiatri vid Åbo universitet har utvecklat modellen Voimaperheet, som är en evidensbaserad och verkningsfull metod med distansutbildning för att förebygga beteendestörningar hos barn. Verksamheterna inom den öppna hälso- och sjukvården för barn utvecklas nu snabbt.

**Jussi Mertsola**  
[jussi.mertsola@utu.fi](mailto:jussi.mertsola@utu.fi)

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Petäjä J, Mertsola J. Lapset on huomioitava nykyistä paremmin. *Finlands Läkartidning* 2013;68:2428-9
2. Santala R, Kaukonen P, Mäkelä J, et al. Uudistuva erityistason palvelukokonaisuus. Institutet för hälsa och välfärd, arbetsdokument 14/2018
3. Aromaa M, Aito H, Keronen P, et al. Lastenlääkärien muut-tuva rooli avoterveydenhuollossa. *Finlands Läkartidning* 2014;69:283a
4. Silvennoinen H, Aaltonen M, Paavilainen E. Jalkautuvan lastenlääkärin toiminta Varsinais-Suomessa. Institutet för hälsa och välfärd, diskussionsunderlag 14/2018
5. [www.utu.fi/fi/yliopisto/laaketieteellinen-tiedekunta/ammattilinen-jatkokoulutus/lisakoulutusohjelmat](http://www.utu.fi/fi/yliopisto/laaketieteellinen-tiedekunta/ammattilinen-jatkokoulutus/lisakoulutusohjelmat)
6. Kiiveri S, Koivisto J, Koivumäki L, et al. Sähköinen perhekeskus – Kehittämistarpeet, tavoitetila, skenaariot ja toimenpide-ehdotukset. Social- och hälsovårdsministeriets rapporter och promemorior 57/2018.
7. Valmari P, Mäntymäki T, Yliraisänen-Seppänen P. Internet-avusteinen etäpäivystys ja muut sähköiset LAPE-palvelut Lapissa-Erityistason osaamista etäpalveluilla kotiin. Institutet för hälsa och välfärd, diskussionsunderlag 14/2018

---

## Summary

### *New community paediatrics*

*Today's children and families live in stressful situation with rapid social changes in the community. Even mild childhood neuropsychiatric disorders can induce problems in day care and in schools. New community paediatrics is developed to help these local needs. In this model, specialized hospital paediatricians work in the community especially as local consultants in multiprofessional teams. A two-year community paediatric training has been started for paediatricians in the University of Turku. The social media and digitalization cause demands but also offer new possibilities when families and adolescents use smart phones and on-line communication is coming fast to e-health.*

---

# E-hälsa för barn

OTTO HELVE OCH PEKKA LAHDENNE

---

Uppfattningarna om digitalisering inom hälso- och sjukvården grundar sig vanligen på visioner av vad digitalisering kan innebära när den är som bäst. Det krävs fortfarande mycket arbete innan exempelvis stora mängder data kan användas/utnyttjas i behandlingen av enskilda patienter. Det finns dessutom väldiga skillnader inom implementeringen av elektroniska tjänster: användningen av elektronisk tidsbokning ligger inom den offentliga hälso- och sjukvården till vissa delar så mycket som ett decennium efter den privata sektorn. Önskade eller planerade tjänster kan alltså inte obetingat tas i användning, och de förväntade förändringarna i verksamhetsprocesserna borde alltid klarläggas för varje enskild process. Nyttan av digitalisering syns fortfarande bara i ringa mån, men den har en potential som kan generera enormt stor hälsoynnta.

## Vad är e-hälsa?

E-hälsa innebär att använda elektroniska verktyg och tjänster inom hälso- och sjukvården och för att upprätthålla hälsa. Begreppet innefattar en mångfald av metoder och möjligheter. För medborgarna kan e-hälsa innebära att använda personliga digitala hjälpmedel, att söka hälsoinformation på sociala medier och att välja rätt vårdenhet med en digital symtomnavigator. Digitala inlärningsmiljöer, akutsituationssimuleringar genomförda med virtuell verklighetsteknik och kanske en anatomisk atlas som man kan bläddra i på sin surfplatta för in e-hälsolösningar i medicine studerandes vardag. Inom hälso- och sjukvården kan e-hälsa exempelvis vara att ta röntgenbilder i digital form, att analysera dem på distans eller att ordna patientmöten via fjärruppkoppling och att skriva elektroniska recept. I praktiken innebär e-hälsa elektroniska hälsotjänster och digitalisering av vården.

När man talar om digitalisering av vården är det viktigt att precisera vad man menar i

varje enskilt fall. Ett sätt att se på saken är att granska digitaliseringen i ljuset av hälso- och sjukvårdens nivåer – skillnaderna mellan sektorerna kommer också fram i deras digitala lösningar.

Figur 1 visar symtom hos befolkningen med avseende på olika sektorer inom hälso- och sjukvården. E-hälsolösningar som tas i användning på universitetssjukhus berör bara en mycket liten del av de symtom som förekommer i samhället, medan tillämpningar inom den specialiserade sjukvården inriktas på ett betydligt större urval symtom hos patienterna. Det kan ha stor betydelse att titta närmare på kontaktytan mellan primärvårdens patienter och den friska befolkningen, eftersom det finns ett stort antal symtom på denna nivå men största delen av dem ställs utanför primärvården. Åtminstone en del av symtomen tas upp av primärvården när e-hälsolösningar gör att hälso- och sjukvården blir bättre tillgänglig. Detta är en av de största förändringarna som e-hälsan för med sig både i Finland och globalt, och de som drar nytta av utvecklingen är först och främst barnen.

## SKRIBENTERNA

Docent **Otto Helve**, pediatrik infektionsläkare, klinisk lärare (HU) och specialistläkare (digitala tjänster och innovationstjänster, HUS/Barnkliniken)

Docent **Pekka Lahdenne**, barnreumatolog, linjechef (digitala tjänster och innovationstjänster, HUS/Barnkliniken)

## E-hälsa globalt

Digitaliseringen gör alltså att hälso- och sjukvården blir bättre tillgänglig. Detta illustreras av mål 3 bland FN:s mål för hållbar utveckling, nämligen hälsa och välbefinnande (1). Ett av delmålen är ”åstadkomma allmän hälso- och sjukvård för alla, som även skyddar mot ekonomisk risk, tillgång till grundläggande hälso- och sjukvård av god kvalitet liksom tillgång till säkra, effektiva och ekonomiskt över-

komliga grundläggande läkemedel och vaccin av god kvalitet”. Världshälsoorganisationen (WHO) definierar bildandet av nationella e-hälsostrategier som en förutstättning för att uppnå detta mål. Med e-hälsolösningar kan en allomfattande hälso- och sjukvård uppnås också på områden där avsaknad av infrastruktur annars gör det omöjligt. Nyttan av sådana lösningar är dock avhängig av den strategiska planeringen. De e-hälsokartläggningar som WHO har gjort både internationellt och lokalt har upprepade gånger understrukt vikten av bestående, politiskt starka e-hälsostrategier med hållbar finansiering (2, 3). Utan tydliga och långvariga strategier bundna till utvecklingen inom hela hälso- och sjukvården är nyttan av e-hälsolösningar liten. I värsta fall bygger man upp tekniker för samma frågeställningar som är motstridiga sinsemellan och även strider mot övriga strukturer inom hälso- och sjukvården.

### E-hälsa i Finland

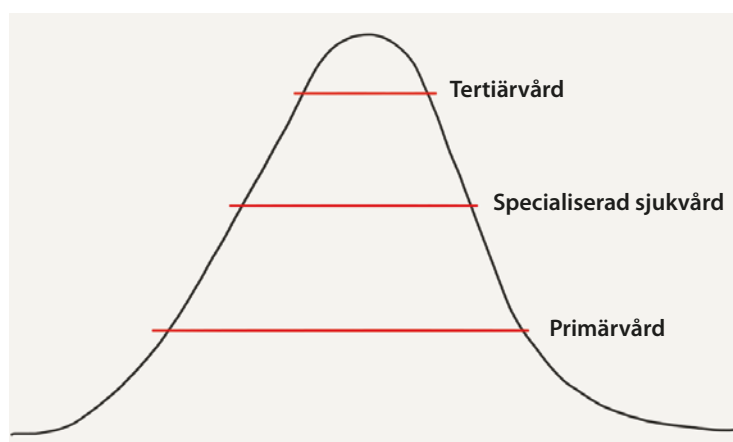
Finland kan anses vara ett digitaliserat samhälle. Vi kan dra nytta av snabba nätförbindelser och vi har modern utrustning. Finländarna kan snabbt och effektivt söka hälsoinformation på webben och på sociala medier, och många använder hälsotekniska apparater för att förbättra och upprätthålla sin hälsa. Man kommer lätt och snabbt åt tillverkarnas produkter och tillgången på dem är god. Hälso- och sjukvården har länge utnyttjat digitalisering, till exempel elektroniska journalsystem har varit i användning redan i årtionden hos oss. Här har Finland varit ett föregångsland

(3). Aktörerna inom vården erbjuder dock e-hälsolösningar på mycket varierande sätt och implementeringen av lösningarna skiljer sig betydligt mellan aktörerna. Elektroniska hälso- och sjukvårdstjänster för barn är ett gott exempel på detta, inte bara med avseende på barnens och föräldrarnas behov utan också med avseende på juridiska aspekter.

Tekniska lösningar som omfattar hälsoinformation måste alltid beakta datasäkerhetsfrågor, särskilt säkerheten för det som klassificeras som journaluppgifter. När man planerar och inför e-hälsolösningar måste man alltid se effektiv och användarvänlig teknik som en underordnad del av datasäkerheten, till och med i högre grad än vid andra lösningar inom vården. För barnens del måste man också beakta att användaren sällan är barnet självt. Föräldrarnas möjlighet att sköta sitt barns ärenden är en grundförutsättning för att införa e-hälsotillämpningar för barn och deras föräldrar. I Finland pågår fortfarande en juridisk diskussion om att sköta ärenden för andra, och det har begränsat möjligheterna att använda digitala tjänster som kräver inloggning för att uträtta barns ärenden.

### E-hälsa och barnen

För klarhetens skull behandlas i detta avsnitt e-hälsolösningar i huvudsak ur barnens och föräldrarnas synvinkel. Väsentligt för yrkespersoner är exempelvis systemens funktionalitet, beslutsstödet och funktionerna för e-konsultationer, men de skiljer sig i princip inte från varandra oberoende om läkaren behandlar barn eller vuxna. De ovan nämnda



**Figur 1.** Omfattningen av symtom hos befolkningen samt hälso- och sjukvårdens nivåer, modifierad efter Information som stöd för välfärden och de reformerade tjänsterna. Utnyttja social- och hälsovårdsinformations strategin fram till 2020 (4).



---

juridiska faktorerna begränsar allmänt taget implementeringen av tjänster för barn

Barn har delvis andra hälsobehov och behov av hälsoinformation än andra befolkningsgrupper. Föräldrarna har många frågor om barnets hälsa. Tidigare kanske de har fått svar av en nära anhörig, men nu är det ofta en vårdprofessionell som svarar. Frågorna kan ha att göra med barnets tillväxt och utveckling – eller föräldrarna vill kanske veta om ett barn med förkylning vara på dagis. Det kan vara svårt att hitta svar på sådana frågor, särskilt om barnet är föräldrarnas första barn.

Den första kontaktytan för e-hälsa som hälso- och sjukvården erbjuder gäller inhämtande av hälsoinformation (Figur 1 (4)). Småbarnsföräldrar har många frågor om barnet och dess vård, och det är ofta svårt att få svar. Föräldrarna är vanligen unga vuxna som är vana att söka information på webben, och de söker aktivt information om barnens hälsa i digital form (5). De söker information på statiska webbplatser, såsom Terveyskirjasto som upprätthålls av Duodecim ([www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi)), men också på sociala medier. Också om hälsoinformation på webben i vissa situationer rentav kan minska kontakterna med hälso- och sjukvården, är kvaliteten på informationen man får på webben och i sociala medier ett problem. Informationen produceras ofta för kommersiella syften och den typen av hälsoinformation är inte alltid av hög kvalitet (6, 7). De som tillgodogör sig hälsoinformation måste vara mycket källkritiska och ha förmåga att göra kritisk utvärdering (8). Vårdprofessionella som har med barnfamiljer att göra måste kunna ta ställning till frågor om kritisk utvärdering av information.

Nästa kontaktyta inom hälso- och sjukvården sammanfaller också med denna symptomnivå. Om föräldern antingen inte litar på den erbjudna informationen eller den inte är till nytta i den aktuella situationen, kan man med distanskontakt erbjuda hjälp, när fysisk kontakt med en mottagning ännu inte är aktuell – samt om föräldern vill ha hjälp med att avgöra när och var vård ska sökas för barnet. Distanskontakter som ofta används är chatttjänster och videosamtal. I båda fallen kan föräldern få kontakt med en vårdprofessionell betydligt lättare än ett fysiskt besök, och frågorna omspannar vanligen ett mer omfattande symptompanorama. I en enkät meddelade föräldrar att de hellre använder chatt än videosamtal (Helve O, opublicerat material), eftersom de lättare kan avbryta ett chatsamtal än ett videosamtal. De frågor som

föräldrarna ställde vid sådana konsultationer med låg tröskel motsvarade till stor del diagnosprofilen vid pediatrika akutbesök. Frågor om infektionssjukdomar är den klart största enskilda gruppen av frågor (9, 10). Det går att svara på en betydande del av föräldrarnas frågor på grundnivå via distanskontakt. Bara en fjärdedel av frågorna är sådana att ett fysiskt mottagningsbesök krävs efter distanskontakten (10).

Inom primärvården grundar sig de digitala lösningarna inom vuxenvården både på hälso- och sjukvårdens interna processer och på olika egenvårdstjänster. Det riksomfattande projektet Egenvård och digitala mervärdetjänster (ODA) är i första hand avsett för att utveckla detta slag av tjänster. För barnens del släpar utvecklingen dock efter, eftersom symptomnavigatorerna och egenvårdstjänsterna i första hand är planerade för vuxna patienter. Det beror delvis på juridiska faktorer som det nämns ovan, men säkert också på att det finns så få experter som är inriktade på barnens problem.

Tanken bakom digitala kliniska vårdvägar för patienterna i kontaktytan mellan den specialiserade sjukvården och primärvården är dels att försöka underlätta informationsgången mellan patienten och vårdenheten, dels att göra vårdprocessen tydligare för patienten. Trots att man också inom primärvården i projektet ODA bygger upp digitala kliniska vårdvägar, används de i större utsträckning inom projektet Hälsobyn ([www.terveyskyla.fi/sv](http://www.terveyskyla.fi/sv)). Den digitala kliniska vårdvägen inleds för barnpatienters del vanligen med att de får en remiss till den specialiserade sjukvården. Därefter öppnas den digitala vårdvägen för barnets symtom i Hälsobyn. Efter inloggningen på den digitala vårdvägen får barnet och föräldrarna närmare information om det kommande första besöket på mottagningen. Det samlas in anamnesticke uppgifter inför besöket och familjen erbjuds möjlighet att till exempel ändra mottagningstiden. Den digitala vårdvägen integreras i vanliga fall i vårdprocessen för sjukdomen eller symtommet, och i praktiken ingår alltid också ett mottagningsbesök eller en vårdperiod. Den största nyttan av den digitala vårdvägen för barnet och föräldern är att vårdprocessen blir effektivare.

Inom den specialiserade sjukvården och särskilt på universitetssjukhusen blir urvalet behandlade symtom och diagnoser mindre och e-hälsolösningarna som enbart inriktar sig på dem blir fler. På denna vårdnivå

utnyttjar man de ovan nämnda tillämpningarna, men dessutom symtom- och diagnosspecifika lösningar. Tack vare att stora mängder data kan kombineras exempelvis vid premarvård håller på att göra det möjligt att inleda behandlingen av sepsis betydligt snabbare än tidigare (Andersson S, i denna tidskrift). Dessa tillämpningar på tertiärnivå berör dock för närvarande en mycket liten del av barnpatienterna, för att inte tala om alla barn.

Situationen beskrivs ovan enligt indelningen inom den offentliga hälso- och sjukvården. Också den privata vården erbjuder ett betydande urval av e-hälsolösningar för barn. Största delen av dessa tekniker är desamma som inom den offentliga vården, men det är typiskt för privatsektorn att tekniska innovationer införs mycket snabbare. Ett gott exempel är elektronisk tidsbokning, som barnpatienterna och deras föräldrar fortfarande väntar på vid många av verksamhetsställena inom den offentliga vården. Dessa enkla och all dagliga men för barnfamiljerna mycket viktiga tjänster borde inte få utgöra en ”digital ojämlikhet” för barn som behandlas inom olika sektorer

E-hälsolösningar fungerar bäst när de kopplas samman med traditionella tjänster för att komplettera och förbättra dem. Lösningarna kan inte helt ersätta traditionella tjänster, eftersom barnpatienternas och deras föräldrars förmåga och möjlighet att använda digitala tjänster varierar.

## Sammanfattning

Digitaliseringen syns redan inom hela hälso- och sjukvården, allt från rådgivningarna till universitetssjukhusens simuleringsutbildning. Det går långsammare att införa också enkla digitala tjänster för barn och barnpatienter än för vuxna, dels av juridiska orsaker, dels också för att det finns mindre utvecklingsresurser. Den potentiella nyttan för barnens del är dock enorm, eftersom barn och föräldrar använder betydande mängder hälsoinformation och hälso-tjänster, och en stor del av behovet inriktas

## Summary

### *eHealth for children*

*eHealth is a term used to describe the digitalization of healthcare. On a global scale, the most important aspect of eHealth is accessibility. eHealth services deliver access to healthcare both in areas where healthcare infrastructure is limited or compromised, but also to patients who would, whether for socio-economic reasons or lack of awareness have difficulties in reaching proper health information or care. In the case of children, accessibility to care is crucial. In Finland, ambiguity in both technical and juridical issues have hindered children's possibilities to benefit from eHealth services.*

uttryckligen på tjänster vid primärvårdens kontaktyta. När man talar om e-hälsa är det lätt hänt att man bara koncentrerar sig på tjänster för enstaka patientgrupper, men det är av stor vikt att säkerställa att alla barn får de basala digitala tjänster som redan finns, oavsett om de utnyttjar den offentliga eller den privata vården.

Otto Helve

Otto.helve@helsinki.fi

Pekka Lahdenne

Pekka.lahdenne@hus.fi

*Bindningar:*

*Otto Helve: iHealth Finland Oy (aktieägare)*

*Pekka Lahdenne: inga bindningar*

## Referenser

1. General assembly resolution 70/1. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development A/70/L.1 (25.9.2015) (<http://undocs.org/A/RES/70/1>).
2. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252529/9789241511780-eng.pdf;jsessionid=687CF7EFC0FD54104BE3DA5F3B7F8E74?sequence=1>).
3. From innovation to implementation: eHealth in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016 ([http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0012/302331/From-Innovation-to-Implementation-eHealth-Report-EU.pdf)).
4. Information som stöd för välfärden och de reformerade tjänsterna. Utnyttja social- och hälsovårdsinformationens strategi fram till 2020. Tammerfors: Social- och hälsovårdsministeriet; 2014 ([http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/70348/SoteTieto\\_strategiaesite\\_ruotsi\\_V6\\_FINAL\\_huhtikuussa2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/70348/SoteTieto_strategiaesite_ruotsi_V6_FINAL_huhtikuussa2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y)).
5. Sebelefsky C, Karner D, Voiti J, Klein F et al. Internet health seeking behaviour of parents attending a general paediatric outpatient clinic: A cross-sectional observational study. J Telemed Telecare 2015;21:400–407.
6. Vance K, Howe W, Dellavalle RP. Social internet sites as a source of public health information. Dermatol Clin 2009;27:133–136.
7. Khoo K, Bolt P, Babl FE, Jury S et al. Health information seeking by parents in the Internet age. J Paediatr Child Health 2008;44:419–423.
8. Helve O, Kattelus M, Norhomaa S, Saarni S. Terveystieto ja sosiaalinen media. Duodecim 2015;131:2003–8.
9. Helve O. A Medical Consultation Service on Facebook: Descriptive Analysis of Questions Answered. J Med Internet Res 2014;16(9):e202.
10. Kaskinen A, Ayebo-Sallah B, Teivaanmäki T, Wärmhjelm E et al. Pediatric Web-Based Chat Services for Caregivers of Children: Descriptive Study J Med Internet Res 2018;20(12):e10165.

---

# Invandring och barnens hälsa

HELI SALMI OCH LAURA MADANAT-HARJUOJA

---

Det finns cirka 100 miljoner migrantbarn i världen och största delen av dem har invandrat till utvecklingsländer. Det bodde 85 000 barn med invandrarbakgrund i Finland 2017 och antalet beräknas öka under den närmaste framtiden.

Studier från höginkomstländer har visat på skillnader i behov av, tillgång till och användning av hälso- och sjukvård mellan invandrar- och icke-invandrarbarn. Flyktingar har sämre graviditetsutfall, vilket eventuellt leder till högre neonatal sjuklighet och dödlighet. Invandrarbarn använder mindre förebyggande hälsovård och har sämre vaccinationstäckning, men de har flera besök på akutmottagningar och flera intagningar för intensivvård än icke-invandrarbarn. Andra publicerade studier har dock visat på positiva hälsoskillnader hos invandrarbarn, ett fenomen som har kallats "the healthy migrant effect". En del av skillnaderna hälsoskillnaderna mellan invandrarbarn och icke-invandrarbarn förklaras av socioekonomiska faktorer, men invandrarstatusen i sig verkar ha ytterligare en inverkan.

I Finland finns det sparsamt med uppgifter om invandrarbarns hälsovårdsbehov och o gynnsamma hälsoutfall. På tröskeln till so-

cial- och hälsovårdsreformen i Finland finns det ett stort behov av information om hur socioekonomiska faktorer påverkar barnens hälsa som underlag för beslutsfattandet.

## Globala och finländska trender gällande invandring

År 2018 bodde 244 miljoner människor utanför sitt ursprungsland (1) och 68 miljoner var tvångsflyttade, bland dem 25,4 miljoner internationella flyktingar och 3,1 miljoner asylsökande (2). Ungefär hälften av dem var barn, och av barnen reste 173 800 utan medföljande vuxen åtskilda från sina vårdnadshavare (3). I motsats till rådande uppfattning ser höginkomstländerna bara en liten del av världens invandrande befolkning; den överväldigande majoriteten av invandringen, uppskattad till 85 procent, går till utvecklingsländer (1). Dessutom utgör flyktingar och asylsökande, som dominerar den allmänna diskussionen om invandring, i verkligheten en minoritetsgrupp bland migranterna.

År 2017 kom största antalet flyktingar från Syrien (6,3 miljoner), följt av Afghanistan (2,6 miljoner) och Sydsudan (2,4 miljoner) (2). Enbart 2017 sökte 209 756 barn asyl i europeiska länder; en fjärdedel av dem kom från Syrien (3). Av dem var 20 000 ensamkommande barn. Allmänt taget avvisar europeiska länder ett av tre asylsökande barn (3). Hälften av barnen med positiva beslut får flyktingstatus, en tredje del får subsidiärt skydd och en tiondel får skydd på humanitär grund (3).

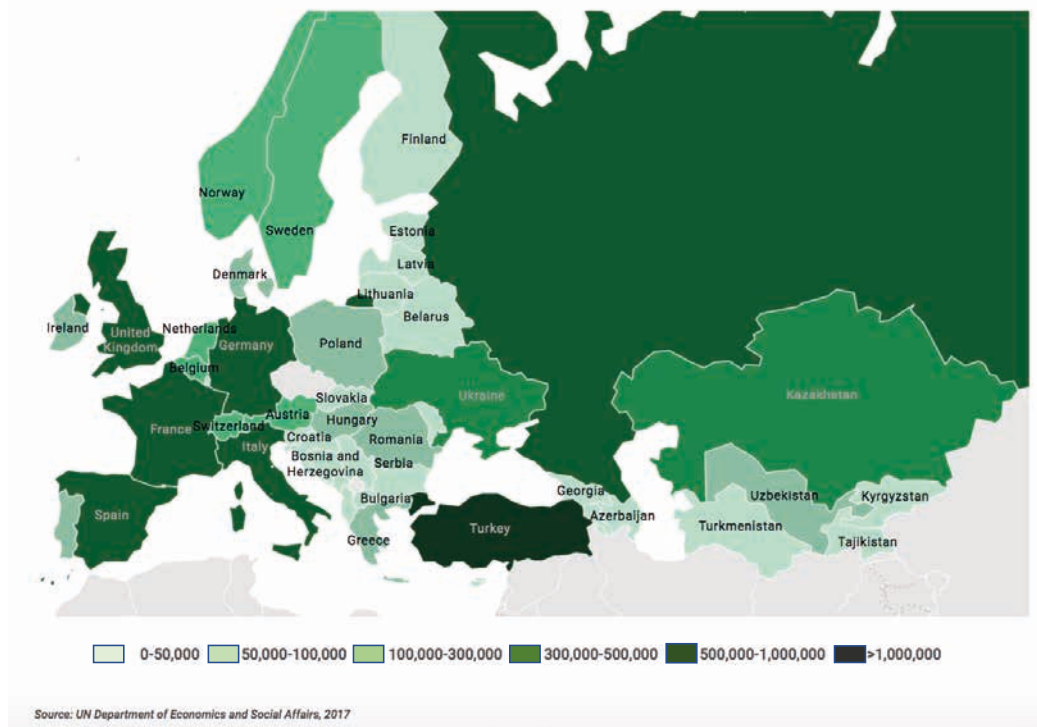
Enligt Statistikcentralen (4) bodde 85 000 barn med invandrarbakgrund i Finland fram till 2017 (Tabell I). Andelen invandrare har varit stigande i och med ankomsten av 11 000 barn och unga som sökte asyl mellan 2015 och 2017. År 2017 kom 14 procent av de barn som sökte asyl i Finland utan medföljande vuxen, en andel som är mycket större i andra europeiska länder (3).

### SKRIBENTERNA

**Heli Salmi**, MD, FD, specialistläkare i pediatrik samt anestesi och intensivvård. Hon arbetar på avdelningen för anestesi och intensivvård på Nya barnsjukhuset, Helsingfors universitetssjukhus. Samtidigt delar hon på ledarskapet för ett projekt av föreningen Läkarens sociala ansvar som främjar hälsovård för papperslösa invandrare i Finland.

**Laura Madanat-Harjuoja**, docent, specialistläkare i pediatrik och i hälsovård. Hon har arbetat på Finlands cancerregister sedan 2006 och har bred erfarenhet av epidemiologisk forskning med användning av riksomfattande befolkningsbaserade registerdata. För närvarande är hon postdoktoral forskare vid Harvard University.

## REFUGEE AND MIGRANT CHILDREN BY COUNTRY



Modified from [www.unicef.org](http://www.unicef.org).

**Figur 1.** Flykting- och migrantbarn i Europa 2017 Modifierad efter Förenta nationerna, UNICEF Europa och Centralasien. Forskning och rapporter. <https://www.unicef.org/eca/emergencies/latest-statistics-and-graphics-refugee-and-migrant-children>, accessed 29.1.2019.

Att se på invandrarbarn som en homogen grupp är att överförenkla situationen. Barn som har tvångsförflyttats är i en mera riskfylld situation än barn vars familjer har beslutat invandra på grund av arbete, utbildning eller familjeorsaker. Ensamkommande barn utgör den mest utsatta gruppen av invandrarbarn och borde få tillgång till allt internationellt skydd som är möjligt. Trots det registrerades deras antal inte av FN:s flyktingkommissariat UNHCR förrän 2017, vilket gör det svårt att göra jämförelser och utveckla riktlinjer.

### Invandring och barns hälsa: vad vet vi?

Trots att största delen av invandrarna bor i utvecklingsländer täcker forskningsdata främst invandrare i utvecklade länder. Det är således svårt att få globalt relevant information om invandrarbarns hälsa. Befintliga studier är också motstridiga, och det står klart att sambandet mellan migration och barns hälsa inte är okomplicerat. Invandringsrelaterad ojämlikhet beträffande barns hälsa verkar vara en undergrupp av ett större komplex av

socioekonomiskt betingade skillnader i hälso- och sjukvård samt i användning av och tillgång till hälso- och sjukvård. Dessa orättvisor är påfallande också i länder med offentlig hälso- och sjukvård, bland dem Finland (5).

Skillnader i behovet av hälsovård och användningen av hälsotjänster mellan invandrarbarn och andra barn har påvisats i höginkomstländer i västvärlden (6–10), men forskning om migration och hälsa har fokuserat på vuxna (11, 12). Att extrapolera vuxendata på invandrarbarn kan vara rimligt för vissa tillstånd, såsom förekomsten av infektionssjukdomar. För barn gäller dock specifika invandringsrelaterade hälsorisker: traumatiska upplevelser under känsliga utvecklingsstadierna kan ha oförutsägbara långtidseffekter för hälsan, och exposition för olika invandringsrelaterade miljöfaktorer, såsom psykosocial stress, kan ha olika verkan på föräldrarna och deras barn.

Tidigare studier om sambandet mellan migration och barns hälsa är dessutom motstridiga (6). Det kan förklaras av heterogenitet i både olika invandrargrupper och olika his-



**Tabell I.** Grundbegrepp inom invandring. Dessa begrepp används ofta fel i den offentliga diskussionen om invandring. De är extra viktiga för vårdprofessionella, eftersom invandrarstatusen påverkar tillgången till hälso- och sjukvård i de flesta länder och vem som bekostar den. UNHCR = FN:s flyktingkommissariat.

	Definition	Uppskattat årligt antal i Finland (barn)	Konsekvens för hälsovården
<b>Invandrare</b>	Person som håller på att flytta från ett land till ett annat. Varierande definitioner för barn (invandrare, invandrarbakgrund, andra generationens invandrare).	85 000 (inklusive barn med invandrarbakgrund).	Rättigheter och försäkringstäckning varierar beroende på invandrarstatus.
<b>Asylsökande</b>	Immigrant som söker internationellt skydd enligt internationell lagstiftning. <i>En asylsökande blir flykting om asyl beviljas av ett mottagarland</i> ; kan också få uppehållstillstånd på andra grunder eller kan avslås.	År 2017 sökte 996 barn asyl i Finland, av dem var 142 ensamkommande.	Asylsökande under 18 år har rätt till samma vårdnivå som fast bosatta, och till samma kostnad. Vuxna erbjuds endast nödvändig vård.
<b>Flykting</b>	En person som känner <i>välgrundad fruktan för förföljelse</i> på grund av ras, religion, nationalitet, politisk uppfattning eller tillhörighet till en viss samhällsgrupp. Denna status <i>beviljas bara av UNHCR eller av mottagarlandet</i> , som då beviljar personen asyl.	År 2017 beviljades 841 av 1 990 barn asyl på grund av fruktan för förföljelse. Dessutom anlände 750 flyktingar som utsetts av UNHCR, en del med barn.	En flykting får hemvist i en kommun och har därefter rätt till samma hälso- och sjukvård som andra kommuninnevånare.
<b>Invandrare med irreguljär situation</b> ("odokumenterad invandrare", "papperslös" o.s.v.)	En invandrare som inte har de dokument som behövs för uppehållstillstånd eller som håller på att skaffa dokumenten. I hälsovårdssammanhang utvidgas begreppet ofta till personer som har uppehållstillstånd i ett land men som saknar dokument som ger tillgång till hälsovård. Många invandrare är bara temporärt i en irreguljär situation (t.ex. väntar på uppehållstillstånd p.g.a. familjeförhållanden, anställning eller av andra orsaker).	Antal barn som är okända för alla myndigheter. Det uppskattade antalet invandrare i irreguljära situationer varierar mellan 2 000 och 10 000.	Rätt till brådskande sjukvård på egen bekostnad. Helsingfors, Esbo, Vanda och Åbo tillhandahåller all hälso- och sjukvård för personer under 18 till samma kostnad som för kommuninnevånare.

toriska kohorter, av olika etnicitet och genetisk bakgrund, av socioekonomisk ställning inklusive utbildning och hälsokompetens, av förekomsten av tidigare ogynnsamma livserfarenheter och av kulturella skillnader i hur man söker hälso- och sjukvård. Dessutom kan ett systematiskt publikationsfel spela en roll, så att studier som rapporterar ojämlikhet med avseende på hälsa favoriseras.

#### *Ökad neonatal risk hos invandrarbarn*

I flera europeiska länder har det visats att invandrarstatus ökar risken för ogynnsamma graviditetsutfall och därmed risken för neona-

tal dödlighet och sjuklighet (13–15). Utfallen varierar enligt ursprungsland och mottagarland. Studier om perinatale hälsoutfall har koncentrerat sig på förtidig förlossning, låg födelsevikt och tillväxthämning hos fostret, medan färre studier har undersökt dödfödsel samt neonatal- och spädbarnsdödlighet. Flyktingar har konsekvent visats ha förhöjd risk för dessa utfall (13).

Mödrarnas bakgrund med olika genetiska anlag och miljöexposition, ojämlik tillgång till och användning av hälso- och sjukvård, avvikande hälsobeteende, ofördelaktiga socioekonomiska förhållanden och psykosocial stress



---

samt förekomsten av diskriminerande riktlinjer och praxis har föreslagits ligga bakom dessa hälsoskillnader (13). Ändå har få studier kunnat identifiera och utvärdera eventuella riskfaktorer (14, 15).

Många faktorer kan göra att invandrarkvinnor har större risk för ogynnsamma graviditetsutfall. Språksvårigheter kan omöjliggöra adekvat rådgivning och påverka hur råden följs. Kontakt med hälsovårdssystemet kan förhindras av dåliga kunskaper om systemet, eller av att mödravårdsrutinerna inte följs av kulturella orsaker. Blodsband, dålig hälsa hos mamman, vaccinationstäckning och närings-tillstånd kan vara bidragande orsaker.

#### *Luckor i den förebyggande hälsovården kan orsaka ökad användning av akut-tjänster*

Tidigare studier har klart visat att invandrarfamiljer har ett avvikande sätt eller avvikande förmåga att använda hälso- och sjukvårdstjänster, trots teoretiskt sett jämlik tillgång. Invandrabarn i västländer med hög inkomstnivå har färre besök inom öppenvården (7), använder färre receptläkemedel och primärvård (8), har sämre vaccinationstäckning (16) – och har fler besök på akutmottagningar (17), fler intagningar på sjukhus för sjukdomar som kan förebyggas med vaccination (16) och kan också vara överrepresenterade på pediatrika intensivvårdsavdelningar (18).

Det finns inga befolkningsbaserade data om invandrabarns hälsoutfall eller behov och användning av hälso- och sjukvård i Finland, men befintliga studier tyder på att liknande luckor i tillgången till förebyggande hälsovård för invandrabarn förekommer i vårt land. Institutet för hälsa och välfärd har nyligen rapporterat om betydande problem i tillgången till hälso- och sjukvård för asylsökande barn i Finland, mätt enligt antalet hälsokontroller, antalet infektionsscreeningar samt besök på barn- och mödrarådgivningarna och inom skolhälsovården (19, 20). Trots att asylsökande barn hade samma rättighet till vård som fast bosatta, hade de i verkligheten ingen tillgång till förebyggande vård på barnrådgivningar och inom skolhälsovården. Barnläkarföreningen i Finland har uttryckt sin oro över situationen och rekommenderar att hälso- och sjukvårdstjänster tillhandahålls på lika villkor utan diskriminering för alla barn som söker asyl i Finland (21).

Dessa resultat kan delvis generaliseras till att gälla andra invandrapopulationer; också

om invandrabarn har rätt till samma hälso- och sjukvård som icke-invandrare kan det finnas andra hinder för jämlik tillgång.

#### *Ökad risk för vissa barnpsykiatriska tillstånd – diagnostiskt problem, psykosocial stress eller allmän mottaglighet?*

Invandrabarn, som eventuellt har upplevt traumatisk tvångsflyttning under ett känsligt utvecklingsstadium och som utsätts för ökad psykosocial stress efter invandringen, har visats ha större risk för vissa psykiatriska tillstånd. Finländska registerstudier har nyligen påvisat ett samband mellan invandrabakgrund och risk för autism och adhd (10). Vid sidan av miljöfaktorer, såsom psykosocial stress, kan den ökade psykiatriska sjukligheten bland invandrabarn bero på olika genetisk bakgrund. Dessutom kan tillgången till och användningen av hälso- och sjukvård vara annorlunda, och det har till och med framförts att den diagnostiska utvärderingen av psykiatriska sjukdomar kan vara annorlunda för invandrabarn.

#### *Healthy immigrant effect?*

”Healthy immigrant effect” är ett kontroversiellt begrepp som hävdar att migranterna ofta utgör den friskaste befolkningen i sitt ursprungsland, eftersom invandring kräver god fysisk och psykisk hälsa och ekonomiska resurser. Begreppet har dock ifrågasatts (23, 24), eftersom dödligheten och sjukligheten bland invandrare varierar betydligt beroende på ursprungsland, mottagarland och orsaken till utvandring.

Studier har genomgående visat att flyktbarn lider av flera hälsoproblem än den stora allmänheten (11), medan icke-flyktbarn från höginkomstländer kan uppvisa en frisk invandrare-effekt. Invandrabarn har också visats ha bättre utfall för vissa sjukdomar, inklusive leukemi (24), och eventuellt rapporterar de själva bättre hälsa och klarar sig bättre med avseende på hälsa än icke-invandrare (25, 26).

En sammanfattning av studier om barnens hälsa och invandring finns i tabell II.

#### **Hälsoskillnader trots enhetlig tillgång till vård – vilka är orsakerna och vad kan göras?**

I princip och ur lagstiftningssynpunkt ska alla barn i ett land ha jämlik och enhetlig tillgång till hälso- och sjukvård (27). Trots det förekommer skillnader i hälsa mellan

**Tabell II.** Översikt över färska studier om barns hälsa och invandring. Populationsbaserade studier och två systematiska översiktsartiklar ingår.

Författare, år	Metod, land	Huvudsakliga resultat
Fadnes, 2016 <sup>I</sup> , 2017 <sup>II</sup>	Populationsbaserad, Norge	Invandrabarn använder mindre hälso- och sjukvård och receptläkemedel; skillnader i användning av primärvård beroende på ursprungsområde och invandrageneration.
Gimeno-Feliu, 2009 <sup>III</sup>	Populationskohort, Spanien	Invandrabarn använder färre receptläkemedel.
Gissler 2009 <sup>IV</sup>	Systematisk översikt, 34 publikationer från Europa, USA, Australien	I allmänhet ökad perinatal mortalitet hos flyktingar och icke-europeiska invandrare i Europa; skillnaderna förklaras inte av andra socioekonomiska faktorer. Stor variation, och en del studier visar ingen skillnad eller minskad risk hos invandrare.
Lehti 2013 <sup>V</sup> , 2016 <sup>VI</sup>	Populationsbaserad, Finland	Ökad risk för autism hos barn med invandrabakgrund; ökad risk för adhd hos invandrabarn.
Mock-Munoz de Luna, 2018 <sup>VII</sup>	Systematisk översikt av 26 publikationer från Norden	På det hela taget sämre hälsa hos icke-västerländska invandrabarn (t.ex. fetma, diabetes, oral hälsa, psykisk hälsa, välbefinnande); skillnaderna förklaras bara delvis av socioekonomiska faktorer.
Ng 2016 <sup>VIII</sup>	Populationsbaserad, Kanada	Invandrabarn har sämre vaccinationstäckning och flera intagningar på sjukhus för sjukdomar som kan förebyggas med vaccin.
Vang, 2016 <sup>IX</sup>	Populationsbaserad, Kanada	Nyfödda med invandrabakgrund har större mortalitet efter korrigering för socioekonomisk status.
Saunders, 2016 <sup>X</sup>	Populationsbaserad kohort, Kanada	Invandrabarn har flera återbesök på akuttagningar.

<sup>I</sup> Fadnes et al. BMJ Open 2016;6:e012101

<sup>II</sup> Fadnes et al. BMJ Open 2017;7:e014641

<sup>III</sup> Gimeno-Feliu et al. BMC Health Serv Res 2009;9:225

<sup>IV</sup> Gissler et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:134.

<sup>V</sup> Lehti et al. BMC Pediatr 2013;13:171

<sup>VI</sup> Lehti et al. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:967

<sup>VII</sup> Mock-Munoz de Luna et al. Scand J Public Health 2018 Jun 1:1403494818779853

<sup>VIII</sup> Ng et al. Vaccine 2016;34:4437

<sup>IX</sup> Vang et al. Popul Health Metr. 2016;14:32

<sup>X</sup> Saunders et al. J Pediatr 2016;170:218

invandrar- och icke-Invandrabarn. Invandringsrelaterad ojämlikhet med avseende på hälsa är antagligen en del av ett större fenomen av socioekonomiska hälsoskillnader, som den senaste tiden har varit föremål för ökad uppmärksamhet också inom pediatriken (28). Eftersom dessa skillnader förekommer också i länder med heltäckande vård, är lika rätt till vård inte nog för att garantera lika tillgång eller jämlik hälsa.

Det finns fortfarande lagstiftningshinder för att åtminstone uppnå tekniskt sett lika tillgång till hälso- och sjukvård för alla barn som bor i Finland. I motsats till flera europeiska länder

och till förpliktelserna i Förenta nationernas barnkonvention (27, 29) begränsar Finland fortfarande tillgången till hälso- och sjukvård för invandrabarn i irreguljära omständigheter till enbart akutvård. Att det hela tiden finns barn på Global Clinic (30), en klinik på frivillig basis som erbjuder primärvård för invandrare i irreguljära omständigheter, visar att dessa juridiska hinder blockerar tillgången till vårt hälso- och sjukvårdssystem för barn. Den juridiska situationen i Finland är alarmerande, men antalet barn i irreguljära omständigheter är för litet för att förklara skillnaderna i barnhälsa i något europeiskt land. Det måste

**Tabell III.** Möjliga mekanismer för ojämlik barnhälsovård med avseende på invandring, dessutom föreslås åtgärder som krävs för att övervinna denna ojämlikhet.

Faktor	Exempel på inverkan på hälsan	Föreslagen åtgärd
Skillnader i sjukdoms-prevalens eller riskfaktorer för sjukdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skillnader i t.ex. nutrition, vaccinationstäckning, infektionsprevalens</li> <li>• Olika genetisk bakgrund</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening för tillstånd som kan behandlas och förebyggas</li> <li>• Beakta inom forskning och klinik vikten av varierande genetisk/etnisk bakgrund med avseende på sjukdomsrisik och behandlingsalternativ</li> </ul>
Skillnader i socioekonomisk status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invandrarstatus och socioekonomisk status (inkomst, sysselsättning, utbildning) har samband med varandra</li> <li>• Socioekonomisk status korrelerar kraftigt med hälsoutfall</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Säkerställ och uppmuntra utbildning för alla invandrarbarn</li> <li>• Stöd sysselsättning och integrering för invandrare</li> </ul>
Juridiska hinder för tillgång till hälso- och sjukvård	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flyktingar och asylsökande barn har rätt till samma vårdnivå som fast bosatta</li> <li>• I Finland har barn i oklar situation bara rätt till brådskande behandling på egen bekostnad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stöd barnens rättigheter på alla samhällsnivåer</li> <li>• Säkerställ att internationell lagstiftning (t.ex. FN:s fördrag) införlivas med nationell lagstiftning och praxis</li> <li>• Säkerställ att barn i första hand ses som barn med särskilda rättigheter, inte i relation till sin etniska, religiösa eller socioekonomiska bakgrund</li> <li>• Stöd lokala beslut för att erbjuda alla barn hälso- och sjukvård</li> </ul>
Tekniska hinder för tillgång till hälso- och sjukvård	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Språkproblem</li> <li>• Brist på dokument, inklusive personbeteckning</li> <li>• Bristande tillgång till internet eller telefon</li> <li>• Analfabetism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Använd alltid tolk</li> <li>• Utbildning av mottagnings- och vårdpersonal</li> <li>• Information i videoformat och på olika språk</li> <li>• Mottagningar utan tidsbokning och annan service med låg tröskel</li> </ul>
Kulturella hinder för tillgång till hälso- och sjukvård	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olika uppfattningar om hälsa</li> <li>• Ovilja eller rädsla för att söka vård</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kulturell känslighet (inklusive känslighet för ens egna kulturella uppfattningar)</li> <li>• Öppen kommunikation</li> <li>• Säkerställ att de vårdprofessionella är medvetna om sin skyldighet att aldrig rapportera patienter i oklar situation till andra myndigheter</li> </ul>
Kunskapsmässiga hinder för tillgång till hälso- och sjukvård	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dålig kännedom om hälsa</li> <li>• Dålig kännedom om hälso- och sjukvårdssystemet (patienter)</li> <li>• Osäkerhet om rätten till vård (vårdgivare)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Information om hälso- och sjukvårdstjänster på olika språk och i videoformat</li> <li>• Utbildning av mottagningspersonal och medicinsk personal</li> <li>• Mottagningar utan tidsbokning och andra tjänster med låg tröskel på lättillgängliga ställen</li> </ul>

alltså finnas också andra tillgångshinder, och i motsats till de juridiska problemen kan de övervinnas med initiativ som finns inom räckhåll för vårdprofessionella (Tabell III).

Det faktum att invandrarbarn i Finland tydligt får mindre vårdtjänster än infödda finländare (19, 20) innebär inte nödvändigtvis att fler tjänster borde erbjudas eller att specialtjänster för invandrarbarn borde planeras. Tillgången till existerande tjänster för utsatta delar av befolkningen borde i stället

förbättras. Till exempel är få av våra tjänster verkligt tillgängliga för patienter som inte talar finska eller svenska, som inte har tillgång till internet, som inte har en mobiltelefon eller som inte är läskunniga. Tekniska hinder kan ofta övervinnas med ganska lätta lösningar som kan implementeras av vårdpersonalen: att uppmuntra användningen av tolk vid alla patientkontakter, att upprätta tjänster med låg tröskel såsom mottagningar utan tidsbokning och att erbjuda information också på andra

---

språk, bland annat video och illustrerat material (Tabell III).

### Framtida forskningsinriktningar

För att komma över de socioekonomiska ojämlikheterna inom barnhälsa är det av största vikt att undersöka om de observerade hälsoskillnaderna beror på skillnader i sjuklighet, på begränsad tillgång till vård eller på båda. För att nå detta mål måste man planera populationsbaserade studier med handfasta, signifikanta effektmått (såsom död, behov av intensivvård eller sammanlagda hälso-kostnader). Studier som påvisar skillnader i förekomsten av specifika sjukdomar eller i användningen av hälso- och sjukvård utvisar inte orsaken till dessa skillnader. Det är nämligen svårt att säga om större antal vårdkontakter, diagnoser eller läkemedelsbehandlingar tyder på sämre hälsa, bättre tillgång till vård eller skillnader i hälsobeteende och förväntningar.

Finland, som har tillgång till nationella befolkningsbaserade register och har offentlig hälso- och sjukvård och socialskydd, är ett idealiskt land för att observera hälsorelaterade klyftor mellan invandrar- och icke-invandrarbefolkning och att få fram andra faktorer som ligger bakom eventuella dåliga hälsoutfall, såsom tillgång till hälso- och sjukvårdssystemet samt socioekonomiska och kulturella faktorer.

### Slutsatser

Tidigare studier från höginkomstländer har påvisat skillnader i barns hälsa mellan invandrar- och icke-invandrarbefolkning, så att invandrarbarn har en större risk för negativa hälsoutfall, vilket tyder på problem i tillgången till förebyggande hälsovård. En del av hälsoskillnaderna mellan invandrarbarn och andra barn förklaras av socioekonomiska faktorer, men invandrarstatusen i sig tycks ha ytterligare en inverkan.

Migration är ett växande internationellt fenomen som allt mer berör Finland, trots landets avlägsna läge. Eftersom invandrarbarn kan ha ökade hälsorisker och sämre hälsoutfall måste vi i Finland säkerställa att den ökande invandringen inte leder till ökad ojämlikhet i barnens hälsa. Den planerade vårdreformen utmanar alla yrkesverksamma inom barnhälsovården och beslutsfattare att identifiera det bästa sättet att leverera hälso- och sjukvård till dem som behöver det mest. Socioekonomiska hälsoskillnader, också följ-

derna av invandrarstatus, bör beaktas vid allt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården. För att nå detta mål behövs forskning om vårdbehovet hos utsatta populationer, såsom invandrarbarn.

**Heli Salmi**  
heli.salmi@hus.fi

**Laura Madanat-Harjuoja**  
laura.madanat@caner.fi

*Inga bindingar*

### Referenser

1. International Organisation for Migration. The UN Migration Agency. World Migration Report 2018. <https://doi.org/10.18356/5d4fc9f0-en>, Hämtad 29.1.2018.
2. Global Trends. Forced displacement in 2017. United Nations High Commissioner for Refugees 2018. Geneva, Switzerland. <http://www.unhcr.org/statistics>. Hämtad 19.1.2019.
3. United Nations, UNICEF Europe and Central Asia. Research and reports. <https://www.unicef.org/eca/emergencies/latest-statistics-and-graphics-refugee-and-migrant-children>. Hämtad 19.1.2019.
4. Statistikcentralen, 2016 Population and Justice Statistics, Statistics Finland. [http://tilastokeskus.fi/til/perh/2016/02/perh\\_2016\\_02\\_2017-11-24\\_tie\\_001\\_en.html?ad=notifylastot.migri.fi/](http://tilastokeskus.fi/til/perh/2016/02/perh_2016_02_2017-11-24_tie_001_en.html?ad=notifylastot.migri.fi/). Hämtad 29.1.2019
5. McCallum AK, Manderbacka K, Arffman M, Leyland AH et al. Socioeconomic differences in mortality amenable to health care among Finnish adults 1992-2003: 12 year follow up using individual level linked population register data. BMC Health Serv Res. 2013;13:3. doi: 10.1186/1472-6963-13-3.
6. Mock-Muñoz de Luna CJ, Vitus K, Torslev MK, Krasnik A et al. Ethnic inequalities in child and adolescent health in the Scandinavian welfare states: The role of parental socioeconomic status - a systematic review. Scand J Public Health. 2018 Jun 1;1403494818779853. doi: 10.1177/1403494818779853. [Epub ahead of print].
7. Fadnes LT, Moen KA, Diaz E. Primary healthcare usage and morbidity among immigrant children compared with non-immigrant children: a population-based study in Norway. BMJ Open 2016;6(10):e012101.
8. Fadnes, L. T. & Diaz, E. Primary healthcare usage and use of medications among immigrant children according to age of arrival to Norway: a population-based study. BMJ Open 2017;7(2):e014641.
9. Lehti V, Hinkka-Yli-Salomäki S, Cheslack-Postava K et al. The risk of childhood autism among second-generation migrants in Finland: a case-control study. BMC Pediatr 2013;13:171 doi: 10.1186/1471-2431-13-171.
10. Lehti V, Chudal R, Suominen A, et al. Association between immigrant background and ADHD: a nationwide population-based case-control study. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:967-975.
11. Norredam, M. Migration and Health. Exploring the role of migrant status through register-based studies. Thesis. Dan Med J 62, B5068 (2015).
12. Lehti V, Gissler M, Markkula N, Suvisaari J. Mortality and causes of death among the migrant population of Finland in 2011-13. Eur J Public Health 2017;27:117-123.
13. Gissler M, Alexander S, MacFarlane A, Small R et al. Stillbirths and infant deaths among migrants in industrialized countries. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88: 134-148.
14. Gagnon AJ, McDermott S, Rigol-Chachamovich J, Bandyopadhyay M et al. International migration and gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature and meta-analysis. Paediatr Perinatol Epidemiol 2011;25:575-592.
15. Urquia ML, Glazier RH, Gagnon AJ, Mrtensen LH et al. Disparities in pre-eclampsia and eclampsia among immigrant women giving birth in six industrialized countries. BCOG 2014;121:1492-00.



- 
16. Ng E, Sanmartin C, Elie-Massena D, Manuel DG. Vaccine-preventable disease-related hospitalization among immigrants and refugees to Canada: Study of linked population-based databases. *Vaccine* 2016;34:4437-42.
  17. Saunders N R, To T, Parkin, P C, Guttmann A. Emergency department revisits by urban immigrant children in Canada: A population-based cohort study. *J Pediatr* 2016;170:218-226.
  18. Tritschler T, Sennhauser, F, Frey, B. Are immigrant children admitted to intensive care at increased risk? *Swiss Med. Wkly* 2011; 141, w13190.
  19. Helve O, Tuomisto K, Tiittala P et al. Turvapaikanhakijoiden terveydenhuollon toteutuminen 2015 - 16: raportti kyselystä vastaanottokeskuksille. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 19/2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-775-6>. Hämtad 29.1.2019.
  20. Seppälä E, Tiittala P. Asylum seekers' access to maternal and child health services and school and student healthcare in Finland in 2017. Research brief 4, February 2018. Institutet för hälsa och välfärd, Helsingfors.
  21. Terveydenhuoltopalvelut tarjottava tasavertaisesti myös turvapaikanhakijalapsille. Barnläkarföreningen i Finland 27.9.2016. <https://www.lastenlaakariyhdistys.fi/?x173209=173213>. Hämtad 29.1.2019.
  22. Moullan Y, Jusot F. Why is the 'healthy immigrant effect' different between European countries? *Eur J Public Health* 2014;24(Suppl 1):80-86.
  23. Constant AF, Garcia-Munoz T, Neuman S, ym. A "healthy immigrant effect" or a "sick immigrant effect"? Selection and policies matter. *Eur J Health Econ* 2017. DOI: 10.1007/s10198-017-0870-1.
  24. Gupta S, Sutradhar R, Guttmann A, Sung L et al. Socio-economic status and event free survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a population-based cohort study. *Leuk. Res.* 2014; 38:1407-12.
  25. Hendi AS, Mehta NK, Elo IT. Health among Black children by maternal and child nativity. *Am J Public Health* 2015;105:703-710.
  26. Javier JR, Wise PH, Mendoza FS. The relationship of immigrant status with access, utilization, and health status for children with asthma. *Ambul Pediatr* 2007;7:421-430.
  27. UN General Assembly, Convention on the Rights of the Child, 20 November 1989, United Nations, Treaty Series, vol. 1577, p. 3, available at: <https://www.refworld.org/docid/3ae6b38f0.html> [accessed 29 January 2019].
  28. Cheng TL, Goodma E, Committee on Pediatric Research. Race, ethnicity, and socioeconomic status in research on child health. *Pediatrics* 2015;135, e225-237.
  29. European Union Agency for Fundamental Rights 2011. Fundamental rights of migrants in an irregular situation in the European Union. Comparative report 2011. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2011 ISBN 978-92-9192-706-7. doi:10.2811/31559.
  30. Salmi H, Tiittala P, Lundqvist T, Mönttinen A, Sainio S, Aali H et al. Kuinka hoidan paperitonta potilasta? *Finlands Läkartidning* 2016;12-13:915-922.

---

## Summary

### **Immigration and children's health**

*Studies from high-income countries have demonstrated differences in health care needs, access and service use between immigrant and non-immigrant children, placing immigrant children and especially refugees at greater risk for adverse outcomes. Part of these differences are explained by socioeconomic factors, but there appears to be an additional effect of the immigrant status itself. To guide decision-making in the dawn of the social and health care reform in Finland, there is a high demand for information on socioeconomic determinants of child health, including the health care needs and outcomes of immigrant children.*



---

# Liten blir stor

EERO KAJANTIE

---

Vart tionde barn föds prematurt, före graviditetsvecka 37, och 1–2 procent som "små prematura"; det vill säga mycket prematurt (32 veckor) eller med mycket låg födelsevikt (< 1 500 gram). De första generationerna små prematurer som har upplevt modern neonatal intensivvård i höginkomstländer håller på att bli medelålders. De flesta är vid god hälsa och lever ett normalt liv. Då man jämför små prematurer med vuxna födda efter fullgången graviditet, ser man dock genomsnittliga skillnader i fysisk och psykisk hälsa och i riskfaktorer för sjukdomar. I dessa ingår högre blodtryck, sämre glukostolerans, obstruktiv lungfunktionsnedsättning, lägre bentäthet, lägre nivåer av fysisk aktivitet och kondition, lägre resultat i kognitiva test och en typisk kombination av karaktärsdrag som innefattar ökat inåtriktat och minskat utåtriktat problembeteende, uppmärksamhetsstörningar och försiktighet i sociala förhållanden. Många av dessa faktorer observeras, dock i mindre grad, även hos vuxna födda måttligt eller något prematura. Hur de utvecklas under senare hälften av livet, vet man inte. Vi framhåller att frågor om prematuritet och andra perinatale faktorer bör ingå i en rutinmässig kartläggning av riskfaktorer för sjukdomar i vuxenmedicinsk praxis. Genom att identifiera typiska problem hos före detta prematurer kan man aktivt upptäcka och hitta lösningar på problem som annars kunde förbli oidentifierade.

## Inledning

Utvecklingen i vården av prematurfödda barn har varit en av de senaste decenniernas viktigaste framgångshistorier inom pediatriken. Varje år föds 15 miljoner barn, ett på tio, prematurt, det vill säga för tidigt, före graviditetsvecka 37 (1). Nuförtiden överlever cirka 90 procent av dem den neonatala perioden (2). Största delen av dessa framsteg baserar sig på relativt enkla åtgärder – matning med en näsmagsond, rutinmässig upplivning vid behov, känguruvård hud-mot-hud, desinficering av navelstump och så vidare. Enligt WHO

kunde tre fjärdedelar av de 1,5 miljoner som fortfarande dör neonatalt räddas med dessa åtgärder utan att behöva intensivvård (2).

I Finland har andelen prematurfödda varit relativt stabil, lite under 6 procent, de senaste decennierna (3), vilket motsvarar ungefär 3 000 prematura barn varje år. Prognosen förbättrades ständigt under den senare hälften av 1900-talet i samband med minskande spädbarns- och barndödlighet; dödligheten bland de prematura följde dock först efter att andra viktiga dödsorsaker hos barn sjönk, såsom mag-tarminfektioner och luftvägsinfektioner. Introduktionen av intensivvård av prematura på 1960- och 1970-talet har sedan dess ständigt förbättrat prognosen även hos de minsta och mest immaturt födda barnen i Finland och andra höginkomstländer. Till exempel av de mycket små prematurer (under 1 500 gram; definitioner se Tabell I) som vårdades på HUCS neonatala intensivvårdavdelning mellan 1978 och 1985 kunde 69 procent skrivas ut från sjukhuset levande (4). Nu är motsvarande siffra i Finland ungefär 90 procent. Hos de minsta kräver den förbättrade prognosen avsevärda resurser: till exempel i huvudstadsområdet utgör de mycket prematura 0,7 procent av alla nyfödda, men kräver 21 procent av alla hälso- och sjukvårdskostnader under det första levnadsåret (5).

## SKRIBENTEN

**Eero Kajantie** är specialistläkare i pediatrik, klinisk genetik och hälsovård. Han arbetar som forskningschef vid Institutet för hälsa och välfärd, som professor i livscykelmedicin vid Uleåborgs universitet och som gästprofessor i pediatrik vid Norges teknisk-naturvetenskapelige universitet i Trondheim. Hans forskargrupp undersöker olika aspekter av fosterstadiets inverkan på hälsan under livscykeln och har särskilt inriktat sig på studier av prematurfödda vuxna.

**Tabell I.** Definitioner av olika grupper av prematurt födda. För grupper med rutinmässig mätning av gestationsåldern med ultraljud (i höginkomstländer från slutet av 1980-talet) baserar man vanligtvis definitionen av grupper på gestationsåldern; i andra sammanhang grundar sig definitionen ofta på födelsevikt.

Svenska	Engelska	Veckor + dagar efter den senaste menstruationens början
<b>Baserad på gestationsålder</b>		
Fullgången	Full term	37 + 0 till 42 + 0
Övergången	Post term	42 + 1 eller senare
Prematur	Preterm	36 + 6 eller tidigare
Lindrigt/något prematur	Late preterm, LP	34 + 0 till 36 + 6
Måttligt prematur	Moderately preterm, MP	32 + 0 till 36 + 6 <sup>1</sup>
Mycket prematur	Very preterm, VP	31 + 6 eller tidigare <sup>1</sup>
Extremt prematur	Extremely preterm, EP	27 + 6 eller tidigare
<b>Baserad på födelsevikt</b>		
Låg födelsevikt	Low birth weight, LBW	2 500 gram eller mindre
Mycket låg födelsevikt	Very low birth weight, VLBW	1 500 gram eller mindre
Extremt låg födelsevikt	Extremely low birth weight, ELBW	1 000 gram eller mindre

<sup>1</sup>Beroende på sammanhang kan måttlig prematuritet tyda på antingen födsel mellan vecka 32 + 0 och 33 + 6 eller vecka mellan 32 + 0 och 36 + 6. Likaså kan mycket prematur tyda på antingen alla födda vecka 31 + 6 eller tidigare eller enbart de som är födda mellan vecka 28 + 0 och 31 + 6.

För enkelhetens skull används i denna artikel även termen ”små prematurer” för att sammanfatta studier hos individer födda mycket prematura (31 + 6 eller tidigare) eller med mycket låg födelsevikt (1 500 gram eller mindre).

Vad vi vet om hälsa och välbefinnande hos prematurfödda vuxna baserar sig främst på tre typer av studier. Uppföljningsstudier som fokuserar på prematuritet innefattar vanligtvis en grupp av prematurer födda på ett specifikt sjukhus eller i ett visst geografiskt område som följs upp mer eller mindre regelbundet tillsammans med en kontrollgrupp. Exempel på sådana studier i Finland är Pikku-K-studien (Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults) (6, 7) och Ester Preterm Birth Study (8, 9), som innefattar prematurfödda under alla graviditetsveckor i norra Finland. Deltagarna i PIPARI-studien i Åbo håller också snart att bli vuxna. För studier av små prematurer lämpar sig oftast studier med detta upplägg bäst. Nackdelen är att studierna normalt är relativt små, från tiotals till några hundra deltagare. För att kringgå detta har de flesta på sistone tagit del i pooling av data med andra studier, vilket möjliggör ökad statistisk kraft, identifiering av risk- och skyddsfaktorer samt undersök-

ning av effekten av vårdutvecklingen över tid [www.recap-preterm.eu](http://www.recap-preterm.eu)(10, 11).

Stora födelsekohortstudier lämpar sig bäst för att undersöka de stora grupperna av måttligt eller något prematurfödda. Exempel på sådana studier i Finland är Helsingfors födelsekohort (Helsinki Birth Cohort Study 1924–1944 (12)), norra Finlands födelsekohort 1966 och 1986 (13) och Laseri-studien, som har samlat in födelseinformation retropektivt (14).

En unik resurs för uppföljningsstudier är registerstudier, där man genom att kombinera data från olika nationella register kan studera hundratusentals eller miljontals personer. De nordiska länderna har nästan monopoliserat dessa studier. Prematura identifieras genom födelseregister som i Finland inledde sin verksamhet 1987. I Danmark, Norge och Sverige inrättades födelseregister redan 1967–1973, vilket betyder att man redan nu kan nå upp till medelålders personer i uppföljningsstudier. Även om det finns exempel på registerstudier av mycket hög kvalitet, har de publicerade studierna tillsvidare varit mest deskriptiva till sin karaktär, och registerstudier har mycket underutnyttjad potential.

Gemensamt för dessa studier är att nästan alla kommer från höginkomstländer (15).

De flesta prematura barn föds i låg- eller medelinkomstländer, där man också har nått stora framsteg i överlevnad. Dock vet man mycket litet om den långsiktiga prognosen i länder med mindre resurser.

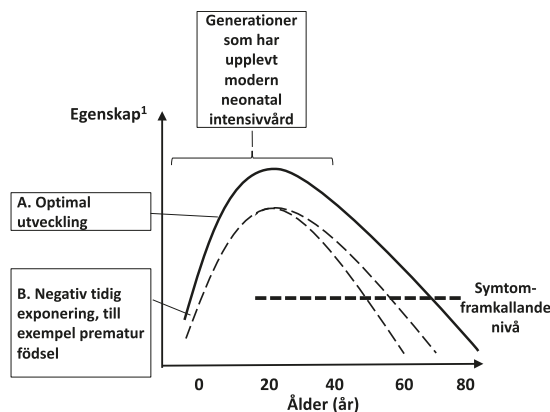
## Fysisk hälsa

De flesta vuxna som är födda som små prematurer är vid god hälsa och lever ett normalt liv. En liten del har någon kronisk sjukdom eller skada som påverkar funktions- och arbetsförmågan, vanligen kognitiva störningar, CP-skada eller synskada. Enligt en registerundersökning av alla barn födda i Norge 1967-1983, hade drygt 10 procent av dem som var födda som extremt prematura sjukpension på basen av en kronisk sjukdom, jämfört med 1,7 procent av dem som var födda efter en fullgången graviditet. Med andra ord var nästan 90 procent av dem medicinskt sett arbetsförmögna (16).

Då man jämför prematurfödda vuxna med vuxna födda efter en fullgången graviditet, brukar man dock kunna observera skillnader på gruppnivå i fysisk och psykisk hälsa och riskfaktorer för sjukdomar. Det är av betydelse eftersom många av människans resurser eller egenskaper under livsrytmen följer en bana med topp i ung vuxen ålder och därefter en ständig nedgång resten av livet (Figur 1) (17). Detta gäller till exempel aerobisk kondition, muskelstyrka, lungfunktion, skelettets mineraltäthet och kognitiva funktioner. De första generationerna av små prematurer som har upplevt modern neonatal intensivvård håller först nu på att bli medelålders. Detta betyder att det vi vet om deras hälsa härstammar från studier utförda nära den fysiologiska "toppunkten". Om man befinner sig på lägre nivå i detta skede, förväntas man, även med genomsnittlig fysiologisk nedgång, tidigare nå en nivå som förorsakar funktionshinder eller som kan klassificeras som sjukdom.

## Kroppslängd och -sammansättning

Vuxna födda som små prematurer är i medeltal ungefär fem centimeter kortare än vuxna födda efter en fullgången graviditet (10). Deras kroppsbyggnad är något smalare. De få studier som har mätt kroppssammansättning tyder på att detta för det mesta beror på en lägre andel fettfri massa, sannolikt till största delen orsakad av lägre muskelmassa (18). Studier med MRI tyder på att särskilt mängden metaboliskt ofördelaktig intraabdo-



**Figur 1.** Karakteristiska livscykelbanor för fysiologiska egenskaper, "kapaciteter". Lägre nivå efter prematur födsel följs av lägre nivå vid toppunkten, som för de flesta egenskaper nås i ung vuxen ålder. Om man finns på lägre nivå vid toppunkten, förväntas man även med normal fysiologisk minskning mera sannolikt nå en symtomframkallande nivå i en tidigare ålder.

minalt fett är ökad hos vuxna födda som små prematurer (19).

Då man studerar vuxna födda som måttligt eller något prematura ser man en annorlunda bild med i medeltal lite högre BMI, förknippat med ökad andel fett och ökat midjeomfång som tyder på abdominal fetma (20).

## Kardiometabola sjukdomar och riskfaktorer

Ett flertal studier har visat att vuxna födda som små prematurer i medeltal har högre blodtryck (6, 10) och sämre glukostolerans (6) än de som är födda efter en fullgången graviditet. I stort sett är studierna förenliga med ett dos-respons samband med gestationsåldern: ju tidigare man är född desto högre är de här riskfaktorerna. Studier om lipidhalter i plasma är mera motstridiga (18, 21).

På grundval av dessa riskfaktorer kunde man förvänta sig ett avsevärt större antal kardiometabola sjukdomar under vuxenlivet. För typ 2-diabetes har detta visserligen visats i ett antal studier (18).

Trots ökade riskfaktorer är evidensen för arterioskleros och dess komplikationer motstridigare. Studier av endotelfunktion (flow-mediated dilatation) eller intima-media-tjocklek åtminstone mot ung vuxen ålder har på det stora hela uppvisat få skillnader (18), med undantag av högre nivåer hos prematura i LASERI-studien, som dock enbart berodde på prematura födda med relativt liten födelsevikt (14). Angående manifesta sjukdomar har de

---

flesta studier inte visat någon ökad risk för koronarsjukdom. Ökad risk för stroke har visats i några men inte i alla studier (18). Det kunde vara ett tecken på oidentifierade skyddande faktorer, men det är också möjligt att de förhöjda riskfaktorer som man ser i yngre generationer förorsakas av individer som inte skulle ha överlevt förr i tiden.

### **Fysisk aktivitet och andra livsvanor**

En av de tydligaste skillnaderna mellan före detta små prematurer och kontrollgrupper har varit upp till 50 procent lägre nivåer av fysisk aktivitet, studerade enligt mycket detaljerade frågeformulär (8, 22). Det beror särskilt på mindre mängd frivillig motionsträning; i daglig fysisk aktivitet mätt med accelerometer ser man vanligtvis ingen skillnad. Orsaken vet man inte, men det har hävdats att sämre motoriska färdigheter och sämre fysisk kondition gör fysisk aktivitet till ett mindre tilltalande alternativ, vilket eventuellt kan leda till en ond cirkel av mindre träning och relativt sett ännu sämre färdigheter och kondition. Oberoende av mekanismen är fysisk aktivitet enligt rekommendationerna ett enkelt och viktigt mål för hälsofrämjande hos före detta prematura.

Kost har undersökts i få studier och inga betydande skillnader har kommit fram. Två finländska studier har visat på ett avsevärt lägre intag av frukt och grönsaker. Ett konsekvent fynd är att missbruk av alkohol och droger är ovanligare hos före detta prematurer (23).

### **Respiratorisk hälsa**

Obstruktiv lungfunktionsnedsättning är vanligare hos vuxna födda som små prematurer än hos vuxna födda efter en fullgången graviditet. Enligt en färsk metaanalys av elva studier hade de 0,8 SD lägre FEV1 (utandningsvolym på 1 sekund) än kontrollundersökta. FEV1 var särskilt låg hos de som hade haft bronkopulmonell dysplasi (BPD), men även små prematurer utan BPD har lägre FEV1 än kontrollundersökta (24). Få studier har mätt lungfunktionen hos måttligt eller något prematura vuxna. En finländsk studie pekar på lindrigt nedsatt lungfunktion, men fyndet hos något prematura förblev osäkert (25).

En stor del av de före detta små prematurerna med obstruktiva symtom uppfyller kriterier för astma och visar positiv respons på astma-medicinering. Ändå beror obstruktiva symtom hos dem i allmänhet i högre grad på strukturella avvikelser än på inflammation och kan

likna kroniskt obstruktiv lungsjukdom. En del av dessa barn och vuxna reagerar mindre effektivt på astmamedicin. Lungfunktionen och utandningsvolymen minskar fysiologiskt efter toppen vid ung vuxen ålder (Figur 1). Man har hävdats att denna fysiologiska minskning sannolikt kommer att leda till obstruktiva symtom vid yngre ålder. Evidensen för detta är dock fortfarande knapp.

Man vet inte hur utvecklingen av intensivvården och ändrad sjukdomsbild av BPD kommer att påverka långtidsprognosen. Likaså vet man fortfarande lite om hur man effektivt kan förebygga obstruktiv lungsjukdom. Att inte röka är förstås viktigt. Även om det inte finns mycket direkt evidens för effekten av fysisk aktivitet och god kondition på lungfunktionen, har fysisk aktivitet många andra hälsofrämjande effekter.

### **Annan fysisk hälsa**

Vuxna födda som små prematurer har konstaterats ha i medeltal 0,5 SD lägre bentäthet än de som är födda efter fullgången graviditet (26). Om detta återspeglas som större risk för benfrakturer, vet man inte. Det behöver emellertid inte vara så, eftersom före detta små prematurer har mindre kroppsstorlek och tar färre risker. Det är dock viktigt att förebygga normal minskning av bentätheten genom att säkerställa adekvat intag av kalcium och D-vitamin.

### **Kognitiva funktioner, beteende och psykisk hälsa**

Kognitiva funktioner hos före detta små prematurer har undersökts relativt mycket och studierna är ense om att de får lägre resultat i kognitiva tester, enligt en färsk metaanalys ungefär 0,6 SD eller 9 IQ-poäng (27). I några studier är skillnaderna större i icke-verbala än i verbala tester, men vanligtvis talar man om en brett nedsatt funktion. En översiktsartikel om kognitiva funktioner och utveckling hos små prematurer har nyligen publicerats i Finlands Läkartidning (28).

Studier av svenska värnpliktiga födda på 1970-talet visade en klar dos-responskurva så att lite lägre resultat i kognitiva tester kunde observeras i något prematurfödda, och även hos de som var födda "tidigt fullgångna", 37–38 fulla graviditetsveckor (29).

Studier om beteende, personlighetsdrag och psykisk hälsa tecknar en klar bild av typiska beteendedrag som man hänvisar till



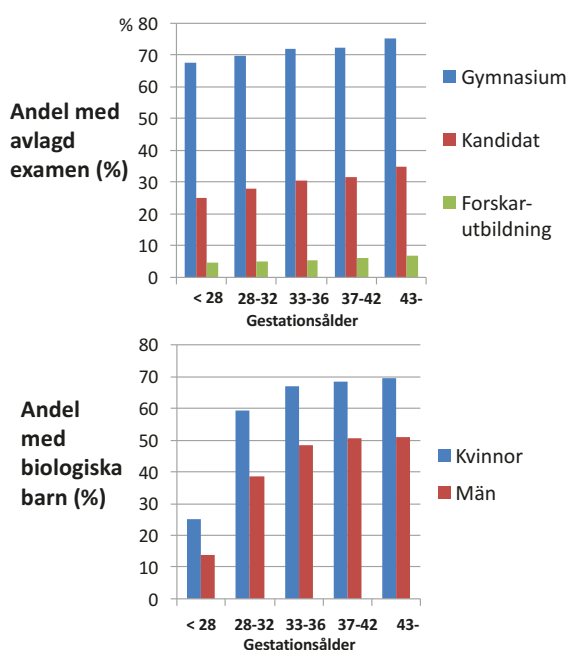
som ”preterm behavioural phenotype”. Den karakteriseras av ökade uppmärksamhetsstörningar, försiktighet i sociala förhållanden samt ökat internaliserat och minskat externaliserat problembeteende (30). Internaliserat (inåtriktat) problembeteende sammanfaller med depression och ångest, medan den minskade nivån av externaliserat (utåtriktat) problembeteende motsvarar minskad hyperaktivitet och beteendestörningar. Dessa beteendedrag kan också tyda på ökad risk för psykiska sjukdomar. I överensstämmelse med andra mindre studier har en svensk registerstudie med över tre miljoner människor födda 1973–2008 funnit ökad risk för adhd och autismspektrumstörningar samt psykotiska störningar och avsevärt mindre alkohol- och drogmisbruk (23). Det bör dock påpekas att dessa beteendedrag hos de flesta kan konstateras finnas inom normal variation i beteendet. Genom att erkänna typiska problem och karakteristiska personlighetsdrag kan man aktivt söka och identifiera problem som annars kunde förbli oidentifierade.

## Övergång till självständigt vuxenliv

Prematurfödda vuxna finns i alla samhälls- och yrkesgrupper, och det är inte ovanligt att biografier över stormän börjar med en hänvisning till prematuritet. Välkända exempel är Sir Isaac Newton, ballerinan Anna Pavlova, musikern Stevie Wonder, som är blind på grund av prematuritetsretinopati, och självaste Arvo Ylppö, som ansåg sig troligen vara prematurfödd.

Då man gör jämförelser på gruppnivå, ser man dock skillnader till exempel i utbildningsnivå. Dessa skillnader är ändå inte särskilt stora med tanke på de genomsnittliga skillnader i kognitiva funktioner som man ser mellan prematurfödda och de som är födda efter fullgången graviditet. Enligt en norsk studie (Figur 2) har åtminstone lägre högskoleexamen avlagts av 25 procent av extremt prematurfödda jämfört med 35 procent av vuxna födda efter fullgången graviditet (Figur 2) (16). Sambandet mellan prematuritetsgrad och utbildningsnivå var relativt linjärt och det kunde inte bortförklaras med föräldrarnas utbildningsnivå eller andra bakgrundsfaktorer. Enligt samma studie följer inkomster samma slags samband med prematuritetsgrad, men arbetslöshet är inte förknippad med prematuritet. Resultaten har varit mycket likadana i en svensk studie, som därtill kalkylerade ”nettoöverföring till samhället” genom att räkna

ut betalad skatt minus mottagna socialbidrag. Uträkningen visade att mycket prematura som grupp betalade i medeltal 2 237 euro per år i skatt efter avdrag för socialbidrag, medan motsvarande siffra för vuxna födda veckorna 39–41 var 3 079 euro (medianen var 4 961 respektive 5 366 euro) (31).



**Figur 2.** Utbildningsnivå (slutförda akademiska examina) enligt gestationsålder hos individer födda i Norge 1967–1983 (studentexamen), 1967–1980 (kandidatexamen) och 1967–1978 (forskarutbildning). I analysen ingår examina före slutet av 2002 och individer med sjukpension är utelämnade (16). B. Andel med biologiska barn hos individer födda i Norge 1967–1976. I analysen ingår barn födda före slutet av 2004 (35).

## Parförhållande, familjebildning och egna barn

Prematurfödda unga och vuxna inleder sexuella förhållanden och flyttar ihop med en partner i medeltal i högre ålder (32–34). Åtminstone små prematurer flyttar dessutom senare från barndomshemmet. Hos prematurfödda är det också vanligare att inte ha barn. Skillnaden är särskilt stor hos extremt prematurfödda. Hos dem är andelen med egna barn endast en tredjedel jämfört med andelen hos jämnåriga födda efter fullgången graviditet (Figur 2) (35). Eftersom undersökningarna inte sträcker sig fram till slutet av den reproduktiva åldern, känner man inte till det slutliga antalet barn.

Skillnaden i antalet barn är anmärkningsvärt stor. Man vet fortfarande inte om före detta prematurer oftare har biologisk subferti-



---

litet eller om det mindre antalet barn beror på senare inledda kärleksförhållanden. En kanadensisk studie har visat att av 29–36-åringar födda med extremt låg födelsevikt har 21 procent aldrig haft samlag, medan antalet hos kontrollgruppen var 2 procent. Samma studie visade även att 9 procent av personer med extremt låg födelsevikt och 2 procent av kontrollgruppen identifierade sig som icke-heterosexuella (33). Varför man inleder kärleksförhållanden senare eller kanske inte alls, finns det ingen klar helhetsbild av. En del av detta kan möjligen förklaras med personlighetsdrag såsom långsam uppvärmning och försiktighet i sociala förhållanden. En del undersökningar har också pekat på grundläggande problem i social växelverkan som kunde innebära sociala utmaningar som är kännetecknande för före detta små prematurer. Fortsatta undersökningar är viktiga med tanke på familjens och de sociala förhållandenas betydelse för hälsa och välbefinnande.

### **Vilken roll spelar orsaken till prematur födsel?**

Prematur födsel kan ha flera orsaker, som grovt taget kan delas upp i spontan och medicinskt indicerad prematur födsel. Särskilt medicinskt indicerad prematur födsel är ofta förknippad med, eller direkt indicerad av, tillväxthämning hos fostret. En viktig fråga är i vilken grad fynden hos prematurfödda vuxna kan förklaras med orsaken till prematur födsel eller om dessa orsaker kan identifieras som risk- eller skyddsfaktorer. Denna fråga har än så länge bara undersökts i relativt få studier, som i de flesta fall jämför prematurfödda med låg eller normal relativ födelsevikt (födelsevikt relativ för gestationsåldern). Lite förenklat kan man konstatera att hos små prematurer är de flesta fynden på gruppnivå oberoende av om de har låg eller normal relativ födelsevikt; man har framhävt att det neonatala livet hos små prematurer är en så pass stark exponering att det dominerar över effekter av exponeringar före födseln (10). När man studerar alla prematurfödda, är nivån av riskfaktorer ofta ännu högre hos de prematurer som har lägre relativ födelsevikt.

En annan viktig fråga är i vilken grad sambandet mellan prematur födsel och hälsa i vuxen ålder kan förklaras med bakomliggande faktorer, såsom socioekonomisk ställning eller rökning under graviditeten. De flesta studier har tagit sådana faktorer i beaktande antingen med statistisk justering eller med

analyser som jämför syskon, varav den ena är född prematurt och den andra efter fullgången graviditet. Normalt förklarar sådana bakomliggande faktorer endast en liten del av fynden hos vuxna födda som prematurer.

Slutligen är det viktigt att understryka att det man vet i dag om vuxna födda som prematurer baserar sig på studier av generationer födda mellan 1970-talet och början av 1990-talet. Särskilt för små prematurer har prenatal- och neonatalvården utvecklats avsevärt sedan dess, vilket har förbättrat den kortsiktiga prognosen för de allra minsta. Hur detta kommer att påverka prognosen i vuxenlivet vet man fortfarande inte så mycket om.

### **Prematurfödda vuxna och kliniskt arbete**

Även om man börjar känna till riskfaktorerna hos prematurfödda vuxna åtminstone i höginkomstländer, finns det fortfarande inga evidensbaserade konsensusrekommendationer om prematurfödda vuxna inom hälso- och sjukvården. Detta trots att före detta små prematurer är en icke obetydlig del av den vuxna befolkningen – man kan lätt räkna ut att det i Finland finns ungefär 15 000 vuxna före detta små prematurer födda under eran med neonatal intensivvård. Neurologisk och neuropsykologisk uppföljning av barn födda extremt prematurt är rutinmässig, och förutom neuropsykologisk uppföljning nämns kardiometabola och respiratoriska faktorer till exempel i nyligen publicerade europeiska standarder för mycket prematura barn.

Det som kommer närmast en konsensusrekommendation är ett expertutlåtande av US NIH om prematurfödda vuxna. Dess viktigaste budskap för vuxenläkaren är att frågor om prematuritet och andra perinatale faktorer är en viktig del av en fullständig anamnes som riskfaktorer bland flera andra riskfaktorer (36). Logiken är att man genom att erkänna typiska problem hos före detta prematurer aktivt kan söka och identifiera problem som annars kunde förbli oidentifierade. Risken för kardiometabola och respiratoriska sjukdomar kan minskas med hjälp av levnadsvanorna: att följa rekommendationer för hälsofrämjande fysisk aktivitet och kost samt att avstå från rökning. Dessa levnadsvanor är nyttiga för alla, och de kan vara särskilt gynnsamma för före detta prematurer (21).

**Eero Kajantie**  
eero.kajantie@thl.fi

*Meddelande om eventuella bindningar: Eero Kajantie har fått stöd från Europeiska kommissionen (Horizon 2020, projekt 733280 RECAP Research on Children and Adults Born Preterm), Finlands Akademi (projekt 127437, 129306, 130326, 134791, 263924 och 315690), Finska Läkaresällskapet, Juho Vainion Säätiö, Novo Nordisk Fonden, Signe och Ane Gyllenbergs stiftelse, Sigrid Jusélius Stiftelse, Stiftelsen för Diabetesforskning, Stiftelsen för Hjärtforskning, Stiftelsen för pediatrik forskning och Yrjö Jahnssonin Säätiö.*

## Referenser

- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46.
- Howson CP, M.V. K, Lawn JE, WHO, editors. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: World Health Organisation; 2012.
- THL. *Births and newborns 2017*. Official Statistics of Finland, Health 2018.
- Järvenpää AL, Granström ML. Keskosen kehitys, seuranta ja ennuste [The development, follow-up and prognosis of the preterm infant]. *Duodecim*. 1987;103:1238–46.
- Helle E, Andersson S, Häkkinen U, Järvelin J, Eskelinen J et al. Morbidity and Health Care Costs After Early Term Birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30:533–540.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356:2053–63.
- Pyhälä R, Lahti J, Heinonen K, Pesonen AK et al. Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*. 2011;77:2052–60.
- Tikanmäki M, Kaseva N, Tammelin T, Sipola-Leppänen M et al. Leisure Time Physical Activity in Young Adults Born Preterm. *J Pediatr*. 2017;189:135–142 e2.
- Sipola-Leppänen M, Karvonen R, Tikanmäki M, Matinoli HM et al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. *Hypertension*. 2015;65:615–621.
- Hovi P, Vohr B, Ment L, Hack M et al. Blood pressure in young adults born at very low birth weight - Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68:880–887.
- Pyhälä R, Wolford E, Kautiainen H, Andersson S et al. Self-Reported Mental Health Problems Among Adults Born Preterm: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2017.
- Kajantie E, Osmond C, Eriksson JG. Coronary Heart Disease and Stroke in Adults Born Preterm - The Helsinki Birth Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29:515–519.
- Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1072–81.
- Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T et al. Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2975–81.
- Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term - What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24:66–85.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008;359:262–273.
- Stolt S, Yliherva A, Parikka V, Haataja L et al. Keskosen hoito ja kehitys: Kustannus Oy Duodecim; 2017.
- Kajantie E, Hovi P. Is very preterm birth a risk factor for adult cardiometabolic disease? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:112–117.
- Crane JD, Yellin SA, Ong FJ, Singh NP et al. ELBW survivors in early adulthood have higher hepatic, pancreatic and subcutaneous fat. *Sci Rep*. 2016;6:31560.
- Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Matinoli HM et al. Cardiometabolic risk factors in young adults born preterm. *Am J Epidemiol*. 2015;181:861–873.
- Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Kajantie E. Ennenaikaisesti syntyneiden nuorten ja aikuisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijät. *Suomen Lääkärilehti*. 2016.
- Kaseva N, Wehkalampi K, Strang-Karlsson S, Salonen M et al. Lower Conditioning Leisure-Time Physical Activity in Young Adults Born Preterm at Very Low Birth Weight. *PLoS One*. 2012;7(2):e32430.
- D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H et al. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1231–40.
- Doyle LW, Andersson S, Bush A, Cheong JLY et al. Expiratory airflow in late adolescence/early adulthood in survivors born very preterm or very low birthweight compared with controls - an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respirat Med*. 2019;In press.
- Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinoli HM et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205979.
- Hovi P, Andersson S, Järvenpää AL, Eriksson JG et al. Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000135.
- Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG*. 2018;125:16–25.
- Kajantie E, Nyman A, Haataja L. Pikkuikeskosen pitkäaikaisennuste kouluiästä aikuiseksi. *Suomen Lääkärilehti*. 2018;75:123–128.
- Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, Rasmussen F et al. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics*. 2010;125(1):e67–73.
- Johnson S, Marlow N. Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2011;69(5 Pt 2):11R-8R.
- Lindström K, Winblad B, Haglund B, Hjern A. Preterm infants as young adults: a Swedish national cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:70–77.
- Kajantie E, Hovi P, Räikkönen K, Pesonen AK et al. Young adults with very low birth weight: Leaving the parental home and sexual relationships - Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *Pediatrics*. 2008;122:e62–e72.
- Saigal S, Day KL, Van Lieshout RJ, Schmidt LA, Morrison KM, Boyle MH. Health, Wealth, Social Integration, and Sexuality of Extremely Low-Birth-Weight Prematurely Born Adults in the Fourth Decade of Life. *JAMA Pediatr*. 2016;170(7):678–86.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M et al. Independent living and romantic relations among young adults born preterm. *Pediatrics*. 2015;135:290–297.
- Swamy GK, Østbye T, Skjærven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA*. 2008;299:1429–36.
- Raju TN, Pemberton VL, Saigal S, Blaisdell CJ et al. Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *J Pediatr*. 2017;181:309–318.

## Summary

### **Prematurity as a risk factor for diseases in adulthood**

*One in ten babies worldwide is born preterm, <37 weeks of gestation, and 1-2% very preterm, <32 weeks. As adults most are healthy and live a normal life. On average, however, they have higher levels of cardiometabolic risk factors, airflow obstruction, low physical activity, low cognitive scores and a “preterm behavioural phenotype” of inattention, more internalizing and less externalizing behavior, and challenges in social relationships. We recommend physicians to include perinatal factors including preterm birth in routine patient history in adults. Knowledge on typical problems among adults born preterm may help in identifying solutions to problems that otherwise might remain undetected.*

---

# Artificiell intelligens i neonatalvård

MARKUS LESKINEN OCH STURE ANDERSSON

---

En förutsättning för användning av artificiell intelligens (AI) är en tillräckligt omfattande mängd data. Intensivvårdsavdelningar som tillämpar patientdatasystem aggregerar fortgående data från monitorer, laboratorieundersökningar samt ordinationer av vätsketerapi och läkemedel, och de är därför lämpade som objekt för AI. Små prematurer utgör en homogen patientgrupp, som sköts postnatalet i intensivvård. Intensivvårdsavdelningen för nyfödda vid HUS Barnkliniken har sedan 1999 använt ett integrerat patientdatasystem. Den databas som genererats har kunnat användas i försök för tillämpning av AI i syfte att förutsäga komplikationer. I retrospektiva försök har till exempel AI med en sensitivitet på 89 procent och specificitet på 90 procent kunnat förutse en begynnande sepsis hos små prematurer 24 timmar innan en positiv blododling har erhållits. Inom en nära framtid kan AI komma att ingå i den diagnostiska arsenalen på intensivvårdsavdelningar och genom att identifiera förändringar i patienternas status förutse uppkomsten av komplikationer. Med en vidare användning av patientdatasystem med strukturerad insamling av data, också utanför intensivvårdsavdelningar och i öppen vård, kan därför AI inom överskådlig tid bli en del av den medicinska vardagen.

## Bakgrund

Analys av stora datamaterial har genomgått en betydande utveckling under 2000-talets första decennier och allt flera medicinska tillämpningar har införts. Artificiell intelligens (AI) har föreslagits som en lösning på de mest skilda medicinska problemställningar, men i praktiken har de fungerande applikationerna än så länge varit relativt få (1).

Vid användning av traditionella algoritmer följer datorn på förhand programmerade regler och strävar med hjälp av dessa efter att göra slutledningar rörande ny information i någon specifik situation. Algoritmen kan exempelvis förutspå mortalitetsrisken för en nyfödd på grundval av födelsevikt, gestationsålder, laboratorieresultat och monitorerade vitalfunktioner (2). AI å sin sida kräver inga på förhand definierade regler, utan en algoritm utvecklas

så att den kan förutspå något specifikt slutresultat, exempelvis utveckling av komplikationer, på grundval av tillräckligt detaljerade data rörande ett stort antal händelser vars slutresultat är kända. Utifrån denna algoritm kan AI utveckla sina egna regler genom att jämföra faktorer som skiljer åt olika resultat till exempel gällande patienter eller kliniska situationer. När algoritmen har lärt sig att med tillräckligt stor sannolikhet förutse ett resultat kan dess funktion testas med hjälp av data, vars resultat är känt, men som inte tidigare använts av algoritmen. AI har förmågan att utnyttja en stor mängd parametrar och deras kronologiska relation och utifrån sina observationer utveckla modeller, som är omöjliga att åstadkomma med traditionella metoder.

Komplicerade modeller har dock en begränsad transparens och det är omöjligt exempelvis för en kliniker att följa algoritmens beslutsfattande och att förstå hur den har åstadkommit ett diagnosförslag. Det här problemet brukar kallas black box (3).

Ju mer data som finns tillgängliga och ju färre faktorer som är okända för algoritmen, desto sannolikare är möjligheterna för att utveckla en fungerande prognosmodell. Även slutresultatets karaktär påverkar modellens tillförlitlighet. Om det prognostiserade slutresultatet inte kan specificeras med tillräcklig tydlighet, kommer modellen att vara behäftad

## SKRIBENTERNA

**Markus Leskinen**, MD, arbetar som neonatolog på Barnkliniken i Helsingfors. Till hans ansvarsområde hör speciellt utveckling av datasystem

**Sture Andersson**, MD, är avdelningsöverläkare och deltidsprofessor i neonatologi vid Barnkliniken i Helsingfors.



---

med osäkerhet, eftersom använda utvecklingsdata innehåller falskt positiva och negativa diagnoser. På samma sätt kommer tidpunkten för en händelse att vara av betydelse om man vill utnyttja en kronologisk serie, exempelvis trender av vitalfunktioner. Om tidpunkten för en diagnos kan fastslås med säkerhet förbättras möjligheten att identifiera prognostiserande faktorer. Ett exempel på detta är en modell som förutser mortalitet, eftersom felaktiga eller saknade uppgifter i det här fallet är mycket ovanliga och en bestämd tid för händelsen vanligtvis har blivit noterad.

Den moderna intensivvården genererar och kräver en stor mängd data i elektronisk form och utgör därför ett välfungerande material för AI (4). I intensivvård måste man utifrån en stor datamängd i realtid fatta beslut som kan ha avgörande betydelse för behandlingen av patienten. Behovet av att samla in data, framställa dem i användbar form och arkivera dem för framtida bruk har lett till att integrerade patientdatasystem har införts på många intensivvårdsavdelningar, inbegripet intensivvårdsavdelningar för nyfödda. I ett integrerat patientdatasystem är målet att samla så kompletta data som möjligt som stöd för beslutsfattande. Patienternas vitalfunktioner övervakas med olika typer av monitorer, av vilka en allt större del kan kopplas till patientdatasystemet. Data erhålls också direkt från apparatur, bland annat från respiratorer. Förutom direkt förmedlade signaler noterar personalen data från icke uppkopplad apparatur, till exempel rörande medicinering och nutrition och egna observationer. Läkarna använder patientdatasystemet för att ordinera mediciner och laboratorieprov, och de noterar gjorda ingrepp, gör journalanteckningar och noterar diagnoser. Patientdatasystemet erhåller också svar på laboratorieprov, röntgen och ultraljudsundersökningar. En del av svaren samlas i separata datasystem som till en del är integrerade med avdelningens patientdatasystem.

I patientdatasystemen har under årens lopp samlats en betydande databas om stora patientgrupper, om behandling och delvis också om vårdresultaten. De här data i kombination med registerdata som innehåller uppgifter om patientens senare skeden, speciellt diagnoser och mortalitet eller överlevnad, kan bilda en databank bestående av stora mängder signaldata från biologiska processer och därmed utgöra ett väldefinierat registermaterial som lämpar sig för AI (5). Inom intensivvården utvecklades patientdatasystemen på sin tid för kliniskt bruk, utan att särskilt beakta forskningsmässiga

aspekter, vilket i viss mån begränsar systemens retrospektiva användbarhet. Alla data har inte arkiverats i obearbetad form, utan en del har sparats i form av medeltal, bland annat signaler för monitorering av vitalfunktioner. Databasen har också uppdaterats med jämna mellanrum, varvid gamla parametrar har ersatts med nyare. I den här processen kan också en del uppgifter ha gått förlorade. Dokumenteringen av olika parametrar har dessutom kunnat ändras. Då felaktigheter oundvikligen också förekommer innebär alla de här faktorerna att lagrade data måste behandlas och harmoniseras innan de kan användas. Samarbete med datateknisk expertis är därför en förutsättning för forskningsmässigt utnyttjande av patientdatasystem (5).

Data som ackumuleras inom intensivvården för nyfödda skiljer sig inte nämnvärt från motsvarande data i annan intensivvård, men med tanke på AI är de behäftade med färre interfererande faktorer, bland annat på grund av patienternas åldersfördelning och sjukdomsspektrum. På intensivvårdsavdelningar för nyfödda har AI använts i vården av små prematurer exempelvis för prognostisering av tarmperforation vid nekrotiserande enterokolit (6), vårdtidens längd (7), identifiering av epileptiska förändringar i EEG (8, 9), begynnande sepsis (10–12) och utveckling av bronkopulmonell dysplasi (14).

På intensivvårdsavdelningen för nyfödda vid Barnkliniken i Helsingfors har vi utnyttjat data från små prematurer med födelsevikt under 1 500 gram som modell för att utveckla AI-algoritmer. Den här patientgruppen är av flera orsaker väl lämpad för dataanalys. Vården av små prematurer är koncentrerad till universitetssjukhus, där de alla vårdas inom intensivvård. Vården startar från födelsen och antenatala data noteras systematiskt. Små prematurer behöver ofta intensivvård under flera veckor och vården är mycket enhetlig. Trots förbättrade vårdresultat har de en mortalitet på knappt 10 procent och typiska komplikationer, exempelvis sepsis, hjärnblödning, nekrotiserande enterokolit, bronkopulmonell dysplasi, och retinopati. De här komplikationerna fungerar som specifika fixpunkter för AI. Efter intensivvårdsperioden vårdas små prematurer på andra avdelningar, där data inte insamlas med samma noggrannhet. Institutet för hälsa och välfärd (THL) samlar in data rörande små prematurers komplikationer i ett nationellt register, ”små prematurer”, som finns i samband med födelseregistret. Tack vare registret för små prematurer är det möjligt att få en heltäckande bild av vården av små prematurer efter intensivvårdsskedet.

---

## Små prematurer – stora data

Neonatalavdelningen vid HUS Barnkliniken införde ett integrerat patientdatasystem, Centricity for Critical Care (Clinisoft), 1999 och sedan dess har detaljerade uppgifter rörande intensivvården av över 2 500 små prematurer ackumulerats. I samarbete med forskare på institutionen för datateknik vid Aalto-universitetet har vi inom ramen för projektet Små prematurer – stora data undersökt 2 091 data för små prematurer som vårdades inom intensivvård mellan åren 1999 och 2013. Vår ambition är att undersöka hur vårdlinjerna under de två första veckorna påverkar utvecklingen av komplikationer och senare hälsoparametrarna. Databanken är mycket omfattande och innehåller 31 miljoner mätpunkter för saturation och 17 miljoner för blodtryck. Dataanalysen har publicerats i en avhandling av teknologie doktor Olli-Pekka Rinta-Koski (14).

Vi startade projektet med att jämföra manuell och automatiskt dokumenterade saturationsvärden (15). Det visade sig att klara skillnader existerade mellan manuellt och automatiskt dokumenterade värden på så sätt att avvikande värden betonades och många tal avrundades till närmaste tiotal i sköterskornas anteckningar. Det här resultatet visar värdet av automatiskt insamlade data. Vi har också kunnat visa att en AI-algoritm genom att använda tidsserier från patientmonitorer som övningsdata kan förutsäga mortalitet hos små prematurer under intensivvårdsskedet med samma träffsäkerhet som traditionella system för riskpoängberäkning, som till exempel SNAPPE-II och CRIB. En kombination av AI med de här riskpoängen resulterar i en större precision än vardera metoden för sig (16).

Ett problem som rör alla prognosmodeller för mortalitet hos små prematurer är att mortalitet hos små prematurer ofta är beroende av att aktiv intensivvård avslutas. Därför kan man fråga sig om modellerna mer förutspår läkarens beslut än den absoluta mortalitetsrisken. Biosignaldata som insamlats under de tre första levnadsdygnen kan också, dock med lägre specificitet, förutsäga andra komplikationer såsom bronkopulmonell dysplasi (17).

I ett samarbetsprojekt med IBM Watson utnyttjade vi samma databas för att utveckla en algoritm som kan diagnostisera en begynnande sepsis hos små prematurer. Genom att studera biosignaldata 24–36 timmar innan insjuknandet och blododling kunde Watson identifiera de patienter som kom att utveckla sepsis 24 timmar innan en positiv blododling togs. Prognosens sensitivitet visades sig vara 90 procent och specificitet 89 procent (Leskinen & al, insänt för

publicering). Algoritmen valideras för tillfället i en separat kohort av prematurer födda mellan 2014 och 2017. Om den visar sig vara av samma kvalitet kan den i nästa skede testas kliniskt. Algoritmen utvecklades utifrån monitordata komprimerade till två minuter. Därmed kunde den inte utnyttja bland annat ekg för studier av snabba variationer i hjärtfrekvens, något som tidigare med framgång använts för att diagnostisera begynnande sepsis hos prematurer (18). I framtiden kan denna typ av direkta data analyseras när de insamlas i en central dator, en så kallad data-lake. Ett sådant projekt har nyligen påbörjats inom HUS och det återstår att se hur mycket tillgången till direkta data ökar prognosens precision.

## Framtidsutsikter

Modeller som baserar sig på AI är beroende av mängd och kvalitet hos insamlade data. Vårt lands universitetssjukhus har inlett en systematisk insamling av data i form av biologiska prover i biobanker samt av hälso- och terapi-data i digital form i centrala datorer. Kvaliteten på insamlade data kommer sannolikt också att förbättras i och med att nya patientdatasystem införs, till exempel Apotti, där data i allt högre grad samlas in i strukturerad form, något som underlättar användningen i AI. En strukturerad datainsamling kan också förbättra möjligheterna att utnyttja de patientdata som genereras utanför intensivvårdsavdelningar i sjukhusmiljö, men också inom primärvården. I framtiden kommer vi alltså att ha tillgång till betydligt större datamängder.

Harmonisering av mätdata från små prematurer har visat sig vara en användbar metod också för bland annat prognostisk analys av manifestering av ductus arteriosus (Boldt & al, manuskript). De här data utnyttjas för närvarande för studier av vätsketerapi, nutrition och tillväxt under de första levnadsveckorna och parametrarnas relation till eventuella komplikationer och långtidsprognoser.

## Problem och risker

AI möjliggör identifikation av systematiska fenomen utgående från en omfattande mängd variabler, men den skapar samtidigt nya problem. De använda algoritmerna är ofta mycket komplicerade och speciellt i långt utvecklade modeller är analyserna svårbegripliga. Ju mer invecklade och svårbedömda algoritmer som används, desto mer kritisk måste man ställa sig till de prognoser och diagnoser som de genererar (3). Data som används som bas för AI kan



också ha en asymmetrisk fördelning och därför leda till att misstag uppstår eller till att någon patientgrupp förfördelas (19). Bland prematurfödda har flickorna i genomsnitt en bättre prognos, och likaså klarar sig individer med afroamerikansk bakgrund bättre efter prematurfödelse (20). Därmed uppstår frågor som till exempel i vilken mån dessa faktorer bör beaktas om en algoritm utgör basen för allokering av resurser. När basen för modellerna utgörs av historiska data, kan beslut rörande vården av patienterna komma att påverka den bild av patienternas överlevnad som ges av datamodellen. Gränserna för aktiv vård i olika länder kommer på ett avgörande sätt att påverka överlevnadsmöjligheterna för en individ som föds i 23 graviditetsveckan. Likaså kan eventuella begränsningar i intensivvården av barn med medfödda syndrom leda till självförverkligande prognosmodeller.

En strukturerad riskpoängberäkning av kliniska variabler, exempelvis för att förutse sepsis, är mer lättolkad än AI som baserar sig på ofta inte alltid lätt tillgängliga algoritmer (21). Fördelen med den senare metoden är att den har en större förmåga att fånga upp också överraskande faktorer som kan bidra till diagnostiken. Den förstnämnda metoden påminner om en normal klinisk utredning och är transparent, men den använder oftast färre parametrar än artificiell intelligens och har därför en svagare diagnostisk kapacitet. Algoritmer kan hjälpa läkaren att beakta möjligheten av en sällsynt diagnos eller att identifiera avvikelser i vården, men de ersätter inte utan kompletterar läkarens traditionella undersökning, analytiska bedömning och beslutsfattande. AI fungerar bäst som ett hjälpmedel vid diagnostik och planering av terapi, men läkaren bär det slutliga ansvaret. Åtminstone under en överskådlig framtid kommer människor att skötas av andra människor, inte av maskiner.

**Markku Leskinen**  
markku.leskinen@hus.fi

**Sture Andersson**  
sture.andersson@hus.fi

*Ingendera har några bindningar*

## Summary

### *Artificial intelligence in neonatal care*

*An intensive care unit generates huge amounts of data, and is hence a fruitful target for the application of Artificial Intelligence (AI). By applying AI technique to the patient information system of our NICU at Children's Hospital Helsinki we were able to, 24 h before the blood culture, identify 173 VLBW infants who during 1999-2013 developed sepsis, with a sensitivity and specificity close to 90%. AI may in the future be included in the diagnostic arsenal both in NICUs and in other fields of medical care for identification of unexpected changes in the patient's status.*

## Referenser

1. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the Future - Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine. *N Engl J Med* 2016;375:1216-9.
2. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *The Journal of Pediatrics* 2001;138:92-100.
3. Price WN. Big data and black-box medical algorithms. *Sci Transl Med* 2018;10(471):eaa05333.
4. Sanchez-Pinto LN, Luo Y, Churpek MM. Big Data and Data Science in Critical Care. *Chest* 2018;154:1239-48.
5. Clemmer TP. Computers in the ICU: where we started and where we are now. *J Crit Care* 2004;19:201-207.
6. Irls C, González-Pérez G, Carrera Muiños S et al. Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2509.
7. Temple MW, Lehmann CU, Fabbri D. Predicting Discharge Dates From the NICU Using Progress Note Data. *PEDIATRICS* 2015;136(2):e395-405.
8. Zwanenburg A, Andriessen P, Jellema RK, et al. Using trend templates in a neonatal seizure algorithm improves detection of short seizures in a foetal ovine model. *Physiol Meas* 2015;36:369-384.
9. Temko A, Thomas E, Marnane W, Lightbody G et al. EEG-based neonatal seizure detection with Support Vector Machines. *Clin Neurophysiol* 2011;122:464-473.
10. Medical decision support using machine learning for early detection of late-onset neonatal sepsis. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:326-336.
11. Gur I, Markel G, Nave Y, Vainshtein I et al. A mathematical algorithm for detection of late-onset sepsis in very-low birth weight infants: a preliminary diagnostic test evaluation. *Indian Pediatr* 2014;51:647-650.
12. Wang K, Bhandari V, Chepustanova S, et al. Which biomarkers reveal neonatal sepsis? *PLoS ONE* 2013;8(12):e82700.
13. Ochab M, Wajs W. Expert system supporting an early prediction of the bronchopulmonary dysplasia. *Comput Biol Med* 2016;69:236-244.
14. Rinta-Koski O-P. Machine learning in neonatal intensive care [Internet]. 2018;:1-91. Available from: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-60-8210-3>.
15. Rinta-Koski O-P, Hollmén J, Leskinen M, Andersson S. Variation in Oxygen Saturation Measurements in Very Low Birth Weight Infants. In: Makedon F, editor. *PErvasive Technologies Related to Assistive Environments (PETRA) 2015*, July 01-03 2015, Island of Corfu, Greece. ACM; 2015. p. 29.
16. Rinta-Koski O-P, Särkkä S, Hollmén J, Leskinen M, Andersson S. Gaussian process classification for prediction of in-hospital mortality among preterm infants. *Neurocomputing* 2018;298:134-141.
17. Rinta-Koski O-P, Särkkä S, Hollmén J, Leskinen M, Rantakari K, Andersson S. Prediction of major complications affecting very low birth weight infants. *IEEE*; 2017. p. 186-9.
18. Moorman JR, Lake DE, Griffin MP. Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:126-132.
19. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care - Addressing Ethical Challenges. *N Engl J Med* 2018;378:981-983.
20. Profit J, Gould JB, Bennett M, et al. Racial/Ethnic Disparity in NICU Quality of Care Delivery. *Pediatrics* 2017;140(3):e20170918.
21. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation* 2015;132:1920-30.

---

# Neonatal screening av metabola sjukdomar

RISTO LAPATTO

---

Målet med att screena för metabola sjukdomar hos nyfödda är att hitta en behandlingsbar ärftlig metabol sjukdom innan den orsakar problem. Neonatal screening har tillämpats i västländerna i mer än 50 år, och verksamheten har räddat många spädbarns liv och den psykiska och fysiska utvecklingen har tryggats för ännu fler. För närvarande tas också i Finland blodprov på bebisar vid 3–5 dygns ålder för screening av 22 allvarliga metabola sjukdomar. Samma prov kan också användas för att screena för andra sjukdomar, och screening för allvarlig immunbrist håller på att inledas också hos oss. Sjukdomarna väljs ut efter grundligt övervägande, där man beaktar individen, familjen och samhället. Screeningen utvecklas fortlopande och listan på screenade sjukdomar justeras när nya rön kommer fram.

Ärftliga metabola sjukdomar är sällsynta men de är många och varierande. Diagnosen fördröjs ofta och patienten har hunnit utveckla irreparabla skador. Screening av nyfödda gör det möjligt att hitta vissa sjukdomar och inleda behandlingen innan skador har utvecklats. Screening är inte diagnostik i egentlig mening, utan den inriktas på en viss befolkningsgrupp och avser att bland den stora massan hitta de få som har ökad risk att ha den screenade sjukdomen. De erbjuds sedan närmare undersökningar för att bekräfta eller avfärda diagnosen. Nyfödda i Finland undersöks också kliniskt för att hitta sjukdomar, skador och andra avvikelser innan de hinner orsaka symtom eller andra problem. Där ingår hörselundersökning, mätning av blodets syresaturation och nu för tiden också ett blodprov på läskpapper för att screena för metabola sjukdomar.

## Screeningens historia

Mikrobiologen Robert Guthrie arbetade på 1960-talet inom patientorganisationer för

### SKRIBENTEN

**Risto Lapatto** är pediatriker och arbetar på HUS. Han behandlar barn och vuxna med kongenitala metabola sjukdomar. Dessutom är han ordförande för Suomen metabolinen klubi, som har som mål att främja kompetensen i diagnostik och behandling av metabola sjukdomar.

personer med utvecklingsstörning. Där såg han vilken viktig orsak till utvecklingsstörning fenyylketonuri (PKU) är. Redan på 1950-talet hade Bickel och andra visat att mängden fenylalanin i kosten inverkar på sjukdomens utveckling (1). Kosten har fortfarande stor betydelse vid behandlingen av flera metabola sjukdomar. Guthrie slöt sig till att tidigt insatt dietbehandling förbättrar patienternas prognos, och han utvecklade en metod som grundar sig på analys av ett blodprov som har torkats in i läskpapper (2). Det möjliggjorde snabb och billig screening med hög kapacitet som på kort tid spreds världen över (3). Femtioårsdagen för screening av metabola sjukdomar har nyligen firats på olika håll i världen, bland annat i Sverige (4).

PKU är den vanligaste monogena orsaken till utvecklingsstörning i västländerna (incidensen i Europa är cirka 1:10 000) (5). Elimineringen av sjukdomens skadeverkningar har varit så framgångsrik att den neonatala screeningen för metabola sjukdomar har fått rikligt med positiv uppmärksamhet, och man har försökt utveckla screeningen för att få liknande nya framgångshistorier.

Också i Finland såg man allvarligt på frågan, men den avvikande genpoolen i vårt land gör att PKU är ytterst sällsynt bland den finländska befolkningen (6). Därför ansågs det på 1960- och 1970-talen på goda grunder vara onödigt att börja med PKU-screening för alla nyfödda i Finland. Det gjorde att ingen screeningorganisation utvecklades, vilket senare fördröjde införandet av screening för andra metabola sjukdomar.

Utvecklingen av effektiva immunologiska analysmetoder för att mäta tyroxin och tyrotropin (TSH) i början av 1970-talet gjorde det möjligt att foga kongenital hypotyreos till screeningprogrammet och senare har också andra sjukdomar tillkommit som kan screenas immunologiskt. Kongenital hypotyreos är lätt att behandla och behandlingsresultatet är utmärkt. Sjukdomen förekommer lika mycket i Finland som i andra länder, och screeningen har gett utomordentliga resultat i vårt land. Ett laboratorieprov på navelsträngsblod har använts i mer än 30 år i vårt land för att screena sköldkörtelfunktionen (7). Navelsträngsprovet, som har utvecklats av finländare, är snabbare än läskpappersprovet och det är lätt att få provet infört överallt. Det fungerar bra och gör att flera barn årligen undgår bestående skada. Tyvärr lämpar sig inte navelsträngsprovet för screening av egentliga metabola sjukdomar, eftersom den nyföddas egen ämnesomsättning måste komma igång innan provet tas. Det innebär i praktiken 2–5 dygns ålder. Än så länge har man i vårt land fortsatt med särskild screening med navelsträngsblod, men när tillräcklig täckning med läskpappersscreening uppnås kan man sluta med navelsträngsproven.

Den biokemiska analystekniken utvecklades bland annat i och med masspektrometrin, och sedan 1990-talet har flera länder börjat screena för nya sjukdomar (8). Tandemmasspektrometrarna revolutionerade screeningen, eftersom de gjorde det möjligt att på samma gång mäta flera aminosyror, organiska syror och acylkarnitiner i provet. Från att ha screenat för enstaka sjukdomar övergick man till att screena för flera sjukdomar samtidigt. Också i Finland infördes för cirka fem år sedan ett nationellt program för screening av metabola sjukdomar hos nyfödda där masspektrometrisk analys spelar en central roll.

Tabell I visar de sjukdomar som för närvarande screenas hos oss. Listan grundar sig på samarbete mellan läkare som diagnostiserar och behandlar dessa patienter och screeningcentret Saske, och den är i stort sett likadan som i de övriga nordiska länderna. Den utgör också grunden för screening i många andra länder (9).

I en del länder omfattar screeningen förutom metabola och endokrinologiska sjukdomar också bland annat hematologiska och immunologiska sjukdomar samt cystisk fibros (10), som alla undersöks med samma prov. I takt med att metoderna utvecklas kan screening införas för flera sjukdomar, men när

**Tabell I.** Sjukdomar som för närvarande screenas i Finland (allmänt använda förkortningar).

#### Endokrinologiska sjukdomar

Kongenital hypotyreos (CH)  
Kongenital binjurebarkhyperplasi (CAH)

#### Sjukdomar i metabolismen av aminosyror

Arginasbrist (ARG-brist)  
Argininosuccinatlyasbrist (ASL-brist)  
Fenylketonuri (PKU)  
Homocystinuri (HCY)  
Hyperornitemi-gyratatrofi (HOGA)  
Citrullinemi (CIT)  
Tyrosinemi typ 1 (TYR 1)  
Maple syrup urine disease (MSUD)

#### Sjukdomar i metabolismen av organiska syror

Glutarsyrauri typ 1 (GA 1)  
Isovalieriansyrauri (IVA)  
Metylmalonsyrauri (MMA)  
Propionsyrauri (PA)

#### Sjukdomar i metabolismen av fettsyror

Karnitin-acylkarnitintranslokasbrist (CACT-brist)  
Karnitin-palmitoyltransferasbrist typ 1 (CPT 1-brist)  
Karnitin-palmitoyltransferasbrist typ 2 (CPT 2-brist)  
Primär karnitinbrist (CUD)  
Glutarsyrauri typ 2 (GA 2)  
Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MCAD-brist)  
Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD-brist)  
Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD-brist)

listan över sjukdomarna ses över måste många andra faktorer än bara screeningmetodens funktionalitet beaktas.

### **Etiska aspekter på screening**

Screeningen är frivillig, men ambitionen är att göra den så heltäckande som möjligt. Det har ansetts att deltagande i denna screening inte medför sådan olägenhet att ett skriftligt samtycke av familjen är nödvändigt. Så har man förfarit i många länder. Detta grundar sig på att screeningprovet inte används för något annat ändamål. Om man vill använda proven till exempel för forskningsändamål, är tillstånd naturligtvis nödvändigt. Vissa länder

tillämpar det förfarandet och har upprättat värdefulla biobanker av proverna. Familjen kan neka till screeningen, vilket bör antecknas i patientjournalen, men ingen orsak behöver anges. Det är i sådana fall bra att trots allt kontrollera att det inte föreligger ett missförstånd.

Provtagningen orsakar smärta för bebisen, men den olägenheten ha ansetts vara mindre än den potentiella nyttan. Självfallet går barnets familj också igenom en stressreaktion om den får besked om ett avvikande screeningresultat (11). Det är därför viktigt att ge så bra förhandsinformation som möjligt och att också upplysa om att avvikande fynd ibland förekommer.

En del av de avvikande resultaten beror på naturliga variationer eller till exempel på avvikande kost, läkemedelsbehandling eller vitaminbrist hos modern. Adekvata undersökningar visar då snabbt att barnet är friskt. Undersökningar visar att stressen i samband med dessa falska alarm minskar i takt med att informationen förbättras (12). Det är alltid en fördel om familjen har att göra med någon som kan förklara vad det är fråga om. Därför bör alla som arbetar inom hälso- och sjukvården veta vad screening av metabola sjukdomar hos nyfödda innebär.

Det kan vara problematiskt om sjukdomen är mycket sällsynt i målpopulationen. Ingen kan säga var gränsen går för hur sällsynta sjukdomar det är värt att screena för. Tabell II visar allmänt accepterade principer för screening av nyfödda och för annan screening. De principer som ursprungligen framkastades av Wilson och Jungner 1968 (13) har under årens lopp bearbetats med avsikt att göra dem mer allmängiltiga, men det råder omfattande internationell konsensus om de huvudsakliga riktlinjerna (14). Ett problem är att många saker är subjektiva.

Bedömningen försvåras också av sjukdomarnas mycket varierande prevalens i olika populationer. Den senaste tiden har begreppet verkningfull behandling och tillgången till den lyfts fram. Nya läkemedel mot metabola sjukdomar har kommit in på marknaden, men de är ofta ytterst dyra och sjukvårdssystemet har inte råd med dem i alla länder. Vanligen har man inte hunnit göra långvariga uppföljningsstudier med de nya läkemedlen, och därför grundar sig bedömningen av deras verkningfull på relativt lite information. Hur exempelvis lysosomala sjukdomar lämpar sig för screening är föremål för livlig diskussion. Vissa länder har redan infört screening för dem, vissa andra håller på att införa screening

Tabell II. Etiska principer för screening.

Screeningprogrammet ska tillgodose ett klart behov.
Screeningen ska ha en definierad målpopulation.
Screeningen ska ha klara mål.
Det måste finnas evidens för screeningen är verkningfull.
Programmet ska innefatta utbildning, testning, kliniska tjänster och administration.
Kvaliteten måste övervakas så att potentiella risker med screeningen minimeras.
Programmet ska garantera evidensbaserad valfrihet, sekretess och respekt för individens frihet.
Programmet ska främja jämlikhet och garantera att alla har möjlighet att delta.
Utvärderingen av programmet måste planeras på förhand.
Allt som allt bör fördelarna vara större än nackdelarna.

och en del länder, bland dem Finland, följer fortfarande hur situationen utvecklas (15).

Ekonomisk utvärdering av screening av nyfödda har gjorts också i Finland. Det går att räkna ut kostnaderna för behandling och screening, och för vissa sjukdomar är screeningen så effektiv att i tid insatt behandling minskar behandlingskostnaderna under hela livet så mycket att hela screeningen finansieras för ett år med att man hittar en patient (16). Dessutom måste död och lidande vägas in, och dem kan ingen prissätta.

God screening ger klart avvikande resultat för klart sjuka patienter, men bland annat ny genforskning har visat att många människor har lindriga avvikelser i sin ämnesomsättning. Det finns alltså inget enkelt svar på frågan vem som är sjuk och vem som är frisk. Denna svårighet märks också vid screeningen. Det är inte meningen att öka medikaliseringen och det är därför viktigt att endast screena för allvarliga sjukdomar.

### Hur screeningen genomförs i Finland

Eftersom utvidgad screening av nyfödda inte har funnits så länge i Finland, har man satsat på information. Information måste ges bland annat på mödravårdscentralerna på olika språk för familjer som väntar barn. Också





**Figur 1.** Screeningprovet tas från sidan av bebisens häla (A). Ett helblodsprov pipetteras på ett läskpapperskort (B). Närmare anvisningar finns på webbplatsen [www.saske.fi](http://www.saske.fi).

vårdprofessionella behöver information. Det bör understrykas att det bara går att screena för en liten del av de metabola sjukdomarna, eftersom det allt som allt finns tusentals sådana sjukdomar. Dessutom är målet med screeningen att hitta allvarliga sjukdomsformer – ett normalt screeningresultat utesluter alltså inte helt den screenade sjukdomen.

Behandlingen av de screenade sjukdomarna kräver specialkunnskap och det är nödvändigt att trygga detta kunnande i vårt land. Vi har ingen specialitet för metabola sjukdomar, men det behövs kliniker, näringsterapeuter, laboratorieläkare, biokemister och andra för att de patienter som screeningen upptäcker ska få nödvändig vård, där specialdiet och läkemedelsbehandling spelar en viktig roll. I sällsynta fall krävs transplantation av stamceller eller organ.

Ett kapillärt blodprov tas från sidan av hälen på ett läskpapper enligt Figur 1 tidigast vid 48 timmars ålder. Provat torkas och skickas till screeningcentret i Åbo. Positiva fynd meddelas omedelbart per telefon de behandlande enheterna. I vissa fall måste bebisen omedelbart kallas till kontroll, i andra fall kan man vänta ett par dagar.

Om de kompletterande undersökningarna visar att det är fråga om någon av de screenade sjukdomarna är behandlingen livslång, och familjen inser snabbt att det är en stor fördel att få information om sjukdomen i tid. Det gäller också fall där det upptäcks en annan sjukdom än den som screeningen gällde, till exempel en leversjukdom som är orsaken till det avvikande screeningresultatet. Enligt nuvarande uppfattning hittar man i Finland säkerställda fall av metabol sjukdom med ungefär samma frekvens som på andra ställen i världen (cirka ett av 4 000 screenade barn).

### Screeningens kvalitet

Sensibiliteten och specificiteten för screening av metabola sjukdomar är utmärkta. Eftersom målet är att minimera antalet falskt negativa, alltså situationer där en verklig sjukdom inte hittas, är det ofrånkomligt att det förekommer avvikande resultat också för bebisar som inte har sjukdomen. När screeningresultatet bara är lindrigt avvikande, räcker det vanligen med att ta ett nytt screeningprov för att säkerställa att allt är som det ska. Om också det resultatet är avvikande eller om det första provet är klart avvikande, måste man snabbt skrida till diagnostiska undersökningar.

De sjukhus som deltar i screeningen måste dels se till att ordna en heltäckande provtagning på de provkort som screeningcentret tillhandahåller, dels snabbt skicka proven till centret. Det måste finnas en handlingsplan för avvikande resultat som säkerställer att familjen kontaktas snabbt och att adekvata utredningar görs.

Också prematurer och sjuka nyfödda måste screenas vid lämpligt tillfälle. Olika situationer handhas på olika sätt och tydliga planer måste upprättas med användande av experthjälp. Exempelvis är halten av 17-hydroxiprogesteron, som används för screening av kongenital binjurehyperplasi som leder till underfunktion av binjurebarken, förhöjd hos en stor del av prematurerna, vilket gör att ett nytt prov måste tas om 1–2 veckor.

Grunden för screeningen är att mäta halten av ämnesomsättningsprodukter i blodprovet.



Halten påverkas av många faktorer, såsom olika sjukdomar hos bebisen eller mamman. Också blodtransfusioner, avvikande nutrition, läkemedelsbehandling och annat måste beaktas vid screeningen. Utgående från laboratoriets referensvärden definieras alarmgränser, och gränserna kontrolleras allt emellanåt.

Målet bör vara att medborgarna behandlas lika, alltså att screeningen är enhetlig i hela landet. Samarbetet har fungerat bra i Finland, och utan föreskrifter har man kunnat upprätta ett system som garanterar alla nyfödda i landet en liknande screening som i andra länder oberoende av hemort eller föräldrarnas bakgrund. När hälso- och sjukvårdssystemet reformeras är det viktigt att trygga tillgång till vård på lika villkor för alla.

### Framtiden

I många andra länder genomförs screening som utnyttjar mer omfattande laboratorieanalyser, bland annat med avseende på metabola sjukdomar, hemoglobinopater, immunbrist och cystisk fibros (17). Det är inte värt att rakt av kopiera något annat lands screeningsystem i Finland. Trots att informationen är bristfällig eftersom sjukdomarna är sällsynta, måste man försöka klargöra hur meningsfull screening är för varje enskild sjukdom med hjälp av bland annat kriterierna i Tabell II.

Screeningar ger erfarenheter som är till stor nytta i beslutsfattandet. Sjukdomar som visar sig vara så lindriga att screening inte förbättrar prognosen kan strykas i listan. För vissa sjukdomar är screeningen tekniskt komplicerad. Om det kommer för många falska alarm måste man därför ta ställning till hur ändamålsenlig screeningen är.

Både screeningmetoderna och den kliniska behandlingen utvecklas, och nya sjukdomar kan komma att upptas på listan. Det är lätt att ta bort och lägga till i screeningprogrammet eftersom man inte behöver ändra screeningorganisationen. Från kostnadssynpunkt är det av betydelse om det för nya screenade sjukdomar behövs helt nya laboratoriemetoder och apparater eller om man kan få resultatet med de nuvarande analyserna. Man måste överväga om varje sjukdom i sig måste uppfylla kriterierna för screening eller om sådana sjukdomar kan tas med som man får så att säga på köpet trots att screening för enbart den sjukdomen inte är ändamålsenlig.

Proven innehåller också DNA från bebisen, och att använda det vid screeningen kommer

säkert att vara föremål för livlig diskussion de närmaste åren. Om vi får tillräckligt mycket kunskap om betydelsen av genmutationer och om de genetiska metoderna blir mer exakta och prismässigt mer konkurrenskraftiga, kan genetisk screening erbjuda en möjlighet att hitta ett betydligt större antal sjukdomar än de några tiotal som nu omfattas av screeningen. En intressant vision är att man då kunde återgå till prov på navelsträngsblod och på så sätt snabba upp verksamheten och göra det lättare att maximera täckningen. Bebisen kunde få med sig sitt genom redan vid utskrivningen från förlossningsjukhuset.

Också biobankerna har kommit för att stanna. Screeningproverna är föremål för ett livligt intresse, och också frågor kring data-skydd, lagar och bestämmelser samt etiska synpunkter har blivit viktigare. Det är klart att tillståndsförfarandet för screeningproverna måste ses över om man avser att använda proverna till något annat än screening. Det behövs också diskussion kring vilka andra användningsområden som kan godkännas. Områden som har förts fram är bland andra forskning, brottsutredning och identifiering av personer. Man måste också komma överens om vem som ska besluta om detta. I vissa länder styrs screeningorganisationen av ett multidisciplinärt råd, där olika berörda parter och expertisområden är representerade.

**Risto Lapatto**  
risto.lapatto@helsinki.fi

*Bindningar:*

*Författaren har fått stöd för att delta i och organisera konferenser om metabola sjukdomar.*

### Referenser

1. Bickel H, Gerrard J ja Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265:812–813.
2. Guthrie R ja Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963;32:338–343.
3. Boyle CA, Bocchini JA Jr, ja Kelly J. Reflections on 50 years of newborn screening. *Pediatrics* 2014;133:961–963.
4. Ohlsson A, Bruhn H, Nordenström A, ym. The Spectrum of PAH Mutations and Increase of Milder Forms of Phenylketonuria in Sweden During 1965–2014. *JIMD Rep*. 2016 Jul 28. [Epub ahead of print].
5. Van Spronsen FJ, van Wegberg AMJ, Ahring K et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet* 2017; 8587(16)30320–5.
6. Simell O. PKU-sjukdomen i Finland – en populationsgenetisk kuriositet. *Läkartidningen* 1974;71:1170.
7. Virtanen M, Perheentupa J, Mäenpää J et al. Finnish national screening for hypothyroidism. Few false positives, early therapy. *Eur J Pediatr* 1984;143:2–5.
8. Millington DS, Kodo N, Norwood DL ja Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis* 1990;13:321–324.

- 
9. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC ym. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35:603–611.
  10. Berry SA. Newborn screening. *Clin Perinatol* 2015;42:441–53.
  11. Dhondt JL. Expanded newborn screening: social and ethical issues. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:S211–7.
  12. Schmidt JL, Castellanos-Brown K, Childress S et al. The impact of false-positive newborn screening results on families: a quantitative study. *Genet Med* 2012;14:76–80.
  13. Wilson JM ja Jungner JF. Principles and practice of screening for disease. Geneva (Switzerland): World Health Organization Public Health Papers, no 34; 1968.
  14. Andermann A, Blancquaert S, Beauchamp S et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008; 86:241–320.
  15. Howell R. Suullinen esitys kokouksessa: 2017 Newborn screening present and future. Rio de Janeiro, Brasilia, 4.9.2017.
  16. Autti-Rämö I, Laajalahti L, Koskinen H et al. Vastasyntyneiden harvinaisten aineenvaihduntatautiin seulonta. FinOHTA raportti 22, 2004.
  17. Wilcken B ja Wiley V. Fifty years of newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2015; 51:103–107.

## Summary

---

### ***Neonatal screening of metabolic disorders***

*Newborn screening for metabolic diseases has been going on for more than 50 years in the Western world, and it has saved many lives and improved physical and mental development even more. Now, also in Finland, a newborn screening sample is taken at 2-5 days of age. This allows the detection of 22 serious metabolic diseases, and the same sample can be used for screening of other diseases as well. Screening is under constant development, and the list of diseases screened for is edited based on the accumulating knowledge.*

---

# Modern behandling av och prognos för medfödda hjärtfel

TAISTO SARKOLA

---

De vanligaste medfödda hjärtfelen utgörs av missbildningar (anomalier). Etiologin är i de flesta fall oklar men vi känner till flera riskfaktorer som är associerade med uppkomsten av dem. Diagnosen kan fastställas före födseln men sker i praktiken hos nyfödda med ultraljud. Behandlingen går ut på att återställa och optimera blodcirkulationen genom i spädbarns-åldern noggrant planerade kirurgiska åtgärder eller kateteringrepp. Tack vare den moderna behandlingen av hjärtfelen lever de flesta idag till vuxen ålder. De mest komplicerade fallen kan behandlas med hjärttransplantation. Långtidsprognosen är normal vid lindriga fall, medan komplicerade fall är förknippade med relativt hög sjuklighet som ökar med åldern. Den tekniska och digitala utvecklingen har förbättrat diagnostiken, vårdmöjligheterna och uppföljningen.

Vanligen används termen medfött hjärtfel för olika hjärtmissbildningar (anomalier) som uppstått före födseln. Även rytmstörningar, hjärtmuskelsjukdomar, störningar i fostrets blodcirkulation som ger upphov till hjärtsvikt och bindvävssjukdomar med hjärtmanifestationer (t.ex. neonatalt Marfans syndrom) kan konstateras redan innan födseln men de är förhållandevis sällsynta. Under barnets uppväxt kan infektioner och autoimmuna sjukdomar (t.ex. Kawasaki sjukdom) drabba hjärtat och ibland utvecklas sjukdomen (t.ex. hjärtmuskelsjukdom, rytmstörningar eller kardiovaskulär förändring som beror på njursjukdom eller metabola sjukdomar) senare i livet, men även de utgör en relativt liten del av hjärtproblemen i en barnkardiologisk population. Således är sjukdomsspektret i barnaåren helt annorlunda än hos en vuxenkardiologisk åldrande patientpopulation.

Bland alla allvarliga missbildningar hos foster utgör hjärtanomalierna en stor del. Ofta

är blodflödet i hjärtat och de stora artärerna förhindrade eller fel distribuerade i kroppen, vilket ofta beror på hål i hjärtats mellanväggar (förmaks- eller kammarseptumdefekt), problem med klaffarna (t.ex. trikuspidalatresi, aortastenosen eller trikuspidalinsufficiens), störningar i hur inflödet och utflödet ur hjärtat är kopplade till varandra (t.ex. transposition) eller på underutvecklade hjärt- och kärlstrukturer (hypoplasier). Missbildningarna kan förekomma enskilt eller i kombination och symtomen förvärras ofta i samband med de förändringar som sker i blodcirkulationen, när barnet anpassar sig till ett liv utanför livmodern under den postnatala adaptationen. Hälften av alla missbildningar utgörs av enskilda förmaks- eller kammarseptumdefekter eller en kombination av dem.

En del medfödda hjärtfel har dålig prognos om de lämnas obehandlade. Den enorma utvecklingen inom diagnostiken och den operativa behandlingen har under årtionden resulterat i att de flesta barn överlever. I regel går behandlingen ut på att optimera pumpfunktionen och blodflödet genom ett eller flera noggrant planerade ingrepp.

## Historia

Barnläkaren Bernhard Landtman, pionjär inom barnkardiologin i Finland, utsågs 1957 till Finlands första barnkardiolog (Figur 1). Han hade på 1940-talet undersökt barn med hjärtproblem (1, 2) och utbildat sig bland annat i Stockholm, London och vid Johns

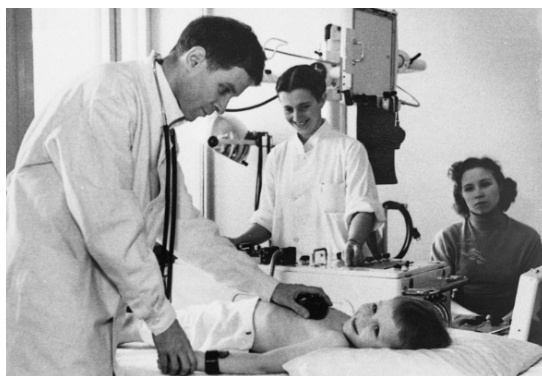
## SKRIBENTEN

**Taisto Sarkola** är docent i barnmedicin och specialist i pediatrik och barnkardiologi. Han var åren 2008–2010 postdoktor på hjärtenheten vid The Hospital for Sick Children i Toronto. Hans forskningsgrupp utvecklar nya ultraljudsbaserade metoder för undersökning av blodkärl och undersöker utvecklingen av barns hjärta och blodkärl. Han arbetar på Barnkliniken vid HUS.

Hopkins universitetssjukhus i Baltimore där han kom i kontakt med Helen B. Taussig. Den första hjärtoperationen, ligation av en öppen ductus arteriosus, utfördes av Matti Sulamaa på Barnkliniken redan 1953 och den första öppna hjärtoperationen, en förmaksseptumdefekt, utfördes av Georg Rabbe Wallgren på Aurorasjukhuset 1959. Öppen hjärtkirurgi under perfusion har i Finland utförts på barn sedan början av 1960-talet och hjärttransplantationer sedan 1991. Nuförtiden görs 250–300 hjärtoperationer årligen, varav största delen som öppen hjärtkirurgi i spädbarnsålder. Utöver det görs 150–200 kateterinterventioner för behandling av enklare strukturella fel och rytmstörningar.

### Förekomst

Förekomsten av medfödda hjärtfel beror på hur de definieras. Eftersom en del graviditeter avbryts på grund av hjärtbetingade missfall är incidensen svårdefinierbar (3). Vid svåra hjärtfel, som fastställts före graviditetsvecka 24 i samband med screeningundersökningar, kan familjerna även välja abort. Prevalensen för betydelsefulla hjärtfel beräknas uppgå till 7–8 fall per tusen nyfödda (4), vilket skulle innebära 350–450 nya fall per år i Finland. Vissa hjärtfel diagnostiseras senare och i en barnpopulation har prevalensen för betydelsefulla medfödda hjärtfel beräknats vara 14 fall per tusen barn och förekomsten har varit relativt stabil under de senaste årtiondena (5). Tillsammans med lindrigare missbildningar (inklusive bikuspida aortaklaffar och små kammarseptumdefekter), som inte kräver behandling, beräknas prevalensen till 20–30 fall per tusen nyfödda. Vi känner för närvarande inte till sätt att förebygga uppkomsten av dem (6).



Figur 1. Bernhard Landtman, början av 1950-talet.  
Bild: Orions bildarkiv. Källa: <https://ylppo.fi/erikoisaloja>

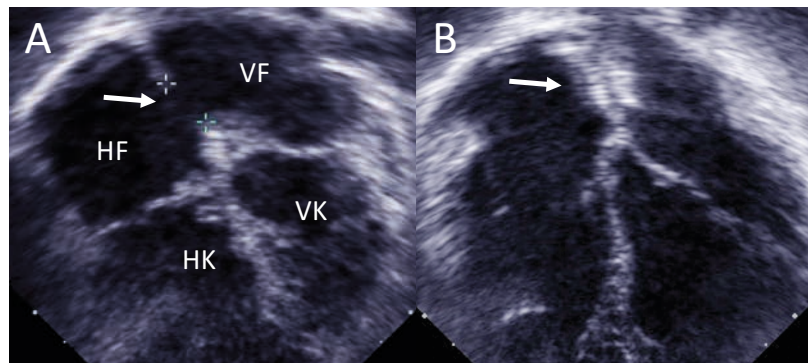
### Etiologi

De medfödda hjärtmissbildningarnas etiologi är oklar men vi känner till flera riskfaktorer för uppkomsten av dem. Samspelet mellan olika faktorer och kausalsamband vid uppkomsten av felen är fortfarande oklara. Vanligen förekommer hjärtfelet enskilt och som det enda fallet i familjen. Anomalier förekommer oftare hos barn med trisomier (t.ex. 13,18 och 21), monosomier (t.ex. Turners syndrom, XO), olika mikrodeletioner (t.ex. 22q11, Williams syndrom) och vid specifika genmutationer (t.ex. Noonans syndrom, Alagilles syndrom). I vissa fall förekommer associationer med syndrom (t.ex. VACTERL) där genavvikelsen än så länge inte identifierats. En hjärtundersökning är därför befogad vid syndromutredningar. Förutom hjärtfel är syndrom förknippade med andra anomalier och den kognitiva utvecklingen kan på sikt vara avvikande. Största delen av de genetiska avvikelser som kan påvisas i samband med hjärtfelet har uppstått som en nymutation (*de novo*). Variationen mellan genotyp och fenotyp är i allmänhet relativt stor, även om vissa grupper av missbildningar är förknippade med specifika genetiska avvikelser (t.ex. atrioventrikulär septumdefekt vid trisomi 21 och konotrunkala defekter vid 22q11). Under graviditeten kan infektioner (t.ex. kongenitalt rubellasyndrom), användning av kemiska ämnen (t.ex. organiska lösningsmedel) eller läkemedel (t.ex. litium, isotretinoin eller valproat) och metabola sjukdom hos mamman (t.ex. diabetes eller fenylketonuri) vara förknippade med en ökad risk för uppkomsten av ett missbildat hjärta (7). Risken vid en monokorial tvillinggraviditet beräknas vara cirka 20 per tusen (8). Överlag stiger risken till 10–30 per tusen nyfödda för uppkomsten av en missbildning om den ena föräldern eller ett syskon har en missbildning, men vid vänstersidiga missbildningar kan risken vara 100–150 per tusen nyfödda. Etiologin är multifaktoriell och beror endast i undantagsfall på en faktor eller ett specifikt genfel. Överlag kan genetisk avvikelse eller syndrom identifieras hos högst 30 procent (9).

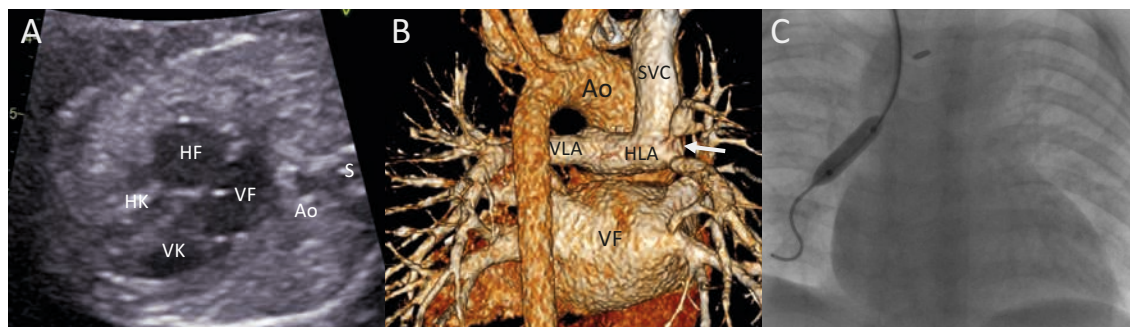
### Screening och diagnos

Hjärtat bildas tidigt under embryoperioden och hjärtslag kan registreras med Doppler redan under den tidiga fosterperioden i graviditetsvecka 7–8. Missbildningar kan noggrant och tillförlitligt fastställas med kliniskt ultraljud redan från graviditetsvecka 15–16. Riskgrupper erbjuds fokuserat fosterhjär-





**Figur 2.** Ett enskilt medfött hjärtfel, en förmaksseptumdefekt (ASD secundum). Diagnosen fastställdes på grundval av biljud, avvikande EKG och ultraljud (Subfigur A med fyrkammarsbild av hjärtat och defekten angiven med en pil; HF = Höger förmak, VF = Vänster förmak, HK = Höger kammare, VK = Vänster kammare) i åtta års ålder och defekten kunde stängas med ett kateteringrepp utförd från ljuvskens stora vener (Subfigur B med Amplatzer ASD septumförslutaren i optimal position angiven med en pil).



**Figur 3.** Ett komplicerat medfött hjärtfel med pulmonalatresi och intakt kammarmellanvägg, hypoplastisk höger kammare. Diagnosen fastställdes under 21 graviditetsveckan (Subfigur A, fosterultraljud av hjärtats fyrkammarsbild; HF = Höger förmak, VF = Vänster förmak, VK = Vänster kammare, HK = Höger kammare, Ao = Aorta framför ryggraden [S]). Efter födseln gjordes en hjärtoperation där ductus arteriosus ersattes med en Blalock-Taussigshunt mellan arteria brachiocephalicus och höger lungartär. Vid fyra månaders ålder byttes vid hjärtoperation denna shunt till bicaval-pulmonell shunt där övre hälven kopplades till högra lungartären. Efter operationen konstaterades en förträngning i högra lunglobernas artärgrenar (Subfigur B, tredimensionell datortomografi sett bakifrån med anastomos mellan övre hälven och högra lungartären och förträngda högra lobgrenar angivet med en pil; Ao = Aorta, SVC = övre hälven, VLA = Vänster lungartär, HLA = Höger lungartär, VF = Vänster förmak). Ballongdilatation av den högra lägre lunglobartären i kateteringrepp genomförd via yttre halsvenen (Subfigur C, kontrast i utvidgad ballong i högra lägre lunglobartären vid genomlysning framifrån).

tultraljud, men då en riskfaktor endast kan identifieras i en relativt liten del av fallen innebär en hög prenatal detektion i praktiken screening av hela gravida populationen. Sällningens och rådgivningens målsättning är att fastställa diagnosen, ge objektiv information till familjerna, berätta om behandlingsmöjligheter och prognos, planera den fortsatta uppföljningen under graviditeten och den perinatala handläggningen, samt före utgången av 24 graviditetsveckan diskutera familjernas lagliga rätt till abort i de svåraste fallen. I vårt land konstateras för närvarande ungefär 30 procent av de betydelsefulla anomalierna före födseln (10). Majoriteten konstateras

först efter födseln på förlossningssjukhuset då symtom bli synliga, vid avvikande syresaturation eller vid barnläkarens undersökning vid utskrivning från sjukhuset. Lindrigare fel, uppskattningsvis 10–20 procent av alla, fastställs senare på barnrådgivningen eller inom skolhälsovården genom utredning av ospecifika symtom, avvikande hjärtljud eller EKG eller vid sekundär hypertension. Felen fastslås och följs vanligen upp med transtorakal ekokardiografi. Datortomografi, magnetkameraundersökning och i vissa enskilda fall invasiv katetrisering kan ibland behövas för komplettering av detaljerna i den avvikande anatomin och fysiologin (Figur 2 och Figur 3).



---

## Modern behandling av medfött hjärtfel

Största delen av hjärtmissbildningarna ger inte upphov till problem under fosterstadiet och barnet föds i allmänhet vaginalt och normalstort efter en fullgången graviditet. Oftast är blodcirkulationen stabil under fostertillväxten som sker under den andra och tredje trimestern. Missbildningar som drabbar hjärtklaffar (t.ex. aortastenosis och trikuspidalinsufficiens) kan dock förvärras och omfördelningen av blodomloppet som missbildningen orsakar kan leda till sekundära förändringar i tillväxten av drabbade kardiovaskulära områden. Den normala tillväxten av ett kärl kan hämmas. En avvikande klaffstruktur kan förvärras och förträngningar och läckage kan hindra utvecklingen av hjärtats kammare och förmak. Interventioner under fosterstadiet kan utföras i specifika och sällsynta fall (t.ex. aortastenosis eller pulmonalstenosis), men fallen som lämpar sig för intervention är mycket sällsynta och interventioner utförs för närvarande inte i Finland. Fosterinterventionerna är förknippade med risker och att påvisa nyttan av dem i jämförelse med behandlingar utförda efter födseln har visat sig vara utmanande (11).

Vid svårare hjärtfel, där antingen lungcirkulationen eller systemcirkulationen är beroende av en öppen ductus arteriosus, påbörjas intravenös prostaglandininfusion efter födseln (12) för att ge tid för diagnostik, planering och behandling. Vanligen väntar man med ingreppet några dagar eller veckor efter födseln. Om blodcirkulationen inte är beroende av ductus arteriosus kan ett ingrepp oftast skjutas upp till några månaders ålder. De flesta ingreppen utförs under spädbarnsåldern.

Behandlingen under den preoperativa spädbarnstiden går ut på att lindra symptom av hjärtsvikt och att tillgodose barnets tillväxt och utveckling. Vid svår hjärtsvikt kan viktuppgången hämmas på grund av ett ökat kaloribehov kombinerat med ett minskat näringsintag då barnet inte orkar äta. Hjärtsvikten ger ofta upphov till kongestion i form av förstord lever och lungödem som förorsakar takypne. Näringstillskott och näsmagslang kan behövas och patienter med kliniska tecken på hjärtsvikt behandlas ofta med vätskerestriktion och diuretika. Vasoaktiva läkemedel används för stabilisering av blodcirkulationen efter intervention. Läkemedel kan även behövas efter operationen under några månaders tid: antikoagulanter (acetylsalicylsyra eller warfarin) för att förhindra trombosbildning, betablockerare och andra läkemedel för hypertension och rytmstör-

ningar, diuretika för hjärtsvikt och vasodilaterande mediciner (inhalerad kväveoxid, peroralt sildenafil [fosfodiesterashämmare]), eller bosentan (endotelinreceptorantagonist) för pulmonell hypertension.

Internationella riktlinjer för ingreppens indikationer har publicerats, men medicinsk evidens vid behandling av sällsynta mångfasetterade fall baserar sig ofta på historiska observationsstudier och klinisk erfarenhet. Randomiserade studier är sällsynta och graden av evidens bristfällig (13–15). I praktiken fattas besluten i multidisciplinära grupper innefattande kardiologer, kirurger och vid behov även intensivister och andra experter. I många fall görs ingrepp även på symptomfria patienter i förebyggande syfte för optimering av hjärtats, blodkärlens och lungornas utveckling under kroppstillväxten. Således avviker indikationerna och tankesättet från åldrande patienter på en vuxenkardiologisk mottagning, där förekomsten av signifikanta kardiovaskulära symptom betonas i bedömningen.

För planering av operativ behandling eller kateterintervention görs i regel omfattande diagnostiska undersökningar. Tidpunkten för ingreppet påverkas främst av missbildningens art, symptom och patientens ålder. Ofta nås bättre resultat om ingreppet kan göras senare, i 3–12 månaders ålder, och i de flesta fall görs det första ingreppet innan barnet börjar i skolan. Utvecklingen av blodcirkulationen och tillväxten av de kardiovaskulära strukturerna är snabbast under de första levnadsåren. I vissa fall kan missbildningens inverkan på blodcirkulationen även minska med tillväxten (typiskt för mindre och medelstora förmaks- eller kammarseptumdefekter) och ett ingrepp helt undvikas. Ingreppet bör å andra sidan göras tidigare vid fall där missbildningen inte tillåter en normal utveckling såsom sänkning av lungartärens blodtryck.

Ingreppets målsättning är att återställa normal blodcirkulation. En del patienter utvecklar efter födseln hjärtsvikt som en följd av den sjunkande vaskulära resistensen och ökade blodflödet från hjärtat till lungorna (kongestion). Hjärtsvikt leder till minskat flöde till aortan och övriga kroppen. Symtom uppkommer initialt vid ansträngning och först senare i vila. I spädbarnsåldern kan matningen bli ett problem med minskad erhållen näringsmängd och ökad energiförbrukning på grund av hjärtsvikten, och med minskad kroppstillväxt som följd.

En del enklare missbildningar såsom mindre förmaksseptumdefekter och en trång pul-

---

monalklaff kan ofta åtgärdas utan operation genom ett kateteringrepp vanligen utförd från ljumskens stora kärl. Även största delen av fallen med öppen ductus arteriosus åtgärdas som kateteringrepp. En stor del av hjärtmissbildningarna är dock komplicerade och innefattar större eller flera avvikande anatomiska strukturer och områden, som vid Fallots tetralogi eller atrioventrikulär septaldefekt, vilket i praktiken kräver operativ behandling. Ett fåtal utförs som hybridingrepp med både kateter och kirurgi vid samma session. En del missbildningar, såsom en kritisk aortaklaffstenos, kan efter födseln åtgärdas med kateteringrepp i väntan på det kirurgiska ingreppet i en ålder och med en kroppsstorlek när det operativa resultatet blir bättre. I vissa fall kan missbildningen inte helt åtgärdas (residualdefekt) och förträngningar kan uppstå i kärl på grund av ärrbildning (t.ex. rekoarktation efter operativ behandling av aortakoarktation) eller via kompression från andra strukturer. Vid dessa utvidgas det trånga området ofta primärt med ett kateteringrepp (ballongvidgning) och i vissa fall med applicering av intravaskulära stödnät (stent).

Nuförtiden är endast enstaka fall så komplicerade att ingen aktiv operativ behandling finns. Vid en del svårare och komplicerade fall (såsom enkammarhjärta) kan normal blodcirkulation inte återställas men patienten kan erbjudas ett så kallat palliativt ingrepp som ger förlängd livslängd. I vissa specifika fall kan blodcirkulationen för en tid upprätthållas med en hjärt-lungmaskin (ECMO) eller med en mekanisk hjärtpump (VAD). Dessa används främst vid svåra infektioner och före eller efter komplicerade hjärtoperationer där en återhämtning förväntas inom en rimlig tid. De mekaniska behandlingarna är förknippade med allvarliga komplikationer som ökar med tiden. Behandlingen kan även användas i samband med svåra hjärtmuskelsjukdomar som en brygga till hjärttransplantation när prognosen och livskvaliteten med ett transplanterat hjärta förväntas vara goda. Transplantationer utförs i Finland från spädbarnsåldern. I ung ålder kan transplantation från donator med icke-kompatibel blodgrupp genomföras, vilket har ökat möjligheten att hitta organ för de minsta patienterna. Internationellt samarbete har även förbättrat tillgängligheten till organ. En ECMO-ambulans har nyligen inrättats på Barnkliniken för transport av akuta fall i södra Finland. Transporter från norra Finland sköts av Karolinska Universitetssjukhusets ECMO Centrum i Stockholm med flyg. Poliklinisk

behandling med hjärtpumpar som används inom vuxenkardiologin har för närvarande inte använts på barn i Finland.

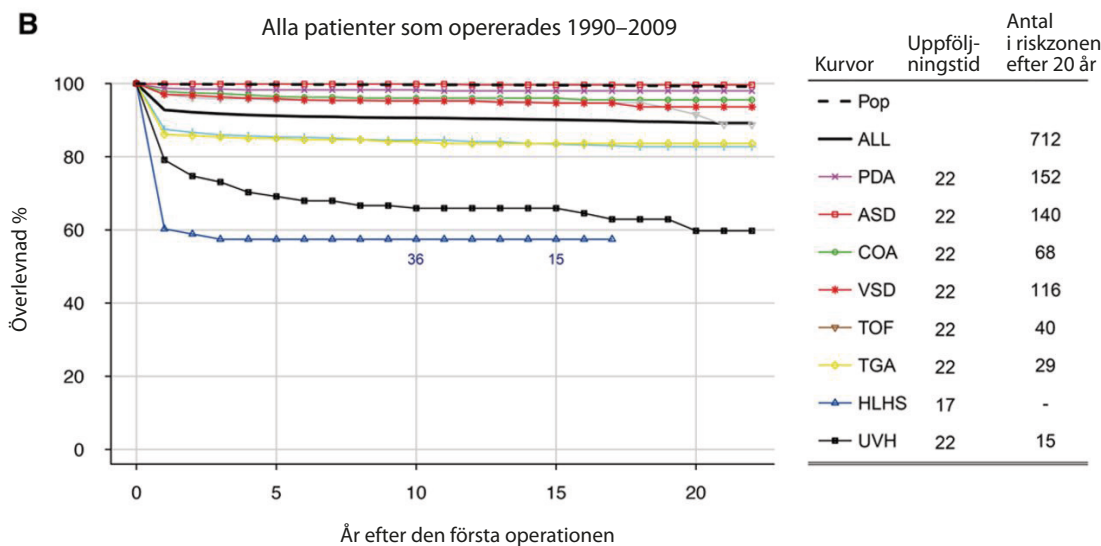
## Prognos

En stor del av hjärtfelen har, om de lämnas obehandlade, dålig prognos. Prognosen vid majoriteten av behandlade och lindrigare missbildningar (t.ex. pulmonalstenoser, förmaksseptumdefekter och kammarseptumdefekter) skiljer sig inte från den övriga populationen.

Största delen av ingreppen utförs redan i spädbarnsåldern och upp till en tredjedel behöver åtgärdas på nytt i ett senare skede. Under de två senaste årtiondena har den operativa dödligheten sjunkit till 1–2 procent. Svårare komplikationer såsom tromboembolier, infektioner, totalblock och andra iatrogena skador utgör cirka 5 procent, varav en del kan ge permanenta problem. Dödlighet och komplikationer förekommer främst vid komplicerade fall. Överlag återhämtar sig barn fort efter operation. Vid enklare hjärtfel är riskerna mycket låga och barnet kan skrivas ut redan från den fjärde till den sjätte postoperativa dagen. Efter kateteringrepp kan patienten oftast skickas hem samma kväll eller senast följande morgon.

Vi har ett omfattande register över hjärtoperationer utförda på barn i Finland sedan 1953 (16). Registerdata visar att behandlingsresultaten blivit betydligt bättre under årtiondenas lopp (17) (Figur 4). Långtidsprognosen vid lindrigare missbildningar skiljer sig inte från den övriga populationen och är främst relaterad till icke-kardiovaskulära sjukdomar och problem. I de mest komplexa fallen (t.ex. enkammarhjärta) har vi de senaste 10–15 åren nått en transplantationsfri överlevnad på ca 70–80 procent. Utvecklingen verkar här ha planat ut medan fokus har lagts på att upprätthålla god livskvalitet genom att förebygga komplikationer.

Den enorma utvecklingen i behandlingen med en avsevärt förbättrad prognos som följd har lett till att de flesta barn med medfött hjärtfel i dag når vuxen ålder, en del med ett transplanterat hjärta. Beräkningar har gjorts som visar att antalet vuxna med medfött hjärtfel redan överskrider antalet barn med medfött hjärtfel i populationen (5). Ökningen av antalet vuxna med medfött hjärtfel kommer att stabiliseras först under kommande årtionden (18). Även om en del mindre komplicerade fel inte behöver långtidsuppföljning finns det flera patientgrupper där försnabbat kardiovaskulärt



**Figur 4.** Kaplan–Meier-kurva över långtidsprognos vid medfött hjärtfel i Finland. Förkortningar: Pop, frisk population i Finland, PDA, öppen ductus arteriosus, ASD, förmaksseptumdefekt, COA, aortakoarktation, VSD, kammarseptumdefekt, TOF, Fallots tetralogi, TGA, transposition, HLHS, hypoplastiskt vänsterkammersyndrom, UVH, enkammars hjärta. Kurvan visar överlevnadstiden efter den första hjärtoperationen hos alla patienter som opererades 1990–2009. Källa: ref 17.

åldrande, ökad prevalens av rytmstörningar, hjärtsvikt och andra hälsoproblem av olika orsaker är relativt vanligt från 40–50 års ålder (19). Dessa inkluderar exempelvis patienter med Fallots tetralogi och transposition (opererade med förmaksswitch-metoden). Uppföljningen av medfödda hjärtfel i vuxenåldern har med tiden blivit en egen subspecialitet inom vuxenkardiologin (GUCH, Grown-Up with Congenital Heart disease) och särskilda mottagningar har inrättats.

### Utvecklingen av vården under det senaste decenniet och i framtiden

Framstegen under de senaste 10–15 åren är främst förknippade med digitalisering och miniatyrisering av teknisk utrustning såsom pacemakrar, hjärtpumpar, annan vårdapparatur och olika nätbaserade uppföljningssystem (20). Innovativa non-invasiva tredimensionella avbildningsmetoder för bedömning av hjärtfelets avvikande anatomiska struktur och funktion har förbättrat diagnostiken avsevärt och utvecklingen inom detta område antas fortsätta. Med högresolutionsultraljud kan tidiga förändringar i kärlväggens intima undersökas non-invasivt, vilket förhoppningsvis kommer att ge nya insikter om tidigt vaskulärt åldrande och erbjuda möjligheter för uppföljning och upprätthållande av optimal kardiovaskulär hälsa. Vi har gått från 1980-

och 1990-talets pionjärsfas, som utmärktes av innovationer inom kateter och operativa ingrepp med kraftigt minskad dödlighet i svåra hjärtfel som följd, till vår nuvarande era av centralisering och optimering av vården, registerstudier och stordataanalyser (big data), ökad transparens och en mera holistisk syn på patienternas och familjernas behov.

Att barn med de svåraste och mest komplexa hjärtfelen överlever är oundvikligen förknippat med signifikant sjuklighet och belastning för familjerna. Vi har ett ökande antal av patienter som tack vare ett palliativt ingrepp i spädbarnsåldern nått tonåren och ung vuxen ålder. Deras blodcirkulation har gradvis försämrats, vilket påverkar lever-, tarm-, njur- och lungfunktionen. De behöver multidisciplinära vårdinsatser och i vissa fall hjärttransplantation. Vård och uppföljning kommer i framtiden allt mer att kunna genomföras inom öppenvården och delvis i patientens hem, i synnerhet i det palliativa slutskedet. I framtiden kommer vi att ha fortsatt fokus på förebyggande av komplikationer, psykosocial och neurokognitiv uppföljning och rehabilitering, prevention och behandling av extrakardiella problem (t.ex. munhälsa, gastroenterologiska problem och lungproblem) som ibland förekommer i samband med komplexa hjärtfel och ökar med åldern. Å andra sidan kommer den hälsoekonomiska bedömningen och omorganiseringen sannolikt att leda till bortgallring av medicinskt obefogad vård och



behandling och fokusering på förenklade och individualiserade behandlingsmetoder som baserar sig på evidens (21). Utvecklingen inom gendiagnostiken kommer sannolikt att belysa orsakerna till hjärtfelens uppkomst och förhoppningsvis även på sikt ge möjligheter till noggrannare och etiologibaserad klassificering, tillförlitligare information om sjukdomens prognos, möjlighet till noggrannare prenataldiagnostik och information om mekanismer som på sikt kunde möjliggöra utveckling av både prevention och bättre behandlingsmetoder (9). Inom hjärtkirurgin undersöks nya regenerativa material för klaffar och annat material med hopp om bättre varaktighet och förlängda intervall mellan operationerna. Mekaniska hjärtpumpar kommer att vidareutvecklas för pediatrikt bruk. De utlovade förhoppningarna inom stamcellsforskningen har i viss mån varit en besvikelse. Utvecklingen av nya och mera effektiva pulmonalhypertensions- och anti-koagulationsmediciner kommer sannolikt att fortsätta. Att kartlägga problem och utveckla förebyggande behandlingsmetoder i den växande och åldrande GUCH-populationen kommer även att vara viktigt. Framstegen inom kateterinterventioner, elektrofysiologiska interventioner och fosterinterventioner kommer att fortgå, även om utvecklingstakten inom dessa områden onekligen avtagit under det senaste decenniet.

**Taisto Sarkola**  
taisto.sarkola@helsinki.fi

*Inga bindningar.*  
*Skribenten tackar professor Eero Jokinen för kommentarer till artikeln.*

## Referenser

1. Landtman B. Congenital heart disease in children; a clinical study with special reference to prognosis. *Ann Med Intern Fenn.* 1947;36:542-560.
2. Landtman B. Pediatrik kardiologi i Finland. *Finska Läkaresällskapets Handlingar.* 1957;105-110.
3. Jorgensen M, McPherson E, Zaleski C, Shivaram P et al. Stillbirth: the heart of the matter. *Am J Med. Genet A.* 2014;164A:691-699.

4. EUROCAT European surveillance of congenital anomalies, statistics 2012-2016. Data found at <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>, accessed 18.9.2018.
5. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation.* 2014;130:749-756.
6. Liu S, Joseph KS, Luo W et al. Effect of Folic Acid Food Fortification in Canada on Congenital Heart Disease Subtypes. *Circulation* 2016;134:647-655.
7. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L et al. Webb CL; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115:2995-14.
8. Best KE, Rankin J. Increased risk of congenital heart disease in twins in the North of England between 1998 and 2010. *Heart.* 2015;101:1807-12.
9. Pierpont M, Brueckner M, Chung W, Garg V et al. Genetic basis for congenital heart disease: Revisited. *Circulation.* 2018;138:e655-e711.
10. Ojala T, Ritvanen A, Pitkänen O. Synnynnäisten sydänvikojen raskauden aikainen seulonta ja diagnostiikka. *Duodecim.* 2013;129:2367-74.
11. Kovacevic A, Öhman A, Tulzer G, Herberg U et al. Fetal Working Group of the AEP. Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: a European multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:221-229.
12. Cocceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1973;51:220-225.
13. Holst KA, Said SM, Nelson TJ, Cannon BC et al. Current Interventional and Surgical Management of Congenital Heart Disease: Specific Focus on Valvular Disease and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res.* 2017;120:1027-44.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:e521-643.
15. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;S0735-1097(18)36846-3.
16. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Late results of pediatric cardiac surgery in Finland: a population-based study with 96% follow-up. *Circulation.* 2001;104:570-575.
17. Raissadati A, Nieminen H, Jokinen E, Sairanen H. Progress in late results among pediatric cardiac surgery patients: a population-based 6-decade study with 98 % follow-up. *Circulation.* 2015;131:347-353.
18. Benziger CP, Stout K, Zaragoza-Macias E, Bertozzi-Villa A et al. Projected growth of the adult congenital heart disease population in the United States to 2050: an integrative systems modeling approach. *Popul Health Metr.* 2015;15:29.
19. Raissadati A, Nieminen H, Haukka J, Sairanen H et al. Late Causes of Death After Pediatric Cardiac Surgery: A 60-Year Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:487-498.
20. Triedman JK, Newburger JW. Trends in Congenital Heart Disease: The Next Decade. *Circulation.* 2016;133:2716-35.
21. Califf RM. Future of Personalized Cardiovascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:25.

## Summary

### **Modern treatment and prognosis of congenital heart defects**

*The causes of congenital heart defects are still largely unknown and there are no established methods for prevention. The diagnosis can be made prenatally but is commonly confirmed in the neonatal period. Treatment is focused on restoring and optimizing the circulation through carefully planned surgical and catheter interventions often performed in infancy. Most patients survive to adulthood. Long-term prognosis is excellent in the setting of mild malformations, but cases that are more complex are associated with significant morbidity that increases with age. During the past decade innovations in technology has improved the diagnostics, treatment and follow-up of these patients.*



---

# Försvinner barnens astma och allergier i framtiden?

MIKAEL KUITUNEN

---

De allergiska sjukdomarna har ökat i decennier och gör det fortfarande trots att olika preventionsförsök gjorts och råd getts i trettio år. Vi börjar se att vi genom att påverka tarmfloras dysbios med probiotika och traditionell diet med rikligt med fibrer kan stödja utvecklingen av en frisk och varierad tarmflora, vilket har kunnat kopplas till mindre allergiutveckling. Men det behövs mer forskning om etiologi, patogenesen bakom allergisk sensibilitet och sjukdom, för att möjliggöra bättre allergipreventionsstudier i syfte att ta fram mer effektiva åtgärder för primärprevention av allergier.

De senaste åren har det visat sig att uppbyggnad av tolerans mot födoämnen är möjligt. Flera studier har visat att man genom att introducera vanliga födoämnen såsom mjölk och ägg i spädbarnsåldern kan minska risken för uppkomst av födoämnesallergi, också för barn som redan hunnit utveckla eksem. Uppföljningsstudier ska visa om detta senare ses i ett mindre antal respiratoriska allergier.

Vi har nu mer kunskap om olika fenotyper av allergisjukdomar och kan bättre planera behandlingsintensiteten, vilket förbättrat livskvaliteten för barnallergiker.

## Inledning

De allergiska sjukdomarna har ökat kraftigt sedan 1950-talet och 40 procent befolkningen har allergi (1, 2), som är den vanligaste sjukdomsgruppen hos barn och ungdomar.

Allergisk sensibilisering när en individ producerar IgE-antikroppar mot omgivningens allergener speciellt i födoämnen, pollen och hos pälsdjur ökar klart risken för att utveckla allergisk sjukdom och är det första steget i sjukdomsförloppet. Det är viktigt att poängtera att en markant andel av individer som sensibiliserats inte utvecklar

kliniska allergisymtom. I BAMSE-studien från Stockholm hade 62 procent av barn som var sensibiliserade mot luftvägsallergener också allergisk rinit, astma eller eksem vid 16 års ålder medan 38 procent ej hade några symtom (3). Prevalensen för sensibilisering hos unga vuxna är idag närmare 50 procent (4). Liksom allergisjukdomarna har även sensibiliseringen ökat (5) men en möjlig plåtå kan möjligtvis skönjas (6). Ökningen av allergisk sensibilisering medför att även allergisjukdomarna fortfarande ökar, speciellt allergisk rinit och astma. Patogenesen från sensibilisering till utveckling av allergisk sjukdom är fortfarande oklar.

Allergierna är ärftliga, men omgivningsfaktorer spelar en stor roll för allergiutvecklingen. Förändringar i omgivningen anses ligga bakom frekvensökningen. Orsakerna har flitigt undersökts och hygien, diet, D-vitaminbrist, virusjukdomar i tidig barndom och luftföroreningar har pekats ut. Den populäraste teorin är hygienteorin, som syftar på att speciellt småbarn utsätts för mindre antal och diversitet av mikrober, vilket tillsammans med förändringar i dieten och intag av antibiotika tidigt i livet kan leda till tarmmikrobiomets dysbios. Immunsystemet i tarmen får då en bristfällig skolning (Figur 1). Det är troligt att även den prenatala miljön spelar en viktig roll (7). Orsakerna är svåra att åtgärda och det går inte bara att plötsligt exponera barn för ett rikligare mikrobiom eftersom det ökar risken för svåra infektioner. Den förbättrade samhällshygien och vaccinationerna är de viktigaste åtgärderna som förbättrat människors hälsa under de senaste århundradena.

## SKRIBENTEN

**Mikael Kuitunen** är docent vid Helsingfors universitet, specialist i barnsjukdomar och barnallergologi och arbetar som klinisk lärare på Barnkliniken vid Helsingfors universitet och HUS.

## Orsaker

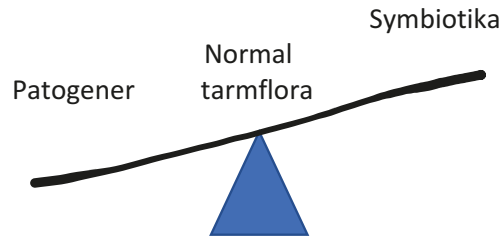
Dietära förändringar

Genetiska orsaker

Antibiotika

Bakterieinteraktioner

Immunrespons



## Sjukdomar

Allergier

Immundefekt-  
sjukdomar

Nekrotiserande  
enterokolit

Övervikt/fetma

Figur 1. Orsaker bakom allergier och andra immundefekter samt mikrobiombalansen.

### Interventioner för att minska uppkomst av allergi

*Tarmfloran är viktig vid uppkomst av allergi*

Interventioner för att minska uppkomst av allergier har gjorts med olika dieter, probiotika, hyposensibilisering och preventiv läkemedelsbehandling med antihistamin.

Hur definiera dysbios? Tarmfloran varierar mycket individer emellan och i varierande omgivning. Däremot verkar det som om den enskilda individens mikrobiom skulle vara konstant och återgår till sitt status quo efter en tillfällig imbalance efter bland annat probiotikaintervention eller antibiotikakur. Hos barn är bland annat bifidobakterier vanliga och ett tecken på frisk tarmflora. Eftersom en dysbios är svårdefinierad är även korrigeringen svår och något generellt effektivt sätt har ej hittats. Fibrer vars kolhydrater är användbara för tarmfloras bakterier är centrala för uppbyggnaden av en god tarmflora och i en typisk västerländsk diet (mycket fett, enkla kolhydrater, lite fibrer) saknas dessa. I en studie gavs en typisk västerländsk diet till möss som tidigare koloniserats med människans tarmflora från en individ som använt en traditionell fiberrik diet (8). Det visade sig att detta ledde till dysbios hos mössen och kunde återbördas till normal tarmflora under den första generationens möss, när dieten ändrats till traditionell på nytt. Däremot blev dysbiosen progressivt bestående om den västerländska dieten fortsattes till följande generationers möss. Med en dålig diet kan du således störa dina barnbarns tarmflora. Hur detta fungerar hos människan vet vi dock ej, men resultatet pekar på att dieten, särskilt fiberrik diet, är

viktig vid uppbyggnad av ett friskt och varierat mikrobiom i tarmfloran.

Vi vet att antibiotikakurer stör tarmfloran långvarigt och kan medföra bestående men. Det har visats att i synnerhet fluorokinoloner i barndomen har ett samband med övervikt och fetma senare i livet (9). Därför är det viktigt att antibiotika i barndomen används bara vid säkerställd diagnos och riktas mot den bakterie som ligger bakom sjukdomen, och att man väljer en antibiotika med smalt spektrum.

### Probiotika för allergiprevention

En sorts dysbios talar vi om då det i studier kunnat visas att spädbarn som senare utvecklar allergier har en tidig tarmflora som innehåller mycket mindre laktobaciller än de barn som förblir friska (10). Denna studie ledde till att författaren formulerade probiotikakonceptet. För att minska allergiuppkomsten ges probiotika till gravida kvinnor och deras barn, om barnen har en ärftligt ökad risk för allergiutveckling. Vi har i egna studier kunnat påvisa att perinatal tillförsel av ett probiotikapreparat med fyra probiotiska bakterier och prebiotisk oligosackarid (substrat för laktobaciller) minskade frekvensen av atopiskt eksem med 30 procent upp till två års ålder (11). Effekten försvagades då barnen blev äldre, men fortfarande i 5, 10 och 13 års (12–14) ålder sågs bestående minskningar av allergifrekvensen, speciellt hos de barn som föddes med kejsarsnitt och därmed blev utan den naturliga bakteriekolonisationen i förlossningskanalen. Det har gjorts många studier där probiotika använts vid allergiprevention. Merparten av probiotikastudierna visar en minskning av senare allergiutveckling men en del studier har ej visat någon allergiminskande

---

effekt. En nyligen publicerad metaanalys konstaterar att man med probiotikaintervention hos mamman samt det nyfödda barnet kan se en minskning i frekvensen av atopiskt eksem (15). Att resultaten varierar beror sannolikt på att bara vissa probiotika är effektiva vid allergiprevention. Det gäller främst *Lactobacillus rhamnosus* och reuteri typer. Det verkar även vara så att perinatal (mor plus barn) administration är viktig.

### Amningens roll

Man har länge undersökt amningens samband med uppkomsten av allergiska sjukdomar. Flera studier har visat att längre amning har samband med lägre förekomst av atopiskt eksem. Dessutom har flera studier inte funnit någon inverkan på allergifrekvensen, medan en del studier visar ökad förekomst av atopiskt eksem ju längre amningen pågår. Mammans beslut gällande amningens längd påverkas av hennes utbildning och barnets symtom i tidig spädbarnsålder, vilket leder till omvänt orsakssamband. Mammans egen atopi och förlösningssättet spelar också in hur amningen påverkar uppkomsten av allergi hos barnet. Det finns studier som visar att den ökade allergirisken hos barnet försvinner om en atopisk mamma förlöses vaginalt och ammar barnet och att en atopisk mammas ökade risk för att föra över allergi till barnet bara delvis består om barnet föds med kejsarsnitt och ammas (16). Det är troligt att detta beror på tarmmikrobiomet (17) som är olika hos vaginalt födda barn och barn födda med kejsarsnitt.

Eftersom studierna är observationella blir resultaten för sambandet mellan amning och allergiutveckling inte tillräckligt pålitliga. Det bästa sättet att reda ut sambandet vore att göra en randomiserad interventionsstudie, men en sådan studie kan ej göras av etiska skäl. Bröstmjölks är den bästa näringen för ett spädbarn och amning har flera fördelar för både mamman och barnet. En eventuell påverkan på allergiutvecklingen ska ej användas som argument för att påverka mammans amningsbeslut.

### Rekommendationer för allergiprevention

Vi ska förhindra att barn utsätts för tobaksrök redan under graviditeten. Bra inomhusmiljö och minskad utsättning av barn för luftföroreningar är viktigt. Probiotika av typ *Lactobacillus rhamnosus* och reuteri samt bifidobacterium kan minska uppkomsten av atopiskt eksem.

### Födoämnesallergier och överkänslighet

En andra våg av allergier har via ökat antal födoämnesallergier brutit ut i höginkomstländer efter den tidigare astma- och rinit epidemin (18). Det finns enstaka studier som pekar på en verklig ökning av födoämnesallergierna (19).

Överrapportering av födoämnesöverkänslighet är däremot mycket vanligt. Föräldrarna rapporterar födoämnesöverkänslighet hos upp till 30–50 procent av sina barn. Vid användning av allergitester och elimination-provokationstest är prevalensen hos små barn 5–8 procent, hos äldre barn lägre (20, 21, 21–23).

### Det nationella allergiprogrammet

I Finland har allergipreventionen de senaste tio åren styrts av det nationella allergiprogrammet. Centrala teman är att öka befolkningens tolerans, stödja hälsa, inte allergier, förhålla sig till allergi på ett nytt sätt och inte undvika allergener i onödan. Programmet har lett till att allergidieter på daghemmen minskat med hela 43 procent till 4,3 procent (24). Det har alltså kunnat bevisas att man genom att ändra förhållningssättet till allergier kan klart minska de olägenheter som orsakas av att ha en allergisjukdom. Genom programmet har man markant kunnat minska antalet specialdieter för födoämnesallergier på daghem och i skolor. Barn med lindrigare allergier behöver inte undvika födoämnen så noggrant utan tål små mängder utan besvär, vilket underlättar familjernas vardag.

### Utveckling av tolerans

Om mamman använder mycket mjölkprodukter under graviditeten skyddas barnen från att utveckla komjölksallergi, enligt en finsk studie (25). Det finns även evidens på att tidigare start av födoämnen i spädbarnsålder kan minska uppkomsten av födoämnesallergi.

Flertalet barn med födoämnesallergier och sensibilisering växer ifrån sin allergi redan i tidig barndom och har således utvecklat en tolerans mot dessa födoämnen. Hur och varför denna toleransutveckling sker är ofullständigt känt. Vi har kunnat se att utveckling av specifika IgG4-antikroppar mot komjolk utvecklas både vid naturlig toleransutveckling och vid hyposensibilisering mot komjolk, det vill säga oral toleranstherapie med mjölk, en ny form som utreds för närvarande (26, 27). En del födoämnesallergier startar först i senare barndom eller i vuxen ålder, speciellt mot fisk, skaldjur och nöter, möjligtvis beroende på att yngre barn inte

---

äter så mycket av dessa, men det finns tecken på att nötallergierna ökar med ökad konsumtion även i tidigare barndom. Dessutom är allergi mot nötter, skaldjur och fisk oftast bestående även om de börjar redan i barndomen, men vi vet ej varför det är så.

Prevalensen för jordnötsallergi har fördubblats i västerländerna under de senaste tio åren upp till 1,4–3 procent och ökar nu även i Afrika och Asien. I en mycket elegant studie ville forskarna reda ut varför barn i Israel ej blir allergiska mot jordnöt, men engelska barn blir allergiska, för att finna lösningar för prevention av denna utveckling. Jordnötsallergi är den ledande orsaken till anafylaxi och dödsfall på grund av födoämnesallergi i länder som England och USA. Barnen i Israel äter ofta kex innehållande jordnöt redan i spädbarnsåldern medan de engelska barnen inte exponerades för jordnöt tidigt. I studien randomiserades barn med svårt atopiskt eksem, äggallergi eller bådadera att konsumera eller undvika jordnöt till fem års ålder. Barnen delades före studien in i två grupper på grundval av jordnötssensibilisering (med eller utan). I medeltal vid åtta månader startades tillförseln av kexet innehållande jordnöt till konsumtionsgruppen. Av de 530 barn som var jordnötsnegativa vid debuten utvecklade 13,7 procent jordnötsallergi vid fem års ålder jämfört med 1,9 procent i konsumtionsgruppen ( $p < 0,001$ ). Av 98 barn som initialt var jordnötspositiva var siffrorna 35,3 procent respektive 10,6 procent ( $p = 0,004$ ). Någon skillnad i biverkningsfrekvensen upptäcktes inte, och i konsumtionsgruppen steg IgG4-antikropparna och i gruppen som undvek jordnöt steg IgE mot jordnöt. Tidig introduktion av jordnöt ledde till en markant minskning av jordnötsallergi (28).

Samma koncept studerades för ägg i en japansk studie. Spädbarn randomiserades till att få 50 milligram äggpulver vid 6–9 månaders ålder och 250 milligram vid 912 månaders ålder eller placebo. Samtidigt sköttes barnens eksem effektivt. Det visade sig att de barn som fick ägg utvecklade avsevärt mindre äggallergi, RR 0,22 (29).

Att introducera fler födoämnen under det första levnadsåret har ett samband med mindre astma- och allergisensibilisering upp till sex års ålder (30).

### Mjölk och ägg i bakad form

Vi vet också att födoämnesallergierna varierar och att proteiner denatureras av upphettning, vilket minskar allergiciteten (31). En

stor del av mjölk- och äggallergiska barn tål ugnsbakade produkter med mjölk och ägg. Detta beror på att proteinerna faller sönder vid långvarig upphettning och att de konformationella proteinernas struktur likaså faller sönder. Genom bruk av bakade mjölk- och äggprodukter kan man påskynda tillfriskningen hos komjölks- och äggallergiker. Endast personer med mycket kraftiga reaktioner och höga specifika IgE-antikroppar mot ägg och mjölk reagerar även mot de linjära proteiner som ej faller sönder vid upphettning (32, 33).

### Desensitisering

Det har kunnat påvisas att det är möjligt att utveckla desensitisering mot komjölk, ägg och jordnötter. Det betyder att individen, både barn och vuxna, tål ett glas mjölk, ett ägg eller några jordnötter utan att få symtom efter en period av doseskalering från mycket små mängder av respektive proteiner. Tyvärr är det bara fråga om desensitisering, inte om verklig tolerans. Tas en paus i konsumtionen till exempel av glömska eller på grund av en resa, återkommer allergisymtomen lika kraftiga som före behandlingen, till och med redan efter en veckas paus (34–36). Denna behandling ledsagas också av många biverkningar, även allvarliga allmänreaktioner, och utförs bara som forskningsprojekt under kontrollerade former.

### Sammanfattning

Allergierna ökar alltså fortfarande. Den hypotes som stöds av en del bevis är att detta beror på omgivningsfaktorer och särskilt på hur barn utsätts för mikrober i spädbarnsålder och tidig barndom, förändringar i dieten och partikelföroreningar från trafik och industri. Ökade mikrobkontakter för spädbarn medför infektionsrisker, medan dietförändringar i mer hälsosam riktning och reducering av luftföroreningar är svårtacklade samhällseliga problem där förändringar sker långsamt.

Åtgärder som kan bromsa ökningen av allergiska sjukdomar är förändrat förhållningssätt till allergi och onödigt undvikande av allergener, konceptet toleransinduktion med tidigare introduktion av födoämnen, modifiering av så kallad dysbios med probiotikabakterier och i framtiden sannolikt mer specifik korrigerande av dysbios i tarmfloran.

Vi har också lärt oss bättre urskilja olika fenotyper av allergiska sjukdomar som kan ges olika behandling. Tidigare behandlades alla barn med samma allergidiagnos enligt



de svåra fallen, särskilt vid födoämnesallergi, och detta försämrade i onödan livskvaliteten hos barn med lindrigare allergi.

**Mikael Kuitunen**

mikael.kuitunen@hus.fi

*Inga bindningar*

## Referenser

1. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R editors. The WAO white book on allergy. 1st ed. Milwaukee, Wisconsin: World Allergy Organization; 2011.
2. Legatzki A, Rosler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:466-014-0466-0.
3. Wickman M, Asarnoj A, Tillander H, Andersson N et al. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:580-582.
4. Warm K, Hedman L, Lindberg A, Lotvall J et al. Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1559-1565.e2.
5. Linneberg A, Gislum M, Johansen N, Husemoen LL et al. Temporal trends of aeroallergen sensitization over twenty-five years. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1137-42.
6. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:675-682.
7. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-823.
8. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529:212-215.
9. Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, Kukkonen K et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017;5(1):26-017-0245-y.
10. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520.
11. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jan;119(1):192-8.
12. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:335-341.
13. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy* 2017;47:975-979.
14. Kallio S, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotic intervention prevented allergic disease in a Caesarean-delivered subgroup at 13-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018 Nov 25.
15. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018 Nov 21.
16. Sitarik AR, Kasmikha NS, Kim H, Wegienka G et al. Breast-feeding and delivery mode modify the association between maternal atopy and childhood allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Dec;142(6):2002-2004.e2.
17. Levin AM, Sitarik AR, Havstad SL, Fujimura KE et al. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci Rep* 2016 Aug 25;6:31775.
18. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
19. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3):668-76.e1-2.
20. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:122-132.
21. Winberg A, West CE, Strinnholm A, Nordstrom L et al. Assessment of Allergy to Milk, Egg, Cod, and Wheat in Swedish Schoolchildren: A Population Based Cohort Study. *PLoS One* 2015 Jul 2;10(7):e0131804.
22. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.
23. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-07.
24. Erkkola M, Saloheimo T, Hauta-Alus H, Kukkonen AK et al. Burden of allergy diets in Finnish day care reduced by change in practices. *Allergy* 2016 Apr 27.
25. Tuokkola J, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M et al. Maternal diet during pregnancy and lactation and cow's milk allergy in offspring. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:554-559.
26. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1315-1321 e9.
27. Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, Rantanen V, Bardina L, Gimenez G, et al. Use of IgE and IgG4 epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:227-235.
28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813.
29. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
30. Tsuang AJ, Nowak-Wegrzyn AH. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *Pediatrics* 2014 Nov;134 Suppl 5:S139-40.
31. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Aug;130(2):473-80.e1.
32. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug;122(2):342-7, 347 e1-2.
33. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov;122(5):977-983 e1.
34. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfard R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11:CD009542.
35. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Nov 10.
36. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Apr 20;4:CD010638.

## Summary

### ***Will asthma and allergies in children disappear in the future?***

*Allergic diseases are still increasing worldwide. Probable reasons are related to increased hygienic environment with infants and small children developing a poorer faecal microbiome and defective stimulation of the gut immune system and skewing of the immune response to allergy. Correction of the dysbiosis with probiotics and proper traditional fiber rich diet can help preventing allergy development but better studies are needed to develop better primary preventive strategies.*

# Inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn – ett växande problem

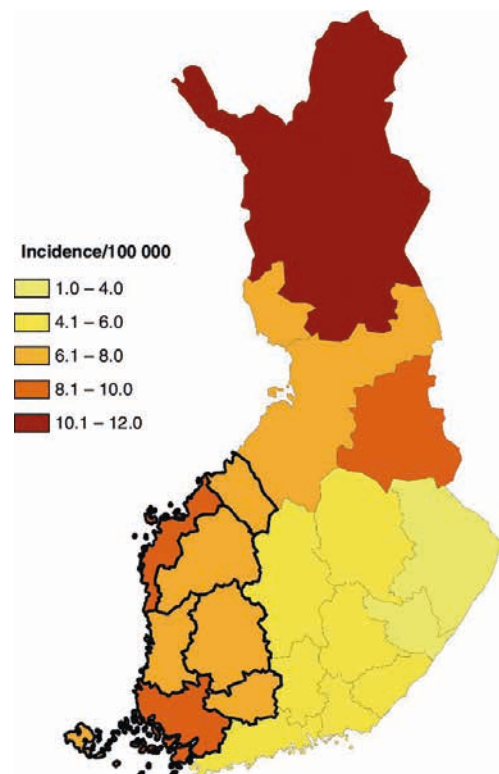
KAIJA-LEENA KOLHO

Inflammatoriska tarmsjukdomar (eng. Inflammatory Bowel Disease, IBD) har av okänd anledning ytterst snabbt blivit vanligare, och varje år uppdagas 6–8 procent fler fall än tidigare. På barnklinikerna i Helsingfors och Tammerfors behandlas årligen sammanlagt cirka 100 nya barnpatienter, men hos ungdomar i puberteten diagnostiseras sjukdomarna också av vuxengastroenterologer. IBD utgör en grupp sjukdomar där Crohns sjukdom och ulcerös kolit är vanligast. Hos barn och ungdomar är sjukdomarna oftast utbredda och i genomsnitt svårare än hos vuxna patienter. På senare år har nya läkemedel introducerats och i barndomen krävs operativ behandling inte lika ofta som tidigare. Behandlingen av barnpatienter är en utmanande uppgift och helhetsansvaret för vården bör därför koncentreras till universitetssjukhusen. Det går än så länge inte att förutsäga när sjukdomen bryter ut. Man antar att förändringar i tarmens mikrobiom spelar en central roll för uppkomsten av sjukdomen, men för närvarande finns det inga sätt att minska sjukdomsrisken.

Inflammatoriska tarmsjukdomar är en grupp sjukdomar där ulcerös kolit (colitis ulcerosa), Crohns sjukdom och IBDU (IBD unclassified) är vanligast. IBDU står för en inflammation i tjocktarmen där differentialdiagnosen mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom inte kan ställas. I motsats till läget i största delen av de utvecklade länderna har ulcerös kolit i Finland varit betydligt vanligare än Crohns sjukdom, men idag överväger fallen av Crohns sjukdom bland barn. Incidensen för sjukdomen har ökat explosionsartat under de senaste tjugo åren, och för närvarande upptäcks lika många eller fler fall av IBD hos barnpatienter än av typ 1-diabetes. IBD håller på att bli en ny folksjukdom, eftersom det redan finns cirka 50 000 patienter med konstaterad sjukdom. Hos dem som har insjuknat i barndomen eller i ungdomsåren är sjukdomen oftare än hos

## SKRIBENTEN

**Kaija-Leena Kolho** har nyligen utnämnts till professor i pediatrik vid Helsingfors universitet med svenska som undervisningsspråk. Före det verkade hon i ett års tid som professor i pediatrik vid Tammerfors universitet. Kaija-Leena Kolho är barngasstroenterolog och hennes huvudsakliga forskningsområde är inflammatoriska tarmsjukdomar.



**Figur 1.** En bearbetad version av en figur publicerad i: Lehtinen P, Pasanen K, Kolho K-L, Auvinen A. Incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Finland –an environmental study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:65-70. Den geografiska incidensen för inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn i Finland i förhållande till barnpopulationens storlek (statistisk information 1987–2003).

vuxna utbredd och svår. Behandlingen har blivit mer aktiv de senaste åren och målet är att dämpa inflammationen på vävnadsnivå, men detta lyckas bara hos en del av patienterna. I framtiden ska behandlingen bli mer individuell, men ännu finns det inga tester för kliniskt bruk som kunde hjälpa att välja det mest effektiva läkemedlet för den enskilda patienten.

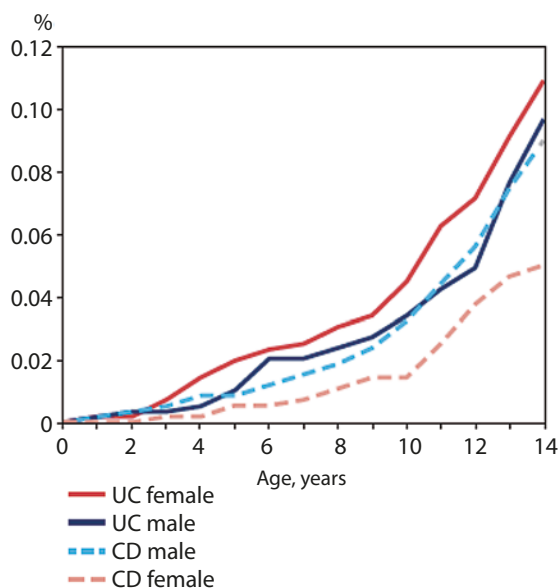
## Epidemiologin för IBD hos barn och unga

IBD hos barn och unga har ökat kraftigt under hela 2000-talet (Figur 1). Vid millennieskiftet var den årliga incidensen cirka 15/100 000, men 2014 hade den stigit till 23/100 000. Då led 0,17 procent av 14-åringarna av IBD (1; Figur 2). Enligt statistik från FPA är prevalensen för IBD i vårt land 0,9 procent av hela befolkningen, och 2018 fanns det knappa 2 000 patienter under 18 år. Puberteten är den typiska åldern för insjuknande hos barn, men sjukdomen kan bryta ut vid vilken ålder som helst. Bakom IBD i småbarnsåldern finner man i viss mån monogenetiska sjukdomsfall, av vilka de viktigaste är defekter i IL-10-signalvägen (2). Därför används ofta benämningen VEOIBD (Very Early Onset IBD) för tidig IBD, men åldersgränsen varierar i litteraturen från under två år till under sex år. Enligt en utredning som vi har gjort har antalet patienter som insjuknat före 10 års ålder ökat klart långsammare än de som insjuknat senare (1), vilket styrker uppfattningen att ärftliga faktorer spelar en något större roll vid den tidiga sjukdomstypen än vid den som uppträder senare. Bland våra egna patienter är den monogena sjukdomstypen synnerligen sällsynt. I motsats till bland annat typ 1-diabetes finns det ännu inte tillräckligt mycket kunskaper om de genetiska riskfaktorerna för IBD för att man ska kunna göra kohortundersökningar om sjukdomens riskfaktorer.

I Finland är ulcerös kolit fortfarande klart vanligare än Crohns sjukdom och den årliga incidensen större (15/100 000 mot 8/100 000) (1). Den kliniska erfarenheten har visat att Crohns sjukdom är vanligare än ulcerös kolit bland de fall som under de senaste åren har konstaterats på barnklinikerna i Helsingfors och Tammerfors. Huvuddragen för sjukdomstyperna vid IBD presenteras i Tabell I.

## Symtom på IBD

IBD under barndomen är oftast en tjocktarmssjukdom med frekventa tarmtömningar och diarré som de vanligaste symtomen. Sjuk-



**Figur 2.** Den kumulativa incidensen för inflammatoriska tarmsjukdomar för barn i Finland. En bearbetad version av en figur publicerad i: Virta L, Saarinen M, Kolho KL. Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all pediatric patients except for the very young – a nationwide register-based study on 28 year follow-up. *J Crohns Colitis* 2017;11:150-6.

domens första stadium kan pågå i flera månader eller år, och symtomen kan emellanåt avklinga utan behandling. Ett typiskt symptom är trängande avföringsbehov och lös mage, särskilt under morgonen, samt tidvis blod med avföringen. Ibland är avföringsbehovet så kraftigt att det sker olyckor för patienten. Om patienten upprepade gånger vaknar av avföringsbehov om natten och avföringen då är blodig, kräver sjukdomen skyndsam bedömning. Alarmsymtom beskrivs i Tabell II. Vid Crohns sjukdom kan symtomen vara diffus buksmärta, avmagering och fördröjd pubertetsutveckling eller tidvis förekommande feber. Ibland kan första symtomet på Crohns sjukdom vara tandköttinflammation, aftös stomatit eller kronisk svullnad i underläppen (så kallad orofacial granulomatosis). Perianal abscess eller fistelbildning är ett rätt sällsynt första symptom på IBD hos barn och unga.

## Diagnostik av IBD

Diagnos av sjukdomen kräver endoskopiska undersökningar. Hos barn är endoskopi ett invasivt ingrepp som görs under narkos efter

Tabell I. Allmänna drag vid inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn och unga

	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit	Oklassificerad sjukdomsform IBDU (unclassified IBD)
Sjukdomens utbredning	Sjukdom i ileokolon vanligast	Pankolit vanligast	Sjukdom i kolon
Primär skleroserande kolangit (PSC)	PSC sällsynt	PSC 2–4 %	PSC sällsynt
Tillväxtstörning eller fördröjd pubertet	Vanlig hos pojkar	Sällsynt	Ibland
Läkemedelsbehandling	Biologiska läkemedel behövs för cirka en tredjedel av patienterna	Biologiska läkemedel behövs för cirka 10 %	Biologiska läkemedel behövs ibland
Operativ behandling	Resektion av ileocekalvinkeln fortfarande tidvis nödvändig Behandling av perianal sjukdom med Setontrådar och TNF-alfa-hämning	Behovet av pankroktokolektomi under barndomen har minskat jämfört med tidigare år.	Behovet av pankroktokolektomi under barndomen har minskat jämfört med tidigare år.
Bestående stomi	mycket sällan	nej	nej

en noggrann tarmtömning. Hos barnpatienter endoskoperas i diagnosstadiet inte bara tjocktarmen utan också den övre matsmältningskanalen (3), vilket man inte gör hos vuxna. Detta görs för att i tid kunna upptäcka eventuella förändringar som tyder på Crohns sjukdom, eftersom denna sjukdom hos barn vanligen ytttrar sig som en tjocktarmsinflammation och differentialdiagnosen mellan ulcerös kolit och Crohns sjukdom inte alltid är lätt att ställa. Bestämning av kalprotektin i avföring har blivit en viktig metod för att screena för IBD och följa upp behandlingssvaret, men kalprotektinnivån ger ingen information om vilken sjukdomsform det är fråga om eller om patientens prognos (4). Om de endoskopiska undersökningarna inte visar kronisk tarminflammation men kalprotektinet är klart förhöjt, bör bildundersökningar av tunntarmen utföras med tanke på möjligheten av Crohns sjukdom. Hos barn används närmast magnetenterografi eller kapselendoskopi för bilddiagnostik av tunntarmen; datortomografi används knappast alls eftersom den ger en stor stråldos. Under de senaste åren har man sett att en skickligt utförd ultraljudsundersökning kan vara en pålitlig metod för att bedöma tarminflammation, men i Finland har metoden ännu inte fått något större fotfäste.

Att ställa diagnosen IBD hos barn kräver specialkompetens, eftersom det är fråga om

en livslång sjukdom och diagnosen oftast grundar sig på slutsatser utifrån den kliniska bilden, laboratorieundersökningar, endoskopier och bilddiagnostik. För Crohns sjukdom typiska ansamlingar av inflammationsceller, granulom, påträffas bara hos 10–15 procent och de serologiska testerna är inte tillräckligt noggranna för att kunna användas till att bestyrka diagnosen (3).

### Predisponerande faktorer för IBD

Man känner inte till faktorer som utlöser IBD. Under de senaste åren har det forskats särskilt kring patienternas mikrobiom, och flera studier har beskrivit förändringar i mikrobiomet med avseende på artrikedomen och den relativa variationen mellan olika mikrobarter. Denna så kallade dysbios, där särskilt den relativa andelen bifidobakterier och butyratproducerande arter är låg och andelen proteobakterier är hög, är ett fenomen som är relaterat till IBD, man någon kausalitet har ännu inte påvisats (5–8). Det är möjligt att exempelvis en antibiotikainducerad förändring i mikrobiomet hos personer med ärftliga anlag för sjukdomen håller i sig längre eller för med sig att någon miljöfaktor såsom ett toxin, en infektion eller en dietär faktor sätter igång en kaskad som till sist leder till kronisk tarminflammation (9). Upprepad användning



Tabell II. Symtombild som kräver skyndsam utvärdering

<b>Jourmässig utvärdering</b>
Dåligt allmäntillstånd
Feber över 38,5 oC
Fler än 10 avföringar, delvis också nattetid
Avföringen mest blod
Perianal abscess
<b>Skyndsam utvärdering</b>
Långvarig frånvaro från skolan (eller dagvården) p.g.a. tarmsymtomen
Ofrivillig avmagring
Avstannad tillväxt eller fördröjd pubertetsutveckling
Aktiv associerad sjukdom (exempelvis artrit eller erythema nodosum)
Svåra symtom från munnen (exempelvis betydande svullnad i läpparna eller rikliga aphthae)

av antibiotika är kopplad till uppkomsten av Crohns sjukdom under barndomen, men inte med ulcerös kolit (10,11). Det kan tyda på en eventuellt ökad infektionsbenägenhet hos dem som insjuknar i Crohns sjukdom.

Den ökande förekomsten av IBD har samband med ökningen av allergi och astma. I en registerstudie på material från FPA konstaterade vi att mjölkallergi i den tidiga barndomen ökar den relativa risken att insjukna, men man bör komma ihåg att den absoluta risken är liten (12). Astma har samband enbart med Crohns sjukdom, inte med ulcerös kolit. Något överraskande konstaterade vi att kronisk sjuklighet under barndomen i sig ökar risken för IBD (13). Samband har beskrivits till exempel med epilepsi eller medfödda missbildningar i urinvägarna, och kanske något överraskande också med kongenital klorid-diarré, som hör till det finländska sjukdoms-arvet (14,15). Dessa observationer kan tyda på att någon mycket tidig utvecklingsfaktor eller exposition under graviditeten kan ha samband med uppkomsten av IBD, men å andra sidan är prematuritet eller kejsarsnitt inga betydande riskfaktorer.

### Kostens betydelse

Forskarna har sökt en förklaring till den snabbt ökande förekomsten av sjukdomen i

dietära faktorer, och det pågår för närvarande livlig forskning om kostens betydelse vid behandlingen av sjukdomen. Crohns sjukdom kan behandlas med diet, så kallad exklusiv enteral nutrition, där patienten i 6–8 veckor får enbart näringslösning (den vanligaste är det pulverformiga kosttillskottet Modulen). Med diet kan man få Crohns sjukdom att gå i remission hos en del av patienterna, men utan underhållsbehandling med läkemedel aktiveras sjukdomen när patienten återgår till normal kost (16). För närvarande försöker forskarna i flera undersökningar klarlägga om en partiell modifiering av kosten kan påverka sjukdomsaktiviteten, och på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) finns fler än 100 studier om dietens betydelse vid Crohns sjukdom registrerade. Patienterna upplever ofta att tarmsymtomen förvärras till exempel om de äter stora mängder sött och en del tål inte mjölk eller vete, men än så länge finns det inte tillräcklig vetenskaplig evidens för att rekommendera patienterna att undvika vissa näringsämnen.

### Behandling av IBD hos barn och unga

Det finns få läkemedelsprövningar för behandling av IBD som är gjorda på barn och unga, och behandlingen följer samma riktlinjer som för vuxna. Största delen av barnpatienterna behöver i sjukdomens begynnelsestadium behandling med glukokortikoider i flera månader, och uppföljningen visar om det är fråga om en kortikoidberoende sjukdom eller inte (17–19). Enligt vår registerundersökning baserad på läkemedelsinköp har utvecklingen också i Finland gått mot en mer aktiv användning av immunsuppressiva läkemedel, och under det första året efter insjuknandet stod cirka 60 procent av barnpatienterna med Crohns sjukdom och 30 procent av dem med ulcerös kolit på behandling med azatioprin eller metotrexat (20). Hos cirka en tredjedel av patienterna var sjukdomen så svår att det redan under det första året hade satts in behandling med så kallade biologiska läkemedel, där TNF-alfa-hämmarna är den viktigaste gruppen.

Kirurgisk behandling behövs under barndomen numera främst vid strikturerande Crohns sjukdom eller perianal sjukdom. Enligt den nyaste forskningen har den ökande användningen av biologiska läkemedel klart minskat behovet av kirurgisk behandling i barndomen (21). Enligt vår erfarenhet har behovet av kolektomier under barndomen minskat, men det verkar vara så att det med den nuvarande

läkemedelsarsenalen inte helt går att undvika operation, utan vid de svåra sjukdomsformerna flyttar man bara tidpunkten för det nödvändiga ingreppet framåt. Det är bra att hålla i minnet att operation är det bästa alternativet för att trygga tillväxtpotentialen (22), om en Crohn-patient har tillväxtstörning och strikturerande sjukdom. IBD-kirurgi hos barn och den postoperativa vården kräver specialkunnande och bör koncentreras till universitetssjukhusen.

## Prognos

Prognosen för IBD är god för största delen av barnpatienterna och sjukdomen fås att gå i remission eller nära remission med läkemedelsbehandling. Antalet patienter som kräver sjukhusvård har minskat de senaste åren. En bidragande faktor kan vara att följsamheten till läkemedelsbehandlingen är bättre bland patienterna än tidigare och att behandlingen justeras utgående från mätningar av kalprotektin i avföringen. Patienten förstår bättre att behandlingen är nödvändig när det finns ett test som indirekt visar tarmens tillstånd. Trots att sjukdomen är i ett lugnt stadium är olika slags buksymtom vanliga. Avföringens kalprotektinvärde stiger redan före den kliniska relapsen, men man känner inte tillräckligt väl till de faktorer som leder till att sjukdomen aktiveras. Cirka en tredjedel av de unga patienterna lider av en svår sjukdomsform, där det behövs läkemedelsbehandling som dämpar immunförsvarets aktivitet i flera år, eventuellt livet ut. Också vid lindrig sjukdom är affektiva symtom vanliga, och en del av de unga patienterna blir deprimerade och skolgången blir lidande. Det är därför av stor betydelse vid behandlingen att sköta om det psykiska välbefinnandet (23, 24).

## Framtidsutsikter

IBD hos barn och unga ökar på samma sätt som hos vuxna, men det finns för närvarande inga metoder för att identifiera personer med hög risk att insjukna eller möjligheter att planera förebyggande åtgärder. Det ökande antalet patienter kräver ökade resurser av hälso- och sjukvården, men uppföljningen av patienterna måste också omorganiseras så att just de patienter som kräver utvärdering får träffa en läkare eller skötare vid rätt tidpunkt (25–28). Ett mål för den närmaste framtiden är att vi ska lära oss identifiera olika sjukdomstyper bättre, så att vi lär oss

rikta in behandlingen individuellt. Behandlingen av IBD hos barn har varit framsynt, eftersom den redan i flera år har optimerats genom mätning av kalprotektin i avföringen och läkemedelshalter i blodet. För närvarande är tarmmikrobiomets roll vid patogenesen för IBD föremål för livlig forskning. Det är möjligt att mikrobiomanalys i framtiden erbjuder ett nytt hjälpmedel för att klassificera patienternas sjukdomstyp och välja individuell behandling (6, 29).

**Kaija-Leena Kolho**

[kaija-leena.kolho@helsinki.fi](mailto:kaija-leena.kolho@helsinki.fi)

*Bindningar:*

*Konsult- eller föreläsningssarvoden från Abbvie, Biocodex, MSD Finland, Tillotts Pharma, Ferring. Kostnader för resor, inkvartering eller deltagande i möten ersatta av Tillotts Pharma.*

## Referenser

1. Virta L, Saarinen M, Kolho KL. Inflammatory bowel disease incidence is on the continuous rise among all pediatric patients except for the very young – a nationwide register-based study on 28 year follow-up. *J Crohn's Colitis* 2017;11:150–156.
2. Charbit-Henrion F, Parlato M, Hanein S, Duclaux-Loras R et al. Diagnostic Yield of Next-Generation Sequencing in Very Early-Onset Inflammatory Bowel Diseases: A Multicenter Study. *J Crohns Colitis*. 2018 May 18. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy068. [Epub ahead of print]
3. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, et al. The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:795–806.
4. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of IBD. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:74–80.
5. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15:382–392.
6. Kolho KL, Korpela K, Jaakkola T, Venmani M et al. Fecal Microbiota in Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to Inflammation. *Am J Gastroenterol* 2015;110:921–930.
7. Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, Franzosa EA et al. Compositional and Temporal Changes in the Gut Microbiome of Pediatric Ulcerative Colitis Patients Are Linked to Disease Course. *Cell Host Microbe* 2018 Oct 10;24:600–610.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.09.009.
8. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Fu J et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut* 2018;67:108–119.
9. Kolho KL, Färkkilä M. Tulehdukselliset suolistosairaudet – mikä vialla? *Duodecim* 2017;133:1701–9.
10. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease – a nationwide, register-based Finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175:775–784.
11. Ungaro R, Bernstein C, Geary R, Hviid A et al. Antibiotics associated with increased risk of new onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1728–38.
12. Virta LJ, Kautiainen H, Kolho KL. Symptoms suggestive of Cow's milk allergy and pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatr Allergy and Immunol* 2016;27:361–367.
13. Virta LJ, Kolho KL. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis, and type 1 diabetes – a nationwide study. *J Crohns Colitis* 2013;7:53–57.

- 
14. Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J et al. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:369–375.
  15. Kolho KL, Taskinen S, Rintala R. Pediatric urology patients with megaureter may have a risk of contracting Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:211–213.
  16. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:1179–207.
  17. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:257–291.
  17. Ziv-Baran T, Hussey S, Sladek M, Amil Dias J et al. Response to treatment is more important than disease severity at diagnosis for prediction of early relapse in new-onset pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 Nov 18 epub ahead of print.
  18. Hyams JS, Davis S, Mack DR, Boyle B et al. Factors associated with early outcomes following standardised therapy in children with ulcerative colitis (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:855–868.
  19. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389(10080):1710–18.
  20. Virta LJ, Kolho KL. Trends in early drug therapy in paediatric inflammatory bowel disease in Finland – a nationwide register-based study in 1999–2009. *ISRN Gastroenterology* 2012; 462642; doi:10.5402/2012/462642.
  21. Ashton JJ, Borca F, Mossotto E, Coelho T et al. Increased prevalence of anti-TNF therapy in paediatric inflammatory bowel disease is associated with a decline in surgical resections during childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;4:398–407.
  22. Amil Dias, J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A et al. Surgical management of Crohn's disease in children –guidelines from the paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:818–835.
  23. Väistö T, Aronen E, Simola P, Ashorn M et al. Psychosocial symptoms and competence among adolescents with inflammatory bowel disease and their peers. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:27–35.
  24. Gamwell KL, Baudino MN, Bakula DM, Sharkey CM et al. Perceived Illness Stigma, Thwarted Belongingness, and Depressive Symptoms in Youth With Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:960–965.
  25. Turner D, Carle A, Steiner SJ, Margolis P et al. Quality items required for running a pediatric inflammatory bowel disease centre: an ECCO paper. *J Crohns Colitis* 2017;11:981–987.
  26. Puolanne A-M, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A et al. Rapid fecal calprotectin test and symptom index in monitoring the disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3123–30.
  27. Piekkala M, Alfthan H, Merras-Salmio L, Puustinen Wikström A et al. Fecal calprotectin test performed at home – a prospective study of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:926–931.
  28. Molander P, Jussila A, Toivonen T, Mäkkeli P et al. The impacts of an inflammatory bowel disease nurse specialist on the quality of care and costs in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2019; Jan 2:1-6 epub ahead of print.
  29. Magnusson MK, et al. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition. *J Crohns Colitis* 2016;10:943–952.

---

## Summary

### ***Inflammatory bowel disease with paediatric onset – an increasing burden***

*Inflammatory bowel disease (IBD), namely ulcerative colitis, Crohn's disease and unclassified IBD, has shown an exceptionally rapid rise in incidence during the past decades. Unfortunately, the environmental factors playing a key role in disease pathogenesis are unidentified. Along the availability of biological drugs, the rate of IBD surgery during childhood has decreased. However, it is not clear whether it is possible to avoid surgery with these drugs or whether surgery is postponed into adulthood. It is possible that in the future the profiling of microbiome becomes an additional tool when subtyping patients and selecting the most appropriate individual therapy.*

# Hematopoetiska stamcellstransplantationer som behandlingsmetod för olika sjukdomar

SAMPPA RYHÄNEN OCH HELJÄ LÅNG

Transplantation av stamceller från benmärgen är en etablerad metod för behandling av ärftliga och förvärvade sjukdomar som påverkar benmärgen. Behandlingsresultaten har förbättrats och särskilt toxiciteten i samband med behandlingarna har minskat. Användningen av stamcellstransplantation har därför utvidgats till nya indikationer och sjukare patienter än tidigare kan få behandlingen. I och med de förbättrade resultaten för läkemedelsbehandling av leukemi har allvarliga ärftliga sjukdomar blivit en mer betydande indikation för transplantation av benmärgsstamceller. Dessutom har invandringen fört med sig att det till Finland har kommit barn med hemoglobinopatier som behöver stamcellstransplantation för att tillfriskna. Trots framstegen begränsas användningen av stamcellstransplantation fortfarande av förbehandlings toxiska biverkningar, och särskilt av de allvarliga problemen med transplantatmotvärdreaktion. I framtiden kommer rationell bearbetning av stamcellstransplantatet och genmanipulering av stamcellerna sannolikt att ytterligare utvidga och utöka den kliniska användningen av tekniker för stamcellstransplantation.

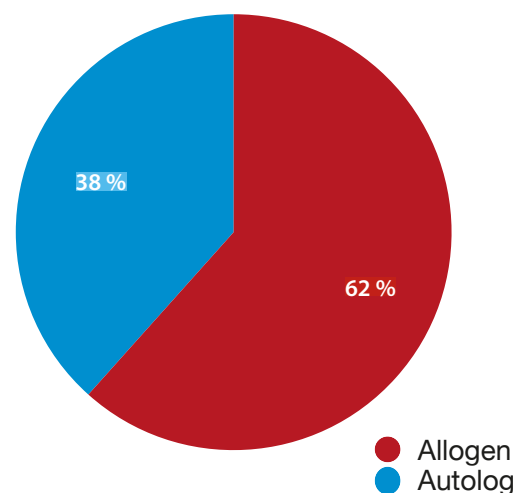
Transplantation av benmärgsstamceller är en behandlingsmetod där sjuk benmärg ersätts med frisk. Transplantatet kan tas från en frisk donator (allogen transplantation), eller i vissa fall kan man använda patientens egna benmärgsstamceller som tidigare har frysts ner (autolog transplantation). Då används också termen stamcellsåtergivning (1) om ingreppet.

I Finland har alla allogena transplantationer av benmärgsstamceller koncentrerats till Nya barnsjukhuset inom HUS (Figur 1). Autologa stamcellsåtergivningar på barn görs vid alla universitetssjukhus i Finland.

## SKRIBENTERNA

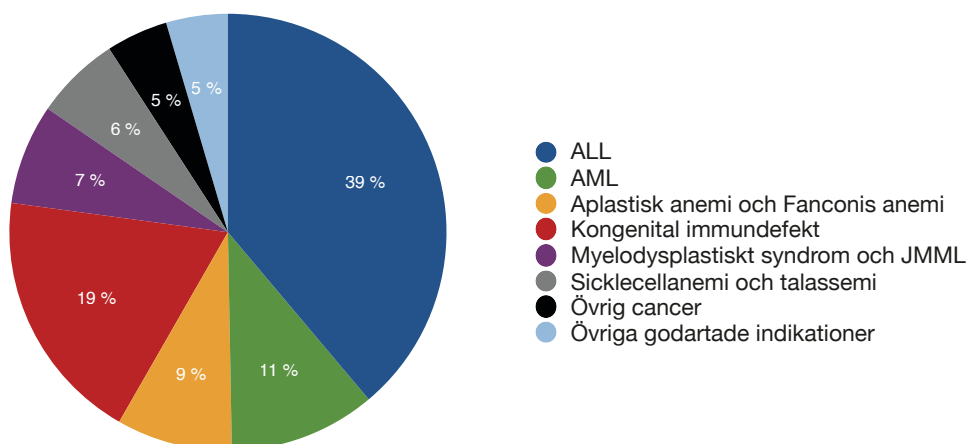
**Samppa Ryhänen**, MD, docent, är specialistläkare i pediatrik samt barnhematolog och barnonkolog. Han arbetar på Nya barnsjukhuset inom HUS och på deltid som klinisk lärare vid Helsingfors universitet.

**Heljä Lång**, ML, är specialistläkare i pediatrik. För närvarande arbetar hon vid Helsingfors universitet på en doktorsavhandling om cellulära mekanismer vid primär immunbrist och lungkomplikationer efter stamcellstransplantation.



Figur 1. Allogena (175 st.) och autologa (109 st.) stamcellstransplantationer på Barnkliniken vid HUS 2009–2018.





**Figur 2.** Indikationer för allogena transplantationer av benmärgsstamceller vid Barnkliniken vid HUS 2009–2018. Under den tiden gjordes sammanlagt 175 allogena stamcellstransplantationer, varav en del nya transplantationer till samma patient.

Den första lyckade transplantationen av benmärgsstamceller gjordes i USA 1968 på en fem månader gammal bebis med allvarlig medfödd immunbrist (2). Barnkliniken vid Helsingfors universitetssjukhus var i utvecklingens framkant och Finlands första transplantation av benmärgsstamceller gjordes på ett barn med leukemi redan 1974 (3). Sedermera har metoden utvecklats till en etablerad behandlingsform för förvärvade och ärftliga sjukdomar med ursprung i benmärgen (1). Stamcellstransplantationerna har ökat kraftigt i och med att indikationerna har vidgats och den minskade toxiciteten har gjort att allt sjukare patienter har kunnat behandlas. I Europa gjordes 43 636 transplantationer av benmärgsstamceller 2016 enligt statistik från EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant) (4). Största delen av stamcellstransplantationerna görs för att behandla behandlingsresistent eller recidiverande leukemi, men särskilt hos barn och unga utförs stamcellstransplantationer allt oftare för att behandla andra sjukdomar än cancer. Allt viktigare orsaker till allogen transplantation av benmärgsstamceller är vid sidan av leukemier och aplastisk anemi nu för tiden också i Finland allvarliga medfödda immunbristsyndrom, sicklecellsjukdom, transfusionsberoende talassemier och medfödda metabola sjukdomar som kan botas med benmärgsutbyte (Figur 2).

### Stamcellstransplantation i praktiken

En förutsättning för att allogen transplantation av benmärgsstamceller ska lyckas är att

en lämplig donator hittas. Lämpligheten undersöks i första hand utgående från vävnadstypning. Vanligen undersöker man tio HLA-genlokus: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR och HLA-DQ (1), trots att det också finns viss evidens för betydelsen av HLA-DPB1. Traditionellt har syskon med identisk vävnadstyp ansetts vara de bästa donatorerna, eftersom då också gener utanför HLA-områdena är likartade med patientens. Näst bäst kan okända registerdonatorer som är lämpliga med avseende på alla tio HLA-lokus anses vara; dessa donatorer söks i donatorregister i olika länder. HLA-typning utförd med moderna sekvenseringsmetoder är mycket exakt och skillnaden mellan en HLA-kompatibel registerdonator och ett HLA-identiskt syskon är numera i praktiken liten (6). En lämplig registerdonator för etniska finländska patienter hittas i cirka 85 procent av fallen (Tiina Linjama, personlig kommunikation), men för patienter av till exempel asiatisk eller afrikansk härkomst är det ofta mycket svårt att hitta en registerdonator.

Om en lämplig donator inte hittas eller om patientens kliniska tillstånd gör att transplantationen är brådskande, är det möjligt att använda stamceller från placentalblod eller från en bara till hälften HLA-kompatibel besläktad donator (så kallad haploidentisk stamcellstransplantation). Jämfört med traditionella metoder är dessa tillvägagångssätt förknippade med större risk för opportunistiska infektioner eller akut rejektion av transplantatet. För att haploidentiskt transplantat ska kunna användas krävs det också att allogena T-celler som orsakar kraftig transplantat-motvärdreaktion avlägsnas, antingen före trans-

---

plantationen ex vivo (T cell deplete) eller efter den in vivo med cyklofosamid (T cell replete).

Före den egentliga transplantationen behövs förbehandling, vars mål är att göra plats för benmärgstransplantatet, att dämpa patientens immunitet för att säkerställa att transplantatet fäster, att minska risken för transplantat-mot-värdreaktion, och när man behandlar cancersjukdomar också att förstöra eventuella cancerceller (5). Som förbehandling har det traditionellt använts strålbehandling av hela kroppen eller en kombination av strålbehandling och läkemedel. På grund av betydande biverkningar har strålbehandling på senare tid använts mindre och förbehandling baserad enbart på läkemedel har blivit vanligare, särskilt när indikationen för stamcellstransplantation är en benign sjukdom. Vid läkemedelsbaserad förbehandling används cytostatika, antikroppar (bland annat anti-lymfocytantikroppar för att minska risken för rejektion av transplantatet och transplantat-mot-värdreaktion) och immunmodulerande läkemedel (5). Man har försökt finlipa den läkemedelsbaserade förbehandlingen för att den ska vara mindre toxisk (så kallad reduced intensity/toxicity conditioning) (7).

Efter förbehandlingen infunderas stamcellstransplantatet i en ven hos patienten. Transplantatet kan tas direkt från benmärgen eller samlas in från perifert blod med leukaferes. I det sistnämnda fallet mobiliseras stamceller från benmärgen till blodbanan genom att patienten ges leukocyttillväxtfaktor innan transplantatet samlas in. Efter transplantationen behövs vanligen immunsuppressiv behandling för att förhindra transplantat-mot-värdreaktion. Ciklosporin och metotrexat används för att förhindra denna reaktion, men i motsats till transplantation av fasta organ blir läkemedelsbehandlingen vanligen inte bestående. Innan transplantatet groor är immuniteten svag och patienten har djup neutropeni. Under neutropeni är patienten mycket känslig för bakterie- och svampinfektioner. När neutropeni har gett med sig är allvarliga virusinfektioner ett nytt hot. Genom att mäta antalet benmärgsproducerade celler i blodbanan följer man hur transplantatet groor och etableras. Man kan också få information om hur transplantatet etableras genom att i blodet eller benmärgen bestämma förhållandet mellan patientens egna och donators celler (så kallad chimerismundersökning) (8). Efter att transplantatet har grott inleds ett långsamt återuppbyggande av immuniteten, som också i bästa fall tar flera år, men kan

ytterligare fördröjas om patienten utvecklar en betydande transplantat-mot-värdreaktion som försvagar den cellulära immuniteten, stör tymusaktiviteten och kräver immunsuppressiv behandling. Efter allogen transplantation behöver patienten nya vaccinationer och de kan inledas när immuniteten anses ha återhämtat sig tillräckligt.

### **Användning av stamcellstransplantation för att behandla cancer**

Trots att den konservativa behandlingen av leukemi med cytostatika har utvecklats och behovet av stamcellstransplantation därmed har minskat, är leukemi fortfarande den viktigaste indikationen för allogen transplantation av benmärgsstamceller (Figur 2). Akut lymfoblastleukemi (ALL) är den vanligaste cancersjukdomen hos barn och också den viktigaste enskilda indikationen för stamcellstransplantation. Stamcellstransplantation behövs vid ALL om sjukdomen reagerar dåligt på cytostatikabehandling eller recidiverar under behandlingen eller snart efter avslutad behandling (9). De bästa behandlingsresultaten vid ALL uppnås om leukemin fås i remission med cytostatikabehandling före stamcellstransplantation (10). Som förbehandling vid transplantationer på indikationen ALL används fortfarande allmänt strålbehandling av hela kroppen, trots att man har slutat med den behandlingen vid många andra indikationer. Det pågår en omfattande randomiserad studie FORUM (clinicaltrials.gov identifier: nct01423500), där man jämför effekt och biverkningar vid strålbehandling av hela kroppen med förbehandling med enbart läkemedel vid ALL.

Akut myeloisk leukemi (AML) är mer sällsynt än ALL hos barn, men AML-patienter behöver fortfarande klart oftare stamcellstransplantation än ALL-patienter. Därför utgör stamcellstransplantationer för AML en betydande del av verksamheten också vid centrumen för pediatrik stamcellstransplantation. Som förbehandling vid AML används numera sällan strålbehandling, eftersom läkemedelsbaserad förbehandling med busulfan har visats vara effektivare och bättre tolererad (11).

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är förhållandevis sällsynt hos barn, och moderna läkemedel som grundar sig på inhibering av tyroxinkinas (till exempel imatinib och dasatinib) har minskat behovet av stamcells-

---

transplantation vid behandlingen av denna sjukdom (9).

Efter en transplantation som gjorts på grund av leukemi följer man noggrant förekomsten av kvarstående leukemi i benmärgen. Dessutom följer man hur stor andel av cellerna i blodbanan och benmärgen som är patientens egna, eftersom ökad andel egna celler ofta är ett första tecken på hotande relaps. Man kan försöka behandla en hotande relaps efter transplantation med att sätta ut den immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen, och på så sätt frisätta transplantatets allogena lymfocyter för att de ska kunna förstöra cancercellerna. Dessutom kan man ge patienten lymfocyter som samlats in ur donatorns blod, och hoppas på att det förstärker transplantatmot-leukemieffekten. Båda tillvägagångssätten ger ökad risk för transplantatmot-vårdreaktion.

Allogen stamcellstransplantation används också för behandling av mer sällsynta hematologiska cancrar hos barn, såsom juvenil monomyelocytleukemi (JMML) och behandlingsresistenta lymfom samt myelodysplastiskt syndrom (9).

Autolog stamcellstransplantation används hos barn främst vid behandling av vissa fasta cancerformer. Med stöd av transplantatet kan man då ge cytostatikabehandling med ytterst stora doser, som utan stamcellstransplantation skulle leda till att det uppstår långvarig funktionsstörning i benmärgen eller till att den förstörs helt och hållet. En sådan högdosbehandling har visats vara nyttig vid behandling av neuroblastom med stor risk och Ewings sarkom (12), och dessutom anses den vara sannolikt nyttig till exempel vid behandling av Wilms tumör av högrisktyp samt vid retinoblastom och vissa hjärntumörer. Den cytostatikabehandling som föregår den autologa stamcellstransplantationen väljs enligt typ av cancer.

### **Stamcellstransplantation vid behandling av svår medfödd immunbrist**

Primära immunbrister är en heterogen grupp medfödda sjukdomar som beror på mutation i en gen. Moderna sekvenseringsmetoder har gjort att man de senaste åren har identifierat flera nya genfel som ligger bakom hittills okända immunbrister (13). För närvarande känner man till fler än 350 primära immunbrister, som med olika mekanismer orsakar upprepade eller kroniska infektioner och

ökar risken för autoimmuna sjukdomar och autoinflammation (14). Till sin natur är de primära immunbristerna bestående och ofta framskridande, och de går vanligen inte att påverka med läkemedelsbehandling. För majoriteten av patienterna är stamcellstransplantation den enda kurativa behandlingen (15). Andelen immunbristpatienter bland de barn som har fått autolog stamcellstransplantation har ökat avsevärt under det senaste decenniet. Av de 175 allogena stamcellstransplantationer som gjordes på Barnkliniken vid HUCS 2009–2018 berodde 19 procent (33 st.) på immunbrist. De finländska siffrorna motsvarar den internationella nivån, som vid olika centrum har varit 5–15 procent (16).

Stamcellstransplantation har redan i flera decennier använts som behandling för svår kombinerad immunbrist (SCID-syndrom), men nyligen har indikationerna för stamcellstransplantation utvidgats också till andra primära immunbristtillstånd (17). Svår kombinerad immunbrist, där patientens T- och B-lymfocytfunktion är störd, är en absolut indikation för allogen stamcellstransplantation, eftersom patienterna utan ingreppet vanligen avlider redan under det första levnadsåret. Överlevnadsprognosen är betydligt bättre om stamcellstransplantation utförs när barnet är under tre månader gammalt (18). Därför screenas SCID-patienter systematiskt med bestämning av TREC (T-cell receptor excision circles) bland annat i USA och i flera europeiska länder, och screeningen håller på att startas också i Finland. Övriga immunbristtillstånd, som främst påverkar T-cellerna, och defekter i de fagocyterande cellerna är en växande genetiskt och fenotypiskt heterogen grupp, där transplantation inte har en lika etablerad roll. Hos en del av patienterna är den exakta sjukdomsmekanismen helt eller delvis okänd, vilket gör beslutet om stamcellstransplantation svårt (13).

Man har traditionellt ansett att beslut om stamcellstransplantation kan fattas när diagnosen är säker och patientens allmäntillstånd tillräckligt gott. När det gäller immunbristpatienter är man ibland tvungen att överväga stamcellstransplantation också om kriterierna inte uppfylls. Om patientens kliniska sjukdomsbild tyder på svår immunbrist eller störning i regleringen av immuniteten och om den betydligt inverkar på patientens tarmkanal eller orsakar lungsymtom, bör man överväga stamcellstransplantation också när den specifika diagnosen är oklar. De upprepade och kroniska infektionerna hos immunbrist-

patienter gör också att man inte kan vänta på att infektionerna helt ska avklinga före transplantationen. Prognosen är bättre om det går att göra stamcellstransplantationen innan eventuella lung- eller leverförändringar har hunnit utvecklas (15). Vid stamcellstransplantationer som har gjorts på grund av immunbrist är etableringen av transplantatet mer osäkert än om indikationen är leukemi (19). För att bota immunbrist räcker det dock ofta med att en del av patientens hematopoetiska stamceller ersätts av donatorceller (20).

Ett europeiskt material visar att efter stamcellstransplantation för svår kombinerad immunbrist tillfrisknar i bästa fall 90 procent, om transplantatet fås från en HLA-identisk donator, och 66–69 procent om transplantatet är av annat ursprung. Om indikationen för stamcellstransplantation är en annan primär immunbrist (non-SCID) är tillfrisknandet 76–79 procent oberoende av transplantatets ursprung (15). Av de patienter som fick stamcellstransplantation för immunbrist på Barnkliniken vid HUCS 2000–2016 är 85 procent vid liv (16).

### **Behandling av andra benigna sjukdomar med transplantation av benmärgsstamceller**

Allvarlig aplastisk anemi är en etablerad indikation för stamcellstransplantation och sannolikheten för tillfrisknande för dem som genomgått ingreppet är mer än 90 procent (21). De förbättrade resultaten för stamcellstransplantation har väckt frågan om immunsuppressiv behandling är meningsfull som behandling för allvarlig aplastisk anemi (21). Ärftliga sjukdomar som leder till funktionsstörning i benmärgen (exempelvis Fanconis anemi, dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan-anemi och allvarlig medfödd neutropeni) är indikationer för transplantation av benmärgsstamceller (22). Prognosen för dessa sjukdomar är i allmänhet klart sämre än för aplastisk anemi. En särskild utmaning för att genomföra stamcellstransplantation är de syndrom som är förknippade med en störning i reparationsmekanismerna för DNA, såsom Fanconis anemi och dyskeratosis congenita, eftersom dessa patienter är ytterst känsliga för förbehandlings toxiska biverkningar. För att kunna planera en förbehandling är det därför nödvändigt att så noggrant som möjlig utreda orsaken till funktionsstörningen i benmärgen (21, 22)

Allogen transplantation av benmärgsstamceller är en kurativ behandling för sickelcell-

sjukdom och transfusionsberoende talassemi (23). Vid behandlingen av talassemi har stamcellstransplantation en etablerad ställning, och resultaten är goda också när HLA-kompatibla registerdonatorer används (24). För att behandla sickelcellsjukdom används närmast HLA-identiska syskondonatorer, eftersom resultaten av registertransplantationer har varit skrala. Orsaken till detta är sannolikt den större genetiska variationen hos den afrikanska befolkningen, vilket gör att processen att välja donator fungerar sämre, eftersom den har utvecklats för en population med europeisk bakgrund.

Allogen transplantation av benmärgsstamceller kan också bota vissa metabola inlagringssjukdomar, särskilt sådana där makrofagerna har en andel i patogenesen (25). Man har bland annat fått goda resultat av stamcellstransplantation vid behandlingen av Hurlers sjukdom (26).

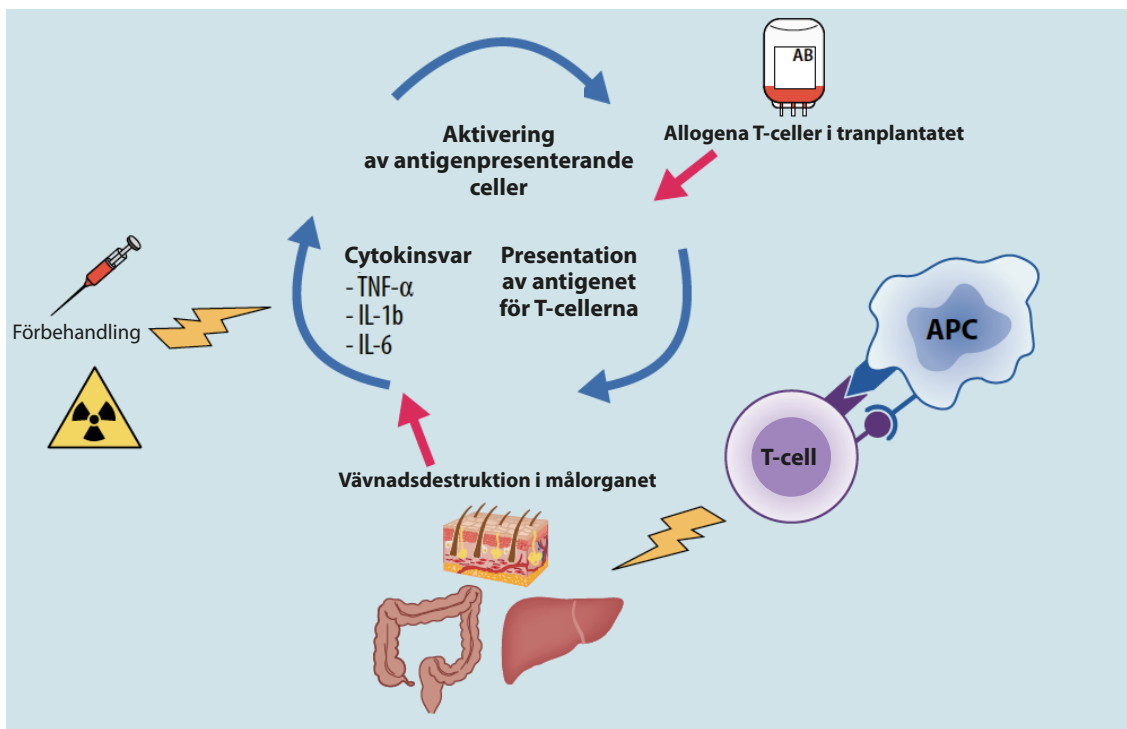
### **Biverkningar av stamcellstransplantation**

Användningen av allogen stamcellstransplantation som behandlingsform begränsas fortfarande av behandlingens toxicitet (27). De toxiska problemen beror på biverkningarna av förbehandlingen, det vill säga transplantatmot-värdsjukdom infektioner. Dessutom har särskilt cancerpatienterna fått behandlingar med betydande senkomplikationer redan före stamcellstransplantationen.

Strålbehandling av hela kroppen är med avseende på efterverkningarna den besvärligaste delen av förbehandlingen. Den skadar hjärtat och lungorna, ökar risken att utveckla katarakt och orsakar omfattande endokrinologiska störningar, varav de viktigaste är tillväxtstörning, för tidig pubertet, fertilitetsproblem, hypotyreos och ökad risk att utveckla metabola syndromet och diabetes (28). Att avhålla sig från strålbehandling har därför varit en viktig del av utvecklingen för att försöka bemästra benmärgstransplantationens toxicitet. Nu för tiden används strålbehandling i större utsträckning närmast vid transplantationer som görs på grund av ALL.

Cytostatika som ersätter strålbehandling är inte heller problemfria. Särskilt alkylatorerna, av vilka busulfan är den viktigaste, orsakar infertilitet, endokrinologisk sjuklighet samt lever- och lungskador (27). Också andra förbehandlingsläkemedel har karakteristiska biverkningar, som exempelvis purinanalogerens neurotoxiska verkan. Infertilitetsrisken





**Figur 3.** Patogenesen för akut transplantat-mot-värdreaktion. Patientens sjukdom och toxiska biverkningar av förbehandlingen orsakar vävnadsskada och cytokinsvar som aktiverar antigenpresenterande celler. I detta läge aktiveras de allogena T-celler som följer med transplantatet och orsakar akut transplantat-mot-värdreaktion i de typiska målorganen huden, tarmarna och levern. Om transplantat-mot-värdreaktionen kommer igång, upprätthåller vävnadsdestruktionen cytokinsvaret och det karakteristiska aktiveringskretsloppet startar, varefter det är svårt att stoppa aktiveringen. Figuren har tidigare publicerats i tidskriften Duodecim (referens 30).

bör beaktas innan behandlingen inleds, och om det är tekniskt möjligt bör man samla in könsceller för lagring före ingreppet (29). Alla förbehandlingar ökar patienternas risk att senare få en sekundär malignitet (27).

Den viktigaste biverkningen som begränsar användningen av stamcellstransplantation är transplantat-mot-värdssjukdom som i värsta fall är livshotande och allvarligt skadar patienten (30). Akut transplantat-mot-värdreaktion är en immunitetsreaktion orsakad av de infunderade allogena T-cellerna, där symtomen är hudutslag, diarré och särskilt en leversjukdom som skadar de intrahepatiska gallvägarna (Figur 3). Definitionsmässigt börjar akut transplantat-mot-värdreaktion senast hundra dagar efter stamcellstransplantationen. Extensiv akut transplantat-mot-värdreaktion är förknippad med betydande mortalitet.

Kronisk transplantat-mot-värdreaktion innebär en sjukdom som börjar senare och som beror på alloimmunitet. Kunskaperna om patogenesen för kronisk transplantat-mot-värdreaktion är sämre än för den akuta sjukdomstypen (30). Man vet dock att också B-cellerna och inte bara T-cellerna spelar

en roll för utvecklingen av kronisk reaktion. Kronisk transplantat-mot-värdssjukdom orsakar mycket varierande symtom från olika organsystem, och cirka 30–70 procent av de patienter som har genomgått allogen stamcellstransplantation drabbas av sjukdomen. Denna reaktion måste alltid finnas i åtanke när man bedömer hälsotillståndet hos en patient som har fått allogen stamcellstransplantation. Ett klassiskt uttryck för kronisk transplantat-mot-värdreaktion är hudförändringar som liknar skleroderma, lichen ruber eller lichen sclerosus et atrophicus. Fimos hos män och ärrbildning och adherenser i slidan hos kvinnor samt förträngningar och strikturer i matspjälkningskanalen är typiska problem som kronisk transplantat-mot-värdreaktion ger upphov till. Torra ögon och torr mun är vanliga fynd. Patienter med generaliserad transplantat-mot-värdreaktion lider av skleroderma och rörelseinskränkning som beror på stela leder. Det farligaste uttrycket för den kroniska reaktionen är en framskridande lungsjukdom.

Grunden för behandlingen av transplantat-mot-värdreaktion är fortfarande glukokorti-

koider, i lindriga fall lokalbehandling av huden och i svårare fall systemiskt prednisolon (31, 32). Vid sidan av glukokortikoiderna används i stor utsträckning andra immunsuppressiva läkemedel, moderna immunmodulerande målinriktade läkemedel, mesenkymala stamceller och extrakorporeal fotoferes, men det finns inte hållbart belägg för effekten av dessa behandlingar (31, 32). Eftersom behandlingen av etablerad transplantat-mot-värdreaktion är svår, är profylax av avgörande betydelse. Noggrant val av donator är den bästa profylaxen. Dessutom förhindras transplantat-mot-värdreaktion av lymfocytantikroppar som ges som förbehandling och av immunsuppressiv behandling efter transplantationen.

### Sammandrag och framtidsutsikter

Transplantation av benmärgsstamceller har utvecklats till att vara mindre toxisk, användningsområdet har utsträckts till nya indikationer och behandlingen kan ges sjukare patienter än tidigare. De avancerade metoderna för att bearbeta transplantatet möjliggör stamcellstransplantation från släktingar som är till hälften HLA-identiska (haploidentiska). Det går således att hitta en lämplig donator för nästan alla patienter som behöver transplantation. På Nya barnsjukhuset vid HUS används en teknik för haploidentiska transplantationer där man från transplantatet avlägsnar  $\alpha\beta$ T- och B-cellerna med en immunmagnetisk metod (33). Med nuvarande metoder är det ytterst effektivt att avlägsna de  $\alpha\beta$ T-celler som orsakar akut transplantat-mot-värdreaktion. Med denna teknik uppnår man lika goda resultat som med de transplantationsformer som traditionellt har ansetts vara bäst, men risken för transplantat-mot-värdreaktion är betydligt mindre (34, 35). Användning av stamceller från placentalblod kräver att dyra placentalblodbanker samlas in och upprätthålls och det har gjort att användningen av placentaenheter har minskat betydligt, särskilt i Europa (36). Modern haploidentisk stamcellstransplantation gör det mindre viktigt att använda HLA-kompatibla register- och syskondonatorer (36). I framtiden kommer bearbetningen av transplantatet att utvecklas ytterligare, vilket sannolikt gör att biverkningarna av stamcellstransplantation minskas.

Nästa steg i utvecklingen av cellterapi kommer att vara manipulering ex vivo av hematopoetiska stamceller och andra blodceller, vilket möjliggör skräddarsydd och individuell cellterapi både för ärftliga sjukdomar och för

leukemi. CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor) är ett exempel på en metod som redan har tagits i kliniskt bruk. Vid behandling med CAR-T-celler införs en konstgjord T-cellreceptor framställd med genmodifiering i patientens T-celler. Detta förändrar cellerna till målinriktade vapen som förökar sig i kroppen och specifikt dödar leukemiceller (37). CAR-T-cellbehandling används i dag för behandling av ALL med B-celler och lymfom som uttrycker ytantigenet CD19. Också de första behandlingarna baserade på genterapi av hematopoetiska stamceller är redan nu i användning. De förväntas ge stora framsteg vid behandlingen av ärftliga sjukdomar som påverkar den hematopoetiska vävnaden (38, 39). Målet är en effektiv och säker kurativ behandling av transfusionsberoende talassemi, sickelcellsjukdom och allvarliga immunbristsyndrom. Båda dessa nya behandlingsformer kräver personal som är insatt i stamcellstransplantation och infrastruktur som är lämpad för ett stamcellstransplantationscentrum. I fortsättningen kan vi förvänta oss att användningen av stamcellstransplantationstekniker ytterligare ökar och utsträcks till nya indikationer.

**Samppa Ryhänen**  
samppa.ryhanen@hus.fi

**Heljä Lång**  
helja.lang@helsinki.fi

*Bindningar:*  
Samppa Ryhänen, Pfizer Oy och Medac Oy har bekostat kongressresor.  
Heljä Lång, inga bindningar

### Referenser

1. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
2. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;292:1366–69.
3. Vetteranta K, Korhonen M, Siimes MA, Heikinheimo M. 40 vuotta lapsuusien allogenien kantasolusiirtoja: Pioneeriyöstä yksilölliseen soluterapiaan. *Duodecim.* 2015;131:1014–16.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW et al. Bone Marrow Transplantation. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;532:1139–48.
5. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer; 2019. 99–108.
6. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:1265–74.

7. Bartelink IH, van Reij EML, Gerhardt CE, van Maarseveen EM, et al. Fludarabine and Exposure-Targeted Busulfan Compares Favorably with Busulfan/Cyclophosphamide-Based Regimens in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Maintaining Efficacy with Less Toxicity. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20:345–353.
8. Mellgren K, Arvidson J, Toporski J, Winiarski J. Chimerism analysis clinical Chimerism analysis in clinical practice and its relevance for the detection of graft rejection and malignant relapse in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr. Transplant.* 2015;19:758–766.
9. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger RF, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1037–56.
10. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:377–384.
11. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, Dalissier A, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23:467–474.
12. Ladenstein R, Glogova E, Lanza F. Solid Tumours. In Careras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer; 2019.685–698.
13. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013;20:501–508.
14. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96–128.
15. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allerg Clin Immunol* 2010;126:602–610.
16. Ryhänen S, Huttunen P, Heiskanen K et al. Lasten vaikean synnynnäisen immuunivajeen hoito kantasolusiirron avulla. *Finlands Läkartidning* 2017;34:1776–81.
17. Freeman AF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiencies Beyond Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:S79–S82.
18. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z ym. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved outcome: the case for neonatal screening. *Blood* 2011;117:3243–46.
19. Rao K, Adams S, Qasim W ym. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1152–60.
20. Hartz B, Marsh R, Rao K ym. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016; 127:3281–90.
21. Dietz A, Lucchini G, Samarasinghe S, Pulsipher M. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia. *Curr. Opin. Ped.* 2016;28:3–11.
22. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1168–72.
23. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2: a011825.
24. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012;120:473–476.
25. Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol* 2016;23:530–535.
26. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015;125:2164–72.
27. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, et al. Late Effect Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:782–795.
28. Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Pötschger U, et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1482–89.
29. Balduzzi A, Dalle J-H, Jahnukainen K, von Wolff M, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1406–15.
30. Taskinen M, Ryhänen S, Vetterranta K. Käänteishyljintä kantasolusiirroissa. *Duodecim.* 2017;133:251–258.
31. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to bedside update. *Blood* 2014;124:363–733.
32. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606–615.
33. Ryhänen S, Nystedt J, Korhonen M, Vetterranta K. Haploidenttien kantasolujen siirrot lapsille alkavat Suomessa. *Duodecim.* 2017;133:231–235.
34. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of ab T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822–826.
35. Bertaina A, Zecca M, Buldini B, Sacchi N, et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical a/b T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* 2018;132:2594–07.
36. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:811–817.
37. Korhonen M, Keränen M, Vetterranta K, Leppä S, et al. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–99.
38. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. *Trends Mol Med* 2016;22:317–327.
39. Ribeil J-A, HaceinBeyAbina S, Payen E, Magnani A, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017;376:848–855.

## Summary

### ***Hematopoietic stem cell transplantation as a therapy for various diseases***

*Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an established method to cure acquired and inherited diseases of the bone marrow. Recent development has rendered HSCT less toxic and thus broadened its indications. Better results in treatment of childhood leukemias has decreased the use of HSCT to cure cancer patients, but the number of HSCTs to treat inherited disorders has increased. Despite development, toxicity still limit the use of HSCT. In the future, rational graft engineering and gene manipulation of patient derived hematopoietic stem cells will increase the use of the HSCT techniques in the clinic.*

---

# Problemet med barnläkemedel – det finns inte läkemedel för barn för att tillgodose deras medicinska behov – och hur det ska lösas

KALLE HOPPU

---

När den moderna läkemedelslagstiftningen skapades för femtio år sedan uppkom ett nytt problem med barnläkemedel: utbudet av läkemedel för barn fyller inte deras terapeutiska behov. Läkemedelslagstiftningen förutsätter att ett läkemedels nytta och biverkningar har undersökts och att förhållandet mellan nytta och risk har konstaterats vara bra innan ett läkemedel får försäljningstillstånd. En stor del av läkemedlen på marknaden har inte något försäljningstillstånd för barn. Läkemedelsindustrin bedriver inte forskning och utveckling av läkemedel för barn, eftersom utvecklingen av barnläkemedel sällan uppfyller industrins höga vinstförväntningar. Följden är en omfattande off label-användning av läkemedel för barn och brist på läkemedel för sjukdomar som bara förekommer hos barn eller som är annorlunda hos barn än hos vuxna. För att rätta till situationen har USA och EU infört förordningar om barnläkemedel, vilket har lett till att nya barnläkemedel har kommit ut på marknaden. De ekonomiska resultaten av förordningarna är positiva sett ur socioekonomisk synvinkel, och de visar att en sådan direkt investering är ägnad att förbättra tillgången till barnläkemedel. Lösningen är en kombination av förpliktelser och belöningar, som täcker företagets utgifter för läkemedelsforskning och läkemedelsutveckling genom att patentskyddet förlängs med sex månader. De positiva resultaten fördelar sig dock inte jämt mellan alla indikationer, utan de koncentreras på vissa områden och har ofta samband med forskningsprioriteringar som mera gäller läkemedel för vuxna än för barn. På terapiområden där vuxna patienters och barnpatienters behov inte möts behövs det nya fungerande incitament. Också för läkemedel som inte längre har patentskydd och läkemedel mot sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer) behövs det nya, fungerande incitament för att trygga forskningen och finansieringen av läkemedelsutvecklingen.

Utbudet av läkemedel för barn fyller inte barnens terapeutiska behov lika bra som utbudet för vuxna fyller vuxnas behov, varken

## SKRIBENTEN

**Kalle Hoppu**, MD, professor, är barnläkare och klinisk farmakolog samt docent i pediatrik klinisk farmakologi vid Helsingfors universitet och forskare vid HUS Nya barnsjukhuset. Han är före detta överläkare vid HUS Giftinformationscentralen. Kalle Hoppu är intresserad av kliniska läkemedelsstudier hos barn. Han har lång erfarenhet som expert i barnläkemedelsfrågor för finska och europeiska läkemedelsmyndigheter samt WHO.

i Finland eller i andra länder. Detta har omfattande följder. Om det för samma eller en liknande sjukdom finns ett vuxenläkemedel men det saknas tillräcklig dokumentation om effekt, säkerhet och rätt dosering för barn, ökar risken för underbehandling eller biverkningar. Det är inte ovanligt att det för ett läkemedel med försäljningstillstånd för vuxna finns tillräcklig forskningsbaserad kunskap om effekt och säkerhet också för barn, men försäljningstillståndet omfattar inte barn eller det är godkänt att användas bara för en del av barnpopulationen. I brist på bättre alternativ blir man då tvungen att ta till användning utanför godkänd indikation, så kallad off label-användning (1, 2). Det finns små möjligheter att behandla sjukdomar som bara förekommer hos barn eller är



annorlunda hos dem, om det inte finns läkemedel avsedda för barn. I extrema fall måste man ta till experimentell behandling, som inte har godkänts som en del av sedvanlig praxis bland annat för att forskningsevidens saknas.

### Hur och varför problemet har uppstått

För hundra år sedan fick vem som helst framställa och sälja nästan vad som helst som läkemedel. "Läkemedlets" sammansättning behövde inte anges, säkerheten eller effekten behövde inte påvisas och vid marknadsföringen fick man påstå vad som helst. I USA avslöjades 1937 att det nya flytande antibakteriella läkemedlet sulfanilamid innehöll giftigt dietylglykol och hade orsakat flera dödsfall. Lagstiftningen gav då inte möjlighet att förbjuda försäljningen av läkemedlet med hänvisning till skadeverkningarna, så lagen ändrades. En ny lag 1938 gav för första gången läkemedelsmyndigheterna rätt att kräva att ett läkemedels alla verksamma substanser anges och att säkerheten är påvisad innan läkemedlet kommer ut på marknaden. Som följd av talidomidtragedin trädde en lag i kraft i USA 1962 som förutsatte att också effekten av ett läkemedel är påvisad innan det får säljas. På så sätt uppstod grunden för den moderna internationella läkemedelslagstiftningen, som kräver att ett läkemedels nytta och biverkningar är dokumenterade, och att läkemedelsmyndigheten utgående från evidens har bedömt att förhållandet mellan risk och nytta kan godkännas för den avsedda indikationen och med den avsedda dosen innan läkemedlet får försäljningstillstånd.

Den nya lagstiftningen förde med sig ett nytt problem, som den berömda experten på pediatrik läkemedelsbehandling Harry Shirkey varnade för redan 1963: många läkemedel som hade kommit ut på marknaden efter 1962 hade varningen "får inte användas för barn" eller "rekommenderas inte för barn". Shirkey förutsåg att varningen, som inte grundade sig på forskningsevidens utan på avsaknaden av forskning gjord på barnpopulationer, skulle göra barnen "terapeutiskt övergivna" ("therapeutic orphans"), eftersom största delen av nya läkemedel som kommer ut på marknaden inte skulle undersökas på barn och inte vara godkända för dem (3). Shirkeys spådom uppfylldes, och det nya problemet har under tidens lopp inte försvunnit av sig själv. Situationen är inte alls bättre i Finland (Tabell I).

**Tabell I.** Läkemedel som saknar doseringsanvisning för barn\* i ledande läkemedelshandböcker

Land	År	Läkemedelshandbok	% av läkemedlen	Referens
USA	1973	PDR	78	(22)
USA	1991	PDR	81	(23)
Finland	1995	Pharmaca Fennica	72	(24)

PDR = Physicians' Desk Reference

\* Ingen doseringsanvisning eller varning för användning hos barn som inte grundar sig på forskningsevidens

**Tabell II.** Utmaningar med forskning om barnläkemedel

Prövningarna måste göras särskilt i alla åldersgrupper där läkemedlet behövs
Etiska problem (till exempel att informerat samtycke ges av någon annan än försökspersonen, förpliktelsen att skydda barn)
Rekrytering av barnpatienter är svårt (till exempel att största delen av barnens sjukdomar är sällsynta, barnets deltagande i prövningen kräver ofta arrangemang för hela familjen)
Problem att genomföra prövningen på grund av forskningsmetoderna (till exempel små provvolym, behovet av effektskalor som är validerade i åldersgrupperna, tillförlitlig uppskattning av subjektiva symtom)
Bristande erfarenhet av att planera och genomföra kliniska läkemedelsprövningar hos barn
Dålig infrastruktur för pediatrik läkemedelsforskning

Vanligen är det inte så att läkemedel som är godkända för vuxna är olämpliga för användning hos barn, utan deras effekt och säkerhet har inte dokumenterats tillräckligt hos barn. För att täcka hela barnpopulationen måste undersökningar göras i alla åldersgrupper så att tillväxt och utveckling beaktas. Läkemedelsprövningar hos barn är också förknippade med särskilda utmaningar (Tabell II) och det gör att barnläkemedel i vanliga fall har stora utvecklings- och forskningskostnader. När de pediatrika läkemedlen på samma gång har en relativt liten marknadsandel, uppfyller utveckling av dem sällan läkemedelsindustrins höga avkastningsförväntningar.

### Barnläkemedelsproblemet i praktiken

Barnläkemedelsproblemet syns på många sätt (Tabell III).

Försäljningstillstånd beviljat av en myndighet är ett "kvalitetscertifikat" som visar att det anses finnas tillräcklig pålitlig forskningsbaserad dokumentation om effekt och säkerhet samt att läkemedlet har en forskningsbaserad doseringsrekommendation och en åldersanpassad farmaceutisk beredningsform. Om ett läkemedel inte är godkänt för pediatrik användning finns det vanligen inte heller en beredningsform som lämpar sig för barn. Det är svårt att ge ett barn rätt dos enligt vikt genom att dela en tablett avsedd för vuxna i små delar, och det är kanske inte ens möjligt. Flera beredningsformer avsedda för vuxna är också sådana att barn har svårt att ta dem (4). Myndigheten kontrollerar kvaliteten på de läkemedelsformer som finns på marknaden som en del av tillståndsprocessen, men om man måste manipulera ett vuxenpreparat för att ge det till barn kan det inverka skadligt på läkemedelskvaliteten, till exempel hållbarheten, också om manipulationen görs av yrkeskunnig apotekspersonal.

Om det inte finns ett pediatrikt läkemedel med försäljningstillstånd måste den behandlande läkaren oftast välja off label-användning, eventuellt ett mindre bra men godkänt behandlingsalternativ eller, om inga alternativ finns, lämna barnet utan läkemedelsbehandling. Läkaren har rätt att förskriva läkemedel utanför godkänd indikation, men det måste grunda sig på etablerad praxis (5), vilket i praktiken innebär att det måste finnas kunskap om dos, effekt och säkerhet. Att hitta sådan kunskap är inte lätt, eftersom det inte finns information om off label-användning i vanliga läkemedelshandböcker. För att det finns få läkemedel med försäljningstillstånd som täcker barnpopulationens behov är off label-användning för barn vanlig (Tabell IV).

En grov uppskattning är att cirka hälften av barnen får minst ett off label-läkemedel när de behöver medicinering. I åldersgruppen nyfödda och prematurer är användning utanför godkänd indikation vanligare och i öppenvården mer sällsynt. För sjukdomar som är vanliga hos barn, såsom luftvägsinfektioner, behövs färre off label-läkemedel än vid allvarliga sjukdomar, såsom cancer (2).

Att ett läkemedel inte är godkänt för barn behöver inte betyda att det inte finns tillräcklig forskningsbaserad dokumentation om effekt, säkerhet, dosering och kvalitet. Informationen kan finnas i akademiska undersökningar ini-

Tabell III. Barnläkemedelsproblemet manifesteringar

Bristande forskningsbaserad kunskap om effekt och säkerhet

Ingen åldersanpassad beredningsform

Inget myndighetsgodkännande (försäljningstillstånd) för användning av läkemedlet för barn, trots att läkemedlet har försäljningstillstånd för vuxenbefolkningen – leder till användning utanför godkänd indikation hos barn

Inga läkemedel för sjukdomar och sjukdomsformer som bara förekommer hos barn

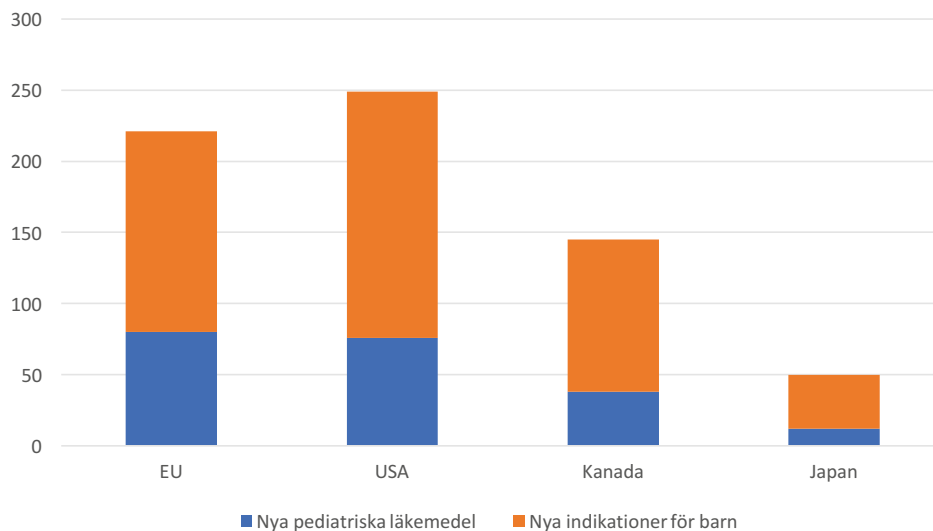
Barn drar inte nytta av modern läkemedelsutveckling eller nyttan kommer först senare

tierade av forskarna som vanligen publiceras i vetenskapliga tidskrifter. En omfattande forskningsbaserad bedömning av förhållandet mellan risk och nytta görs dock sällan av någon annan än läkemedelsmyndigheten. De akademiska undersökningarna kan rentav vara gjorda enligt myndighetens kvalitetskrav så att försäljningstillstånd för barn kunde i princip beviljas utgående från dem (6, 7). Den ansökan som behövs för försäljningstillstånd kan dock lämnas in till myndighetsbedömning enbart av ett läkemedelsföretag som också kan introducera läkemedlet på marknaden. I princip kunde läkemedelsindustrin nog med framgång använda forskarbaserade studier av barnläkemedel för ansökan om försäljningstillstånd om undersökningarna är av hög kvalitet och följer myndighetsstandarder (7), men så sker sällan.

Problemet med barnläkemedel kom extra tydligt fram på 1980–1990-talen i början av hiv/aids-epidemin. Antalet patienter, också barn, som insjuknade i aids i USA steg snabbt och problemet blev snabbt globalt. Av obehandlade barn som fått intrauterin hiv-smitta dog upp till hälften under de två första levnadsåren. De första läkemedlen mot hiv/aids togs i bruk för vuxna på 1980-talet och kombinationsbehandling med flera läkemedel blev rutin på 1990-talet. Vuxenläkemedel kunde inte ges till hiv-positiva bebisar eftersom man inte hade information om säkerhet, effekt eller rätt dosering och tabletter eller kapslar för vuxna inte kunde ges till så små barn. Kombinationspreparat med fasta mängder läkemedel för vuxna kunde inte ges till barn, eftersom den rätta dosen av de olika beståndsdelarna kunde förändras i olika takt när barnet växte och utvecklades. Man befann

Tabell IV. Off label-användning eller användning utan försäljningstillstånd av läkemedel för barn inom EU

Land	Vårdplats	Off label/inget försäljningstillstånd för barn % av läkemedelsförskrivningar	% av barnen	Referens
UK	Barnsjukhus	25	36	Turner et al. 1998 (25)
UK, S, D, I, NL	Barnsjukhus	46	67	Conroy et al. 2000 (26)
UK	Allmänläkare	11	65	McIntyre et al. 2000 (27)
F	Pediatriner i öppenvården	33	56	Chalumeau et al. 2000 (28)
NL	Barnsjukhus	66	90	't Jong et al. 2001 (29)
IR	Barnavdelning på distriktssjukhus	23	43	Craig et al. 2001 (30)



Figur 1. Nya barnläkemedel och nya indikationer för barn enligt område (2007–2015).

sig i en situation där det inte fanns lämpliga läkemedelspreparat för barn på marknaden, inte fanns behövlig forskningsevidens, off label-användning inte var möjlig och det inte riktigt fanns någon annan behandling heller för en allvarlig sjukdom.

### Det börjar hända

Hiv/aids visade på ett dramatiskt sätt på behovet att finna en lösning på barnläkemedelsproblemet och det blev den utlösande faktorn. FDA Modernisation Act (FDAMA) som stiftades i USA 1998 innehöll för första gången incitament för läkemedelsindustrin att forska om läkemedel för barn (8, 9). En förordning om sär läkemedel som hade utfärdats tidigare användes som förebild. Det var

frivilligt att forska om barnläkemedel, men incitamenten gjorde att det oftast var lönsamt. Genom att göra de prövningar på barn som myndigheterna bad om fick läkemedelsföretaget patentskyddet eller ensamrätten till marknadsföring förlängt med sex månader. Förlängningen gällde alla indikationer, doseringar och formuleringar för läkemedlet i alla åldersgrupper, också vuxna. Belöningen för forsknings- och utvecklingsarbetet för barnläkemedel kom således av försäljning av läkemedel för vuxna och inte för barn. Förordningen var tidsbegränsad, men den förlängdes 2002 och 2007 eftersom resultaten var lovande, och 2012 stiftades den som en bestående del av den mer omfattande Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (9).

---

Uppmuntrade av erfarenheterna från USA började EU vid millennieskiftet utveckla egen lagstiftning för att sporra till forskning om barnläkemedel. EU:s förordning om läkemedel för pediatrik användning (pediatriska förordningen) trädde i kraft 2007 och togs fram med beaktande av erfarenheterna från USA. Enligt förordningen är forskning dock inte helt frivillig, utan det finns ett krav på att göra kliniska prövningar på barn med nya patentskyddade läkemedel, fransett läkemedel utan terapeutiskt behov i barnpopulationen (9, 10). Också i EU är incitamentet en sex månaders förlängning av patentskyddet eller ett så kallat tilläggsskydd. Förlängningen gäller alla indikationer, doseringar och beredningsformer för läkemedlet i alla åldersgrupper, också vuxna.

### Hjälper den pediatrika förordningen mot barnläkemedelsproblemet?

Lagstiftningen om barnläkemedel i USA och EU har visat (11–15) att en förändring är möjlig om samhället erkänner problemet och beslutar göra någonting åt det. En fungerande lösning grundar sig på en kombination av krav och incitament. Finansieringen kommer från den tidsbegränsade (sex månader) förlängningen av patentskyddet. I jämförbara länder (Kanada och Japan, också Australien) där det inte har funnits politisk vilja att skrida till liknande åtgärder har man inte under en tioårig jämförelseperiod fått lika många nya barnläkemedel ut på marknaden som i USA och EU (Figur 1) (14).

Förordningen innehöll också incitament för att undersöka läkemedel som inte längre har patentskydd och att utveckla åldersanpassade beredningsformer för dem. Det finns dock bara evidens för att förändringen har lyckats när det gäller forskning och utveckling av nya vuxenmediciner också för barn. Den pediatrika förordningen fungerar inte för gamla, inte längre patentskyddade läkemedel (14). I sin nuvarande form lockar incitamentet inte läkemedelsföretagen att bedriva barnläkemedelsforskning och utveckla åldersanpassade beredningsformer för gamla läkemedel. I EU:s nuvarande pediatrika förordning är ersättningen för dokumentering av läkemedel som förlorat sitt patentskydd ett tidsbegränsat skydd för den information som lett till försäljningstillstånd för barn. Skyddet gäller inte användning av samma läkemedel för vuxna, och enbart marknaden för barnläkemedel räcker inte till för att täcka forsknings- och

utvecklingskostnaderna. Eftersom läkemedlen redan finns på marknaden som flera generiska synonympreparat, kan man inte kräva forskning om barnläkemedel av ett eller alla läkemedelsföretag på samma sätt som för nya läkemedel.

Ett kvarstående problemområde är sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer och allvarliga metabola sjukdomar). Utvecklingen av läkemedel för dem har aldrig i tillräcklig mån svarat mot barnens terapeutiska behov. I sin nuvarande form är den pediatrika förordningen inte tillräckligt sporrande för att utveckla sådana läkemedel. Nyttan av det förlängda patentskyddet är inte så stor när marknaden för läkemedlet begränsar sig till enbart barnpopulationen. Dessutom är dessa sjukdomar nästan utan undantag sällsynta. Marknaden för läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar, säräkemedel, är liten och läkemedelsindustrin är inte heller villig att utveckla dessa läkemedel under sedvanliga marknadsförhållanden. För forskning och utveckling av läkemedel mot sällsynta sjukdomar skapades incitament i EU:s förordning om säräkemedel redan före den pediatrika förordningen (16). Det viktigaste av dem är en tidsbegränsad kommersiell ensamrätt som är oberoende av patentskyddet. Ensamrätten förbjuder EU och medlemsländerna att i upp till tio år godkänna en annan ansökan om försäljningstillstånd eller att bevilja försäljningstillstånd för ett motsvarande läkemedel för samma terapeutiska indikation. Förordningen om säräkemedel har klart ökat utveckling av säräkemedel och gjort att nya läkemedel introducerats på marknaden, men den långa kommersiella ensamrätten har lett till opportunistisk prissättning som sätter hälso- och sjukvårdens ekonomiska bärkraft på prov (17).

### Det är möjligt att lösa problemen om man förstår vad saken gäller

Off label-användning av läkemedel är en del av barnläkemedelsproblemet, inte orsaken till problemet. Man borde försöka bli av med off label-användning, men inte genom förbud utan genom att göra den onödig. Att förbjuda off label skulle försämra barnens situation. I stället för off label-användning behövs det forskning och utveckling av läkemedel som lämpar sig för barn. Om nya läkemedel som kommer ut på marknaden och som det finns terapeutiskt behov för hos barnpopulationen undersöks tillräckligt tidigt, försvinner



---

behovet av off label-användning när gamla läkemedel ersätts med nya.

Ett centralt problem är att finansiera och genomföra forskning och utveckling av barnläkemedel. För att det ska lyckas krävs ett omfattande samarbete mellan barnen och deras föräldrar, läkarna, läkemedelsindustrin och läkemedelsmyndigheterna.

Också statsmakten spelar en viktig roll, eftersom decenniernas erfarenhet visar att den forskande läkemedelsindustrin, som utvecklar nya patentskyddade märkesläkemedel, i allmänhet inte är beredd att finansiera forskning och utveckling av barnläkemedel och marknadsföra dem, om det inte uppfyller deras vinstförväntningar. Lösningen verkar vara en lämplig kombination av skyldigheter, belöningar och incitament.

EU-kommissionen konstaterade i sin tioårsrapport om EU:s pediatrika förordning att de ekonomiska resultaten av förordningen är positiva sedda ur socioekonomisk synvinkel, och de visar att en sådan direkt investering lämpar sig för att förbättra tillgången till pediatrika läkemedel. Forskningen om barnläkemedel har ökat och nu för tiden framställs allt fler läkemedel som också har indikationer som särskilt gäller barn. Den utvecklingen är lovande och säkerställer att off label-användning av vuxenläkemedel kommer att avta med tiden. De positiva resultaten fördelar sig dock inte jämnt mellan alla indikationer, utan de koncentreras på vissa områden och har ofta samband med forskningsprioriteringar som mera gäller för vuxen- än för barnläkemedel.

Enligt den pediatrika förordningen beviljas undantag från förpliktelsen att undersöka läkemedlet för barn, om den sjukdom eller det tillstånd som läkemedlet är avsett för bara förekommer hos vuxna. Sjukdomen eller tillståndet definieras i förordningen enligt diagnosen (namnet). Det medför problem för cancerläkemedelsdel, eftersom de vanligaste cancererna hos vuxna, såsom bröst-, lung- och prostatacancer, inte förekommer med samma namn hos barn. Man är tvungen att bevilja undantag, trots att läkemedlets verkningsmekanism kunde fungera vid behandling av barncancer. En utredning av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) visar att av 73 läkemedel som hade fått ett sådant undantag är 50 (63 procent) utgående från sin verkningsmekanism pediatrikt intressanta (potentiellt effektiva). När de läkemedelsföretag som fått undantag ombads att frivilligt föreslå en forskningsplan för barn gick bara ett företag med på det (18). Till exempel kunde

ett läkemedel som inverkar på ALK-kinas och som är avsett för en viss typ av icke-småcellig lungcancer, också fungera med vissa barn-tumörer med ALK-mutationer (exempelvis neuroblastom), men läkemedlet behöver inte utforskas på barn på grund av diagnosen (19).

På terapiområden där vuxna patienters och barnpatienters behov inte möts behövs nya fungerande incitament. För "gamla" läkemedel som inte längre har patentskydd och läkemedel mot sjukdomar eller sjukdomsformer som bara förekommer hos barn (exempelvis barncancer) behövs nya, fungerande incitament för att trygga forskningen och finansieringen av utvecklingen (20). EU-kommissionen håller för närvarande på med att ytterligare utvärdera den pediatrika förordningen och dess interaktion med sär-läkemedelsförordningen. Enligt planerna ska resultaten bli färdiga under 2019, så att den nya kommissionen kan fatta ett välgrundat beslut om eventuella politiska alternativ gällande tillämpningen av den pediatrika förordningen i framtiden (20).

### **Det behövs större kapacitet för barnläkemedelsforskning**

Vi befinner oss bara i början av en lösning på barnläkemedelsproblemet, trots att framstegen åtminstone i USA och Europa har varit större under de senaste tjugo åren än någonsin tidigare. Man har inte lyckats slutföra all den forskning som den pediatrika förordningen kräver (21) och det största problemet har varit att hitta patienter att rekrytera (14). För att lösa problemet krävs det mera högkvalitativ barnläkemedelsforskning och det i sin tur kräver att tillräckligt stor forskningskapacitet byggs upp. Det behövs flera forskningscentrum, flera kunniga forskare, mera kunnig forskningspersonal och gott samarbete mellan läkemedelsindustrin, forskarna och barnen inklusive föräldrarna.

För att bygga upp den infrastruktur som behövs i Europa har man sedan 2007 skapat flera nationella och specialitetsinriktade nätverk för barnläkemedelsforskning, bland annat Finlands nationella nätverk för barnläkemedelsforskning FINPEDMED (<http://www.finpedmed.fi>). För närvarande pågår ett sexårigt stort samarbetsprojekt "connect4children" (c4c, <https://connect4children.org>), med halva finansieringen från läkemedelsindustrin och halva från EU (IMI2). Avsikten är att bygga upp och testa ett europeiskt kompetensnätverk och en infrastruktur för klinisk barnläke-

medelsforskning, som betjänar forskning som utgår både från läkemedelsindustrin och från forskarna. Anslagen för det sexåriga projektet som startades i maj 2018 är 140 miljoner euro. Helsingfors Nya Barnsjukhus är med i projektet som partner och som centrum (National Hub) för Finlands nationella nätverk för barnläkemedelsforskning. Också alla de andra universitetsbarnsjukhusen har indikerat att gå med i nätverket. Projektet erbjuder resurser och ger möjligheter att bygga upp en fungerande infrastruktur för barnläkemedelsforskning i Finland och att visa att det går att genomföra barnläkemedelsforskning av hög kvalitet inom ramen för infrastrukturen. Inom projektet genomförs ett antal undersökningar som EU:s pediatrika förordning kräver och som sponsras av läkemedelsindustrin samt akademisk forskning som möjliggörs med finansiering från projektet. Målet är också sörja för att verksamheten kan fortsätta efter projektet.

Naturligtvis har det bedrivits och kommer det att bedrivs också annan barnläkemedelsforskning i Finland. De bäst kända är kanske vaccinforskningscentralen vid Tammerfors universitet och samarbetet inom olika specialiteter, exempelvis inom ramen för nordiska föreningen för barnhematologi och barnonkologi (NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology). Inom onkologin kan det också nämnas att en enhet som koncentrerar sig på tidiga stadier av prövningar av pediatrika cancerläkemedel nyligen har inlett sin verksamhet i Tammerfors.

### Sammanfattning

Vi går alltså i rätt riktning, Med beaktande av hur omfattande barnläkemedelsproblemet är och hur lång tid det tar att utveckla ett enskilt läkemedel, måste vi dock ännu länge arbeta på att lösa problemet. Det är särskilt nödvändigt att lyckas, eftersom allt fler av de nuvarande sjukdomarna molekylärgenetiskt indelas i allt fler undertyper som det utvecklas målstyrda behandlingar för. De målstyrda läkemedlen fungerar bara på exakt definierade individer med den riktiga sjukdomstypen. För en sjukdom som nu behandlas med ett läkemedel behövs det alltså talrika målinriktade läkemedel. Liksom andra läkemedel måste de alla undersökas också på barn om samma sjukdom förekommer hos barn. Vidare måste det undersökas om det målinriktade läkemedlets verkningsmekanism kunde passa in på någon sjukdom eller sjukdomsform som

förekommer hos barn. Undersökningarna på barn bör göras utan dröjsmål, eftersom behandlingen har bäst effekt på flera sjukdomar som uppkommer redan i barndomen, om den sätts in så tidigt som möjligt innan bestående organförändringar har uppkommit. Till exempel för cystisk fibros finns det för närvarande på marknaden två målinriktade läkemedel – flera är på väg – som bara verkar på patienter med en viss genförändring, och fler än 1000 genförändringar har hittats. Även om den nuvarande bristen på forskning och utveckling, som ofta leder till användning utanför godkänd indikation, kunde åtgärdas, kommer det sannolikt att behövas allt mer forskning om barnläkemedel i framtiden.

**Kalle Hoppu**  
kalle.hoppu@fimnet.fi

*Inga bindningar*

### Referenser

1. Budetti PP. Ensuring safe and effective medications for children. *JAMA* 2003;290(7):950–951.
2. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164(9):552–558.
3. Shirkey H, editor Therapeutic Orphans. Conference of professional and scientific societies, Chicago, June 27–28, 1963 (sponsored by the Commission on Drug Safety, Chicago, Ill); 1963.
4. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations—getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*. 2005;300(1–2):56–66.
5. Lehtonen L. Lääkkeiden off label-käyttö. *Finlands läkartidning* 2019;74(1–2):51–5.
6. Lindkvist J, Airaksinen M, Kaukonen AM, Klaukka T et al. Evolution of paediatric off-label use after new significant medicines become available for adults: a study on triptans in Finnish children 1994–2007. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):929–935.
7. Ahonen K, Hämäläinen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology*. 2004;62:883–887.
8. Hoppu K, Anabwani G, Garcia-Bournissen F, Gazarian M et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world—what has happened and what has not? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1–10.
9. Penkov D, Tomasi P, Eichler I, Murphy D et al. Pediatric Medicine Development: An Overview and Comparison of Regulatory Processes in the European Union and United States. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2017;51:360–371.
10. Hoppu K. Parempia lääkkeitä lapsille. *Duodecim*. 2007;123(16):1905–7.
11. Hoppu K. Kymmenen vuotta EU:n lastenlääkeasetusta – mitä on tapahtunut, mitä ei? *Duodecim*. 2017;133:1817–9.
12. Nordenmalm S, Tomasi P, Pallidis C. More medicines for children: impact of the EU paediatric regulation. *Arch Dis Child*. 2018;103:557–564.
13. Wharton GT, Murphy MD, Avant D, Goldsmith JV et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. *Pediatrics*. 2014;134:e512–518.
14. European Medicines Agency and its Paediatric Committee. 10-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation: European Medicines Agency; 2017 [updated 15.8. 2017. Tillgänglig på: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics\\_10\\_years\\_ema\\_technical\\_report.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/paediatrics_10_years_ema_technical_report.pdf)
15. Rane A. Tio år med EU-lagen om barnläkemedel. *Läkartidningen*. 2017;144:1–2.

16. Regulation (Ec) No 141/2000 Of The European Parliament And Of The Council on orphan medicinal products, 141/2000 (2000).
17. Kiviniemi V, Rannanheimo P, Lukkarinen H. Onko lasten harvinaislääkehoitojen hinnalle ylärajaa? *Finlands läkartidning* 2018;73:2932–3.
18. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Paediatric drugs*. 2017;130:285–9.
19. Kanerva J, Lohi O, Vettenranta K. Syöpälääketutkimus lasten lääke- tutkimuksen eturintamassa. *Duodecim*. 2017;133:1829–34.
20. Europeiska kommissionen. Rapport från kommissionen till Europaparlamentet och rådet Lägesrapport om pediatrika läkemedel i EU – tio år efter förordningen om läkemedel för pediatrik användning Bryssel 2017. Tillgänglig på: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX%3A52017D0626&from=FI&lang3=choose&lang2=choose&lang1=SV>
21. Hwang TJ, Tomasi PA, Bourgeois FT. Delays in completion and results reporting of clinical trials under the Paediatric Regulation in the European Union: A cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(3):e1002520.
22. Wilson J. Pragmatic assesment of medicines available for young children and pregnant or brest feeding women. In: Morselli P, Garattini S, Sereni F, editors. *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*. New York: Raven Press; 1977. p. 411–421.
23. Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokin*. 1992;23:1–9.
24. Hoppu K, Jaakkola R. Lapset, terapeutiset orvot – vanha mutta edelleen ajankohtainen pulma. *TABU*. 1996;4:6–10.
25. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998;316(7128):343–345.
26. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79–82.
27. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498–501.
28. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R et al. Off label and unlicensed drug use among french office based paediatricians. *Arch Dis Child*. 2000;83:502–505.
29. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM et al. A survey of the use off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089–93.
30. Craig J, Henderson C, Magee F. The extent of unlicensed and off-label drug use in the paediatric ward of a district general hospital in Nortern Ireland. *Irish Medical Journal*. 2001;94:237–239.

## Summary

### ***The problem with drugs for children and its solution***

*The lack of availability of medicines labelled for children is a long-standing problem. As a consequence, approximately half of the medicines prescribed for children are off-label or unlicensed. Pioneering legislation on paediatric medicines in the US in 1997, and in the EU in 2007, with a combination of obligations and rewards have succeeded in stimulating development and study of paediatric medicines and providing important new information for improvement of paediatric therapy. However, the positive results do not spread among all therapeutic areas and are often linked to research priorities in adults rather than children.*

---

# Ny förlossningsstol för vaginal födsel

VELI-MATTI ULANDER, MERVİ VÄISÄNEN-TOMMISKA, SANNA SUOMALAINEN-KÖNIG, EIJA KORTTELAINEN, CHRISTINA SALMÉN, MINNA TIKKANEN, VEDRAN STEFANOVIC OCH JORMA PAAVONEN

---

## Introduktion

Vi utförde en studie av en ny förlossningsstol under förlossningens första och andra fas och jämförde den med traditionell vaginal förlossning i förlossningssäng.

Studien utfördes på Barnmorskeinstitutets sjukhus i Helsingfors. De undersökta utfallen var episiotomier, förlossning med sugklocka, längd på förlossningens andra fas, blödningsmängd, tredje gradens rupturer och faktorer associerade med de nyfödda barnens hälsa.

Till studien rekryterades 1 477 mödrar med normal enbarnsgraviditet.

I den första intention to treat-analysen skilde sig inte förlossningsstolgruppen (N = 776) från kontrollgruppen (N = 701) gällande de undersökta utfallen.

Sedan jämförde vi kontrollgruppen med 251 mödrar från förlossningsstolgruppen som slutligen använde förlossningsstolen under hela andra fasen av förlossningen fram till att barnet föddes. Längden på den andra fasen var kortare i förlossningsstolgruppen än i kontrollgruppen ( $p < 0,01$ ). Färre episiotomier genomfördes i förlossningsstolgruppen ( $p < 0,05$ ). Blödningsmängden skilde sig inte mellan grupperna. Tredje gradens rupturer förekom oftare i förlossningsstolgruppen än i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Förlossning med sugklocka förekom mera sällan i förlossningsstolgruppen ( $p < 0,001$ ).

Även om graviditet och förlossning är naturliga processer är de samtidigt förknippade med risker för både modern och det nyfödda barnet. Förlossningsmetoderna varierar förvånansvärt mycket i olika delar av Finland (1), och det har visat sig vara svårt att standardisera dem. Förlängd förlossning och operativa förlossningsmetoder ökar risken för komplikationer och höjer kostnaderna.

Att föda i liggande ställning medför svagare sammandragningar samt påverkar förlossningsarbetet och blodcirkulationen i moderkakan negativt (2). Det kan finnas fördelar med att föda i upprätt ställning, både för modern och för barnet. Tidigare jämförande studier av förlossningsställningar har gett olika resultat, och det har därför varit svårt att ge några definitiva rekommendationer.

Det finns belägg för att förlossning i upprätt ställning har fördelar när det gäller längden på förlossningens första och andra fas (2, 3). Att föda i upprätt ställning minskar nämligen risken för kejsarsnitt och vakuumentraktion,

medan sidoliggande eller upprätt ställning minskar risken för episiotomi under förlossningens andra fas (4). Kvinnor som föder i upprätt ställning har fler andra och tredje gradens perinealrupturer (5). Att föda i liggande ställning försämrar moderns kontroll över värkarna, men en mera upprätt förlossningsställning kan förbättra moderns förlossningsupplevelse (2).

En ny förlossningsstol som har tagits fram i Finland (Relaxbirth Oy, Biomedicum 2U, Stockholmsgatan 8, 00290 Helsingfors) (Figur 1) möjliggör en mera upprätt ställning under förlossningens första och andra fas. De första erfarenheterna av förlossningsstolen på Barnmorskeinstitutets sjukhus och Lojo sjukhus har varit goda (opublicerade observationer). Vi bestämde oss därför för att inleda en klinisk studie av användningen av förlossningsstolen på Barnmorskeinstitutets sjukhus. Vi jämförde de viktigaste utfallen av vaginal födsel hos mödrar som använde förlossningsstolen med mödrar som använde konventionell förlossningssäng.



## Metod

Inklusionskriterierna för studien var följande: Vaginal födsel hade valts som den planerade förlossningsmetoden, graviditeten var normal med en längd av minst 34 veckor och med ett foster, fostret hade huvudbjudning och modern hade inga allvarliga graviditetskomplikationer.

Följande utfall registrerades: längden på förlossningens första och andra fas, användning av instrumentella procedurer (kejsarsnitt, sugklocka), episiotomi, blödningsmängden vid förlossningen och det nyfödda barnets tillstånd.

Information om studien förmedlades till mödravårdscentralerna i området. Mödrar som kom till sjukhuset och som uppfyllde studiekriterierna informerades om studien och de fick välja om de ville ge sitt skriftliga samtycke till att delta i den eller inte.

De mödrar som samtyckte till att delta i studien randomiserades till antingen gruppen med förlossningsstol eller gruppen med konventionell vaginal födsel. Randomiseringen gjordes genom dragning av slutna kuvert med information om den studiegrupp som respektive person skulle ingå i.

I överensstämmelse med riktlinjerna för god klinisk sed hade mödrarna rätt att när som helst ta tillbaka sitt samtycke till deltagande i studien utan att det påverkade den behandling de fick under förlossningen.

Barnmorskorna fick information om användningen av förlossningsstolen både före studien och under studiens gång. Användning av formulär för insamling av uppgifter testades före studien.

En etisk kommitté från Helsingfors universitetscentralsjukhus godkände studieplanen. Studien inleddes i april 2011 och rekryteringen pågick till slutet av juni 2014. Halvtidsanalyser gjordes för att kontrollera att studien inte orsakade någon skada, vilket i så fall skulle ha lett till studien hade avbrutits.

Information om förlossningsförloppet samlades in av forskningssjuksköterskorna (EK, CS) från förlossningsrapporter i Obstetrix-systemet. Mödrarna fyllde i ett formulär innan de åkte hem eller skickade in ett frågeformulär med posten i ett returkuvert. Mödrarnas och barnmorskornas erfarenheter rapporteras separat.

Uppgifterna analyserades med hjälp av kalkylprogram och SPSS;  $p < 0,05$  ansågs statistiskt signifikant.

## Resultat

Förlossningsgrupperna och studieförloppet presenteras i Figur 2. Sammanlagt 1 477

## SKRIBENTERNA

**Veli-Matti Ulander**, medicine doktor – docent, förvaltningsöverläkare, specialist inom kvinnosjukdomar och obstetrik – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Mervi Väisänen-Tommiska**, medicine doktor – avdelningsläkare, specialist inom allmänmedicin, kvinnosjukdomar och obstetrik – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Sanna Suomalainen-König**, medicine licentiat – specialist inom kvinnosjukdomar och obstetrik – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Eija Kortelainen**, – forskningssjukskötare, barnmorska – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Christina Salmén**, – forskningssjukskötare, barnmorska – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

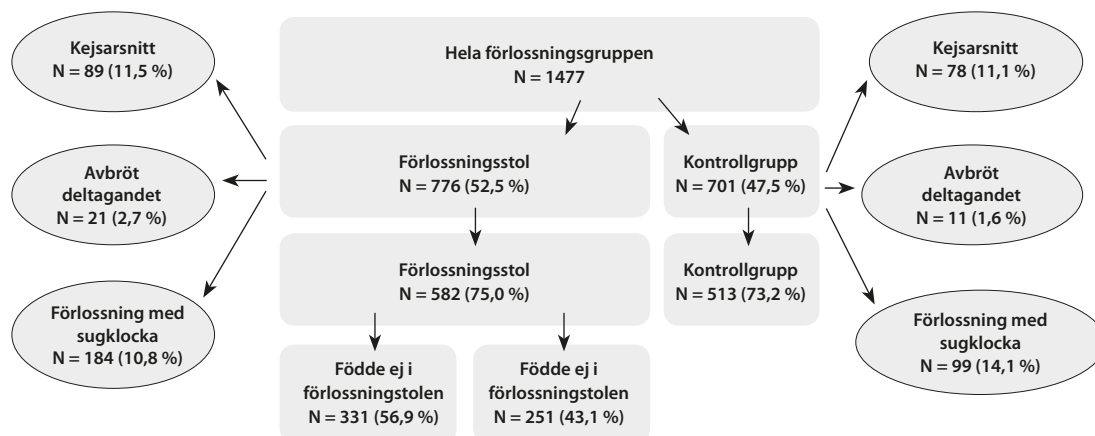
**Minna Tikkanen**, medicine doktor – docent, specialist inom kvinnosjukdomar och obstetrik – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Vedran Stefanovic**, medicine doktor – docent, klinisk lärare, specialist inom kvinnosjukdomar och obstetrik – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar

**Jorma Paavonen**, medicine doktor – professor emeritus – Helsingfors universitetscentralsjukhus, kvinnosjukdomar och förlossningar



Figur 1. Förlossningsstol. Notera moderns och barnmorskans ställning.



Figur 2. Studiens förlopp.

mödrar rekryterades till studien och av dem randomiserades 776 till förlossningsstolgruppen och 701 till kontrollgruppen. Intention to treat-analysen visade att grupperna var jämförbara sinsemellan. Förlossningsstolgruppen skilde sig inte från kontrollgruppen gällande de undersökta utfallen (Tabell I). Av detta skäl valde vi att även göra en as treated-analys. När vi hade räknat bort dem som hade avbrutit sitt deltagande i studien samt förlossningar via kejsarsnitt eller vakuumentextraktion återstod 582 mödrar i förlossningsstolgruppen och 513 i kontrollgruppen. Hos 251 mödrar i förlossningsstolgruppen (43,1 %) användes förlossningsstolen under hela andra fasen av förlossningen tills barnet hade fötts. Följaktligen var det 331 mödrar (56,9 %) som av olika skäl inte använde förlossningsstolen under hela förlossningen. Orsaker till detta var bland annat att fostrets hjärtslagsfrekvens förändrades, att fostret låg i fel ställning och att mamman blev trött eller ville inte flytta över till förlossningsstolen under förlossningens andra fas. I as treated-analysen jämförde vi dessa 251 mödrar från förlossningsstolgruppen med 513 mödrar från kontrollgruppen. Grupperna var jämförbara gällande kriterierna för ålder, BMI och fetma, graviditetslängd samt tidigare antal förlossningar (Tabell II). Episiotomi gjordes i 30 fall (12,0 %) i förlossningsstolgruppen och i 106 fall (20,7 %) i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). I förlossningsstolgruppen var förlossningens andra fas kortare än 20 minuter hos 183 (72,9 %) av kvinnorna. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 310 (60,4 %) ( $p < 0,01$ ). Tredje gradens rupturer förekom i 11 fall (4,4 %) i förlossningsstolgruppen, och i 9 fall (1,8 %) i kontrollgruppen ( $p < 0,05$ ). Blödning ( $> 1\ 000$  ml) förekom hos 18 mödrar (7,2 %) i förloss-

ningsstolgruppen och hos 34 mödrar (6,6 %,  $n = 513$ ) i kontrollgruppen. Vidare blödde 3 mödrar i förlossningsstolgruppen (1,2 %) och 7 i kontrollgruppen (1,4 %) mer än 2 000 ml. Dessa skillnader var inte signifikanta.

Det fanns inga skillnader mellan grupperna i de nyfödda barnens tillstånd. Apgar-poängen i förlossningsstolgruppen var 8,7/9,0 och i kontrollgruppen (1 min/5 min) 8,6/8,9. De nyfödda barnens pH-värde var 7,28 i förlossningsstolgruppen och 7,25 i kontrollgruppen.

Förlossningarna med sugklocka analyserades separat. I förlossningsstolgruppen ( $N = 776$ ) användes sugklocka i 84 fall (10,8 %) och i 99 fall (14,1 %) i kontrollgruppen. På grund av liten erfarenhet av sugklocka i förlossningsstol utfördes sugklocka i en konventionell förlossningssäng. För att kunna bedöma förlossningsstolens påverkan på risken för att behöva sätta in förlossning via sugklocka gjorde vi en detaljerad genomgång av fallen av sugklocka i patientinformationssystemet Obstetrix. Den visade att 18 förlossningar (6,7 %,  $n = 269$ ) där förlossningens andra fas började i förlossningsstolen slutade med förlossning med sugklocka. Bland de mödrar i förlossningsstolgruppen som inte använde förlossningsstolen genom hela processen avslutades 66 förlossningar (16,7 %) med sugklocka. Motsvarande siffra i kontrollgruppen var 99 (16,2 %) ( $n = 612$ ). De som använde förlossningsstolen under förlossningens andra fas hade lägre risk för förlossning med sugklocka ( $p < 0,001$ ).

## Diskussion

Vi jämförde den nya förlossningsstolen med standardmetoder för vaginal födsel i förlossningssäng. Den viktiga frågan var hur för-

**Tabell I.** Förlossningsstolgruppen och kontrollgruppen, intention to treat-analys.

	Förlossningsstolgrupp: N = 776	Kontrollgrupp: N = 701	p-värde
Moderns ålder, år	30,0 ±4	30,0 ±3,9	> 0,05
BMI	24,6 ±3,5	24,2 ±3,2	> 0,05
BMI > 30	102 (13,1 %)	75 (10,7 %)	> 0,05
Graviditetslängd, dagar	282 ±6,5	282 ±7	> 0,05
Förstföderska	425 (54,8 %)	405 (57,8 %)	> 0,05
Födelsevikt, g	3 588 ±350	3 610 ±368	> 0,05
Episiotomi	194 (25 %)	194 (27,7 %)	> 0,05
Blödning > 1 000 ml	91 (11,7 %)	82 (11,7 %)	> 0,05
Tredje gradens ruptur	20 (2,6 %)	14 (2,0 %)	> 0,05
Igångsättning av förlossning	247 (31,8 %)	248 (35,4 %)	> 0,05
Kejsarsnitt	89 (11,5 %)	78 (11,1 %)	> 0,05
Sugklocka	84 (10,8 %)	99 (14,1 %)	< 0,001
Längd på förlossningens andra fas < 20 min	377 (48,6 %)	333 (47,5 %)	> 0,05

Data presenteras som medelvärde +/- SD eller procentuell andel av samtliga. BMI = kroppsmasseindex.

**Tabell II.** Gruppen som använde förlossningsstolen under förlossningens hela andra fas samt kontrollgruppen (as treated-analys)

	Förlossningsstolgrupp: vaginal födsel N = 251	Kontrollgrupp: vaginal födsel N = 513	p-värde
Moderns ålder, år	29,8 ±3,8	30,1 ±3,9	> 0,05
BMI	23,9 ±3,2	24,2 ±3,2	> 0,05
BMI > 30	24 (9,6 %)	54 (10,5 %)	> 0,05
Graviditetslängd, dagar	282 ±6,5	281 ±7	> 0,05
Förstföderska	111 (44,2 %)	258 (50,3 %)	> 0,05
Födelsevikt, g	3 574 ±333	3 592 ±359	> 0,05
Episiotomi	30 (12,0 %)	106 (20,7 %)	< 0,05
Blödning > 1 000 ml	18 (7,2 %)	34 (6,6 %)	> 0,05
Tredje gradens bristning	11 (4,4 %)	9 (1,8 %)	< 0,05
Förlossningens andra fas < 20 min	183 (72,9 %)	310 (60,4 %)	< 0,01

Data presenteras som medelvärde +/- SD eller procentuell andel av samtliga. BMI = kroppsmasseindex.

lossningsstolen påverkade utfallet av studien. I intention to treat-analysen noterades inga skillnader mellan grupperna vad gäller de undersökta utfallen. Detta tyder på att förlossningsstolen inte hade någon skadlig effekt på förlossningsförloppet. Utöver denna analys genomförde vi en så kallad as treated-analys där vi jämförde de mödrar som hade använt förlossningsstolen under hela andra fasen av förlossningen med de mödrar i kontrollgruppen som hade fött vaginalt. Skillnader mellan dem noterades vad gäller episiotomier (färre i förlossningsstolgruppen), längden på förlossningens andra fas (kortare i förlossningsstolgruppen) och tredje gradens rupturer (oftare

i förlossningsstolgruppen). Inga skillnader i blödningsmängd noterades mellan grupperna. En möjlig förklaring till rupturerna är barnmorskornas relativa brist på erfarenhet av att använda förlossningsstolen under förlossningens andra fas, samt användningen av en ny rekommenderad teknik för perinealskydd. Vi har inte hittat några andra faktorer som skulle kunna ge en förklaring, och det är således troligt att den förlossningsställning som associeras med förlossningsstolen ökar risken för rupturer. Vi understryker dock att antalet rupturer var lågt.

De som använde förlossningsstolen hade lägre risk för förlossning med sugklocka än mödrarna i kontrollgruppen. Detta talar för

att förlossningsstolen kan minska sannolikheten för operativa förlossningsmetoder.

Bland styrkorna med studien kan man nämna den randomiserade studiedesignen och det stora antalet föderskor. Andra styrkor är bland annat att information gavs i förväg till klinikerna och att barnmorskorna blev informerade. Barnmorskornas reaktioner på förlossningsstolen varierade dock mer än vad vi hade förväntat oss. Vissa av dem var entusiastiska och positiva, medan andra var kritiska och tveksamma till stolen, något som onekligen påverkade sättet att använda den och möjligen även inverkade på resultatet av studien.

Tyvärr blev den förlossningsstolgrupp som slutligen födde i stolen avsevärt mindre än kontrollgruppen. Därför är det möjligt att dessa kvinnor trots allt representerar en särskilt fördelaktig population, även om ålder, BMI, graviditetstid, antal förstföderskor och födelsevikt var likadana i grupperna. Detta är naturligtvis en svaghet i studien.

Ett problem var att vi initialt bara hade en förlossningsstol. Den version vi använde var dessutom stor, tung och svår att flytta. Den nya och mindre versionen hade ännu inte lanserats när studien pågick.

Det är alltid viktigt att kunna erbjuda födande kvinnor alternativ eftersom de kan vara öppna för innovationer. Förlossningsstolen kan göra det lättare för den blivande modern att slappna av under förlossningens första och andra fas och den kan också förbättra krystningarna. Om förlossningsstolen förkortar den andra fasen och minskar behovet av operativa förlossningsmetoder kommer de normala vaginala födslarna att bli fler. En bra förlossningsupplevelse kan dessutom påverka nästa graviditet och förlossning. Förlossningsstolen ger modern flera olika ställnings- och rörelsealternativ under både den första och den andra fasen av förlossningen, inklusive uppräta ställningar (6, 7).

Inga liknande studier har tidigare publicerats. Enligt Cochrane-studien bidrar en upprätt förlossningsställning till en kortare andra fas och mindre risk för operativa förlossningsmetoder och episiotomier, men även till ökad förekomst av rupturer och ökad blödning (2). Våra forskningsresultat stämmer överens med dessa slutsatser. Förlossningsstolen kan öka de positiva förlossningsupplevelserna, men detta kan endast bekräftas genom en analys av moderns upplevelser.

Denna studie påvisade att det är riskfritt att använda förlossningsstolen. Inga allvarliga problem rapporterades under studien. Däre-

mot förekom tredje gradens rupturer oftare i förlossningsstolgruppen. Detta problem kan minskas genom bättre perinealskydd under förlossningens andra fas (8–10). Det är i själva verket ergonomiskt enklare att stödja mellangården i förlossningsstolen, även om det kräver övning.

Å andra sidan är det än så länge bara en hypotes att bättre teknik för perinealskydd kan minska antalet rupturer. Det undersöktes inte i den aktuella studien. Även om antalet rupturer var lågt, påvisar studien att förlossningsstolen ökar risken för rupturer. Detta är inte oväntat.

De utfall vi använde som kriterier var förhållandevis pragmatiska. Dessa kan dock naturligtvis utvecklas ytterligare så att det är möjligt att göra en ännu mer exakt utvärdering av vårdprocessen under förlossningen (11).

**Jorma Paavonen**

**jorma.paavonen@helsinki.fi**

*Ingen av skribenterna har intressekonflikter med produktfirman eller produktutvecklingen. Inte heller har produktfirman deltagit i kostnaderna för studien. Hela studien har finansierats med statliga forskningsanslag till Helsingfors universitetscentralsjukhus (TYH2016240).*

## Referenser

1. Uotila J, Suomen gynekologiyhdistyksen obstettrinen pienryhmä (Finnish Society of Obstetrics and Gynaecology - Obstetrics Group). *Sykli* 2012;28:6.
2. Lawrence A, Lewis L, Hofmeyr GJ, et al. Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 9;(10):CD003934.
3. Gardosi J, Sylvester S, B-Lynch C. Alternative positions in the second stage of labour: a randomized controlled trial. *BJOG* 1989;96:1290–96.
4. de Jong P R, Johanson R B, Baxen P, et al. Randomised trial comparing the upright and supine positions for the second stage of labour. *BJOG* 1997;104:567–571.
5. Gupta JK, Hofmeyr GJ, Shehmar M. Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16:5.
6. Nevala N, Ketola R, Launis M, et al. Ergonomian kehittämisshanke kättilön työssä ("Project for developing ergonomics in midwife work"). Finnish Institute of Occupational Health, 2009.
7. Nevala N, Ketola R. Birthing support for midwives and mothers- Ergonomic testing and product development. *The Ergonomics Open Journal* 2012;5:28–34.
8. Hals E, Oian P, Pirhonen T, et al. A multicenter interventional program to reduce the incidence of anal sphincter tears. *Obstet Gynecol* 2010;1164:901–908.
9. Räisänen S, Laine K, Jouhki M-R, et al. Alatiesynnytyksiin liittyvän repeämäriskin vähentäminen on mahdollista ("It is possible to reduce the risk of tearing associated with vaginal delivery"). *Duodecim* 2012;128:1981–7.
10. Räisänen S, Vehviläinen-Julkunen K, Gissler M, et al. Hospital based lateral episiotomy and obstetric anal sphincter injury rates: a retrospective population-based register study. *Am J of Obstet Gynecol* 2012;206:347.
11. Uotila J, Ojala R, Kukko S-K, et al. Mittariston kehittäminen hoitoprosessin arvioimiseksi ("Development of metrics for the purpose of evaluating the care process") *Suomen Lääkärilehti (Finnish Medical Journal)*, 2015;70;3465–72.



# New delivery chair for vaginal delivery

Vedran Stefanovic<sup>1</sup>; Veli-Matit Ulander<sup>1</sup>; Mervi Väisänen-Tommiska<sup>1</sup>; Sanna Suomalainen-König<sup>1</sup>; Eija Kortelainen<sup>1</sup>; Christina Salmén<sup>1</sup>; Minna Tikkanen<sup>1</sup>; Jorma Paavonen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Finland



## Background

Compared to different upright positions, delivery in recumbent position in bed may increase the likelihood of operative delivery, other delivery complications, and decrease self-control. A new delivery chair (DC) has been developed to facilitate a variety of upright positions during labour. A randomised trial was conducted to evaluate the impact of the DC on selected outcomes, compared to traditional position.

## Material and methods

A total of 1477 women with uncomplicated singleton pregnancy  $\geq 34$  gestational weeks with fetus in vertex presentation were enrolled: 776 in the DC group, and 701 in the control group.

## Results

An intention-to-treat (ITT) analysis showed no differences between the groups. Of the women in the DC group, 251 used the chair throughout the labour. An “as-treated” analysis was performed between these women and their counterparts in the control group (Table). Women using the DC had shorter second stage ( $p < .01$ ), fewer episiotomies ( $p < .05$ ), and less need for vacuum extraction (6.7% vs. 16.2%;  $p < .001$ ), with no difference in blood loss or neonatal outcome. However, women using DC had more third-degree tears, although the numbers were small (11 cases, or 4.4%, vs. 9 cases, or 1.8%;  $p < .05$ ).

## Discussion

We compared vaginal delivery in the novel DC to vaginal delivery in the standard position in bed. ITT analysis showed no differences between the groups with regard to the outcomes. This suggests that the DC had no harmful effect. “As-treated” analysis showed that these two groups differed in regards to episiotomies (fewer in the delivery chair group), the overall duration of the second stage (shorter in the delivery chair group), and 3rd-degree perineal tears (more in the delivery chair group), with no difference in blood loss. The strengths of our study were the randomised design and large sample size. Information of the trial was distributed beforehand to all antenatal clinics, and midwives were trained. However, the midwives’ reactions to the DC varied more than we expected. Some midwives had a positive attitude, whereas others were surprisingly hesitant in using the DC. According to Cochrane review, an upright position shortens the duration of the second stage and reduces the likelihood of operative delivery and episiotomies, but increases tears and bleeding (1). Our results are in line with the Cochrane review.

Lawrence A, Lewis L, Hofmeyr GJ, Styles C. Maternal positions and mobility during first stage labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 9;(10):CD003934. doi: 10.1002/14651858.CD003934.pub4, 2013.



	Delivery chair group N=251	Control group N=513
Age of mother (range)	29.8 (16 – 42) yrs.	30.1 (18 – 44) yrs.
BMI (range)	23.9 (17.9 – 42.5)	24.2 (17.3 – 51.3)
BMI > 30 (%)	24 (9.6 %)	54 (10.5 %)
Duration of pregnancy (days)	282 (240-298)	281 (245 - 296)
First-time mother (%)	111 (44.2 %)	258 (50.3 %)
Birth weight (range)	3574 (2520-4864) g	3592 (2365-5190) g
Episiotomy	30 (12.0 %)	106 (20.7 %)
Bleeding > 1000 ml (%)	18 (7.2 %)	34 (6.6 %)
3rd-degree tear	11 (4.4 %)	9 (1.8 %)
Second stage labour < 20 min	183 (72.9 %)	310 (60.4 %)

## Conclusions

The novel DC can be safely used for vaginal delivery. More attention should be given to perineal support for the prevention of perineal tears. We now need multicentre trials using standardised measurements of outcomes, including maternal pain, maternal self-control, and overall satisfaction.

Disclosure statement: No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding: Financially supported by the Helsinki University Hospital Research Grants (TYH2014237).

## Emeritusprofessor Christer Holmberg; Det har varit en glädje att forska och undervisa och att se barn med svåra sjukdomar få normala liv

Christer Holmberg ser ljust på barnmedicinens framtid – boren optimist som han är. Framstegen syns också konkret i kvarteret där han arbetat i över fyra decennier, och som han nu står i beråd att lämna. Äntligen sjuder Nya barnsjukhuset av aktivitet och gamla, nedgångna Barnkliniken är utrymd. – Fast det är ju inte det yttre som avgör nivån på vården! Det mest glädjande är att barn som förr dog i sjukdomar nu lever fullödiga liv!

Själv har han aktivt utforskat två tidigare dödliga sjukdomar, kloriddiarré och kongenital nefros, men slumpen har flera gånger styrt hans läkarkarriär.

Det började med att han missade gränsen i inträdesförhören till medicinska fakulteten vid Helsingfors universitet med en halv poäng år 1961. Då råkade en klasskamrat nämna att han var på väg till Medicinalstyrelsen för att diskutera medicinstudier utomlands och Christer tänkte att han kunde följa med.

– Det var läkarbrist och Finland hade kommit överens med fyra schweiziska och ett danskt universitet om att i fem år utbilda finska läkare, som Medicinalstyrelsen valde ut. Det lät spännande, då kommer jag bort hemifrån och ut i världen, tänkte jag och ansökte till Zürich.

Jag hade varit bra i matematik i gymnasiet och universitetet i Zürich hade de högsta kraven i matematik.

Väl där trivdes han utmärkt och efteråt har han tänkt, att om han hade gjort som många andra, som efter ett års förberedelser sökt in till universitetet här, så hade han säkert inte blivit så internationellt orienterad som han blev.

Det var nämligen det som hände. Och antagligen var det en entusiasmerande professor i pediatrik i Zürich, Andrea Prader som banade väg för en framtid som barnläkare. När Christer Holmberg sedan som nybliven kandidat ville som-

marjobba på laboratorium i Helsingfors var det hans mamma som ringde till Barnkliniken och frågade om det fanns en sådan möjlighet.

– Det var så det kom sig att jag fick jobb som assistent till Jaakko Perheentupa, som då höll på med sin doktorsavhandling – jag gjorde olika mätningar för honom. På den vägen är jag! Vi blev vänner för livet och han fungerade också som handledare när jag sedan gjorde min avhandling.

### Vätskegåta fick sin lösning

Innan Christer Holmberg bestämde sig för specialiseringsinriktning hade han prövat på kirurgi, men upplevt att det inte var hans område.

– Vuxna klagar så mycket, säger han med sitt avväpnande skratt.

I stället tog han nu kontakt med Barnkliniken. Perheentupa gav genast ett ämne för avhandling, som kom att handla om kloriddiarré. Niilo Hallman hade beskrivit sjukdomen, som alla drabbade på den tiden dog i, men vad berodde den på? Det blev Christer Holmbergs uppgift att reda ut.

Han började med att undersöka vätsketransporten i tjocktarmen på barnpatienter med den dödliga diarrén. Spolade med vätskor, mätte hur de rörde sig och förstod småningom att kloridtransporten i tjocktarmen var störd.

– Inom ett par år kom en engelsk och en amerikansk forskare till samma resultat, så våra resultat stödde varandra. Vi märkte att vätsketransporten i tunntarmen ändå fungerade. När vi gav vätska i tunntarmen stabiliserades tillståndet. Därför kunde jag utveckla en behandling och trots att den inte helt och hållet eliminerade diarrén gav den patienterna god livskvalitet och ett normalt liv.

Vårdmodellen används fortfarande. Ett sidospår blev förresten upptäckten att pojkar också kan ha en kloridtransportstörning i sädesledaren, vilket gör ejakulatet surt och kan vara en orsak till infertilitet.

Christer Holmberg kunde forska på heltid eftersom han fick stipendium från Stiftelsen för pediatrik forskning. Men arrangemanget förutsatte att han ställde upp när Barnkliniken behövde vikarier. Han hoppade alltså in då och då och insåg efter hand att han ville specialisera sig i barnsjukdomar.

– Jag blev faktiskt specialist inom en månad efter att ha doktorerat år 1978, men det hade också en krass förklaring. Jag ville åka till USA för post doc-studier och om man på den tiden var biträdande lärare betalade både sjukhus och universitet här hemma delvis lön under utlandsvistelsen, så det var viktigt med en biträdande lärartjänst. Men för det krävdes både att man hade doktorerat och var specialist.



Christer Holmberg står i beråd att lämna arbetsrummet på gamla Barnkliniken efter cirka fyra decennier i huset. Det blir inte fler vetenskapliga artiklar nu, säger han, och min sista doktorand ska disputeras i juni.

USA-vistelsen skulle få avgörande betydelse för hela hans framtid, för det var med den i bagaget han kom in på nästa stora forskningsområde, kongenital nefros.

### **Kreativt tänkande på Barnkliniken**

När Christer Holmberg ser tillbaka är han noga med att påpeka att han inte ensam har åstadkommit sina forskningsresultat och han påminner om hur avgörande det var att bland andra Niilo Hallman och Jaakko Perheentupa på

Barnkliniken tidigt lade märke till att det fanns olika patientgrupper med liknande symptom, för av det drog de slutsatsen att det antagligen handlade om en rad nedärvda sjukdomar, vilket ledde till en forskningsboom.

Av avgörande betydelse var också Stiftelsen för pediatrik forskning, som möjliggjorde forskning på heltid, konstaterar Holmberg. Vid den här tiden fick stiftelsen dessutom en stor donation, som skulle användas under fem år, vilket gav en rad toppgenetiker bättre forskningsmöjligheter. Därmed fick det kliniska och det genetiska arbetet en

extra puff framåt och genetiken i Finland gjorde enorma framsteg.

– Jag hade tur som blev en i en lång rad doktorander som både fick en egen sjukdom att forska i och kunde börja samarbeta med genetiker som Albert de la Chapelle och Juha Kere. Den vägen hittades sjukdomsgenen för klorid diarré, som är en av de monogena sjukdomar som är vanligare i Finland än någon annanstans.

Klorid diarré forskningen blev sedan den direkta anledningen till att han valde universitetet i Dallas, Texas, för post doc-studier.



– Jag hade undersökt hur vätskor cirkulerar i tarmen och karaktäriserat hur vatten suggs upp och salter rör sig – det är ju främst njurarna som reglerar det – så det var naturligt att välja ett centrum med inriktning på njurarnas vätsketransport. Själv jobbade jag med försöksdjur och undersökte kaninnjurar där i ett och ett halvt år, men kom också i kontakt med nefrologerna, gick på föreläsningar och möten och rondade på sjukhuset en gång i veckan. Efter att ha undersökt vätsketransporten både i tarm och njurar hade jag mekanismerna i ryggmärgen och var praktiskt taget njurspecialist när jag kom hem.

Det fanns ingen barnnefrolgtjänst i Finland i början av 1980-talet, påminner han, och alla yngre barn med svår njursjukdom dog. Christer som sett hur sådana patienter sköttes i Amerika införde då tillsammans med Matti Vehaskari, som också varit post doc i USA, dialysvård för barn i alla åldrar.

### Eget system

– Och när vi började sköta de njursjuka barnen kom ledningen överens om att våra hjärtkirurger skulle sköta transplantationer på barn. Mauri Leijala som var vår ledande hjärtkirurg sa att nog opererar vi om du sköter patienterna. Tokig som jag var svarade jag: Okej.

Leijala blev sedan den, som uppbackad av framför allt Kirurgiska sjukhusets Kaija Salmela, som ansvarade för njurtransplantationerna på vuxna, och av Jussi Ahonen, kirurg och ansvarig för transplantationsprocesserna där, började göra njurtransplantationer på barn och Christer Holmberg minns hur han ofta mitt i natten ringde Kirranläkarna och frågade: Vad gör vi nu? För det blev ibland svåra komplikationer och länge var han helt ensam med det postoperativa ansvaret. Lyckligtvis, säger han, har samarbetet med Kirran hela tiden varit lysande.

– När det senare blev aktuellt med lever- och andra transplantationer hade barnnefrologerna transplantationser-

faarenhet, så de fick ansvar för det här också. Det var fuffigt, för vi har bara ett 30-tal barn som behöver organtransplantation varje år och hade vi haft olika team för varje organ så hade ingen fått tillräcklig erfarenhet.

Problemen som dyker upp efter en lyckad transplantation är hur som helst ganska likartade. På det här sättet fick Finland ett system som skiljer sig från praxis internationellt och det har visat sin styrka till exempel vid kombinerade njur- och levertransplantationer, konstaterar han.

### Nytt, brett samarbete

USA-vistelsen hade öppnat inkörsporten till hans andra stora forskningsområde, kongenital nefros, medfödd äggviteförlust, en dödlig sjukdom som innebär att de drabbade barnen mister äggvita via urinen. Niilo Hallman hade beskrivit sjukdomen: de här barnen förlorar antikroppar, får lättare infektioner, sväller upp, reagerar inte på medicinering och dör oftast under sitt första levnadsår.

– Men efter tiden i Dallas visste jag att man i Minnesota plockade bort sådana sjuka njurar och att transplantation fick de här barnen att må alldeles bra, så jag började inte bara sköta dem utan samtidigt forskade jag i vad sjukdomen kunde bero på.

Det ledde till att Barnkliniken snart hade fler småbarn än något annat land i behov av njurtransplantation, för sjukdomen är vanligast här. Det visade sig att också den var en del av det så kallade finländska sjukdomsarvet. Och när vården utvecklades förbättrades också njurvården för äldre patienter.

– Forskningen resulterade sedan i ett stort antal publikationer. Och jag hade tur igen, för Karl Tryggvason, genetikprofessor i Uleåborg, som själv hade doktorerat om njursjukdomen, tog kontakt och tyckte att man borde försöka hitta genfelet. Vi kom överens att jag skötte patienter och tog prover och Tryggvason med doktorander arbetade på sitt håll.

När Marjo Keskilä sedan hittade genen visade det sig att dess betydelse var väsentlig, för i njurarna cirkulerar blodet, konstaterar Christer, och överflödig vätska filtreras bort och bildar urin. Men personer med genfelet saknar ett så kallat slit membran, som i huvudsak består av nefrin, vilket gör att äggvita, som cellväggarna inte ska släppa igenom, liksom slinker ut genom de tomrum mellan cellerna där membranerna normalt ska sitta. Efteråt har det forskats mycket i den här mekanismen och de så kallade podocyterna som nästan ingen hade tittat på innan.

– Så jag hade dubbeltur. Därför talar jag också varmt för translationell forskning, att kliniker som ser patientproblem samarbetar med teoretiker. Alla kan inte kunna allt, men själv har jag i två stora forskningsprojekt haft lyckan att samarbeta med framstående genetiker. Kliniker har kunnat utveckla vård och transplantationsverksamhet samtidigt som genetiker har rätt ut orsakerna och samarbetet har lärt oss mer om hur vår organism fungerar.

### Globalt perspektiv

Allt det här byggde upp en stadig plattform.

Christer Holmberg har varit klinisk lärare i barnsjukdomar och i decennier undervisat alla blivande läkare vid Helsingfors universitet. Han har skolat finländska nefrologer och deltagit i specialistundervisningen för barnläkare. Han var svenskspråkig professor i pediatrik 2000–2010 och i slutet på den perioden dessutom undervisningsdekan med ansvar för universitetets läkar- och tandläkarutbildning.

– Så om läkare i offentligheten utpekades för att ha gjort något galet ringde medierna mig ...

Administrativa uppgifter har han också kastats in i och var bland annat vice chef för ansvarsområdet för barn och ungdomar vid Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt 2000–2009.

– Det fungerade bra, för det innebar att relationen mellan administration



och sjukhus var tryggad. Det finns en klyfta mellan sjukhusadministration och läkarkår som är olycklig och själv tycker jag att professorer i kliniska ämnen generellt borde vara mer involverade i patientvård och administration. Varför? Jo, om tankeutbyte på den nivån saknas blir det lätt ett glapp mellan de senaste rönen och vårdpraxis och jag tycker att nytt kunskaps ska appliceras genast. Blir klyftan mellan forskning och vård för stor riskerar vi bli mediokra internationellt.

Det globala perspektivet är aldrig långt borta när Christer Holmberg talar pediatrik, men så har han också rest och föreläst mer utomlands än de flesta.

– Jag har ju sett fler patienter med de sjukdomar jag forskat i än någon annan i världen och inte bara publicerat vetenskapliga artiklar om båda ämnesområdena och bland annat skrivit lärobokskapitel om kongenital nefros i internationella böcker utan också tillsammans med mina doktorander till exempel räknat ut precis vilka vätskemängder som ska ges vid kloriddiarré.

Med mer än 200 vetenskapliga publikationer har han i decennier varit en efterfrågad föreläsare och engagerad gästlärare i alla världsdelar.

– Jag har också gjort alla felen. Då det var jag som började sköta de här sjukdomarna vet jag ju vad man *inte* ska göra ...

## Lång väg till nytt sjukhus

Resorna igen har gett honom nya insikter, om den utbredda ojämlikheten i världen och hur lyxigt vi egentligen har det i Finland – och ändå klagar.

– Vi kan vara stolta över arvet efter Arvo Ylppö, säger han och poängterar att Ylppö var en toppforskare som inte bara byggde upp en pediatrik forskningstradition utan också utvecklade barnrådgivning, utbildade barnmorskor och byggde upp Barnkliniken. Barndödligheten i Finland är fortfarande lägst i världen, så barn kan vara lyckliga att de fötts här – med en sjukvård som är tillgänglig för alla och toppforskare inom

alla specialiteter. Barncancervården är jättebra, njurtransplantationsresultaten hos barn bäst i världen. De ekonomiska förutsättningarna för forskning är goda, bland annat på grund av rika stiftelser som stöder toppforskning, säger han. För att inte tala om tryggheten, den högsta levnadsstandarden och att vi trots miljöhot bor i ett av världens renaste länder – med det renaste vattnet och den renaste luften.

– Å andra sidan är det en skam att vårt samhälle som är så rikt inte hade råd med ett nytt barnsjukhus förrän en kraftfull politiker startade en privat insamling. I det gamla, skraltiga sjukhuset, som nu är utrymt, men där jag själv har jobbat i alla år, har det alltid läckt in någonstans, bland annat på intensivvårdsavdelningarna för nyfödda. Man har lappat på än här och än där, utan att få bukt med vattenskador och mögel.

Själv har han suttit i fler än en planeringskommitté för nybygge, men varje framstöt har strandat på stadsplaneringsnämndens obönhörliga nej. Området ska vara park!

– Men efter en privat insamling var parken plötsligt inte viktig längre.

Visst anser han att finländska barn på det hela taget blir blivit väl omhändertagna, men han irriterar sig över att allt görs på vuxnas villkor. Trots att Finland har undertecknat FN-konventionen om barnens rättigheter följer vi dem inte.

– Ett exempel är föräldrar som fråntar sina barn rätt till vaccination. Men oförmågan att se till barns behov syns också på hur vi behandlar invandrare och flyktingbarn och på hur oengagerat vi behandlar lätt definierbara riskgrupper fast vi vet att barnen och de unga riskerar att utnyttjas och marginaliseras.

## På rätt väg

Men ser man till utvecklingen i stort är vi på väg åt rätt håll.

– När jag kom till Barnkliniken fanns det ett rum för laboratorium och ett för röntgen på polikliniken.

Själv har han också fått uppleva att barn med sjukdomar, som tidigare alltid ledde till döden, nu får normala liv

– Bland det största jag fått vara med om är glädjen att träffa sådana, tidigare patienter som vuxna, med familj och barn.

Samtidigt betonar han vikten av fortsatt forskning. Mycket av det som vi betraktar som sanning i dag kan vara överspelat om hundra år och då anses alldeles fel.

Själv tippar han att tre forskningsområden kommer att få allt större betydelse: samspelet mellan bakterier och människa, den artificiella intelligensens roll och ett växande fokus på neurovetenskaper och hur hjärnan fungerar.

Och på det hela taget ser han ljusst på framtiden.

– Yngre generationer är fiffigare, de har fått lära sig mer och de kan tänka.

**Text: Mardy Lindqvist**

**Foto: Cata Portin**

## Vem och vad?

Professor emeritus Christer Holmberg, född år 1942 i Helsingfors.

Familj: fru, tre barn och sex barnbarn.

Otaliga förtroendeuppdrag, bl.a. generalsekreterare för European Society for Paediatric Nephrology 2003–2009 och mångårig styrelsemedlem i International Paediatric Nephrology Association.

I Finska Läkaresällskapet är han hedersmedlem efter engagemang på olika poster under en lång följd av år, senast som chefredaktör för Finska Läkaresällskapets Handlingar, en uppgift som han lämnade vid årsskiftet.

Har handlett 14 doktorander, den sista disputerar nu i juni.

Fritidsintressen: litteratur, teater och friluftsliv.



**Anna Svärd**

Helsingfors universitet  
Medicinska fakulteten,  
Avdelningen för folkhälsovetenskap

Disputation 15.3.2019  
Helsingfors universitet

Opponent: Clas-Håkan Nygård  
Handledare: Jouni Lahti,  
Tea Lallukka,  
Ossi Rahkonen

### Body weight and mental health: a follow-up study on health functioning and work disability

Övervikt och psykisk ohälsa är betydande folkhälsoproblem som har ett samband med somatisk ohälsa och nedsatt funktions- och arbetsförmåga. Psykisk ohälsa och sjukdomar i rörelseorganen, som är starkt förknippade med fetma, orsakar över hälften av sjukfrånvarodagarna och två tredjedelar av sjukpensionerna i Finland. Flera studier har visat att sambandet mellan fetma och psykisk ohälsa är dubbelriktat, men sambandets riktning och dess roll hos arbetstagare är oklart.

Studiens syfte var att undersöka sambandet mellan kroppsmasseindex (body mass index, BMI), och efterföljande psykisk hälsa bland medelålders arbetstagare. Förutom kroppsmasseindex undersöktes även viktförändring (delstudierna II och III) och samverkan mellan kroppsmasseindex och nedsatt psykiskt välbefinnande vid sjukpension (common mental disorders) (delstudie IV). Psykisk ohälsa undersöktes med självrapporterade uppgifter om psykisk funktionsförmåga och med registerdata innehållande information om läkemedelsättningar för psykofarmaka och information om sjukskrivningar och sjukpension på grund av psykiatriska diagnoser. I delstudierna II–IV undersöktes även fysisk funktionsförmåga samt arbetsförmåga i allmänhet och på grund av sjukdomar i rörelseorganen.

Studien är en del av undersökningen Helsinki Health Study, som är en kohortstudie som inleddes åren 2000–2002 (N = 8 960, svarsfrekvens 67 %). Studiens syfte är att undersöka hälsan hos 40–60-åriga anställda vid Helsingfors stad. Kohorten har följts upp med postundersökningar 2007 (N = 7322, svarsfrekvens 83 %) och 2012 (N = 6,814, svarsfrekvens 79 %). För dem som gav samtycke till extern länkning (74 %) har data kopplats

sammans med nationella finländska register. Uppgifterna om sjukfrånvaro och läkemedelsättningar härstammar från Folkpensionsanstalten och uppgifterna om sjukpension från Pensionsskyddscentralen. Information om vikt, längd och kovariater samlades in med formulär. De statistiska metoder som användes i studien var analysmodell för upprepade mätningar, Cox proportionella riskmodell och negativ binomial regressionsmodell.

Det upptäcktes inget samband mellan fetma och psykotropisk medicineri generellt, även om det hittades ett samband mellan fetma och sedativ medicineri hos män. Det upptäcktes heller inget samband mellan fetma och dålig psykisk funktionsförmåga, även om sambanden mellan fetma, viktuppgång och dålig fysisk funktionsförmåga var starka. Fetma, både bland kvinnor med viktuppgång och stabil vikt och viktuppgång bland överviktiga män, var associerad med sjukskrivningar på grund av psykiatriska diagnoser. Vad gäller sjukpension visade det sig att övervikt bland kvinnor verkade vara självständigt associerad med sjukpension generellt och på grund av muskuloskeletala och psykiatriska diagnoser.

Övervikt och viktuppgång var vanligt förekommande i den undersökta befolkningsgruppen. Både övervikt och viktuppgång var starkt associerade med dålig fysisk funktionsförmåga samt arbetsförmåga i allmänhet och arbetsförmåga orsakad av sjukdomar i rörelseorganen. Däremot framstod sambandet mellan övervikt och efterföljande psykisk hälsa som svagt och i huvudsak icke-existerande, även om tvärsnittssamband upptäcktes. Ur ett folkhälsoperspektiv är det viktigt att både övervikt och psykisk ohälsa förebyggs på alla samhällsnivåer och inom alla samhällssektorer. Primär- och företagshälsovården behöver ha tillräckliga resurser för att kunna uppmärksamma viktuppgång och mental ohälsa på ett tidigt stadium.



## Päivi Merkkola-von Schantz

Helsingfors universitet  
Medicinska fakulteten,  
doktorandprogrammet  
i klinisk forskning

Disputation 1.3.2019  
Helsingfors universitet

Opponent: Demiri Efterpi  
Handledare: Susanna Kauhanen,  
Tiina Jahkola

### Bröstreduktionsplastik – Pre- och postoperativ identifiering av bröstcancer och vävnadsförändringar med höjd cancerrisk

Bröstreduktionsplastik, det vill säga bröstförminskning av hälsoskäl, är ett vanligt plastikkirurgiskt ingrepp. Det förekommer stor variation i den preoperativa bilddiagnostiken och i de histopatologiska undersökningsprotokollen mellan olika sjukvårdsdistrikt såväl nationellt som internationellt. Dessutom existerar det ingen standardiserad metod för bearbetning och histopatologisk undersökning av bröstreduktionsresektaten.

Vårt syfte var att analysera förekomsten av bröstcancer och vävnadsförändringar med höjd cancerrisk hos reduktionsplastikpatienter med eller utan tidigare bröstcancer. Vi analyserade om patienter med avvikande histopatologi skiljde sig demografiskt från övriga patienter. Hos patienter med tidigare bröstcancer studerade vi om tidpunkten för bröstreduktionsplastiken i förhållande till den onkologiska behandlingen påverkade förekomsten av avvikande vävnadsförändringar. Vårt ändamål var även att retrospektivt beskriva tillämpningen av olika bilddiagnostiska metoder samt att undersöka sambandet mellan preoperativ bilddiagnostik och de slutliga histopatologiska resultaten hos bröstreduktionspatienter.

I studien analyserades 1 255 kvinnor som genomgått en bröstreduktionsoperation under perioden 1/2007–12/2011 retrospektivt för demografi, preoperativ bilddiagnostik, ytterligare preoperativ undersökning, histopatologisk redogörelse och postoperativ uppföljning.

Resultaten visade avvikande vävnadsfynd hos 10,4 procent ( $n = 88$ ) av de bröstreduktionspatienter som inte haft bröstcancer tidigare ( $n = 918$ ). Bröstcancer hittades hos 1,2 procent ( $n = 10$ )

och vävnadsförändringar med hög bröstcancerrisk hos 5,5 procent ( $n = 47$ ) av patienterna. Patienters ålder ( $p < 0,001$ ) och resektatens vikt ( $p < 0,001$ ) visade sig vara signifikant högre hos patienter med avvikande histopatologi. Den preoperativa bilddiagnostiken var normal hos 81 procent av patienterna med avvikande histopatologi. Den preoperativa undersökningen avslöjade endast två fall av hög bröstcancerrisk och två fall av cancer. Hos två av patienterna kunde man senare hitta bröstcancer i samma bröst där vävnadsförändringar med hög bröstcancerrisk ursprungligen hade hittats.

Bland kvinnor som tidigare haft bröstcancer ( $n = 329$ ) hittades avvikande histopatologi hos 21,5 procent ( $n = 68$ ) av patienterna. Vävnadsförändring med hög cancerrisk hittades hos 11,7 procent ( $n = 37$ ) av patienterna och bröstcancer hos 1,9 procent ( $n = 6$ ) av patienterna. Den avvikande histopatologin korrelerade med högre ålder ( $p = 0,0053$ ), tyngre resekat ( $p = 0,0491$ ) och ingen tidigare bröstkirurgi ( $p < 0,001$ ). Avvikande histopatologi var även vanligare hos patienter som hade genomgått bröstreduktionsplastik före cancerbehandlingen ( $p < 0,001$ ) och hos patienter som hade genomgått direktrekonstruktion ( $p = 0,0064$ ).

Sammanfattningsvis hittas ett avsevärt antal fall av bröstcancer och vävnadsförändringar med hög cancerrisk i vävnadsresektaten efter bröstreduktionsplastik. Förekomsten fördubblas hos patienter med tidigare bröstcancer, och avvikande fynd upptäcks om bröstreduktionsplastik har genomförts före den onkologiska behandlingen. Avvikande histopatologi korrelerar med högre ålder och med tyngre resekat. Preoperativ bilddiagnostik och demografi upptäcker än så länge inte i tillräcklig grad bröstcancer eller vävnadsförändringar med hög cancerrisk. Därför är histopatologisk undersökning att rekommendera.

---

# Kaija-Leena Kolho , innehavare av den svenskspråkiga professuren i pediatrik

Kaija-Leena Kolho är född i Helsingfors den 31 oktober 1960 och hon blev medicine licentiat 1986 vid Helsingfors universitet. Hon doktorerade i medicin vid Åbo universitet 1989 och prisbelönades för sin avhandling "Role of neonatal pituitary-testicular function in sexual maturation of male rats". År 1994 blev hon specialist i pediatrik, 2000 specialist i barn gastroenterologi och docent i pediatrik och 2005 specialist i hälsovård vid Helsingfors universitet. Dessutom fick hon specialkompetens i medicinsk utbildning 2009. Hon var mammaledig (och hemma) i fem år 1996–2002.

Kaija-Leena Kolho verkade som biträdande lärare på Barnkliniken i olika perioder sammanlagt tio år 1994–2007. Under dessa år verkade hon korta perioder som planerare vid medicinska fakulteten och introducerade bland annat den första internationella kursen i pediatrik för medicine studerande och det första PBL-studieblocket (problem based learning) inom pediatrik vid Helsingfors universitet. Därefter verkade hon som specialistläkare på Barnkliniken och 2008–2018 som ansvarig barn gastroenterolog (biträdande överläkare 2012–2018). Hon blev professor i pediatrik vid Tammerfors universitet och biträdande överläkare vid Birkalands sjukvårdsdistrikt den 2 januari 2018.

Hennes kliniska forskningsarbete har gällt laktosintolerans, celiaki, *Helicobacter pylori* m.m., men sedan 2004 har hon fokuserat på kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD; inflammatory bowel disease). Under de senaste åren har tarmkanalens mikrobiom varit Kaija-Leena Kolhos huvudsakliga forskningsområde. Projektet Helmi (Healthy Early Life Microbiome [www.helmitutkimus.fi](http://www.helmitutkimus.fi)) är ett samarbetsprojekt tillsammans med mikrobiologer Anne Salonen, Willem de Vos och Katri Korpela. Det syftar till att utreda mikrobiotas utveckling och dess variation gällande omgivningsfaktorer i ett material bestående av fler än 1 000 barn. Familjerna rekryterades före förlossningen och data samlades in med hjälp av elektroniska enkäter. Datasamlingen är unik och den tvååriga studien kommer att inkludera cirka 13 000 biologiska exemplar och 50 000 frågeformulär som ska analyseras.

Hon har haft många förtroendeuppdrag. Bland annat har hon varit styrelsemedlem i Förening för Gastroenterologi, ordförande för utbildningskommittén för gastroenterologer och gastrokirurger, sekreterare och ordförande för Finska Barn gastroenterologer. Hon har varit medlem i flera internationella forsknings- och arbetsgrupper gällande IBD. Dessutom är hon medlem i den veten-

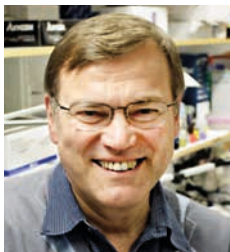
skapliga kommittén inom UEG (United European Gastroenterology) som representant för ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition). Den årliga UEG-kongressen lockar fler än 12 000 deltagare, varav gastroenterologer och kirurger är de största grupperna.

Kaija-Leena Kolho har varit handledare för tretton avhandlingar, och fem avhandlingsprojekt är registrerade vid universitet. Hon har varit opponent för fem avhandlingar, varav en gång i Norge och en gång vid Karolinska Institutet. Hon hade ett patent med professor Outi Vaarala 2012. Sammanlagt har hon publicerat 200 originalartiklar och därtill flera översiktsartiklar, lärobokskapitel och andra texter om allmän pediatrik och barn gastroenterologi.

Avslutningsvis kan nämnas att Kaija-Leena Kolho är finskspråkig men att hon har haft svenska som sitt specialintresse sedan barndomen. Hennes farmor hade svenska som modersmål men använde svenska endast när hon ville att barnen inte skulle förstå. – Det var ett bra sätt att öka motivationen för svenskan eftersom språket är ett medel för kommunikation.

Rektorn vid Helsingfors universitet har utnämnt Kaija-Leena Kolho till den svenskspråkiga professuren i pediatrik från och med den 1 januari 2019.





Leif Groop

### En opportunistisk resa i diabetessjukdomens värld

Finska Läkaresällskapet delar vartannat år ut J.W. Runebergs pris (en medalj och ett penningbelopp) för framgångsrik vetenskaplig verksamhet. Johan Wilhelm Runeberg, nationalskaldens tredje son, var professor i medicinsk klinik vid Helsingfors universitet och donerade medel till detta pris år 1902.

J.W. Runebergs pris 2019 gick till professor Leif Groop för hans banbrytande forskning inom diabetes. En höjdpunkt på Sällskapets årsmöte i januari var Leif Groops föreläsning med anledning av priset. Temat för föreläsningen var ”*En opportunistisk resa i diabetessjukdomens värld*” och ledamöterna fick en inblick i hans forskarkarriär.

Leif Groop växte upp i Övermark. Han fick sin läkarutbildning i Bern och återvände därefter till Österbotten, där han tjänstgjorde som hälsö-vårdscentralläkare i Närpes. Intresset för diabetes kom tidigt. Han var en pionjär i att utveckla behandlingen, bland annat inrättade han den första diabetesskötersketjänsten i Finland. Han fick sin specialistutbildning i inre medicin vid III medicinska kliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus och disputerade 1982 vid Helsingfors universitet. Redan 1990 påbörjade han Botnia-studien med syfte att utreda ärftlighetsfaktorer för diabetes. Leifs letande efter diabetesgener med förbättrade molekylärgenetiska metoder blev möjligt efter en forskningsvistelse i Boston 1991–1992. År 1993 blev han rekryterad till Lunds universitet som professor i Malmö och där byggde

han upp en spetsforskningsenhet för diabetes. Den expanderade till Lunds universitets Diabetescentrum (Lund University Diabetes Center), vilket hans forskargrupp vidareutvecklade att tillsammans med Uppsala universitet ingå i ett nationellt forskningsnätverk för diabetesforskare i Sverige (EXIODIAB, Excellence Of Diabetes Research In Sweden). Under alla sina arbetsår i Sverige har Leif Groop fortsatt med Botnia-studien och forskargruppen i Finland har expanderat. Han har alltså haft en stor betydelse för diabetesforskningen i Finland. Diabetes är en folksjukdom som ökar och det finns ungefär en halv miljon personer med typ-2-diabetes i Finland. Nyligen har Leif Groop i samarbete med svenska och finska diabetesforskare kombinerat data i Botnia-studien med motsvarande data i Sverige och kunnat klassificera typ-2 diabetes i fem undergrupper med olika behandlingsbehov. Med en bättre klassificering av patienterna kan behandlingen planeras med större precision. Sina pensionärsdagar använder Leif till att fortsätta med diabetesforskningen som seniorprofessor vid Lunds universitet och som forskargrupsledare vid FIMM vid Helsingfors universitet.

Professor Leif Groop är en internationellt högt ansedd vetenskapsman med över 760 vetenskapliga artiklar och en mycket gedigen forskarkarriär som gör honom mycket väl kvalificerad som mottagare av J.W. Runebergs pris.

Vineta Fellman, professor emerita Pris- och stipendienämndens ordförande Lunds och Helsingfors universitet [vineta.fellman@helsinki.fi](mailto:vineta.fellman@helsinki.fi)

**Viveca Söderström-Anttila****Otto Engströms pris 2019 till  
Viveca Söderström-Anttila**

Otto Ingemar Engström (1853–1919) disputerade 1882 på en avhandling benämnd "Om eclampsia gravidarium, parturientium et puerperarum" och blev tio år senare extraordinarie professor i gynekologi. Han var en av pionjärerna inom den operativa gynekologin och han inrättade ett privatsjukhus, där hans elev Oskar Arvid Boije verkade i många år som underläkare. Senare innehade och förestod Boije själv ett välkänt sjukhus. Otto Engströms fond tillkom 1919 efter hans död genom en donation av Oskar Arvid Boije "för att hedra minnet av professor Otto Ingemar Engström som med stort intresse omfattat Finska Läkaresällskapets verksamhet och strävanden". Enligt fondens reglemente "utdelas vartannat år ett pris som belöning

för den bästa under närmast förflutna tvåårsperiod på svenska språket i Sällskapets Handlingar ingående uppsatsen i gynekologi eller obstetrik".

Priset 2019, hundra år efter fondens tillkomst, utdelades på Sällskapets årsmöte till Viveca Söderström-Anttila för hennes artikel "Etiska aspekter i samband med fertilitetsbehandling" som ingick i Sällskapets Handlingar i temanumret om etik. Hennes forskningsområde är infertilitet. Hon har under det senaste året varit medförfattare i två intressanta artiklar med en noggrann analys av evidensen. Den ena är en metaanalys av faderns riskfaktorer för avkommans morbiditet och den andra är en genomgång av den kliniska handläggningen av Turners syndrom.

Vineta Fellman

Pris- och stipendienämndens ordförande

## MATTI ÄYRÄPÄÄ-PRISET 2019 TILL OLLI KALLIONIEMI

I samband med Läkardagarna 2019 tilldelades Olli Kallioniemi, professor i precisionsmedicin vid Karolinska Institutet, Matti Äyräpää-priset för sin forskning i translationell medicin. Priset är en av Finlands allra största medicinska utmärkelser.

Olli Kallioniemi blev medicine licentiat vid Tammerfors universitet 1985, disputerade för medicine doktorsgraden 1988 och blev specialist i laboriemedicin 1991. Efter sin disputation fortsatte han 1991–1992 med sitt forskningsarbete vid University of California i San Francisco, där han spelade en central roll när den jämförande genomiska hybridiseringen, grunden för alla mikrochipmetoder, utvecklades. Därefter verkade han vid Tammerfors universitet 1993–1995, men återvände till USA och till det nationella genomforskningscentret vid National Institutes of Health (NIH) för att inrätta och leda ett translationellt cancergenomcenter i Maryland 1995–2002. Perioden 2002–2008 var han med om att etablera och utveckla en enhet för medicinsk teknik vid Åbo universitet och han var dessutom forskarprofessor vid Finlands Akademi 2004–2008.

Ett viktigt skede för den finländska medicinen vidtog när professor Kallioniemi 2007 blev kallad att grunda Finlands molekylärmedicinska institut FIMM (Institute for Molecular Medicine Finland) i Helsingfors. FIMM är ett gemensamt forskningsinstitut för Helsingfors universitet, Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt (HUS), Folkhälsoinstitutet och Statens tekniska forskningscentral. Institutet är en för Finland unik sammanslutning av forskningsinstitut och utgör en del av det molekylärbiologiska laborie-samarbetet i Europa på molekylärme-

dicinens område. Samarbetet bedrivs inom forskning och forskarutbildning och instituten får möjlighet att utveckla forskningsinfrastrukturerna och dra nytta av dem.

För ungefär tre år sedan kallades Olli Kallioniemi till Stockholm som professor i precisionsmedicin vid Karolinska Institutet och som direktör för SciLifeLab (Science for Life Laboratory). SciLifeLab är ett nationellt center för molekylära biovetenskaper med fokus på forskning inom hälsa och miljö. Centret kombinerar ledande teknisk expertis med avancerat kunnande inom translationell medicin och molekylära biovetenskaper. Dess mål är att genom utbildning och samverkan bygga upp en stark forskargruppering kring SciLifeLab. Centret har stora forskningsresurser och drivs av Karolinska Institutet, Kungliga Tekniska högskolan, Stockholms universitet och Uppsala universitet och samarbetar med ett flertal andra svenska universitet. SciLifeLab startade sin verksamhet 2010 och har idag över 400 anställda. Fler än 150 forskargrupper är knutna till centret. Centret finansieras med statliga medel som ett led i att stärka svensk vetenskaplig forskning och innovation. Vi kan vara stolta över våra ledande forskares framgångar men samtidigt oroade över den ökande hjärnflykten inom forskningen. Lyckligtvis fortsätter Olli Kallioniemis forskargrupp med sin verksamhet också vid FIMM i Helsingfors.

I sin aktuella forskning fokuserar professor Kallioniemi på att utveckla individuell behandling för cancerpatienter. Han använder cancercellernas molekylära profil och bioinformatik samt arbetar med nya metoder för att bestämma cancercellernas känslighet för läkemedel. Det

är fråga om translationell forskning som syftar till att utveckla individualiserad behandling av cancerpatienter, till att finna nya indikationer för redan existerande läkemedel och till att snabbt införa nya behandlingsmetoder. Olli Kallioniemis tidigare vetenskapliga verksamhet har resulterat i nya diagnostiska metoder och i nya indikationer för vissa cancerläkemedel. Som den internationellt ansedda vetenskapsman som han är har han blivit kallad till medlem i European Molecular Biology Organization (EMBO), Finlands Akademi och European Academy of Cancer Science. Han har också valts till medlem i Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet. Olli Kallioniemi hör till den internationella eliten bland vetenskapsmän och han har många publikationer i topptidskrifter, men han har också i en intervju nyligen konstaterat att det i molekylärmedicinen inte räcker med högkvalitativa publikationer. Viktigt är framför allt att iakttagelserna ska kunna omsättas i praktiken.

Professor Kallioniemi har gjort enastående insats för att bygga upp och utveckla infrastrukturen i den medicinska forskningen och den medicinska tekniken i Finland. Han har systematiskt förbättrat forskarutbildningen så att den nått internationell nivå, framgångsrikt organiserat infrastrukturen inom forskningen, byggt upp biobanksverksamheten i Helsingfors och utvecklat program med hjälp av vilka man inom många discipliner har kunnat bygga broar mellan molekylärbiologiskt kunnande och klinisk praxis.

Leo Niskanen, docent  
Ordförande för Finska Läkarföreningen  
Duodecim  
Överläkare vid Endokrinologiska  
kliniken, HUS

---

## POHJOLAS OCH SUOMI-BOLAGETS PRIS 2019 TILL MARKKU MÄKI

Vid Läkardagarna 2019 tilldelades professor emeritus Markku Mäki Pohjolas och Suomi-bolagets pris på 20 000 euro för sin banbrytande celiakiforskning. Markku Mäki har forskat i bland annat celiakins epidemiologi och etiologi och hans forskning har lett till förbättrad diagnostisering av celiaki. Han har också gjort en stor insats för patient- och organisationsarbetet när det gäller celiakisjukdomen.

Markku Mäki blev medicine licentiat från Åbo universitet 1973 och disputerade för medicine och kirurgi doktorsgraden vid Tammerfors universitet 1982. Till sin utbildning är han barnläkare och barn-gastroenterolog och han verkade som professor i pediatrik vid Tammerfors från 2001 till sin pensionering 2015.

Professor Mäkis forskningsgrupp bildades i början av 1980-talet och har så småningom fått en allt mer internationell karaktär. Forskningsgruppen har blivit en tvärvetenskaplig internationell opinionsbildare, som är känd för att i hög grad ha inverkat på klinisk praxis vid celiaki och för att bedriva samarbete med industrin. Ett resultat av Mäkis forskning är ett screeningtest för celiaki som av ett finländskt bioteknikföretag har vidareutvecklats till ett snabbtest. Mäkis forskningsgrupp har dessutom för europeisk hälso- och sjukvård standardiserat screeningtesterna för celiaki.

Markku Mäki har hedrats med ett flertal internationella utmärkelser och pris. När Celiakiförbundet (Keliakialiitto) 2006 delade ut ett nyinstiftat pris som erkännande för framgångsrik forskning tillföll det Markku Mäki. År 2009 erhöll Mäki av University of California Wm. K Warren Jr:s pris för sina betydelsefulla insatser inom celiakiforskningen och 2018 Distinguished Service Award av den europeiska barn-gastroenterolog-föreningen.

För att hedra professor Mäki har Tammerfors universitet instiftat ett internationellt pris för celiakiforskning. Det första Maki Celiac Disease Tampere Prize delades ut 2015 i samband med Mäkis avskedsföreläsning.

Markku Mäki har bland annat verkat som ordförande för Celiakiförbundet och som styrelsemedlem och general-sekreterare i den europeiska barn-gastroenterologföreningen. Han fortsätter sitt arbete som professor emeritus vid fakulteten för medicin och hälsoteknik vid Tammerfors universitet och vid Tammerfors universitetssjukhus.

Anne Remes  
Professor i neurologi,  
Uleåborgs universitet  
Celiakiförbundet



---

## UTMÄRKESETECKEN TILL GERD HAGLUND



**Gerd Haglund**

På förslag av Finska Läkaresällskapet förlänade republikens president på självständighetsdagen den 6 december 2018 Sällskapets kanslisekreterare Gerd Haglund medaljen av I klass med guldkors av Finlands Vita Ros orden. Utmärkelserna ur Finlands statliga ordnar förlänas ”som vedermäle för framstående förtjänster för fosterlandet”.

Gerd Haglund har under sina 25 år vid Finska Läkaresällskapet gjort en ovärderlig insats för detta vårt lands äldsta medicinska samfund. Under sina år på Sällskapet har hon främjat Sällskapets samtliga centrala syften och det är hon som har stått för kontinuiteten. Tack vare sin yrkesmässiga kompetens och ansvarskänsla har hon anförtratts uppgifter av hög kravnivå och stor omfattning. Hon har som sekreterare för Sällskapets pris- och stipendienämnd administrerat det stora antal stipendieansökningar som årligen inkommer och som redaktionssekreterare för Finska Läkaresällskapets Handlingar främjat den medicinska publicistiken på svenska i vårt land. Hon har burit ansvaret för arrangemangen vid månadsmötena, deltagit i skötseln av Sällskapets fastighet på Johannesbergsvägen och ställt upp som kontaktperson i samband med sociala aktiviteter såsom jubileer, utflykter och klubbkvällar. Det är många av Sällskapets styrelsemedlemmar, funktionärer och övriga medlemmar som kan vittna om hennes hängivna arbete för Sällskapet samt om hennes orubbliga stöd och osvikliga lojalitet.

Utmärkelsestecknet överlämnades till Gerd Haglund på Finska Läkaresällskapets årsmöte i Helsingfors universitets lilla festsal den 25 januari 2019.

Tom Pettersson

# Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2018

Given på Sällskapets årsmöte den 25 januari 2019 av sekreteraren Taisto Sarkola.

Finska Läkaresällskapets 183:a verksamhetsår har avslutats.

I slutet av år 2018 var antalet medlemmar i Sällskapet sammanlagt 1142, varav 1097 ordinarie medlemmar, 16 inhemska hedersmedlemmar, 13 inhemska kallade medlemmar, 2 utländska hedersmedlemmar och 13 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2018 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Albert de la Chapelle, Johan Edgren, Carl G. Gahmberg, Marianne Gripenberg-Gahmberg, Harald zur Hausen, Christer Holmberg, Krister Höckerstedt, Matti Klockars, Olof Lindfors, Jan Lindsten, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Kaj Tallroth, Matti J. Tikkanen och Peter Wahlberg.

Följande 50 medlemmar har invalts under år 2018: Matts Ahlbäck, Hanna Belfrage, Tor-Björn Claesson, Viktoria Ek, Marika Eriksson, Pi Fagerlund, Klaus Fagerstedt, Jonna Gripenberg, Markus Haapanen, Jenni Hedström, Moona Hämäläinen, Theresa Höglund, Rikhard Ihamuotila, Antti Kivelä, Cedric Korpijaakko, Simon Kortelainen, Alexandra Kuhlefelt, Charlotta Kuhlefelt, Jyrki Kukkonen, Line Kurki, Berndt Köhler, Hans-Jacob Lindbäck, Klas Linderborg, Frida Lindholm, Simon Lindholm, Kaisa Litonius, Kristina Moring, Kati Myllymäki, Leo Niskanen, Ante Pettersson, Päivi Pietilä-Effati, Marjaana Pitkäpaasi, Silva Poppius, Silja Putkinen, Anssi Reponen, Joel Rämö, Tuure Saarinen, Sara Sainio, Ville Sallinen, Heli Salmi, Niklas Sarelin, Sirkku Setänen, Fredrik Stenius, Marcus Sucksdorff, Sonja Suuronen, Jenny Their, Daniela Tillander, Reetta Tuominen, Lukas Wilenius och Karolina Viltblom.

Följande medlemmar har avlidit under året: Sällskapets inhemska hedersledamot Henrik Forsius och ordinarie medlemmarna Lennart Brander, Gunnar Brandt, Johanna Ehrström, Kristina Eklund, Erik Eklund, Merit Förars, Johan Gripenberg, Stig Nyström, Frej Stenbäck, Birgitta Vainio-Mattila, Rabbe Wallgren, Mikael Victorzon och Gunvor Vuoristo.

Styrelsen har under år 2018 haft följande sammansättning: ordförande Caj Haglund, vice ordförande Per-Henrik Groop, sekreterare Taisto Sarkola, skattmästare Tom Böhling samt övriga styrelsemedlemmar Clas-Göran af Björkesten, Monika Carpelan-Holmström, Karin Stenius-Söderlund och Lena Thorn. Styrelsen har sammanträtt 9 gånger, i samband med ett av styrelsemö-

tena hölls ett strategimöte. Thorax ordförande Fredrik Ahlström har representerat Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Vineta Fellman med Ove Eriksson-Rosenberg, Patrik Finne, Ilmo Leivo, Nina Lindfors och Johan Lundin som medlemmar.

Revisorer för 2018 års verksamhet är Rabbe Nevalainen, CGR och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: huvudredaktör Christer Holmberg, samt redaktörerna Camilla Böckelman, David Gyllenberg, Lena Hafrén, Minna Kylmä, Patrik Schroeder och Tom Wiklund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under året utkommit med två nummer, ett temanummer om aktuella etiska problem och ett om infektioner.

Sällskapet har i ledningsgruppen för Läkardagarna 2019 representerats av Taisto Sarkola och Lena Thorn och i Vetenskapliga samfundens delegation av Krister Höckerstedt, samt i Pro Medicos styrelse av Eeva-Eerika Helminen.

Susanne Ekblom-Kullberg har varit Sällskapets kontaktperson till Duodecims "God medicinsk praxis"-redaktion. Översättningen av 11 patientversioner av God medicinsk praxis har finansierats av Sällskapet under år 2018.

Olof Lindfors har varit bibliotekarie tillsammans med kommittémedlemmen Eric Ivar Wallgren.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Caj Haglund, vice ordförande Per-Henrik Groop, sekreterare Taisto Sarkola samt Marit Granér, Paul Grönroos, Jannica Selenius (Thorax representant), Carola Saloranta, Kaj Tallroth, Christoffer Wiklund och Ulla Wiklund.

Klubbmästarens uppdrag har skötts av Karin Stenius-Söderlund.

Sällskapets kansli har skötts av kansli-sekreterare Gerd Haglund, från 1.9. tillsammans med Pamela Edgren.

Under år 2018 har Sällskapet samlats till åtta månadsmöten, varav fyra under våren och fyra på hösten. Mötena har hållits i Helsingfors universitetets lilla festsal, Folkhälsan och i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

På Sällskapets årsmöte den 26 januari 2018 utdelades Maaliskuun 19 päivän 1916 rahastos pris till Kirsti Kumpulainen, Eeva Aronen, Hanna Ebeling, Eila Laukanen, Mauri Marttunen, Kaija Puura och André Sourander. Emil F. Rosenqvist

pris tilldelades Mikael Knip. Ulf Göran Ahlfors premiärpris tilldelades Marika Fallenius och Kaj Tallroths intressepris Lauri Elonen. Styrelsens pris för bästa föredrag av yngre medlem tilldelades Alireza Raissadati och styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska tillföll Sara Savola. Efter årsmötet avnjöt medlemmarna avec middag på Börsklubben.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd hade inlämnats 123 ansökningar om forskningsunderstöd för år 2018. Sammanlagt 1 396 150 euro utbetalades och fördelades på 93 stipendiemottagare. Därtill har Sällskapets styrelse under år 2018 beviljat 23 resestipendier på sammanlagt 19 578,90 euro ur Anita Frisks fond.

Under året har Sällskapets verksamhetsfond understötts genom inköp av 99 gratulations- och kondoleansadresser.

Vid de interna mötena har Sällskapets medlemmar åhört 18 vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var 17 medlemmar av Sällskapet och 1 inbjuden föredragshållare, Erik Fosse från Norge. Antalet åhörare har i medeltal varit 50 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax.

På Läkardagarna i januari ordnades en svenskspråkig kandidatkurs under rubriken "Diabetes på akuten" med Lena Thorn som koordinator.

I trädgårdsfesten den 9 juni, som samlade 80 deltagare i olika åldrar, serverades lunchbuffé i trädgården. Robin Hund och hans glada orkester skötte musikunderhållningen.

Sällskapets traditionella kräfts-kiva för medlemmar avec arrangerades i Annexet fredagen den 31 augusti. Kräfts-kivan samlade ca 80 deltagare.

Den 13 oktober ordnades en höstutflykt till Tammerfors med besök i museicentret Vapriikki och musikalen Cats på Tamperen teateri.

Både under våren och hösten ordnades klubbkvällar, i maj ordnades en guidad rundtur på Sandudds begravningsplats med temat "Kända personers gravar". I november berättade Leif Groop om sin karriär under rubriken "Vägen från Närpes till Lund".

I december arrangerades en fortbildningskurs, "Vanlig HVC-kirurgi för kandidater" i samarbete med Thorax mentorprogram.

**Taisto Sarkola**, sekreterare

# Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2018

År 2018 kommer vi att minnas som året, då oron på den internationella marknaden igen ökade efter flera års stadig uppgång. Orsaker till detta var bl.a. brexit och handelskriget mellan USA och Kina. Trots oro på den internationella marknaden ökade både exporten och den inhemska konsumtionen samtidigt som arbetslösheten minskade i landet. På grund av det internationella trycket sjönk generalindex OMXH från 9470 till 8709, dvs. 8 %. De börsnoterade aktierna i FLS fonders portfölj sjönk med 9,94 %. Ränteläget var fortfarande lågt.

## Sällskapet

### Publikationsverksamhet

#### Utgifter

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till **51 372 €** (45 761).

#### Intäkter

Intäkterna var **2 000 €** (2 000).

### Administration

#### Utgifter

Kostnaderna för mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till **29 623 €** (28 896).

Lönekostnaderna (inklusive arvoden) var **87 095 €** (66 379) och

kanslikostnader inklusive bankkostnader **84 815 €** (82 101).

#### Intäkter

Medlemsavgifterna för år 2018 har varit 65 € för medlemmar bosatta i Nyland,

50 € för övriga samt en frivillig avgift om 20 € för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade **45 539 €** (37 721).

Bidraget från fonderna uppgick till **88 000** (88 000) och bidraget från Janssons fond uppgick till **36 000** (36 000).

**RÄKENSKAPSÅRETS UNDERSKOTT/ÖVERSKOTT -27 152 €** (-29 721)

## Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Björn Eklund, samt medlemmarna Caj Haglund och Thorax representant Oskar Karhu. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt en gång. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från AltumAudit Ab. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Vederlaget har för Villan och gårdskarlsbostaden varit 18 €/m<sup>2</sup> samt för Annexet 6,50/m<sup>2</sup>.

Under sommaren målades Villans norra fasad och därutöver har en del av Annexets teknik för värme och ventilation förnyats.

---

## Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet (ER). Rådets sammansättning har bestått av PM Kim Lindström, EM Anders Svartbäck och EM Dag Wallgren samt bankens representant VH, EM Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Caj Haglund, Björn Eklund och Tom Böhling(ordf.). ER sammanträdde under året 4 gånger.

Fondernas portfölj hade 31.12.2018 ett marknadsvärde på **92 877 510 €** (105 400 337).

Nämndvärda nyinvesteringar har inte gjorts.

### Utgifter för fondernas ordinarie verksamhet

Stipendier och pris **1 650 147 €** (1 402 266) samt administration **31 263 €** (36 492).

Utgifter för placeringsverksamheten, som omfattar förvaltningskostnader, kostnader för fastighetsskötsel, försäljningsförluster av värdepapper och kursförluster var sammanlagt **2 891 079 €** (1 779 124).

### Intäkter

**Intäkterna** från placeringsverksamheten, som omfattar räntor, dividender, hyror, försäljningsvinster av värdepapper, vinstandelar och kursvinster var sammanlagt **5 489 075 €** (8 066 237).

Adresserna inbringade **2 140 €** (2 740).

### Villan

**Hyresintäkterna** för Villan uppgick till **33 925 €** (31 445).

**Utgifterna** omfattande bl.a. hyresvederlag, reparationer och gårdsunderhåll var **90 132 €** (96 911).

### Annexet

**Hyresintäkterna** för Annexet uppgick till **11 665 €** (9 340).

**Utgifterna** för Annexet uppgick till **19 026 €** (17 876).

**VERKSAMHETSPERIODENS RESULTAT 1 039 587 €** (4 857 034)

Summorna är avrundade till jämna €. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

Helsingfors, den 25 januari 2019

**Tom Böhling**, skattmästare



---

# Bibliotekskommitténs berättelse för år 2018

När den nyutnämnde bibliotekarien 2001 stod inför uppgiften att ordna upp och katalogisera det antika biblioteket som hade upplevat flera omlokaliseringar under en kort tid erbjöd Ralph Gräsbeck och Eric Ivar Wallgren spontant sina tjänster och Ulf Göran Ahlfors anslöt sig villigt. Sällskapet styrelse "legaliserade" gruppen under namnet bibliotekskommittén som sedan arbetat under sex treårs mandatperioder. Ambitionen var att för varje bok förutom tidigare titel, författare och utgivningsår även ge en närmare antydan förutom om språk och tryckstil även om innehållets natur. Det var också en ambition att ge registret en form som möjliggjorde att det kunde studeras i hundratals år oberoende av datatekniska modenycker eller accidentella tryckningar på "deleteknappar". Därför gjordes grundregistret på gammalt beprövat sätt på arkivkort. Detta register kopierades sedan till en databas för att vara lätt tillgängligt. Datoriseringen administrerades av Säll-

skapets kanslissekreterare Gerd Haglund som på många sätt varit kommittén till ovärderlig hjälp. När arbetet precis var färdigt avled inom ett drygt år Ralph Gräsbeck och Ulf Göran Ahlfors.

Under 2018 har biblioteket fått välja böcker ur Kaj Tallroths bibliotek. Olof Selroos, som bor i Sverige, har donerat hela sin samling litteratur rörande sarkoidos till biblioteket. som nu skall söka en placering som är lättillgänglig för sarkoidosforskare.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under 2017 skickats till 15 olika bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte har erhållits tidskrifter som i huvudsak uppbevaras i Campusbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors, den 8 februari 2019

**Olof Lindfors**      **Eric Ivar Wallgren**  
Bibliotekarie

---

# Finska Läkaresällskapets forskningsstipendier 2019

## FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT

---

### ML Adam Alexandersson 9.000

Virala infektioner och immunologisk rekonstitution efter allogen stamcells-transplantation hos barn.

### ML Oscar Eric Magnus Brück 9.000

Omfattande immunsuppression i benmärgen av patienterna med akut myeloid leukemi (AML) och utveckling av en ny klinisk risk modell

### MK Marika Eriksson 5.100

Diabetesretinopati och cerebral småkärslsjukdom vid typ 1-diabetes

### ML Marika Fallenius 11.300

Långtidsprognos, behandlingens kostnadseffektivitet och prognosmodeller för patienter som vårdats på en intensivvårdsavdelning för spontan hjärnblödning

### ML Charlotta Gustafsson 4.000

Operationsmetoders inverkan på talet hos patienter med gomspalt

### ML Linda Helenius 4.000

Effekten av perioperativ pregabalin på den omedelbara och långvariga smärtan efter operation samt påverkan på spinalmonitorering hos barn som genomgår steloperation av ryggen  
Klinisk studie

### ML Henrik Leonard Husu 6.000

Svår akut pankreatit - mortalitet, infektioner och resultat vid operativ vård

### ML Matilda Juusola 13.500

Inflammationens betydelse i invasion och spridning av bukspottkörtelcancer

### ML Vivian Mikaela Lindholm 6.000

Nya vårdmetoder för aktiniska keratoser

### MK Kaisa Litonius 5.100

Praktisk tillämpning av farmakogenetik

### MK Adrian Malén 5.100

STAT3 and FGFRs in Clinically Relevant Prostate Cancer (STAT3 och FGF-receptorer vid kliniskt relevant prostatacancer)

### MK Nea Mustonen 5.100

Barndomens tidiga infektioner och deras relation till immunmedierade sjukdomar i Finland, Estland och ryska Karelen

### MK Rasmus Olander 5.100

Utveckling av artärer och hjärta vid störd fostertillväxt

### ML Sonja Piippo 4.000

Effekten av komjölkallergi i småbarnsåldern på hälsa och nutrition i ungdomen.

### MK Sami Saku 5.100

Avvikelser i vårdprocessen vid knäledsplastik

### ML Rauf Samaletdin 4.000

Inflammatory bowel disease (IBD) associated with primary sclerosing cholangitis (PSC)

### ML Agnes Stenius-Ayoade 6.000

Bostadslösa i Finland – morbiditet, mortalitet samt serviceanvändning

### MK Sebastian Stenman 5.100

Långa cellers betydelse för prognosen av papillärt sköldkörtelkarcinom

### ML Kaj Tallbacka 9.000

Prognos och livskvalitet hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE)

### MK Petra Terho 5.100

Laparoskopiskolecystektomi i vården av gallstenar och godartade gallsjukdomar

### MK Lukas Wilenius 3.400

ADHD, sömn och störningar. Speciellt narkolepsisymptoms förekomst

<b>SUMMA 130 000</b>
----------------------

## YNGRE FORSKARE, SOM DOKTORERAT (FÖR HÖGST 5 ÅR SEDAN)

---

### MD Erik Forsblom 7.200

Staphylococcus aureus bakteremi. Moderna biomarkörer för sjukdoms progression och prognos: Betydelsen av MMP-8, PF12, TAT komplex, FVIII, AT III, APTT och D-dimer

### Docent Maria Gardberg 15.000

Genfusioners onkogena egenskaper i glioblastom

---

**MD Nina Kaseva 11.000**

Inverkan av moderns graviditetsdiabetes och övervikt – kardiovaskulära riskfaktorer hos barnet i vuxen ålder

**MD Anni Koskinen 13.500**

Att utnyttja hundens luktsinne i tuberkulosdiagnostiken

**MD Maria Perdomo 15.000**

Evolution, persistens och klinisk betydelse av humana DNA-virus

**MD Jani Pirinen 4.800**

Noggrannare undersökning av kryptogen hjärninfarkt i ung ålder med hjälp av magnetundersökning av hjärtat, magnetokardiografi samt nya hjärtultraljudsmetoder

**Docent Rahul Raj 25.000**

Neurokirurgisk Epidemiologisk-, Translationell- och Artificiell Intelligens Forskning

**MD Antti Joonas Stenroos 10.000**

Behandling av distal metafysär radiusfraktur hos barn

**Docent Erika Wilkman 15.000**

ASSESSment of peripheral perfusion, tissue oxygen saturation, endothelial function and coagulation disorder in circulatory SHOCK  
The ASSESS - SHOCK study

<b>SUMMA 116.500</b>
----------------------

**ÄLDRE FORSKARE**  
.....**Prof. Leif C. Andersson 20.000**

Betydelsen av astroprincen (FAM171A1) för cell mobilitet invasion and cancer prognos

**Prof. Sture Andersson 20.000**

6 års uppföljning av projektet D-vitamin intervention i spädbarnsåldern (VIDI)

**MD Barner-Rasmussen Ian 11.000**

Övre extremitetsamputationer i Finland

**Prof. Olli Carpen 25.000**

Nya verktyg för upptäckt av biomarkörer vid ovarialcancer

**Prof Maaret Castrén 10.000**

När triage inte räcker till –Nyttan av bedside CRP inom ambulanssjukvården

**Prof. Kari Eklund 10.000**

Nya autoinflammatoriska sjukdomer: från immunpatogenes till behandling

**Prof. Johan Eriksson 35.000**

Ett friskt åldrande – en studie ur ett livscykelperspektiv

**Docent Ove Eriksson-Rosenberg 20.000**

LACTB-proteinet och dess molekylära mekanismer för tumörsuppression

**Prof. Vineta Fellman 30.000**

Genterapi för mitokondriella sjukdomar - interventioner i en musmodell med funktionsbrist i andningskedjans komplex III

**Prof. Carl G. Gahmberg 25.000**

Fetalt hemoglobin och alfaD integrin som allmänna cancermarkörer och mål för terapi

**Docent Daniel Gordin 28.000**

Subkliniska riskfaktorer för hjärncirkulationsstörningar hos patienter med typ 1 diabetes: En långitudinell uppföljningsstudie

**Prof. Per-Henrik Groop 30.000**

Genetisk och metabolisk karakterisering av diabetisk njursjukdom –Finn-Diane-studien (The Finnish Diabetic Nephropathy Study)

**Prof. Caj Haglund 30.000**

Nya cancermarkörer – evaluering av kliniska användbarheten i gastrointestinal tumörer

**Prof. Klaus Hedman 29.000**

Ny Snabbdiagnostik för Infektions- och Immunsjukdomar

**Prof. Markku Heikinheimo 20.000**

Molekylära mekanismer och markörer vid pediatrik leversjukdom

**MD Ville Holmberg 8.000**

Infektioner hos invandrare - tuberkulosdiagnostik, HIV och multiresistenta bakterier

**Prof. Minna Kaila 13.500**

Invandrarbarn i Finland: Födelseresultat, hälsa hos de nyfödda och barnen – en registerbaserad studie

**Prof. Eija Kalso 30.000**

Opioidtolerans och hyperalgesi

---

**MD Susann Karlberg 16.200**

Mulibrey nanism - fenotyp och patofysiologi

**Prof. Mikael Knip 25.000**

Hur påverkar tarmens mykrobiota barnets hälsa under de tre första levnadsåren?

**Docent Heikki Koistinen 15.000**

Analys av proteom och cellmetabolismen i muskeln för att upptäcka nya mekanismer som leder till insulinresistens och utsätter för typ 2 diabetes

**Docent Pauliina Kronqvist 11.500**

Cellcykelreglering och inflammation som nya prognostiska faktorer vid tripelnegativ bröstcancer

**Docent Mikael Kuitunen 15.000**

Probiotikas effekt på utveckling av allergisk sensibilisering och allergisjukdom, uppbyggnad av tolerans och allergiska barns hälsa i ungdomen

**Docent Johan Lassus 8.100**

Incidens och klinisk betydelse av tubulär njurskada vid kardiogen chock: - CardShock studien

**Prof. Marjatta Leirisalo-Repo 10.000**

Etiologi, behandling, livskvalitet, prognos och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar

**Prof. Ilmo Leivo 20.000**

Nya diagnostiska och prognostiska biomarkörer i huvud- och halscancer

**Docent Nina Marie Linder 10.000**

Artificiell intelligens för kartläggandet av tumörintiltrerande lymfocyter i platinumresistent testikelcancer

**Docent Nina Lindfors 25.000**

Karakterisering av ett nytt bioaktivt glas-implantat för vården av kritiska bendefekter

**Prof. Dan Lindholm 25.000**

CNPY2 som skyddande faktor i modeller för Huntingtons sjukdom- studier i cellkultur och i knock-out möss

**Prof. Johan Lundin 20.000**

Patientnära diagnostik av cancer och infektionssjukdomar med mobil digital mikroskopi och bildbaserad artificiell intelligens

**Docent Kaj Peter Metsärinne 11.000**

Flödesreserven i transplantatet och hjärtat i samband med njurtransplantation

**Prof. Antti Mäkitie 10.000**

Registerbaserad utvärdering av alternativa behandlingsprinciper vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

**Prof. Pertti Panula 20.000**

Betydelsen av histaminfrisättningen i hjärnan för beteende och sjukdomar

**Prof. Tiina Paunio 25.000**

Sömn och dygnsrytm vid psykiska störningar

**Prof. Ari Ristimäki 15.000**

Karakterisering av den molekylära bakgrunden till pseudomyxoma peritonei

**Docent Ville Sallinen 20.000**

Metoder att förbättra transplanterade organens antal, funktion och prognos

**Docent Taisto Sarkola 20.000**

Blodkärlsmorfologi och funktion i barnåren

**Prof. Markus Skrifvars 30.000**

Optimerad akut- och intensivvård av patienter med hjärtstillestånd - Studier fokuserande på elektrisk defibrillering, estimering av koldioxidnivån i blod och bieffekterna av kylbehandling

**Prof. André Sourander 25.000**

Kraftfamiljer i Finland - tidigt, familjecentrerat ingripande av barnens mentala problem

**Docent Tarja Stenberg 10.000**

Immunreaktioner i samband med sömnbegränsning: microglia roll

**Prof. Ilkka Tikkanen 15.000**

Mikro-RNA vid hjärtskada och som nya markörer av hjärtsjukdomar

**Prof. Bjarne Udd 25.000**

Multisystem proteinopati (MSP) - molekylärbioologisk relevans för vakuolära myopatier

**Docent Carina Wallgren-Pettersson 20.000**

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetik, patogenetiska mekanismer, diagnostiska metoder och förberedande studier för experimentell behandling

**Docent Fredrik Åberg 20.000**

Prediktiva faktorer för kronisk leversjukdom i befolkningen

**Docent Pia Johanna Österlund 20.000**

RAXO-studien: En finländsk, befolkningsbaserad, prospektiv och retrospektiv studie, som undersöker metastaskirurgi, cancers natur, och överlevnad, hos patienter med metastaserad tarmcancer.

<b>SUMMA 881.300</b>
----------------------



---

## DOKTORANDSTIPENDIUM

---

### MD Ian Barner-Rasmussen 4.000

Livskvalitet och funktionsförmåga hos patienter med mjukdelssarkom i nedre extremiteten  
Doktorand ML Gilber Kask

### MD Camilla Böckelman 9.000

Transketolas som prognosmarkör i gastrointestinal cancer  
Doktorand ML Anna-Kaisa Ahopelto

### Prof. Jesper Ekelund 13.500

Ångeststörningarnas neurobiologiska mekanismer  
Doktorand MK Rasmus Rinne

### Prof. Vineta Fellman 27.000

Coenzym Qs roll i sjukdomsmekanismen vid funktionsbrist i andningskedjans komplex III -studier i en musmodell  
Doktorand magister, doktorand Janne Purhonen

### Prof. Carl G. Gahmberg 27.000

Regulation of the leukocyte integrin LFA-1 by the T cell and chemokine receptors  
Doktorand FM Sudarshan Madhavan

### Prof. Caj Haglund 27.000

Biomarkörer som diagnostiska och prognostiska verktyg i kolorektalcancer  
Doktorand ML Kajsa Björkman

### Prof. Oskari Heikinheimo 15.800

Långverkande preventionsmetoder kostnadsfritt – Vem väljer en långverkande metod och vad är effekten på aborter?  
Doktorand ML Frida Gyllenberg

### Prof. Dan Lindholm 13.500

Mekanismerna för störd LDLR och lipidmetabolism vid Huntingtons sjukdom  
Doktorand Magister Dan Duc Pham

### Prof. Johan Lundin 27.000

Patientnära diagnostik med mobilmikroskopi och artificiell intelligens  
Doktorand ML Oscar Holmström

### Docent Kaj Peter Metsärinne 13.500

CKD-MBD (kronisk njursvikt - metabolisk bensjukdom); utvecklandet av diagnostiken med 18F-PET-CT i jämförelse med benbiopsin i olika patientgrupper.  
Doktorand ML Louise Aaltonen

### Docent Kaj Peter Metsärinne 13.500

Peritonealdialysbehandlingen vid ÅUCS 2002-2015, retrospektiv studie  
Doktorand ML Jonna Virtanen

### Prof. Pertti Panula 27.000

Histamin och autismsens mekanismer  
Doktorand MSc Diego Baronio

### Prof. Annamari Ranki 6.000

Karakterisering av hudens och tarmens mikrobiom hos patienter med Netherton syndrom och mikrobiomens sammanhang med allergiska symptom och immunrubbningar  
Doktorand ML Elina Eränkö

### Prof. Ari Ristimäki 27.000

Proteomik- och glykomikstudier av kolorektalcancer  
Doktorand fil. mag. Matilda Holm

### Docent Taisto Sarkola 20.300

Tillämpning av mycket hög-resolutions-ultraljud vid diagnostik av tinningartärens jättecellsartrit  
Doktorand ML Johnny Sundholm

### Prof. Markus Skrifvars 13.500

Optimering av hjärnans syresättning under hjärt-lungräddning  
Doktorand Medicine licentiat Annika Nelskylä

### Docent Tarja Stenberg 13.500

Immunreaktioner i samband med sömn-begränsning: microglias roll  
Doktorand Master of Science Sara Steffens

### Docent Carina Wallgren-Pettersson 13.500

Funktionella studier av nebulinvarianter vid kongenital nemalinmyopati  
Doktorand FM Johanna Lehtonen

## FORSKNING UTOMLADS

---

### MD Otto Hemminki 35.000

Immuno-onkologisk behandling av urologisk cancer

### MKD Pirkka-Pekka Laurila 70.000

Systemgenetik i åldersrelaterade sjukdomar

<b>SUMMA 105 000</b>
----------------------

## LINDA GADDS STIPENDIUM

---

### OD My Blomqvist 14.000

En pedagogisk interventionsstudie för upprätthållande av en god oral hälsa hos barn med medfött hjärtfel (ORAL-PEDHEART-studien)

### OD Anna-Maria Le Bell-Rönnlöf 23.000

Fiberförstärkta kompositstift och deras ljusbrytningsförmåga.

### Prof. Jukka Meurman 40.000

Microbiomprofiler hos patienter med oral cancer samt patienter med cancer generell

<b>SUMMA 77.000</b>
---------------------