

PIOblad

Nytt från Primär immunbristorganisationen

Nr 1 2025



**Internationellt
immunbristmöte**
sid 4-17

**Kan AI bidra till
tidigare diagnos?**
sid 17

**Att leva med CGD
i familjen**

**Orsaker, symtom och olika
behandlingsmöjligheter** Sid 18-23

»Sammanfattningsvis så händer det mycket inom diagnos och behandling vilket gav hopp hos oss mötesdeltagare från PIO.«

sid 11-13





Från sjukhus till egen
behandling i hemmiljö

Behandlingsfrihet

För många lämpar sig behandling hemma bättre

Du behöver inte komma till sjukhus för att få medicinsk behandling. En rad läkemedel kan med fördel tas i hemmiljö istället för på sjukhus. Läkemedelsbehandling hemma har använts under flera decennier och är väl beprövat.

Många patienter föredrar behandling i hemmiljö och med anpassade hjälpmedel kan du både tryggt och enkelt ta din behandling hemma.

**Ta kontakt med din sjuksköterska
för att få veta mer om hembehandling**



Hänt se'n sist...



Välkommen till 2025 års första nummer av PIObladet. Det har hunnit hända mycket i PIO sedan senaste numret och jag kan bara nämna ett axplock här. Men jag vill varmt rekommendera att läsa PIOs årsberättelse som innehåller en gedigen sammanfattning av hela det gångna året. Av kostnadsskäl trycker vi inte längre upp årsberättelsen men du kan när som helst läsa den på PIOs hemsida.

I oktober förra året anordnade patienternas, sjuksköterskornas och läkarnas internationella intresseorganisationer för primära immunbrister (IPOPI, INGID och ESID) ett gemensamt möte i Marseille i Frankrike. Från Sverige deltog Camilla Ottosson som är ordförande i PIO Skåne-Blekinge, Madeleine Ribbing från PIOs styrelse och Anneli Larsson från PIO-kontoret. En stor del av det här numret handlar om just det mötet, både i form av personliga reflektioner och referat från föreläsningar.

I november hade jag förmånen att få delta på den internationella patientföreningen IPOPIs PID-forum på Europaparlamentet i Bryssel. Temat som diskuterades den här gången var hur personer med primär immunbrist påverkas vid brist på läkemedel. Vid forumet medverkade, utöver parlamentsledamöter och flera patientrepresentanter, även en sjuksköterska som arbetar med primär immunbristpatienter samt en representant för Europeiska läkemedelsmyndigheten. Det krävs mycket arbete från IPOPIs håll för att anordna dessa forum och möjligheten att lyfta den speciella situationen för personer som lever med primära immunbrister på Europaparlamentsnivå är inget vi kan ta för givet. För mig är det en mycket speciell upplevelse, och kopplat till en förhöjd nivå av nervositet, att delta vid möten som dessa men jag inser hur viktigt det är att patientrepresentanter från olika länder deltar för att belysa både det som vi har gemensamt över nationsgränserna och det som skiljer sig åt mellan olika länder.

Samma vecka som forumet hölls i Bryssel träffades också styrelsen för två dagar med styrelsemöte och arbetsmöte i Stockholm. En kort rapport därifrån kan du läsa på sidan 3.

Vid styrelsemötet togs bland annat beslut om utdelningen av 2024 års forskningsstöd, som den här gången delas mellan två mottagare. Ramona Fust, specialist-sjuksköterska inom infektionssjukvård och doktorand, Universitetssjukhuset Linköping/Linköpings universitet, tilldelades stöd för ett forskningsprojekt som ska undersöka om en samplanerad vård mellan patient, specialist- och primärvård samt stöd kan påverka sjukdom – och behandlingsbördan för personer med medfödda fel i immunförsvaret i deras vardag. Dessutom fick

Christofer Äng, ST-läkare och doktorand, Karolinska Institutet/Sachska Barnsjukhuset stöd för sitt forskningsprojekt ”Från svår kombinerad immunbrist till betydelsen av låg lymfopoetisk output vid nyföddhetscreening – ett svenskt perspektiv”. Du kommer att kunna läsa mer om båda dessa projekt i kommande nummer av PIObladet.

Socialstyrelsen har arbetat vidare med sitt förslag till en nationell strategi inom området sällsynta hälsotillstånd (som du bland annat kunde läsa om i PIObladet nr 2 2024). PIO har fortsatt varit delaktiga i diskussionerna kring strategin, både vid möten och genom ett skriftligt remissvar. Vid ett avslutande digitalt möte i februari redogjorde Socialstyrelsen för de inkomna remissvaren och de ska lämna in sitt förslag till Regeringskansliet i mars.

Sedan förra numret av PIObladet kom ut har PIO också besvarat flera remisser från Socialdepartementet, angående kommuners och regioners grundläggande beredskap inför kris och krig och gällande ett stärkt stöd till anhöriga. I februari skickade vi in ett remissvar gällande uppdaterat högkostnadsskydd för läkemedel. Förslaget från regeringen om att höja egenavgifterna för läkemedel har fått skarp kritik från många håll, inte bara från patientorganisationer utan även från andra intresseorganisationer, kommuner, regioner och myndigheter som ser en risk för försämrad hälsa hos personer med kroniska sjukdomar och andra funktionsnedsättningar som redan är ekonomiskt svaga, om det här förslaget skulle bli verklighet.

I skrivande stund väntar vi fortfarande på beslut från Nämnden för nationell högspecialiserad vård angående vilka enheter som ska få tillstånd att bedriva nationell högspecialiserad vård vid medfödda immunologiska sjukdomar. Ansökningstiden löpte ut i november 2024 och fyra regioner har ansökt om att få utgöra en av tre enheter. Vi tror att nationell högspecialiserad vård kan bidra till en mer likvärdig vård för personer med primär immunbrist oavsett var i landet man bor och att en koncentration av viss utredning och behandling ger bättre möjlighet till uppföljning, forskning och utveckling. Jag ser fram emot ett nära samarbete mellan PIO och de enheter som utses.

Trevlig läsning!

Maria Löfving Sonesson, ordförande

Innehåll

- 1 Hänt se'n sist**
- 2 Innehåll**
Redaktionellt
- 3 Aktuellt i PIO**
Tema CGD
Hälsodagboken PIDcare
- 4-17 Internationellt möte**
4-5 Många nyheter på ESID 2024
7 Lärrika och inspirerande mötesdagar
8-10 Medfödda immunbrister och bakterieinfektioner
11-13 Nya och innovativa behandlingar
15 Upptäckter som kan leda till nya behandlingsmetoder
17 Kan AI bidra till tidigare diagnos
- 18-23 Tema CGD**
18-19 Behandling vid CGD
20-21 Kronisk granulomatös sjukdom – CGD
22-23 Att leva med CGD i familjen
- 24 Smått & gott**
Världsimmunbristveckan med #GoZebra och #ZebraRun
PIOs familjeläger
Viktiga datum 2025

Annonsörer

- Pärm 2** Nordic Infucare
Sid 6 OrphaCare
Sid 14 CSL Behring
Pärm 3 Steripolar
Pärm 4 OrphaCare

Har du flyttat
eller fått ny
e-postadress?

Gå in på din medlemssida
www.pio.nu/min-sida
eller kontakta PIO på
e-post info@pio.nu,
tel. 019-673 21 24

Redaktionellt

**PIObladet utkommer med 4 nr/år
(3 utgåvor varav ett dubbelnummer på hösten)**

Utgivningsplan

Manusstopp	Prel utgivningsdatum
15 januari	28 mars
15 april	28 juni
15 september	28 november

För medlemmar i PIO - Primär immunbristorganisationen ingår tidningen i medlemsavgiften, 300 kr/år. Prenumerationsavgiften för icke medlemmar är 200 kr/år.

Tidningen innehåller bland annat medlemsberättelser och artiklar om såväl medicinska nyheter som sociala frågor.

Omslagsbild

Ludde och Luna. Foto: Privat

ISSN 1103-6249

Redaktör

Ulrika Å Jondelius
E-postadress: ulrika.jondelius@pio.nu

Annonsering

Se pris och mått: www.pio.nu
E-postadress: ulrika.jondelius@pio.nu

PIObladets samrådsgrupp

Anders Fasth, Anneli Larsson,
Maria Löfving Sonesson, Ulrika Å Jondelius

Gästskribent 2025

Ebba Sjöström, GeBlod Örebro

PIObladet är utgivet av

Primär immunbristorganisationen
www.pio.nu

Tryck

PrinfoWelins, Örebro

Nyheter i

Hälsodagboken PIDcare

I februari lanserades en ny version av Hälsodagboken. Den nya versionen är till största delen lik den gamla, men det finns ett antal efterfrågade nyheter:

- Förutom inloggning med BankID går det nu även att logga in med Freja eID
- Två nya symtom i symtomdagboken:
 - Trötthet
 - Inga symtom sedan föregående registrering
- Omdesign av olika grafer
- Omarbetad vaccinst lista (alla typer av vacciner kan registreras, dock är ordningen just nu inte korrekt - kommer att justeras senare i vår)

PIDcare är ett nationellt kvalitetsregister för barn och vuxna med primär immunbrist. Syftet med PIDcare är att samla in data som bidrar till kvalitetssäkring och förbättring av vården av patienter med primär immunbrist: www.pidcare.se

Du bidrar med viktiga pusselbitar...

Hälsodagboken PIDcare är en webbaserad hälsodagbok för barn och vuxna med primär immunbrist och/eller ökad infektionsbenägenhet. Prata med din läkare om du vill vara med i kvalitetsregistret PIDcare och använda Hälsodagboken. *Din medverkan är viktig!*

Tema CGD, Kronisk granulomatös sjukdom

Senast vi hade CGD som tema i PIO-bladet var 2006. Sedan dess har forskningen gett ny kunskap som förbättrat möjligheterna till diagnos och behandling. Vi är därför glada att nu kunna presentera tre artiklar med CGD som tema. Anders Åhlin, docent och överläkare vid hematologmottagningen Sachsska barnsjukhuset, beskriver på sid 18-19 hur sjukdomen nu behandlas i Sverige och internationellt.

På sid 22-23 delar PIO-medlemmen Jenny Ferdinandsson med sig av familjens erfarenheter av sjukdomen. Viss grundläggande kunskap kring CGD sammanfattas i ett referat från Steven Hollands föreläsning vid ESID-mötet hösten 2024 (sid 20-21).

Mötesdagar för styrelsen

9-10 november träffades PIOs styrelse och Anneli Larsson och Ulrika Å Jondelius från PIO-kontoret för styrelsemöte och arbetsmöte i Stockholm. Vid styrelsemötet på lördagen deltog också en representant för valberedningen och representanter från PIOs regionala föreningar, på plats eller digitalt. Innan själva styrelsemötet inleddes höll docent/överläkare Sofia Nyström en föreläsning för att deltagarna skulle få lära sig mer om insamling av plasma och tillverkning av immunglobulinpreparat. Söndagen ägnades åt planering, strategifrågor och utveckling. Till hjälp hade vi ett verktyg som internationella patientföreningen för primär immunbrist, IPOPI, har tagit fram som är utformat som ett brädspel och som kan användas för att se vad den egna organisationen arbetar med och erbjuder idag och vad som skulle kunna förbättras. Styrelsen identifierade tre fokusområden: medlemsstöd, kommunikation och ett medicinskt råd. Tre arbetsgrupper bildades som ska arbeta vidare med dessa områden under 2025.



Från vänster: Madeleine Ribbing, Susanne Larsson, Maria Löfving Sonesson, Johan Bechtel, Camilla Nordmark och Linda Zakrisson. Foto: PIO. (På bilden saknas styrelsemedlemmarna Anders Fasth, Nathalie Fessé Ljungbäck och Jennie Sefton.)

Många nyheter på ESID 2024

Text: Peter Bergman, överläkare, professor,
Immunbristenheten och Klinisk Immunologi,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.
Foto: Anneli Larsson

Under en oktober-vecka hölls ESID-konferensen i Marseille i södra Frankrike. Detta är den stora immunbristkonferensen som hålls vartannat år och där läkare, sköterskor, forskare, personer med primär immunbrist och många andra med intresse för immunbristsjukdomar samlas. Marseille bjöd på härligt väder och är en spännande stad med mycket historia, faktiskt Frankrikes äldsta stad grundad av grekerna för 2 600 år sedan.

Själva konferensen hölls på Chanot Convention Centre, strax utanför de centrala delarna av Marseille i stora, men ändå ganska kompakta lokaler som inbjöd till möten mellan sessionerna. Som vanligt var det många parallella sessioner där intressanta föreläsningar ibland krockade. Det gick dock oftast bra att hitta sin egen väg genom dagarna, som började redan 07.30 med olika föredrag och slutade 18.30. Således långa dagar, späckade med intressant innehåll och många möten med kollegor från världens alla hörn. Temat för konfe-

rensen var ”Human inborn errors of immunity: an expanding universe”. Här följer några intryck från min sida:

Många nya immunbristsjukdomar med genetisk bas

Listan på antalet IEI-sjukdomar (inborn errors of immunity = medfödda immunologiska sjukdomar) har nu utökats och den genetiska orsaken har kunnat fastställas till en bra bit över 500 olika sjukdomar. Detta innebär en verklig utmaning vid utredning av oklara immunbristtillstånd och visar på vikten av att kliniska expertteam bildas och får resurser. Att tolka och validera genetiska fynd är inte alltid så enkelt och multidisciplinära konferenser kring patienterna där flera olika specialister, som genetiker, immunolog, infektionsläkare, reumatolog, barnläkare med flera deltar är viktigt för att kunna ställa korrekt diagnos.

Känslighet för virus och bakterier

Genom noggranna studier av personer med allvarliga och återkommande infektioner har man kunnat kartlägga helt nya gener där varianter kan ge ökad känslighet för t.ex. herpesvirus, Epstein-Barr virus (EBV) och invasiva streptokocker. Detta kan ha stor betydelse för många patienter som drabbas och för deras familjer. Sannolikt kommer även

riktad behandling att kunna utvecklas när man nu vet mer om den exakta mekanismen bakom problemen.

Ny mekanism i form av autoantikroppar mot cytokiner

Ibland slår immunförsvaret fel och det bildas antikroppar som binder till kroppens egna proteiner. De kallas autoantikroppar och kan orsaka olika autoimmuna sjukdomar som t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom och ledgångsreumatism. Nu har man hittat autoantikroppar mot kroppsegna cytokiner, vilket leder till att man inaktiverar delar av det egna försvarssystemet. Detta kan likna en medfödd genetisk sjukdom, men uppstår genom autoantikroppar istället. Denna grupp av sjukdomar kallas för fenokopior, dvs. de liknar och ger samma symtom som den immunbrist där cytokinen saknas på grund av en mutation i den gen som kodar för cytokinen. Forskare har beskrivit autoantikroppar mot cytokinerna typ 1 interferon som ger ökad risk för svår covid-19, mot gammainterferon som kan öka risken för tuberkulos samt mot IL-10 som kan ge upphov till tarminflammation hos små barn. Detta är viktig kunskap då man kan minska (depletera) patientens B-celler med monoklonala antikroppar. Behandling med monoklonala antikroppar kan vara mycket effektivt vid dessa tillstånd.

Medfödd immunbrist är mycket mer än bara infektionskänslighet

Den kliniska bilden vid immunbrist (dvs. symtom och tecken) kan vara mycket varierande och kan omfatta allt från infektionskänslighet och autoimmunitet till lymfoproliferation (lymfkörtelförstoring utan malignitet) till ökad risk för cancer. Man ser också att andra symtom kan dominera som t.ex. allergier och autoinflammation. Detta är verkligen exempel på ett "universum" av symtom som utmanar när man ska utreda patienter och hitta rätt diagnos. Det innebär också att personer med medfödd immunbrist kan behöva utredas och kontrolleras för fler sjukdomar än man tidigare trott. Det är dock viktigt att kunna ha två tankar i huvudet samtidigt och vara medveten om att personer med medfödd immunbrist såklart kan drabbas av "vanliga" sjukdomar, som inte behöver bero på den underliggande immunbristsjukdomen.

Ny behandling med CAR-T vid autoimmuna sjukdomar

Ett föredrag som gjorde intryck hölls av dr Fabian Müller, från Universitetssjukhuset i Erlangen, i Tyskland vars forskargrupp har testat att använda CAR-T-behandling mot svår SLE (systemisk lupus erythematosus) med väldigt goda resultat. SLE är visserligen ingen medfödd immunbristsjukdom, men detta visar att ny behandling riktad mot B-celler kan ge bra resultat. Man har idag behandlat 8 patienter och följt upp dem upp till 1 000 dagar och den goda effekten kvarstår. Publiken blev mycket imponerad av presentationen och resultaten då svår SLE är en allvarlig sjukdom med uttalad inflammation, sänkt livskvalitet och risk för tidig död. Samma forskargrupp har testat denna behandling på andra autoimmuna sjukdomar med liknande goda resultat.

Geneditering kanske kan bota IEI i framtiden?

Idag är stamcellstransplantation den vanligast förekommande botande behandlingen som finns tillgänglig mot medfödd immunbrist. (Det finns också botande genterapibehandling mot vissa svåra medfödda immunbrister, t.ex. ADA-SCID.) Resultaten



Peter Bergman.

vid stamcellstransplantation är ofta mycket bra, men det finns risker. Därför satsar man på forskning kring möjligheten att ta ut stamceller från patienter och med hjälp av gensaxen CRISPR/Cas9 redigera och "laga" den felaktiga genen utanför kroppen och sedan återföra dessa reparerade celler till patienten. Detta låter kanske som science fiction, men det pågår mycket forskning inom området och det är inte otänkbart att detta kan provas på patienter för utvalda immunbristsjukdomar inom 5–10 års sikt. Principen har provats mot sickle-cellanemi, en medfödd sjukdom där hemoglobinet påverkas, och behandlingen verkar fungera bra för utvalda patienter. Dock kräver behandlingen tillgång till specialkompetens och är mycket dyr.

Vad saknades på konferensen?

ESID är ett fantastiskt forum där läkare, forskare, sjuksköterskor och representanter för intresseföreningar för personer med primär immunbrist kan träffas och ta del av de senaste forskningsresultaten. Fokus ligger på

genetiska sjukdomar, som oftast är väldigt ovanliga. Självklart är detta mycket intressant och visar att fältet hela tiden bryter ny mark med målet att förbättra diagnostik och behandling. Det som jag kan tycka saknas är en diskussion hur vi gör med alla andra patienter där en genetisk orsak inte har hittats. Denna grupp utgör den stora delen av alla vuxna med immunbrist och här forskas det inte lika mycket. Vi har idag tillgång till antibiotika och immunglobulinbehandling, men ibland räcker inte det för att hålla patienten frisk. Detta kan vara besvärligt och även här skulle man önska fördjupade studier av ny diagnostik och behandling. Kanske en egen session på nästa ESID med tema "den vanliga patienten"?

Nästa möte

Nästa ESID-möte kommer hållas i Maastricht, Nederländerna år 2026 med temat "We go beyond boundaries". Däremellan blir det ett SLIPI-möte i Båstad hösten 2025 som vi redan ser mycket fram emot. ■

Trygg och smidig hembehandling med immunglobuliner

CRONO S-PID serie 4 är en ny version av den välkända infusionspumpen för subkutan administrering av immunglobuliner.

Den är utformad för att ge dig en enkel, trygg och effektiv behandlingsupplevelse – varje gång.



Enkel att använda

Tydliga menyer gör pumpen lätt att lära sig och smidig att hantera.

Säkerhet i fokus

Inbyggda larm och säkerhetssystem minimerar risken för fel.

Exakt dosering

Pumpen är programmerad för att följa kliniska riktlinjer och ge dig rätt mängd läkemedel varje gång.

Tillförlitlig prestanda

En robust och pålitlig pump som du kan lita på.

Kontakta din vårdgivare för mer information

Mer om CRONO infusionspumpar: canespa.it/se/index-se.html

OrphaCare GmbH | office@orphacare.com | www.orphacare.com
Leopold-Ungar-Platz 2/1/132 | 1190 Wien, Österrike

OrphaCare

FOCUS ON PERSONALISED MEDICINE

Lärorika och inspirerande mötesdagar

Text: Madeleine Ribbing, suppleant i PIOs styrelse
Foto: Anneli Larsson

Under ett styrelsemöte kom förfrågan om det var någon som var intresserad av att följa med till Marseille i Frankrike på en konferens som anordnas av International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), i oktober 2024. Jag såg detta som en möjlighet att få lära mig om våra internationella samarbeten och fördjupa mina kunskaper inom primär immunbrist, och svarade att jag gärna ville följa med. Jag fick dela resan med två fantastiska kvinnor, Anneli Larsson från PIO-kontoret och Camilla Ottosson som är ordförande för PIO Skåne-Blekinge. Vi fick snabbt en fin gemenskap som föräldrar till barn (små och vuxna) med primär immunbrist och vår vilja att PIO ska bidra med den senaste kunskapen och vara med att forma en bättre framtid för människor med primär immunbrist. Under konferensdagarna i Marseille fick vi möjlighet att delta vid läkarnas, sjuksköterskornas och patienternas respektive organisationers mötesprogram.

Vi var 2 279 representanter från 46 länder som deltog under konferensen. Det var flera föreläsningar om den senaste forskningen, framtida medicinska behandlingar och framtida metoder för diagnostik. Jag fick en unik möjlighet att samtala med läkare, forskare, sjuksköterskor, anhöriga och patienter från hela världen. Det var människor från flera utvecklingsländer och krigsdrabbade länder med helt olika förutsättningar och resurser i form av sjukvård, mediciner, forskning och möjligheten till diagnostik. Det var tydligt att alla deltog för ett gemensamt mål, att bidra till en bättre framtid.



Camilla Ottosson, ordförande i PIO Skåne-Blekinge och Madeleine Ribbing, suppleant i PIOs styrelse var med på mötesdagarna i Marseille för att knyta kontakter, representera PIO samt skriva artiklar till PIObladet.

Det var bland annat en föreläsning som handlade om hur vår sjukvård kan se ut i framtiden med fokus på digitalisering och AI. Den gav mig inspiration till hur vi kan använda dessa verktyg för förbättringar inom vår organisation.

Under ett av patientorganisationens möten fick vi dela vår kunskap om hur patientorganisationerna arbetar i

olika länder och vi fick inspiration som vi vill ta med oss till vårt arbete i PIO.

Mötesdagarna i Marseille gav mig mycket kunskap och perspektiv och jag har fått en större insikt i vilken otroligt viktig roll patientorganisationerna har, och hur viktigt det är med våra internationella samarbeten där vi kan dela kunskap, erfarenheter och bibehålla ett globalt kontaktnätverk.

Medfödda immunbrister och bakterieinfektioner

Text: Camilla Ottosson
Illustrationer: PIO

Vid ESIDs internationella immunbristkonferens i Marseille i oktober 2024 var det flera forskare som beskrev ökad känslighet för specifika bakterier och vilka förändringar av gener (mutationer) som de kunnat visa är trolig orsak till denna ökade känslighet.

Ökad känslighet för meningokockinfektioner

Vanessa Sancho Shimizy, som är forskare vid avdelningen för infektionssjukdomar vid Imperial College i London, inledde programpunkten och gav en översiktlig föreläsning om genetiska orsaker till ökad känslighet för att insjukna i invasiva infektioner orsakade av meningokocker (bakterier som kan orsaka blodförgiftning och/eller hjärnhinneinflammation). Meningokockinfektioner orsakas av bakterien *Neisseria meningitidis*. Bakterien hör till normalfloran på våra slemhinnor i näsan och svalget och ger oftast inte upphov till sjukdom. När den gör det, är det oftast lindriga symtom, eftersom de flesta har skyddande antikroppar mot bakterien. De skyddande antikropparna är nödvändiga för att skydda mot livshotande och invasiv sjukdom. Invasiv meningokockinfektion uppstår då bakterien tar sig vidare från slemhinnorna ut i blodet och orsakar sepsis, eller tar sig över blod-hjärnbarriären och orsakar hjärnhinneinflammation (meningit).

Vanessa Sancho Shimizy beskrev flera fall där meningokocker hos vissa individer snabbt passerat ut i blodet och över blod-hjärnbarriären

till hjärnan och orsakat livshotande infektion och dödsfall på bara några timmar. Hon berättade också om andra individer som överlevt, men som fått bestående skador, och hos flera hade amputation varit nödvändigt i samband med sepsis.

Vanessa Sancho Shimizys berättade att både hennes egen och andra forskargrupper har undersökt individer med ökad känslighet för invasiv meningokocksjukdom och sett att många har en genmutation som orsakar den ökade känsligheten. Sådana mutationer har upptäckts i flera olika gener och de gener som identifierats kan delas upp i tre olika grupper:

1. Gener som kontrollerar hur lätt smittämnen tar sig över slemhinnor och sprider sig till exempelvis blodet, t.ex. *SPLUNC1*-genen.
2. Gener som tillhör komplement-systemet.
3. Gener som är involverade när det medfödda immunsystemet bekämpar bakterier, t.ex. *NEMO* och *NKBI*.

Vanessa Sancho Shimizys forskningsgrupp har gjort en klinisk studie inom EUs EUCLIDS-program (EU childhood life-threatening infectious disease study), där de letade efter andra muterade gener hos en grupp individer med invasiv meningokocksjukdom.

I studien såg de att 20 % av dessa individer hade en mutation i gener som styr blodets koaguleringsystem och 19 % hade en mutation i någon av komplementssystemets gener. En annan mutation som sågs hos flera av individerna i studien var lokaliserad

till *JAK2*-genen, en gain-of-function-mutation som leder till att det protein som genen kodar för produceras hela tiden, och inte bara vid behov. *JAK2*-genen är en mall för/kodar för tillverkning av *JAK2*-proteinet, som är ett viktigt signalprotein inuti bland annat immunsystemets celler. Individer med en gain-of-function-mutation i *JAK2*-genen hade ett mycket allvarligt sjukdomsförlopp och mycket hög dödlighet vid invasiv meningokocksjukdom, berättade Vanessa Sancho Shimizys.

Föreläsaren berättade att studier också har visat att akut myeloisk leukemi (en form av blodcancer) ofta uppstår när en gain-of-function-mutation sker i *JAK2*-genen hos en vuxen individ.

Om mutationen i *JAK2*-genen är medfödd eller har uppstått senare i livet påverkar alltså vilken/vilka sjukdomar som uppstår.

Medfödda gain-of-function-mutationer som ger för hög produktion av *JAK2*-proteinet redan från födseln, kan göra bäraren extra känslig för invasiva meningokockinfektioner på grund av felaktig reglering av immunsystemet och felaktig funktion hos myeloida celler (monocyter, makrofager och alla typer av granulocyter). Flera signalsubstanser (cytokiner) som är viktiga för infektionsförsvaret signalerar via *JAK2*-proteinet. Föreläsaren beskrev att överproduktion av *JAK2*-proteinet också leder till att neutrofiler får fler adhesionsproteiner på sin cellyta. Neutrofilerna blir mer klistriga och kan orsaka allvarliga blodproppar vid invasiv meningokocksjukdom. Vid föreläsningen ställdes en fråga

När mutationen i JAK2 uppstår påverkar vilken sjukdom bäraren får

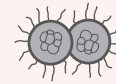
Bilden är en svensk översättning av en bild från Vanessa Sancho Shimizys föreläsning i oktober vid ESID i Marseille. Bilden har översatts och omarbetats till svenska av PIO.

Medfödd mutation som ger konstant produktion av JAK2 proteinet – Gain-of-function

Barnet kan inte bilda skyddande antikroppar och får lätt invasiv meningokocksjukdom



Neisseria meningitidis



Sepsis/blodförgiftning och koagulering med proppar i blodkärlen

Mutation i vuxen ålder ger konstant produktion av JAK2 proteinet – Gain-of-function

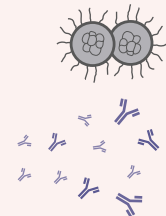
Personen har lyckats bilda skyddande antikroppar som barn och har minnesceller som skyddar mot invasiv meningokocksjukdom



JAK2 GOF



Överproduktion av blodplättar och vita blodkroppar i form av myeloisk leukemi



Myeloid

om överproduktionen av JAK-2-protein även ger ökad känslighet för blodproppar vid infektion med andra typer av bakterier. Svaret var att det verkar vara specifikt för meningokocker.

Doktor Sancho Shimizy rekommenderade behandling med antibiotika och JAK-hämmare för att motverka effekten av de förhöjda koncentrationerna av JAK2-protein, dvs. JAK2-kinas.

Ökad känslighet för infektioner med mykobakterier

Nästa föreläsare var Jonathan Bolen från GeneCenter i Tyskland som berättade om ökad känslighet för infektioner med mykobakterier. Han beskrev mutationer i olika gener, som leder till fel i signaleringsvägar för signalmolekylen interferon-gamma (IFN- γ). Felet i dessa signaleringsvägar leder till immunbrist med ökad känslighet för mykobakterier. Jonathan Bolen berättade att sjukdomen förekommer hos ungefär 1/50 000 individer. Individer med någon av dessa mutationer kan bekämpa andra bakterieinfektioner på ett normalt sätt.

Jonathan Bolens forskargrupp upp-

täckte i en studie en förändring i en gen som orsakade låga nivåer av JAK2-protein, vilket ledde till ökad känslighet för mykobakterier. Det är intressant att de första två föreläsningarna visade att överproduktion av JAK2-protein kan ge en ökad känslighet för invasiv meningokocksjukdom, medan för låg produktion ger ökad känslighet för mykobakterier (författarens anmärkning)!

Ökad känslighet för stafylokock- och streptokockinfektioner

András Spaan, klinisk forskare från Utrechts universitet i Nederländerna, föreläste om medfödda fel i immunsystemet som gör individer mer känsliga för infektioner med stafylokocker. Hans forskningsgrupp har undersökt om det finns ännu okända fel i immunsystemet som kan förklara en ökad känslighet för stafylokocker och streptokocker.

Enligt András Spaan finns det några gemensamma svårigheter när det gäller infektioner med *Staphylococcus aureus* och invasiva infektioner med grupp A-streptokocker:

- Infektioner med båda dessa arter av bakterier orsakar stora svårigheter globalt och man har inte lyckats ta

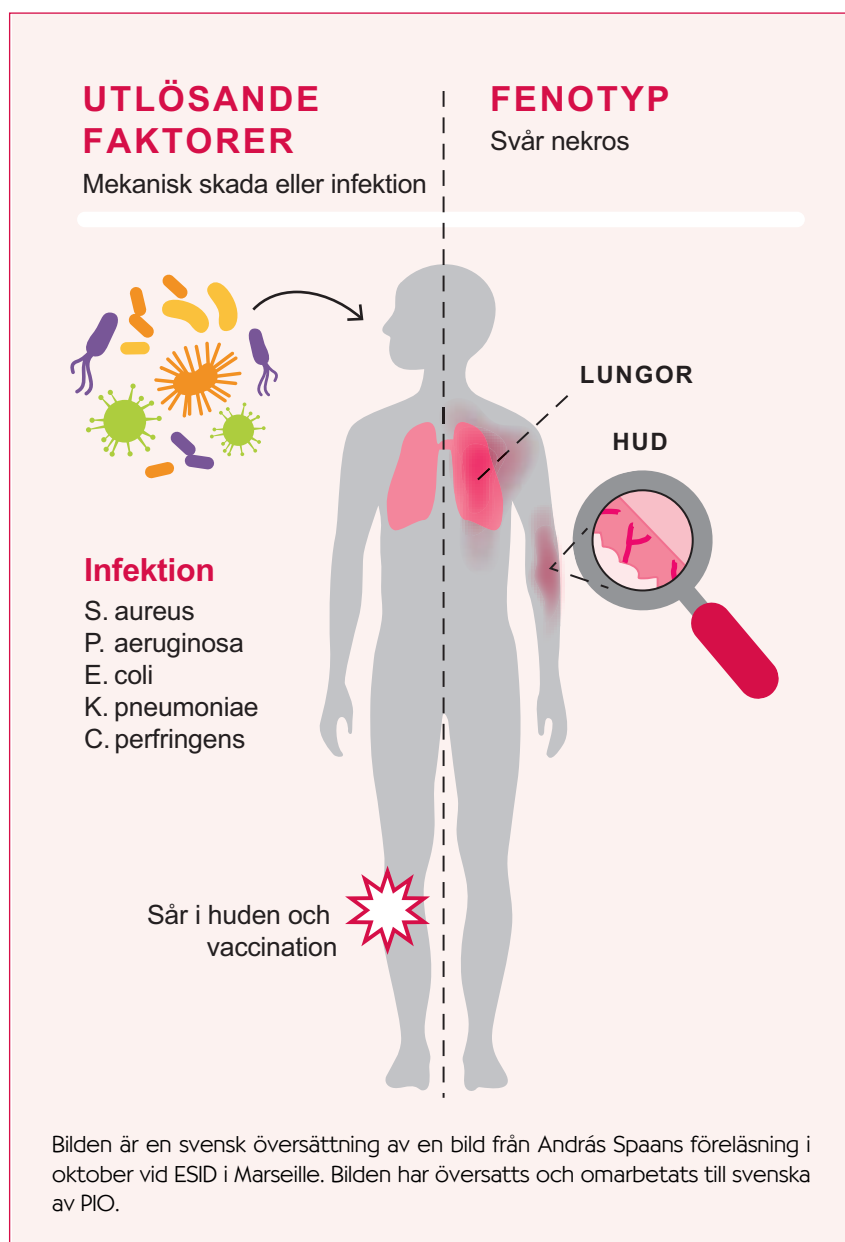
fram effektiva vaccin, trots att man försökt i mer än 100 år, enligt András Spaan.

- Sjukdomsförloppen vid infektioner med dessa bakterier är inte helt klarlagda eller okända.

- Båda bakteriearterna är väldigt väl anpassade till människan och hennes immunsystem, och de har ett antal virulensfaktorer (förmågor att framkalla sjukdom samt styra sjukdomsförloppet) som utvecklats för att göra det svårare för immunsystemet att bekämpa dem.

- Det är en stor variation mellan olika individer, när det gäller hur infektioner med dessa två bakterier yttrar sig, och hur allvarliga de blir.

Majoriteten av infektionerna med dessa bakterier är inte allvarliga, men hos individer med brister i sitt immunsystem kan de ge upphov till mycket allvarliga och ibland livshotande infektioner. Ibland kan bakterierna orsaka allvarliga infektioner hos i övrigt friska individer. De molekylära mekanismerna som ligger bakom denna variation när det gäller vilket förlopp som infektionen får är inte helt kända.



András Spaans forskningsgrupp har undersökt om det finns gener, som om de är muterade hos människor, kan ge en ökad känslighet för stafylokok- och streptokokinfektioner. Det är känt sedan tidigare att vissa immunbrister gör individerna mer känsliga för infektioner med *Staphylococcus aureus*-bakterier. Vid medfödda fel i utvecklingen av fagocyter, eller i deras funktion, ser man en sådan ökad känslighet, och också vid fel i vissa viktiga signaleringsvägar i immunsystemet. Men dessa fel/brister förklarar bara en del av de allvarliga infektioner man ser med dessa bakterier.

Hos vissa individer orsakar *Staphylococcus aureus* svår nekros (vävnadsdöd) i hud och lungor, och debuterar i vuxen ålder hos i övrigt friska individer. Hos dessa individer upptäckte forskargruppen olika tidigare okända medfödda mutationer i *OTULIN*-genen som fungerar som en mall vid bildandet av proteinet otulin. Otulin är viktigt för den infekterade cellens interna försvarsreaktioner mot bakterien. Bristen på otulin gör att vissa celler i huden, fibroblasterna, blir extra känsliga för bakterietoxinet, alfa-toxin, som stafylokokker producerar när de infekterat människor. Alfa-toxinet bildar porer i hud-

cellernas och lungcellernas cellmembran. Hos individerna med mutationer i *OTULIN*-genen, dör fibroblasterna i huden och lungorna vid kontakt med bakterien.

Forskarna känner till olika typer av mutationer som leder till brist på otulin-proteinet och orsakar immunbrist med ökad infektionskänslighet samt allvarliga nekroser. Otulinbristen gör att dessa individer även är extra känsliga för infektioner med andra bakterier, så som *Pseudomonas aeruginosa*, vissa E-coli-stammar, *Klebsiella pneumoniae*, och *Clostridium perfringens*. Även dessa bakterier orsakar allvarlig nekros hos dessa individer. Deras bakterietoxiner är också porbildande och bildar porer i cellerna som då dör. Mekaniska skador kan också trigga i gång nekros hos dessa individer även utan samtidig bakterieinfektion.

Det förekommer även mutationer i *OTULIN*-genen som ger ökad produktion av otulin-proteinet (gain-of-function), vilket leder till autoinflammatorisk sjukdom.

Slutligen beskrev András Spaan att man i dagsläget inte känner till några mutationer som gör individer extra känsliga för allvarliga och livshotande invasiva infektioner med grupp A-streptokocker. Forskargruppen har nyligen börjat undersöka en grupp med 85 individer för att försöka förstå den genetiska bakgrunden till deras ökade känslighet. De har kunnat se att tre av dessa individer har fel i regleringen av sitt immunsystem, tre har kombinerade immundefekter med andra symtom och två individer har fel i cellernas inre försvar mot bakterieinfektioner eller defekter i de fagocyterande cellerna. För att förstå orsaken till den ökade känsligheten bättre krävs ytterligare forskning, avslutade András Spaan. ■



Gilla PIO på Facebook

www.facebook.com/PIO.Riks/

Nya och innovativa behandlingar

vid medfödd immunologisk sjukdom

Text: Camilla Ottosson
Foto: Anneli Larsson

Vid internationella immunbristorganisationen IPOPIs möte under ESID-kongressen i Marseille hölls en föreläsning om nya och innovativa behandlingar för medfödda immunologiska sjukdomar (primär immunbrist) hos barn och hos vuxna. Det finns t.ex. nya behandlingar och analysmetoder som visat sig vara effektiva vid olika komplikationer som förekommer vid primär immunbrist. Två inbjudna experter fick chans att föreläsa om detta viktiga ämnesområde.

Först ut var professor Bénédicte Neven från pediatrika enheten för immunhematologi och reumatologi vid Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades i Paris. Hon arbetar med stamcellstransplantation och riktad behandling av medfödda immunologiska sjukdomar (primära immunbrister) hos barn. Enligt professor Neven är en genetisk diagnos viktig eftersom den kan underlätta när man ska besluta om riktad behandling mot ett specifikt problem, t.ex. vid felreglering av immunsystemet som ger upphov till autoimmuna sjukdomar.

Enligt professor Neven betraktar man idag medfödda immunologiska sjukdomar som en växande familj av sinsemellan överlappande ärftliga sjukdomar som inkluderar felaktig reglering av immunsystemet med autoimmunitet och autoinflammation, allergier, infektioner, benmärgssvikt, cancer, lymfoid hyperplasi (ökning av antalet lymfoida celler i en vävnad eller ett organ utan tumörbildning), granulom (en svullnad med kornigt utseende), samt andra mer syndromliknande immundefekter (t.ex. Wiskott-Aldrichs syndrom, ataxia telengactasia, 22q11-deletionsyndrom och autosomt dominant hyper-IgE-syndrom). För dessa överlappande immunologiska sjukdomar finns det ett antal nya behandlingsmetoder, exempelvis för vissa former av cancer. Det finns dock inte så många nya sorters antibiotika mot bakterieinfektioner, och det finns endast några få nya antivirala läkemedel och läkemedel mot svampinfektioner (azol-föreningar och olorofilm). När det gäller vacciner finns det att antal nya vacciner, men dessa är endast godkända för vuxna patienter. Botande behandling som kan ges vid vissa primära immunbrister är stamcellstransplantation och genterapi. Professor Nevens fokuserade vid sin föreläsning på behandlingar av autoimmunitet och autoinflammation orsakade av felreglering av immunsystemet.



Professor Bénédicte Neven (till höger) samtalar efter föreläsningen med PIOs representant Madeleine Ribbing.

Januskinashämmare

Vid autoinflammation är det medfödda immunsystemet överaktivt, vilket leder till återkommande perioder med feber och inflammation. De B- och T-celler som ska ge specifikt skydd aktiveras inte. I stället är de ospecifika vita blodkropparna, makrofager och neutrofiler, överaktiva, vilket ofta ger en kraftig och skadlig inflammation.

Vid autoimmunitet är det specifika immunförsvaret felreglerat. Felregleringen leder till en systemisk inflammation där B- och T-celler angriper vissa organ. Autoimmunitet är mycket vanligt hos personer med medfödd immunologisk sjukdom,

enligt professor Neven, och exempel på vanligt förekommande autoimmuna sjukdomar är alopeci (hårfall), psoriasis, eksem och inflammation i tarmarna.

Professor Neven beskrev sedan Evans syndrom, som är en ovanlig autoimmun sjukdom. Personer med syndromet har självreaktiva antikroppar (autoantikroppar) mot röda blodkroppar och mot blodplättar vilket leder till autoimmun hemolys (sönderfall av röda blodkroppar) och trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar). Evans syndrom behandlas vanligen med steroider (kortison) som första behandlingssteg, men eftersom kortison ger många biverkningar, måste man byta behandling efter en tid. Professor Neven har utfört DNA-analys på 80 personer med Evans syndrom och kunde hitta en genetisk orsak hos 65 % av personerna. Detta ledde till att 27 av dessa personer (34 %) kunde få riktad behandling (precisionsmedicin). Exempelvis hittades en pojke där DNA-analysen visade en mutation i genen STAT3 som ökade produktionen av STAT3-proteinet. STAT-proteiner är viktiga för att föra en signal från ytan av cellen in i cellkärnan i samarbete med Januskinaser inne i cellerna. Efter att mutationen fastställdes kunde pojken få behandling med en viss typ av Januskinashämmare, ett läkemedel som hämmar kommunikationen mellan STAT3-proteiner och Januskinaserna, och därmed minskade symtomen av Evans syndrom.

Professor Neven förklarade att för låga nivåer av STAT-proteiner kan öka risken för infektioner, medan för höga nivåer av STAT-proteiner ofta ökar risken för autoinflammation och autoimmunitet. Det finns flera läkemedel som kan blockera de involverade signalvägarna om de ger för mycket signalering. Bland dessa finns flera olika varianter av Januskinashämmarna, beroende på vilket Januskinas som man vill hämma effekten av.

Genetisk analys för att identifiera smittämnen

Professor Neven beskrev dysimmunitet som ett tillstånd innebärande svårdefinierade symtom och som verkar vara en blandning av både autoinflammation, autoimmunitet

och infektioner, och som påverkar flera organ. Genetiska analyser har gjorts för att försöka förstå vad som orsakar symtomen. Med analysmetoden ”metagenomic next generation sequencing” (mNGS) kan nu analyser genomföras för att hitta olika sällsynta smittämnen som personer med dysimmunitet kan bära på. Allt DNA som finns i ett prov från patientens blod eller vävnad analyseras för att hitta virus-DNA, bakterie-DNA och svamp-DNA från smittämnen patienten kan tänkas bära på. När man får fram DNA-sekvenserna, filtrerar man bort alla mänskliga DNA-sekvenser. Detta gör att man kan hitta oväntade och ovanliga infektioner och smittämnen. Professor Neven berättade om en pojke med x-kromosombunden agammaglobulinemi (Brutons sjukdom) som led av utmattning, återkommande feber-episoder, smärtande förstoring av levern, samt avstannad tillväxt av både vikt och längd. Vid leverbiopsi såg man en onormal ansamling av T-celler i levern, och mNGS-analysen visade DNA från Aichivirus. Aichivirus kan ge övergående magsjuka hos friska individer, men hos individer med B-cellsdefekter och låga nivåer av antikroppar kan det ge leverinflammation. Eftersom det inte finns något specifikt virusläkemedel mot Aichivirus, och pojken hade svåra symtom, gjordes en stamcellstransplantation. Två år efter transplantationen är pojken helt frisk, och kan bilda egna antikroppar som skyddar mot infektioner och han har inte längre infektion med Aichiviruset. Professor Neven avslutade sin föreläsning med det motto hon har på väggen i sitt arbetsrum: Ge aldrig upp!

Vuxenperspektiv på nya och innovativa behandlingar

Nästa föreläsare var immunologi-professorn Silvia Sánchez-Ramón, från medicinska fakulteten vid Universidad Complutense i Madrid. Titeln på hennes föredrag var ”Vuxenperspektiv på nya och innovativa behandlingar” och hennes fokus var preventiva åtgärder och behandlingar, speciellt precisionsmedicin för vuxna med primär immunbrist. Enligt professor Sánchez-Ramón är precisionsmedicin ett förhållningssätt där den enskilda personens individuella faktorer ligger till grund för bedömningen

av vilken behandling som är bäst lämpad. Bland de nya preventiva behandlingarna mot infektioner finns t.ex. nya vacciner, monoklonala antikroppar, antikroppsbehandlingar och antibiotika. Professor Sánchez-Ramón beskrev styrkor och begränsningar med var och en av dessa behandlingar.

Vacciner

Vacciner är riktade mot strukturer på smittämnen. Bland fördelarna med vaccin är att det inte utvecklas resistens mot vacciner, att de ger upphov till skydd under lång tid (immunologiskt minne) och att smittan i samhället minskar ju fler som blir vaccinerade (flockimmunitet). Till nackdelarna hör att det tar 2–3 veckor innan man ser en skyddande effekt, och ofta behöver man mer än en dos för att få fullständigt skydd. Professor Sánchez-Ramón beskrev nya vacciner som skapas med innovativa tekniker. Bland annat beskrevs vacciner som aktiverar eller tränar celler i det medfödda immunförsvaret, t.ex. makrofager och monocyter, genom att förändra aktiviteten i de gener som är involverade i försvaret mot smittämnen. Att mönstret av vilka gener som är aktiva ändras, kallas för ändrad epigenetik. Det kan till exempel vara att generna som kodar för antimikrobiella proteiner aktiveras, och dessa proteiner kan fungera som egentillverkade antibiotika. Professor Sánchez-Ramón beskrev studier med sådana vacciner som innehöll blandningar av hela, avdödade bakterier från flera kända vanliga smittämnen i luftvägarna. Dessa vacciner gavs via nässpray och munspray. Personer med CVID (vanlig variabel immunbrist) fick i studierna dagligen under tre månader vaccin med en blandning av strukturer (antigen) från flera olika bakterier, såsom stafylokocker, pneumokocker, *Moraxella catarrhalis* och *Haemophilus influenzae*. Blandningen av antigen från grampositiva och gramnegativa bakterier i vaccinet stimulerar olika receptorer i det medfödda immunförsvaret. Efter 12 månader kunde man se att vaccinet signifikant sänkte antalet luftvägsinfektioner och att 70 % av deltagarna i studien var infektionsfria. Därmed minskade också antibiotikakonsumtionen hos deltagarna i studien och deras sjukfrånvaro från arbete minskade.

Monoklonala antikroppar

Monoklonala antikroppar är riktade mot en specifik struktur på ett smittämne, de ger effekt direkt vid infusion in i kroppen och är inte sårbara för samma resistensmekanismer som antibiotika är. Monoklonala antikroppar finns kvar aktiva i blodet cirka 3 veckor så de ger skydd ganska länge. Till nackdelarna hör att monoklonala antikroppar är dyra. Ibland måste man använda en blandning av olika monoklonala antikroppar för att få bredare effekt och de är inte heller så bra på att ta sig igenom så kallade biofilmer av bakterier i kroppen. En biofilm är ett aggregat eller kluster av mikroorganismer, till exempel bakterier, som gemensamt bildar en skyddande film omkring sig där bakterierna kan samarbeta.

Professor Sánchez-Ramón beskrev också nya typer av monoklonala antikroppar – nästa generations monoklonala antikroppar – som biotekniskt kan modifieras för att skapa större variation när det gäller vad de kan binda till. Artificiell intelligens (AI) kan användas för att teoretiskt förutspå hur bindningsområdena i antikroppen kan ändras för att binda bättre till olika smittämnen.

Antibiotika

Antibiotika räddar liv vid bakterieinfektioner, har snabb effekt och är förhållandevis billiga läkemedel. Till nackdelarna hör att det kan uppstå mutationer i bakterierna vid behandlingen, vilket gör dem resistenta och de resistenta bakterierna kan sedan spridas i samhället. Antibiotika kan även ge upphov till flera biverkningar som magproblem och svampöverväxt i slemhinnor och hud och tarm, när den normala bakteriefloran rubbas.

Nya immunglobulinbehandlingar

Nya varianter av antikroppsbehandlingar, där även IgM och IgA ingår, beskrivs också. Till dessa hör bland annat Pentaglobin som är en IgA- och IgM-innehållande antikroppsprodukt med 12 % IgM och 16 % IgA för intravenös användning. Preparatet har visat effektiv reducering

av endotoxiner som produceras av bakterier, och hade även bättre effekt mot bakterier som *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* och *Staphylococcus aureus* än traditionellt intravenöst immunglobulin, som framförallt innehåller IgG. Två andra nya antikroppsbehandlingar som innehåller IgM (Trimodulin) och IgA (IgAbulin) beskrevs också, och båda preparaten har visat god effekt mot lunginflammation och bakterieorsakad diarré.

T-cellsbaserad behandling

Nya T-cellsbaserade behandlingar med virusspecifika T-celler mot t.ex. Epstein Barr-virus och cytomegalovirus beskrevs också av professor Sánchez-Ramón. Dessa testas i kliniska studier framför allt hos personer med svår kombinerad immunbrist, både före och efter stamcellstransplantationer. Dessa T-celler tas från stamcellsdonatorer. Aktuella data visar positiva resultat i 75–92 % av behandlingarna.

Ett annat sätt att behandla virusinfektioner vid flera olika typer av immunbrist, t.ex. SCID (svår kombinerad immunbrist), CID (kombinerad immunbrist), CGD (kronisk granulomatös sjukdom), WAS (Wiskott-Aldrichs syndrom) och NK-cellsdefekter (primära immunbristsjukdomar orsakade av defekter i de naturliga mördarcellerna) där patienterna behöver genomgå stamcellstransplantation, är att ta blod från donatorer som antingen har vaccinerats mot, eller tidigare haft virusinfektioner. (Personer som ska genomgå en stamcellstransplantation behöver vara så infektionsfria som möjligt, reds anm.) T-celler från donatorerna kan förvaras i kyla. När de ska aktiveras tillsätts virusspecifika peptider, t.ex. från covid-virus, eller från flera olika virus. De T-celler som är specifika för dessa virus kan förökas, testas och sedan ges till personer som har en svår virusjukdom. I fas-I-studier har virusspecifika T-celler som har skapats på detta sätt visats sig vara säkra, väl tolererade och de skapade sällan immunreaktivitet mot mottagarens egen vävnad.



Professor Silvia Sánchez-Ramón.

Småmolekyl-behandling

Nya, små molekyllära modulerare av immunsystemet, som lätt kan ta sig in i celler och ändra funktionen av proteiner inne i celler, är ett nytt sätt att reglera immunförsvaret, sade professor Sánchez-Ramón. Hit hör Januskinashämmare och andra biotekniskt framställda hämmare av signalvägar inne i cellerna som är viktiga för immunförsvarets reglering.

Genterapi

Professor Sánchez-Ramón avslutade med att beskriva läget för genterapi av medfödda immunologiska sjukdomar där man känner till det exakta genetiska felet. Det pågår kliniska studier för flera olika typer av immunbrist, där friska gener förs in i patientens celler med hjälp av virusvektorer. Hon nämnde dock inget om geneditering.

Sammanfattningsvis så händer det mycket inom diagnos och behandling vilket gav hopp hos oss mötesdeltagare från PIO. Vi hoppas att personer med alla typer av primär immunbrist i framtiden ska kunna få en lindring av sina symtom och på sikt hoppas vi förstås att alla immunbrister ska kunna botas. ■



Vi har engagemanget i blodet



CSL Behring är inget vanligt biomedicinskt företag.

Även om vi tillhör vad som kan kallas de globala jättarna inom branschen, så är vårt fokus på de små sjukdomarna. De sällsynta varianterna som drabbar få personer, men påverkar många liv. Det är där, i det lilla, som vi lovar att fortsätta göra stor skillnad.

Upptäckter som kan leda till nya behandlingsmetoder

Text: Olov Ekwall
Foto: Anneli Larsson

Bland de många intressanta presentationerna på ESID2024 i Marseilles har bland annat två av presentationerna från sessionen "Advances in Functional Studies: Exploring the Latest Breakthroughs" dröjt sig kvar mitt minne.

Immunologiska könsskillnader – genetik eller hormoner?

Det är känt sedan länge att det finns skillnader mellan män och kvinnors immunsystem vilket bland annat har betydelse för könsskillnader när det gäller sjukdomsförekomst. Autoimmuna sjukdomar är generellt mer vanligt förekommande hos kvinnor och som exempel kan nämnas systemisk lupus erythematosus (SLE) och Sjögrens syndrom som är ca 10 gånger vanligare hos kvinnor. Den andra sidan av myntet är att kvinnor som grupp är bättre än män på att försvara sig mot virussjukdomar och svarar bättre på vaccinationer. Ett tydligt exempel är covid-19-pandemin där fler män än kvinnor blev svårt sjuka och dog. Lite förenklat kan man säga att kvinnor har ett mer effektivt men sämre reglerat immunsystem än män. Bakgrunden till detta anses i huvudsak bero på hormonella och/eller genetiska skillnader mellan könen. Det är dock svårt att separera vilken inverkan hormoner respektive genetik har på immunsystemet eftersom de samvarierar. I en elegant svensk studie publicerad i Nature och presenterad på ESID-mötet av professor Petter Brodin har immunsystemet hos personer som bytt kön från kvinnor till män studerats mycket noggrant och omfattande. Hormonbehandlingen ökade nivån av det manliga könshormonet testosteron och minskade östrogennivån

medan könskromosomerna förblev oförändrade. På så sätt har man kunnat isolera hormonella effekter från genetiska. Det huvudsakliga fyndet är att den förändrade hormonbalansen ledde till tydliga förändringar i den inflammatoriska profilen med ökad TNF-signalering och minskad aktivitet i typ 1 interferonsystemet, vilket kunde ses både i immunceller och signalmolekyler. Detta stämmer ganska väl med olika kliniska observationerna då TNF-signalering framför allt förknippas med inflammation och typ 1 interferonsystemet med virusförsvar. De beskrivna skillnaderna ses också normalt mellan könen, men har inte tidigare kunnat kopplas till könshormoner. Det är dock inte klarlagt om de orsakas av den ökade mängden testosteron eller den minskade mängden östrogen. Forskarna spekulerar också kring evolutionära fördelar som skulle kunna förklara varför män och kvinnor har utvecklat lite olika immunologiska förmågor.

Varför varierar sjukdomsbilden när man har samma genvariant?

Professor Dusan Bogunovic från New York höll ett mycket intressant föredrag där han beskrev en ny förklaring till att personer med samma genetiska förändring kan ha mycket stor variation i en sjukdoms svårighetsgrad. Sedan länge är det en klinisk observation att t.ex. syskon med exakt samma genvariant kan vara allt ifrån friska till att ha en mycket svår sjukdomsbild. Tidigare har man bland annat ansett att det kan ha att göra med miljöfaktorer och/eller varianter i andra gener som förklarar dessa skillnader i sjukdomens svårighetsgrad. I den aktuella studien visade man att svårighetsgraden också kan bero på i vilken utsträckning båda kopiorna av den sjukdomsorsakande genen används.



Jenny Lingman Framme,
Anders Fasth och Olov Ekwall.

Alla gener i arvsmassan förutom generna på könskromosomerna finns i två kopior – en som ärvt från mamman och en från pappan. Hittills har det, med vissa undantag som t.ex. x-kromosomen hos kvinnor, antagits att båda genkopiorna används ungefär i samma utsträckning och att om den ena genkopian inte är funktionell resulterar det t.ex. i att 50 % av ett enzym eller annat protein tillverkas. I den aktuella studien visar man att det finns en stor variation i vilken utsträckning båda genkopiorna används, alltifrån att båda genkopiorna används lika mycket (biallelisk expression) till att bara den ena kopian används (monoallelisk expression). Detta kan förklara varför en person som i princip bara använder den muterade genkopian blir sjuk medan ett syskon som huvudsakligen använder den "friska" genkopian kan vara helt utan symtom. Dessutom verkar användandet av genkopiorna variera över tid och mellan olika celltyper i samma individ. Förutom att ge en förklaring till variationen i sjukdomssymtom öppnar upptäckten även upp för att man kanske skulle kunna aktivera "friska" genkopior och inaktivera muterade genkopior i specifika celltyper i behandlingssyfte.



World PI Week

Världsimmunbristveckan

22-29 april - *varje år!*

#ZebraRun

Gå, jogga eller spring 1, 3, 5 km via appen Guided Heroes

Läs mer på www.guidedheroes.com eller www.pio.nu

De 50 första som anmäler sig till 3 lopp via appen får en fin vattenflaska! Värde ca 100 kr.



Den internationella kampanjen World PI Week arrangeras av internationella organisationer i samverkan, läs mer på www.worldpiweek.org

Varje år har World PI Week ett tema och i år är det: **"Se det osedda: tillsammans synliggör vi de sanna historierna bakom primära immunbrister"**. Årets tema vill belysa hur det verkligen är att leva med en primär immunbrist, öka kunskapen hos myndigheter, skolor, berörda familjer och allmänheten för att uppnå tidig diagnos och bättre behandling.

I Sverige anordnas kampanjen #GoZebra under Världsimmunbristveckan. Det går också att delta i #ZebraRun via appen Guided Heroes och delta i virtuella lopp (3 distanser). Genom att du deltar samlas pengar in till PIO, via stöd från kampanjens samarbetspartners. Läs mer på www.pio.nu



I **Så sjukt** möter vi personer med primär immunbrist och deras närstående. I intervjuer och samtal delas vardagsberättelser och vi får höra om utmaningar och lösningar på problem. I podden delar också experter med sig av sin kunskap inom avsnittens olika teman.

- 1 "Man måste ju leva också" – Vad en immunbristsjukdom innebär, medicinskt och i vardagslivet.
- 2 PIO 40 år – från förtvivlan till hopp med bättre möjligheter till diagnos och behandling.
- 3 Hjälp! Jag har fått en kronisk sjukdom.
- 4 Att välja framtid.
- 5 Primär immunbrist – mer än infektioner. Kopplingen mellan primär immunbrist och autoimmunitet.
- 6 Träning! Hur funkar det för personer med PI.
- 7 När man inte är kompis med sin sjukdom och medicinering.
- 8 Forskning och behandlingsmöjligheter inom området PI.
- 9 Föräldraskap och primär immunbrist.
- 10 Familj, kärlek och primär immunbrist.
- 11 Primär immunbrist och covid-19.
- 12 Så fortsätter livet i skuggan av covid-19.
- 13 Donerad blodplasma räddar liv.
- 14 Skolan – så kan den anpassas för elever med PI.
- 15 Jobb – ingen passar för alla, men alla passar för något.
- 16 Resistent bakterier och framtida alternativ till antibiotika.
- 17 Allt du vill veta om vaccin och primär immunbrist.
- 18 Poddcirkel om Så sjukt – en mötesplats för unga vuxna med PI.
- 19 Att leva nära någon med primär immunbrist.
- 20 HAE – om livet med en sällsynt, allvarlig sjukdom och den senaste forskningen.
- 21 Covid-19 – Forskningsframsteg och om att våga lämna isoleringsbubblan.
- 22 Tidig upptäckt av primär immunbrist livsviktigt.
- 23 Livet med primär immunbrist och om PIDcare och HälsoSodagboken.
- 24 Internationell immunbristkongress i Göteborg.
- 25 Syskonrelationer och PI – glädje, oro och syskonkärlek.
- 26 Världsimmunbristveckan och GoZebra.
- 27 Kan tand- och munhälsa påverkas vid primär immunbrist?
- 28 IgG-subklassbrist i fokus – Vad händer inom forskningen och hur är det att leva med sjukdomen?
- 29 Kloka råd och tips för stickrädda.
- 30 Stamcellstransplantation eller inte – livsviktigt och svårt beslut.
- 31 Tarmflora, mag-tarmproblem och primär immunbrist.
- 32 Ofrivillig ensamhet.

Fler poddavsnitt under inspelning!

Kontakta gärna PIO med önskemål på poddens innehåll och med frågor till "Anders Fasth svarar och förklarar" via mejl sasjukt@pio.nu.

Lyssna på pio.nu eller där poddar finns!

Programledare: Lucette Rådström. Producent: Estrid Holm. Podden är ett samarbetsprojekt mellan PIO och CSL Behring.

Kan AI bidra till tidigare diagnos?

Text: Jenny Lingman Framme
Foto: Arkivbild PIO

År 2024 gick både Nobelpriset i kemi och Nobelpriset i fysik till forskning relaterad till artificiell intelligens (AI). Det var därför lägligt att ESID-mötet erbjöd ett symposium om hur AI kan användas för att underlätta och påskynda diagnostiken av vanlig variabel immunbrist (common variable immunodeficiency, CVID).

Diagnosen CVID ställs i dagsläget genom att låga nivåer av antikroppar (immunglobulin) påvisas i blodprov. Dessvärre dröjer det ofta 5–15 år efter symtomdebut, innan diagnosen ställs. Detta är förstået negativt för den drabbade, som därmed inte får tillgång till behandling med immunglobulinsubstitution som förebygger infektioner. Fördröjd diagnos av CVID anses också vara kostsamt för samhället. Uppskattningsvis kostar fördröjd diagnos mer än 100 000 USD per patient och år!

En förklaring till att CVID diagnosticeras med så lång fördröjning är att det är en ovanlig sjukdom (1:20 000), som kan presentera sig med ett brett spektrum av symtom, vilket gör att den kan vara svår för läkare att känna igen. De vanligaste symptomen vid CVID överlappar dessutom med vanliga enklare infektioner, vilket gör att provtagning för analys av immunglobuliner kan missas.

I de två olika forskningsstudier med AI som presenterades på ESID-mötet hade man använt maskininlärning för att träna algoritmer att känna igen CVID hos odiagnosticerade patienter via uppgifter som finns i vanliga medicinska journaler. Båda studierna utgick från grupper av patienter med konstaterad CVID och lät algoritmen bearbeta information ur journalerna för att lära sig identifiera CVID. Man inkluderade särskilt faktorer som redan har känd koppling till CVID i algoritmen.

En av studierna presenterades av Manish Butte från Kalifornien. De hade utgått från 200 individer med bekräftad CVID för att träna algoritmen. Modellen användes därefter för att testa om dessa individer med risk för CVID kunde identifieras bland 880 000 anonymiserade journaler. Det visade sig att modellen hade kunnat identifiera 64 % av individer med CVID före tidpunkten då de formellt fick sin diagnos!

Därefter beskrev Helen Leavis från Utrecht en algoritm som tagits fram för att underlätta för primärvården i Nederländerna att snabbare identifiera personer med antikropsbrist. Algoritmen tränades med hjälp av journaler och registeruppgifter från 30 patienter med bekräftad CVID. I nästa steg användes algoritmen för att hitta individer med hög risk att ha CVID, bland mer än 60 000 anonymiserade journaler. Algoritmen identifierade ca 350 individer och



Jenny Lingman Framme.

när man manuellt hade sorterat bort de som hade andra sjukdomstillstånd återstod 100 personer som erbjöds lämna blodprov för analys av immunglobuliner. Bland dem som lämnade blodprov visade det sig att 10 individer hade antikropsbrist, vilket innebär att läkaren kan ha god hjälp av algoritmen för att välja ut vilka patienter i primärvården som bör erbjudas blodprov för analys av immunglobuliner.

Sammanfattningsvis tycks AI och maskininlärningsmodeller kunna användas för att identifiera individer med hög risk för CVID och som kan vara hjälpta av vidare utredning, med syfte att tidigarelägga diagnosen CVID. ■

Behandling vid CGD

Text: Anders Åhlin
Foto: Privat

Bakgrund

Kronisk granulomatös sjukdom fick på 1960-talet först namnet "Fatal Granulomatous Disease of Childhood", ett beskrivande namn som på ett dramatiskt sätt uttryckte den allvarliga karaktären av sjukdomen. Senare byttes namnet till Chronic granulomatous disease (CGD). Det har därefter gjorts stora framsteg i behandlingen av sjukdomen och forskningen har varit, och är fortfarande, mycket omfattande. Sedan 1990-talet har stamcellstransplantation visat sig vara en framgångsrik och ofta botande behandling, vilket har lett till att sjukdomens prognos nu är avsevärt förbättrad.

Grundläggande riktlinjer för diagnostik och behandling har tagits fram av SLIPI (Sveriges Läkares Intresseförening för Primär immunbrist) och finns att läsa på deras hemsida: www.slipi.nu/medicinsk-info/. Riktlinjerna uppdateras varje eller vartannat år.

För att CGD ska kunna behandlas på rätt sätt, är betydelsen av korrekt diagnos avgörande. Diagnosen är ofta svår att tänka på och att säkerställa för en läkare som inte vanligtvis arbetar med immunbristsjukdomar, då symtombilden ofta är komplex och ibland svårtolkad. För att kunna ställa diagnosen krävs också speciell provtagning med en specifik frågeställning, eftersom de blodprover som vanligen tas vid utredning av immunbrister inte säkerställer

diagnosen. Det är därför inte ovanligt att det drar ut på tiden, ibland månader och år, innan diagnosen är säkerställd. Ibland ställs dessvärre diagnosen först efter ett dödsfall som skett av oklar anledning. Sjukdomen är ärftlig, så om det finns tidigare kända fall i den nära familjen kan diagnosen ställas redan under graviditeten.

Förebyggande behandling, profylax

Så snart diagnosen CGD är ställd startas profylaktisk behandling med mediciner som kan förebygga infektion orsakade av bakterier och svamporganismer. Det är bara vissa smittämnen som drabbar dem som har CGD, framför allt bakterier som bryter ned syreradikaler (katalaspositiva bakterier). Den bakterie som oftast orsakar infektion hos personer med CGD är stafylokokker, men en mängd andra bakterier kan orsaka infektion. Ofta orsakas infektionerna av "ovanliga" bakterier, som sällan drabbar immunfriska individer, t.ex. *Burkholderia cepacia* (som gör att lök ruttnar), *Serratia marscescens* och *Nocardia*. Ett lämpligt profylaktiskt antibiotikum är trimetoprim/sulfa som ofta är effektivt mot de aktuella smittämnen, och ska ges till alla som har CGD-diagnos. Flera vetenskapliga studier visar att antalet infektioner vid CGD minskar signifikant av denna behandling. Andra vanliga sjukdomsframkallande bakterier hos i övrigt friska individer, såsom streptokocker, hemofilus och

pneumokocker, drabbar inte individer med CGD mer än andra.

Den andra stora gruppen av smittämnen som kan drabba individer med CGD är svamporganismer, både jästsvamp – som Candida-arter, och mögelsvamp – framför allt Aspergillus-arter. Alla med CGD ska därför ges profylaktisk behandling med itraconazol (Sporanox) som är ett läkemedel mot svampinfektioner.

I början av 1990-talet lanserades behandling med en cytokin, interferon-gamma (IFN- γ). Det har blivit en vanlig förebyggande behandling i USA men används sällan i Europa. Bakgrunden till att det skiljer sig åt mellan kontinenterna, är sannolikt tolkningen av det vetenskapliga arbetet som låg till grund för behandlingen, där den amerikanska delen av studien visade en positiv effekt, emedan den europeiska inte gjorde det.

Behandling vid akut infektion

Eftersom det finns så många smittämnen som kan drabba en individ med CGD, är det av största vikt att man identifierar smittämnet vid en infektion, så att rätt behandling kan ges. Risken med empirisk behandling (antibiotikabehandling riktad mot en förväntad och trolig orsak till infektionssjukdom), är att den kan "missa" smittämnet som orsakar infektionen. Läkaren måste därför vara mycket aktiv i sitt sökande efter infektionsorsaken med provtagningar, odlingar och biopsier från infektionen.

Vid lunginfektion blir det ibland aktuellt med bronkoalveolärt lavage, BAL (provtagning från lungor och luftrör med bronkoskop – ett smalt instrument som förs ner genom näsan eller munnen).

Den genetiska defekten vid CGD leder till att bakterierna inne i fagocyterna inte avdödas. Bakterierna lever därför kvar inuti dessa celler (se referat från Steven Hollands föreläsning). Vid bakterieinfektioner hos personer med CGD måste därför speciella antibiotika användas som kan ta sig igenom cellväggen in i fagocyten och döda smittämnet. Penicilliner är ofta ineffektiva och man bör därför behandla med antibiotika som t.ex. ciprofloxacin, klindamycin och ibland rifampicin (ett tuberkulosantibiotikum). Antibiotika behöver ibland också kombineras med kortison, t.ex. vid leverabscess, för att samtidigt dämpa inflammationen. Behandlingsalternativen är ibland svåra att ta ställning till och det är alltid av vikt att diskutera med en specialist på immunbrist, och ibland också en mikrobiolog för att komma fram till den mest effektiva behandlingen.

Svampinfektioner, speciellt då olika *Aspergillus*-arter, kan leda till svåra infektioner. Numera behandlas svampinfektioner framför allt med vorikonazol eller posakonazol, men det finns flera behandlingsalternativ.

Eftersom infektionerna ofta är svåra blir det vanligtvis långa behandlingstider. Vid mycket svårbehandlade infektioner kan granulocyttransfusion med kortisonskydd bli aktuellt och ibland även kirurgisk dränering.

Råd för att undvika infektioner

Det är viktigt att undvika farlig exponering för mögelsporer och en del andra smittämnen. På Socialstyrelsens hemsida finns riktlinjer för hur man undviker detta i vår omgivning (se länk nedan*).

Behandling vid inflammation

Vid CGD kan man också drabbas av "steril" inflammation som inte orsakas av ett smittämne, men som också orsakas av den genetiska defekten. Inflammation kan drabba flera organ-system, bl.a. tarm, lunga och urinvägar.

En vanlig och svår komplikation vid CGD är inflammation i grovtarmen, en sjukdom som påminner mycket om inflammatorisk tarmsjukdom, IBD, och speciellt Crohns sjukdom i grovtarmen.

Inflammatoriska sjukdomar behandlas vanligtvis med mediciner som dämpar immunförsvaret, t.ex. anti-reumatisk behandling, och dessa mediciner kan också vara aktuella vid CGD. Emellertid kan ibland kombinationen av att ha en immunbristsjukdom och att lägga till ett läkemedel som ytterligare dämpar immunförsvaret, än mer öka risken för infektion. Man måste därför behandla CGD-inflammation med viss försiktighet. Till exempel har behandling med TNF-alfa-blockad som används vid tarminflammation visat sig vara riskabel för individer med CGD.

Stamcellstransplantation

I Sverige och i stora delar av världen har man sedan ett par decennier tillbaka rekommenderat hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) vid CGD, under förutsättning att det finns en lämplig donator. Vi har rekommenderat HSCT i Sverige för den könsbundna formen sedan slutet av 1990-talet. Sedan något decennium rekommenderas HSCT som behandling även för autosomt recessiv form av CGD. Stamcellstransplantationen bör göras innan svåra infektioner och komplikationer uppstår, och därmed så tidigt i livet som möjligt. Så snart diagnosen är ställd bör planering inför en eventuell stamcellstransplantation inledas. Vuxna individer har också behandlats framgångsrikt, men riskerna är något större. För närvarande har drygt 20-talet patienter med CGD genomgått HSCT i Sverige, på Huddinge, i Göteborg och Lund. Den första behandlingen gjordes 1997 på Huddinge.

En svensk forskargrupp där jag medverkade publicerade de initiala resultaten av HSCT i Sverige 2013, och resultaten talade starkt för HSCT, då överlevnaden förbättrades samtidigt som sjukdomsbördan minskade om man jämförde med de patienter med CGD som inte transplanterats. Den



Anders Åhlin.

svårbehandlade, kroniska tarminflammationen läker efter stamcellstransplantation. Internationellt finns nu många studier som stärker HSCT som behandlingsform både vad gäller överlevnad, sjukdomsbörda och livskvalitet. Den största studien, som också starkt förordar HSCT, publicerades 2020 och beskriver hela 712 patienter. Se också ytterligare information i referatet från Steven Hollands föreläsning.

Genterapi

Förhoppningen att genterapi ska leda till bot vid många immunbristsjukdomar och andra genetiska sjukdomar var stor redan i början på 90-talet. Emellertid har svårigheterna visat sig vara större än man först anade, och behandlingsformen befinner sig därför fortfarande på ett experimentellt plan. Några patienter med CGD har emellertid fått denna typ av behandling och är botade. Före genterapi måste man såsom vid stamcellstransplantation få en förbehandling, s.k. "konditionering", vilken består av cytostatika, för att bereda plats för de genterapibehandlade stamceller som tillförs. Behandlingen har ännu inte visat sig vara överlägsen HSCT, och de patienter som framför allt varit aktuella för behandling har saknat en lämplig donator. På Socialstyrelsens hemsida enligt nedan finns mer information om orsak, ärftlighet, diagnos och behandling vid CGD. ■

* www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/kronisk-granulomatos-sjukdom/

Kronisk granulomatös sjukdom – CGD

Text: Camilla Ottosson
Foto: IPOPI

Vid internationella immunbristorganisationen IPOPIs möte i Marseille gav den amerikanske läkaren och forskaren Steven Holland, från National Institute of Allergy and Infectious Diseases, en föreläsning om kronisk granulomatös sjukdom, CGD. Han beskrev orsaken till sjukdomen, symptom samt gick igenom olika behandlingsmöjligheter.

Steven Holland inledde sin föreläsning med att berätta att personer med CGD har ett medfött fel i de vita blodkroppar (neutrofiler, monocytter, makrofager och eosinofiler) som "äter upp" (fagocyterar) smittämnen.

Hos personer med ett fungerande immunförsvar tas smittämnen upp som en liten membranhöljad blåsa i de vita blodkropparna, där blåsan smälts samman med en annan blåsa som innehåller ämnen som dödar smittämnen. Dessa reaktiva ämnen är beroende av syreradikaler som bildas av ett enzymkomplex som heter NADPH-oxidas (nikotinamidadenin-dinukleotidfosfat). Reaktiva syreradikaler skapar en miljö som aktiverar bakteriedödande ämnen. De reaktiva syreradikalerna har förutom antimikrobiell effekt, även reglerande funktioner i immunsystemet.

Orsak till CGD

Steven Holland beskrev att orsaken till CGD är mutationer (sjukdomsorsakande varianter) i en av de gener som kodar för de subenheter som bygger upp enzymkomplexet NADPH-oxidas. När komplexet inte fungerar normalt, bildas inte syreradikaler och "ätarcellerna" kan inte oskadliggöra bakterier eller svamporganismer som de "ätit upp".

I kliniska studier har man sett att hos cirka 65 % av patienterna orsakas CGD av en mutation i genen *CYBB* som sitter på könskromosomen X och alltså drabbar pojkar och män. Den näst vanligaste mutationen sitter i *NCF1*-genen på kromosom 7 och förekommer hos cirka 25 % av patienterna. Det finns också andra mutationer som kan orsaka CGD.

Enligt Socialstyrelsen är förekomsten av CGD ungefär 1 på 100 000 nyfödda i Sverige. Sjukdomen kan debutera närsomhelst i livet, men de flesta får sin diagnos innan 5 års ålder.

Symtom

Bristen på reaktiva syreradikaler resulterar vanligen i svåra, återkommande infektioner med vissa bakterier och svamp, framför allt *Aspergillus*, men också i felaktig reglering av den inflammation som aktiveras vid en infektion. Den felaktiga regleringen av inflammationen orsakar bland annat bildandet av granulom,



Steven Holland.

en svullnad med kornigt utseende. Granulomet består av en ansamling av fagocyter som stör funktionen i det organ granulomet sitter i (författarens anmärkning). Granulom bildas ofta i mag-tarmkanalen, hela vägen från magsäcken till det peri-anala området. Den felaktigt reglerade inflammationen kan också ge andra komplikationer, som inflammation i tarmen (kolit) och dålig sårhäkning med fula ärr både i huden och i organ i kroppen.

Personer med CGD får ofta infektioner med bakterier eller svamp i lungorna, lymfkörtlarna (lymfadenit), levern (abscesser/bölder), skelettet

och i huden (abscesser/bölder eller celluliter), berättade Steven Holland. Försvaret mot virussjukdomar fungerar normalt hos personer med CGD.

Behandling

Steven Holland övergick sedan till att berätta om vad som är viktigt när det gäller behandling av CGD idag. Historiskt har antibiotika-profylax (förebyggande behandling) och anti-svampbehandling såväl som immundämpande behandling, haft stor betydelse för livskvalitet och livslängd.

Behandling med stamcellstransplantation (HSCT) och genterapi beskrevs också av Steven Holland. En retrospektiv studie av infektiösa och inflammatoriska komplikationer före och efter stamcellstransplantationer hos cirka 50 patienter (Dediu et al., *Pediatr Allergy Immunol*, 2021; 32, sidorna 576–585) visade att personer med CGD som får stamcellstransplantation innan de fyller 8 år, har en god överlevnad och bot. Steven

Holland underströk vikten av att små barn behöver mer intensiv förbehandling för att undvika avstötning av de transplanterade stamcellerna. Risker och nytta med stamcellstransplantation övervägs alltid noga vid alla sjukdomar, då man har sett komplikationer med ökad känslighet för infektioner och granulom i lymfkörtlarna under första året efter transplantationer. (Detta gäller alla som transplanteras, inte bara de som har CGD. Det är viktigt att förbereda patienterna inför stamcellstransplantationen så att de inte har inflammation eller endast minimal inflammation, reds. anmärkning)

Enligt Steven Holland har 50 % av personerna med CGD inflammatorisk tarmsjukdom, vilken behandlas med allt från kortikosteroider, till immunmodulerande läkemedel som azatioprin, och biologiska läkemedel som TNF-alfa-hämmare. Enligt Steven Holland botar stamcellstransplantation nästan alltid den inflammatoriska tarmsjukdomen helt.

Behandling med stamcellstransplantation har också visat mycket god effekt på svampinfektioner, speciellt svårbehandlade svampinfektioner med Aspergillus. (Enligt svensk praxis rekommenderas alltid stamcellstransplantation om patienten har inflammatorisk tarminflammation eller har haft en allvarlig infektion som leverabscess eller Aspergillus, reds. anmärkning).

Nya läkemedel som används vid behandling av CGD beskrevs också, exempelvis JAK-hämmare mot inflammationer och nya läkemedel mot mikroskopisk svamp.

Steven Holland nämnde även kort behandling med geneditering, där man ändrar specifika nukleotider i den gen som är felaktig, snarare än att byta ut hela genen (=genterapi). Vid den efterföljande frågestunden sa Steven Holland att behandlingen kan skilja sig åt i olika länder och att det ännu saknas internationella riktlinjer gällande behandling av CGD.



Foto är från en föreläsning under mötesdagarna i Marseille.

Att leva med CGD i familjen

Text: Jenny Ferdinandsson

Foto: Privat

Det finns väldigt olika förutsättningar när någon i familjen är sjuk i CGD. Vi har erfarenheter från två olika världar. I den ena världen var vår son Harry sjuk, och fick sin diagnos 8 månader efter att han gått bort. I den andra världen har vi Ludde som diagnostiserades redan under graviditeten med moderkaksprov.

Harry hade under sina 2,5 år i livet många episoder med feber. Två tillfällen som krävde sjukhusvård med operation av förstörade lymfkörtlar samt 12 olika antibiotikakurer. Han utreddes för immunbristsjukdom men han hade ingen av de vanligare varianterna. I stället hann han till slut bli så sjuk att kroppen inte orkade mer och samtliga organ gav upp. Kroppen attackerade sig själv och den uteblivna behandlingen med antibiotika medförde att hans liv blev alldeles för kort.

Ludde föddes 4,5 år efter att vi hade förlorat storebror Harry och eftersom vi då visste att det fanns risk att även lillebror hade sjukdomen kunde prov tas redan under graviditeten. 10 minuter efter att Ludde föddes fick han sin första dos antibiotika och några veckor senare började han med förebyggande medicin mot bakterier och svampsporer. Ludde har under sina första levnadsår klarat sig utan allvarliga infektioner,



Ludde föddes med sjukdomen CGD. På Instagramkontot "hejaludde" kan man följa familjens berättelse om Luddes stamcellstransplantation och hur det är att leva med CGD i familjen.

men vi har också levt på ett helt annat sätt. Vi visste ju inte att Harry hade CGD så han fick hjälpa till att plantera i trädgården, gräva i jord och sand, han hoppade i lövhögar och fick göra allt det som vi ansåg var en del av en normal uppväxt. Ludde däremot har inte fått komma i närheten av detta och på så sätt har de allvarliga och dödliga infektionerna hållit sig borta. Det var en

ständig utmaning att hålla Ludde borta från att stoppa saker i munnen, att se till att han inte kröp utanför filten på gräsmattan och se till att han tvättade händerna och spritade dessa så fort han kom nära något som kan ha varit i kontakt med jord eller förmultnat gräs.

När vi fick veta att lillebror var sjuk hade vi redan bestämt att vi skulle

sträva efter en frisk framtid då vi också på så nära håll fått uppleva vad en allvarlig infektion kan göra med en person med CGD. Stamcells-transplantation skulle då vara det enda alternativet. Under våren 2023 flyttade hela familjen bestående av mamma, pappa, syster Luna 5 år och Ludde 1,5 år till Huddinge och vi blev inskrivna på sjukhuset för att Ludde skulle genomgå en stamcells-transplantation med en obesläktad donator. Ludde fick cellgifter och annan förberedande behandling för transplantationen och slutligen fick han sina nya stamceller från en svensk donator i 30-årsåldern. Sedan dröjde det ytterligare 3 veckor innan cellerna etablerat sig i Luddes kropp och han fick det anslag som man väntar på. Därefter bodde vi hela familjen på Ronald McDonald hus i följande tre månader för att ha nära till sjukhuset.

Att bo med hela familjen på Ronald McDonald hus är så nära ett hem man kan komma när man behöver vara nära sjukhuset. Personalen och volontärerna är fantastiska och otroligt hjälpsamma och många av dem har vi knutit band med för resten av livet. Men samtidigt kommer man inte ifrån hur påfrestande det är att inte vara hemma. Att inte ha sina saker, inte kunna lämna disken en kort stund eller bara det att få gå upp på morgonen och ha morgonrocken på sig. Även fast man har sitt eget rum med toalett, är det andra människor i ständig rörelse och i de gemensamma utrymmena såsom kök och vardagsrum. Att dessutom vara rädd för att varje person vi möter som vi inte känner, kan vara en risk för Ludde att bli smittad med något som hans kropp och immunförsvar inte ännu kan klara av. För just det är baksidan efter en stamcellstransplantation, den otroliga infektionskänsligheten efteråt med risk för infektioner orsakade av virus, bakterier eller mögel- och svampsporer innan det nya immunförsvaret har byggts upp. Infektioner som kan vara livshotande. Att på en plats långt hemifrån även orka vara en närvarande, rolig och påhittig förälder för både ett sjukt barn och lika så storasyster som har sina behov var väldigt utmanande många stunder då hela situationen var väldigt dränerande på energi. Samtidigt som det finns en sådan otrolig tacksamhet att vi kunnat vara tillsammans denna tid.

Inför transplantationen var vi inte riktigt förberedda på alla komplikationer som väntade och att vi skulle driva ett litet minisjukhus på egen hand. Projektet kring alla mediciner var ett företag i sig och det var mycket ansvar kring detta som kom som en chock när vi blev utskrivna med två pappkassar med medicinska hjälpmedel och produkter för att kunna administrera alla hans läkemedel. Ludde fick i två omgångar GvHD (graft-versus-host-sjukdom), där de nya cellerna försöker stöta bort kroppen som om det går för långt även det kan vara livshotande. Det innebar behandling med väldigt höga doser med kortison som i Luddes fall ledde till att han blev väldigt sänkt i allmäntillståndet. Det enda han ville göra i några månaders tid var att äta och sova. Han orkade inte längre stödja på benen och ville inte leka med något. Han bara satt och tittade rakt ut med tom blick. Om man känner vår Ludde så är det så långt ifrån hans annars väldigt aktiva och sprudlande sätt. Så småningom kunde ändå kortisonet trappas ut och Ludde började sakta få sin energi tillbaka.

Efter sommaren kunde vi komma hem och den känslan var otrolig. Att igen få vara nära familj och vänner. Att vara i sitt eget hus. Att Luna fick vara nära vänner igen och börja förskolan. Att Ludde sakta blev starkare och mer sig själv igen. Samtidigt alla försiktighetsåtgärder, rädslan för att han skulle bli sjuk men samtidigt våga låta honom få vara barn, leka och utvecklas som andra.

Senare under hösten visade dock proverna att Luddes egna celler sakta började komma tillbaka. Ett benmärgsprov under hösten visade att donatorns celler nu var en minoritet och Ludde hade fått tillbaka CGD. Detta besked var som ett slag i ansiktet. Allt det som vi hade kämpat för, strävat efter och sett som målbild raderades och vi visste där och då inte var vi skulle kunna finna kraft för att orka med en transplantation till. Men på något konstigt sätt lyckades vi ladda om och kunde finna kraft i allt det som första gången var nytt och otäckt, nu kunde vi ta från våra tidigare erfarenheter och lägga energi på det som faktiskt är det viktiga. Närhet och kärlek till våra barn

för att Ludde ska komma ur detta och en dag bli frisk.

I juni 2024 var det dags igen och Ludde blev inskriven på transplantationsavdelningen. Vi föräldrar byttes av varje dag och bodde ena dygnet med Ludde på sjukhuset och den andra med storasyster på Ronald McDonald Hus. Ludde tog sig igenom hela denna sjukhusvistelse på ett mycket bättre sätt än den första. Även han var många erfarenheter rikare och det som var nytt första gången med allt som heter CVK, sond, personal, kontroller och mediciner var inte lika främmande för honom. Vi hade sådan tur att samma donator ville och hade möjlighet att donera stamceller ytterligare en gång. Denna gång med blodstamceller som kan ges i högre koncentration och det innebar att Ludde fick anslag mycket snabbare än första gången och vi kunde återförenas hela familjen på Ronald McDonald Hus. Denna gång slapp Ludde akut GvHD och allt kortison. Det innebar att vår lilla kille under hela tiden har mått betydligt bättre. Inte lika många mediciner, bättre blodvärden, en benmärg som återhämtade sig mycket snabbare och tryggare föräldrar. Detta gjorde att vi fick åka hem efter bara två månader och fick lite sommar på hemmaplan detta år.

Nu har vi kommit lite mer än 6 månader efter den andra transplantationen och än så länge har resultaten varit betydligt bättre och komplikationerna färre. Vi har idag kunnat släppa på restriktioner och behöver inte begränsa Ludde i hans vardag på samma sätt som tidigare. Under dessa år som vi levt med CGD har det värsta varit ovissheten. Att våga lita på att vi gör det vi kan för att skydda Ludde och att han samtidigt ska kunna få en så rik barndom som möjligt och lära och utvecklas som andra. Hela familjen har kämpat med all denna ovisshet som livet med ett sjukt barn medför. Förhoppningen för framtiden är att det kommer vara vår tur. Vår tur att leva, uppleva och upptäcka. Utan rädsla. Att alla dessa erfarenheter kommer skänka oss ovärderliga lärdomar i livet om att man aldrig ska ge upp, att livet ska levas här och nu och att så länge vi är tillsammans klarar vi allt. ■



Världsimmunbristveckan 22-29 april

I Sverige går vi som zebror.

Varför en zebra? Zebran används för att förklara och sprida kunskap om ovanliga sjukdomar. Om du hör klappret av hovar, är det naturliga att tänka "häst". Men tänk om det faktiskt är en zebra som kommer? Leta efter det ovanliga, det kan vara primär immunbrist! Via promenaderna samlas pengar in till PIO.

Bjud in eller utmana dina vänner och bekanta att vara med i kampanjen och hjälp oss att sprida kunskap om primär immunbrist via sociala medier!

Läs mer om kampanjen och registrera dina promenader på www.pio.nu.



Du anmäler dig till
#ZebraRun
via appen
Guided Heroes
Läs mer på
www.guidedheroes.com
eller www.pio.nu

Gå, jogga eller spring
1, 3, 5 km!

De 50 första som anmäler sig till 3 lopp via appen får en fin vattenflaska!
Värde ca 100 kr.

Välkommen till
Zebra-butiken
via PIOs hemsida
www.pio.nu



PIOs familjeläger på Uskavi 7-10 aug.

Inbjudan kommer att skickas ut i april/maj till familjer med barn och ungdomar upp till 18 år som har primär immunbrist. Anmälan görs i ett formulär som finns på PIOs hemsida www.pio.nu.

För att delta på familjelägret måste alla i familjen vara medlemmar för att på så sätt också vara försäkrade vid evenemang arrangerade av PIO. Anmälan om familjemedlemskap gör du enklast på www.pio.nu.

**Varmt välkomna
till Uskavi!**

- 1 februari** PIOs regionala föreningar bjuder in till årsmöten och digital föreläsning.
- 29 mars** PIO riks årsmöte med intressanta föreläsningar.
- 22-29 april** Världsimmunbristveckan med bl.a. #GoZebra och #ZebraRun.
- 7-10 augusti** Familjeläger i Uskavi, utanför Nora
PIOs familjeläger är en fin möjlighet att träffa andra i samma situation, att få känna den härliga gemenskapen, få mer kunskap och göra roliga saker tillsammans.

Besök PIOs hemsida www.pio.nu för aktuell information!

Viktiga datum
2025

PIO på...

SOCIALA MEDIER

FACEBOOK

facebook.com/PIO.Riks/

INSTAGRAM

[pio_sverige](https://instagram.com/pio_sverige)

YOUTUBE

youtube.com/user/PIORiks

Som medlem i PIO har du också tillgång till **PIO medlemsforum** (Facebook) - en grupp för medlemmar i PIO som vill dela erfarenheter om sin primära immunbristsjukdom och om livet med primär immunbrist med andra medlemmar.

Enkel infusion, säker behandling

Freedom infusionssystem

*Medicinteknisk produkt.
Tillverkare Koru Medical Systems, Inc.

CE
2797

Tre trygga steg för subkutan infusion – infusionspump, administrationsset och infusionsset

Freedom infusionssystem är ett komplett och enkelt subkutant infusions-system som fokuserar på säkerhet och livskvalitet. Både FREEDOM60® och FreedomEdge är bärbara och mekaniska infusionspumpar – och ger användaren frihet att ta sin infusionsbehandling varsomhelst.



Steripolar
Taking care further

Steripolar AB

Kontakta oss
info@steripolar.se
018-430 09 80

steripolar.se

CRONO S-PID serie 4

Trygg och smidig hembehandling med immunglobuliner

CRONO S-PID serie 4 är en ny version av den välkända infusionspumpen för subkutan administrering av immunglobuliner.

Den är utformad för att ge dig en enkel, trygg och effektiv behandlingsupplevelse - varje gång.



Kontakta din vårdgivare för mer information

Mer om CRONO infusionspumpar: canespa.it/se/index-se.html

OrphaCare GmbH | office@orphacare.com | www.orphacare.com
Leopold-Ungar-Platz 2/1/132 | 1190 Wien, Österrike

OrphaCare

FOCUS ON PERSONALISED MEDICINE