



SAMMANDRAG AV FRUKOSTSYMPOSIUM, ÖNH-DAGARNA, 18–20 AUGUSTI 2004

Antisekretorisk behandling – värt att prova vid Ménières sjukdom

Medicinska livsmedel – nya rön och nya produkter, Farm dr Jan G Bruhn

Antisekretorisk faktor – vad är det? Docent Stefan Lange

Antisekretorisk behandling vid Ménières sjukdom, Docent Per Hanner

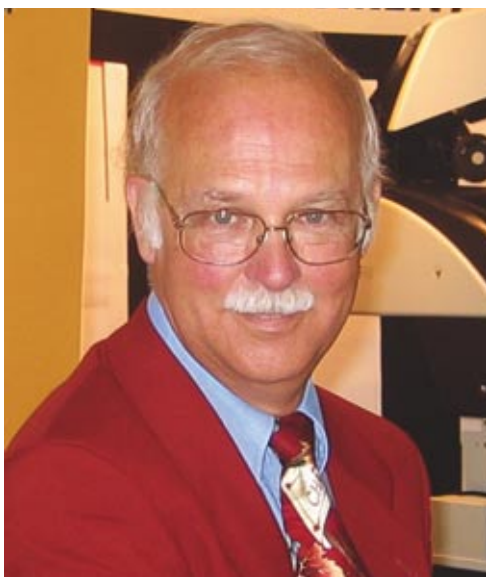
Moderator: Professor Helge Rask-Andersen



Medicinska livsmedel – nya rön och nya produkter

Jan G Bruhn, Farm dr, Institutet för Bioaktiva Naturprodukter, Järfälla

Kunskapen om den medicinska betydelsen av olika ämnen i maten utvecklas fortlöpande. Två medicinska livsmedel som visat sig användbara för sekretoriska och inflammatoriska sjukdomar är SPC-Flakes® och Äggulepulver B221® (Salovum).



DIETBEHANDLING har i hela världen använts sedan urminnes tider för olika sjukdomstillstånd. Maten visar sig innehålla ett flertal ämnen som påverkar oss och vi lär oss hela tiden mer om dessa. För några år sedan gick det i fackpressen att läsa om att svenskt spannmål som genomgått en specialprocess kunde fås att uttrycka anti-sekretoriska egenskaper för behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar. Detta var grunden till AS-Faktor AB som är ett forskningsbolag inom Lantmännenkoncernen som är stora producenter av spannmål.

LIKSOM FÖR LÄKEMEDEL finns det ett regelverk för livsmedel för speciella medicinska ändamål, vilket är en underkategori till det som vanligen kallas "sär-när", livsmedel för särskilda näringsändamål. AF-produkterna är

Dietbehandling har använts sedan urminnes tider för olika sjukdomstillstånd. SPC-Flakes® och Äggulepulver B221® är de två första produkterna i Europa som omfattas av EU:s regelverk för livsmedel för speciella medicinska ändamål.

alltså livsmedel som är utvecklade för att kostbehandla specifika tillstånd. Dessa produkter är kontrollerade enligt Livsmedelsverkets regler och de skall förses med uppgifter om dosering och eventuella risker och de bör ätas efter samråd med läkare.

SYMPOSIET kommer att behandla två produkter. Den ena är specialprocessade cerealier (SPC) i form av SPC-Flakes® som är den produkt där forskningen har hunnit längst. Den stimulerar kroppen till bildning av antisekretoriska ämnen. Sedan har det också visat sig att de antisekretoriska ämnena inte bara kan induceras hos människor utan även hos djur. Genom att ge SPC till höns kommer de att producera antisekretoriska faktorer som de lagrar i äggulan. Den här äggulan kan tillvaratas och genom spraytorkning av densamma kan man framställa en högkoncentrerad form av antisekretoriska ämnen. Det blir därigenom en direkt tillförsel av sådana faktorer. Denna produkt Äggulepulver B221® är liksom SPC-Flakes® tillgänglig på apotek och den senare finns även i hälsokostbutiker. Bägge produkterna omfattas av reglerna för medicinska livsmedel enligt EU-direktivet 1999/21/EG.

Antisekretorisk faktor – vad är det?

Grundforskningen bakom protein AF

Stefan Lange, Docent, Avd för Klinisk Bakteriologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

En 20-årig svensk grundforskning har lett till upptäckten av det protein, Antisekretorisk Faktor (AF), som hos råttor förmedlar motståndskraft mot diarrésjukdom. Upprepade studier på människa har bekräftat detsamma och även visat att protein AF finns i merparten av kroppens organ.

MITT BIDRAG till delar av forskningen och den kliniska verksamheten vad gäller protein AF startade 1974 då jag började min forskarutbildning. Jag fick som en av mina uppgifter att arbeta fram en modell för sekretoriska tarm-sjukdomar. Denna modell gjordes i form av en bioassay på råttor, vars tarm stimulerades till sekretion med kolera-toxin, dvs giftet från kolerabakterien. Detta gift ger upphov till diarrésymptomen. Utvärderingen och tolkningen av de resultat som erhöles med hjälp av denna diarrémodell på råttor har varit ett viktigt hjälpmedel för att isolera och renframställa protein AF. Råttmodellen kan även användas för att undersöka andra typer av diarréframkallande ämnen som råttans tarm är känslig för.

MIN MEDARBETARE Ivar Lönnroth och jag kunde under arbetets gång klart påvisa att olika former av förbehandling av råttan med framför allt toxin eller specialpreparerad mat eller dryck, resulterande i att råttan blev mindre känslig för det diarréframkallande ämnet. Vi kunde nu formulera frågan så att vi måste finna och karakterisera det ämne som förmedlar denna motståndskraft mot diarrésjukdomen. Ivar Lönnroth preparerade således med biokemiska metoder fram olika ämnen från råttor som vi gjort motståndskraftiga mot diarrésjukdom. Effekten av dessa ämnen utvärderades därefter i råttor som var känsliga för diarrésjukdom. Med denna arbetsmetodik lyckades vi till slut isolera fram proteinet som vi döpte till "Antisekretorisk Faktor". Namnet erhöles proteinet som en följd av dess förmåga att motverka experimentell diarrésjukdom i råttor. Resultaten av våra försök har konfirmerats av andra forskargrupper.

I LIKHET med vad som gäller för andra typer av regulatoriska proteiner i kroppen kan vi ta bort stora delar av proteinkedjan utan att den antisekretoriska effekten försvin-

Protein AF utövar en mycket potent antisekretorisk och anti-inflammatorisk effekt. Förekomst av AF har kunnat påvisas i så gott som samtliga av kroppens organ, inklusive näslemhinnan.



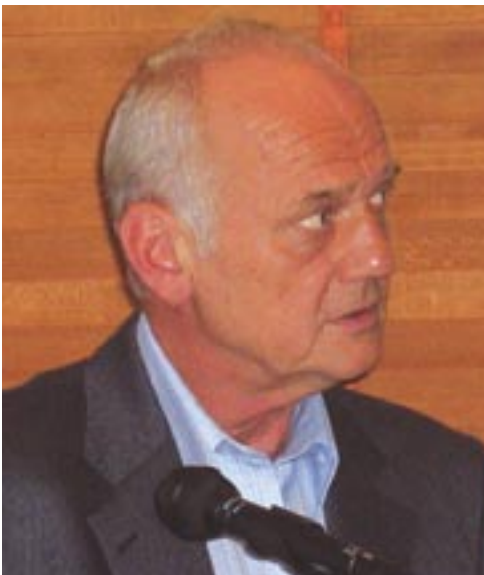
ner. I fallet med AF kan vi påvisa att den antisekretoriska aktiviteten är lokaliserad till den aminoterminala delen av proteinet, och att en peptidkedja på endast 16 aminosyror fortfarande utövar en mycket potent antisekretorisk samt även anti-inflammatorisk effekt. Protein AF motverkar icke endast koleratoxinutlöst, experimentell diarré, utan även diarré utlöst av toxin A från *Clostridium difficile*, toxin från *Campylobacter*, okadasyra (gift från blåmussla), *E.coli* LT och ST-toxin. Protein AF utövar således en mycket bred och allmänt modulerande effekt på experimentella, sekretoriska processer utlösta av helt olika slags ämnen. Med olika typer av tekniker har vi kunnat påvisa förekomst av AF i så gott som samtliga av kroppens organ. När det gäller öron-näsa-halsområdet har vi kunnat visa att AF finns i näslemhinnan, både i ytepitelet och i underliggande bindväv.

DEN FÖRSTE LÄKAREN att förstå innebörden av dessa grundvetenskapliga data och på ett kreativt sätt överföra dem till klinisk verklighet var Per Hanner. Tack vare hans innovativa biologiska nytänkande implementerades dessa resultat på patienter med Ménières sjukdom. Denna sjukdom har som bekant ett inslag av ett patofysiologiskt sekretoriskt tillstånd.

Antisekretorisk behandling vid Ménières sjukdom

Per Hanner, Docent, ÖNH-kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Ménières sjukdom kan bero på ett ökat vätsketryck i innerörat. De potenta antisekretoriska egenskaperna hos AF har därför undersökts. De kliniska erfarenheterna visar att AF-behandling med SPC-Flakes® kan insättas på ett tidigt stadium. Patienter som inte svarar kan eventuellt bli hjälpta med tillförsel av höga AF-doser med Äggulepulver B221® (Salovum).



MÉNIÈRES SJUKDOM är fortfarande något av ett mysterium. Arbetshypotesen sedan 1930-talet är att det beror på ett ökat tryck av endolymfa i innerörat. Vad detta tryck orsakas av vet vi inte med säkerhet. Huvudteorierna är att det antingen kan bero på en ökad produktion av endolymfa eller en dålig resorption av densamma. Endolymfan resorberas i den endolymfatiska säcken, men det finns även en resorptiv aktivitet i den endolymfatiska gången. Resultatet av de här två tillstånden blir en endolymfatisk hydrofys vilken orsakar sjukdomsbilden.

BEHANDLINGSSTRATEGIERNA har varit många genom åren; stressreduktion, saltfattig kost, diuretika, betablockerare, kirurgiska åtgärder som saccotomi, destruktion med gentamicin, Betaserc och lokal tryckbehandling (Meniett). Olika behandlingar eller kombinationer av dem har använts med varierande resultat.

GENOM DE STUDIER som Stefan Lange och medarbetare tidigare gjort visste vi att Antisekretorisk Faktor har en vätskereglrande funktion i gastrointestinalkanalen och

att den hämmar den patologiska sekretionen, vilket visats med mycket stor framgång hos patienter med Mb Crohn och ulcerös colit. Hypotesen var att AF kanske skulle kunna påverka vätskebalansen i innerörat.

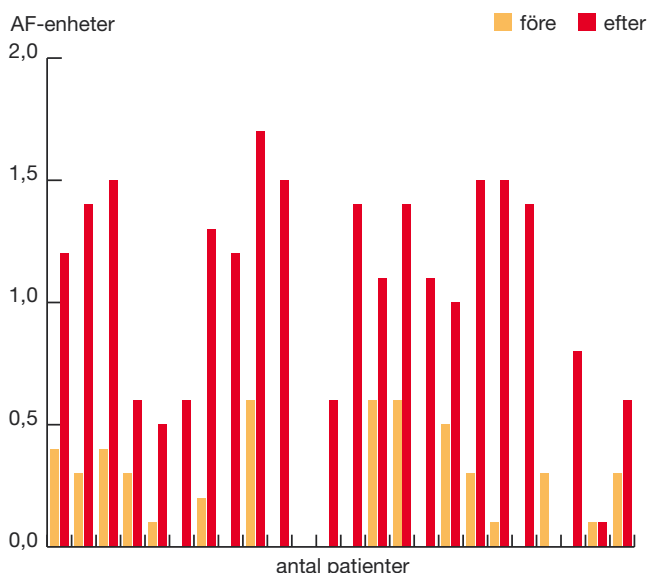
VI GENOMFÖRDE därför en pilotstudie med 24 patienter med mycket grav Ménières sjukdom med anfall minst 2 ggr/vecka för att under en begränsad period kunna applicera teorin att använda AF. I studien ingick 12 kvinnor och 12 män i åldrarna 25–86 år, med en medelålder av 50 år. De hade haft sin sjukdom mellan 4–30 år. Patienternas hörselfunktion går lätt att mäta med audiogram, men yrseln är svår att dokumentera då den vestibulära funktionen hos Ménièrepatienter är något nyckfull. I början av sjukdomen har patienterna normal vestibulär funktion, men så småningom nedsätts den för att ibland återhämtas, vilket gör det svårt att dokumentera dessa patienter med konventionella balanstester (ENG, VNG).

Diarrée är ett vanligt problem under yrselanfallen hos Ménièrepatienter, vilket flertalet öronläkare inte känner till.

Därför har man internationellt enats om en rekommendation att dokumentera patienters yrselbesvär med hjälp av livskvalitetsmätningar enligt en skala utarbetad av en expertgrupp på balans- och yrselsjukdomar inom AAO-HNS (American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery). De har framtagit en sexgradig skala för att uppskatta en patients besvär. Faktor 1 innebär att patienten nästan är frisk med sporadiska Ménièreanfall och faktor 6 som är den svåraste formen innebär att patienten är helt utslagen, handikappad, sjukskriven, förtidspensionerad och helt styrd av sin sjukdom. Detta index har använts på våra studiepatienter för att kunna skatta deras livskvalitet och funktionsnedsättning.

FÖRSÖK GJORDES för att få våra patienter att endogen producera AF genom att tillföra specifika kolhydrater och aminosyror som finns i specialprocessade cerealier (SPC) då just dessa ämnen stimulerar kroppens egna produktion av AF. Patienterna fick 1 g/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 2–3 doser under en kort period av 2–4 veckor. Eftersom vi inte visste vad vi riktigt gjorde i denna pilotfas av projektet lät vi patienterna behålla sin ordinarie Ménièreemedicinering och sätta ut dem själva vid behov. Med hjälp av en bioassaymetod bestämdes AF-halten i plasma före och efter behandling med SPC-Flakes®. Audiometrisk och klinisk kontroll utfördes före och efter behandlingsperioden.

VID ANALYS av AF-aktiviteten i plasma hade patienterna låga eller inga AF-halter före behandling, men den endogena AF-aktiviteten steg väsentligt hos flertalet, medan en del patienter inte noterade någon ökad AF-nivå.



AF-enheter före och efter behandling.

Vi kunde notera att hörseln normaliserades och att en total yrsselfrihet uppnåddes hos 16% av patienterna. Yrseln, som vanligen är det värsta för patienterna, förbättrades hos 52% av patienterna. Förbättringen varierade från total utläkning till kvarstående lättare diffusa obehag och balansrubbing utan rotatoriska yrselanfall. Resultatet skiljer sig inte nämnvärt från andra studier av Ménièrebehandling. Vi gjorde dock en korrelation mellan AF-aktivitet och förekomst av positiva och negativa kliniska fynd. I gruppen med höga halter av AF fanns patienter med klinisk förbättring, medan flertalet patienter som inte svarade med en ökad AF-produktion inte heller upplevde någon förbättring av sina symptom. Skillnaderna mellan grupperna var signifikant.

Det finns patienter som svarar bra på behandling med SPC-Flakes®, medan några är non-responders. Man kan då pröva att tillföra höga halter av AF exogent i form av Äggulepulver B221®.

EFTERSOM VI i en del fall hade mycket positiva resultat med SPC-Flakes® hos svåra Ménièrepatienter, gick vi vidare med immunohistokemiska metoder för att undersöka förekomst av Antisekretorisk Faktor i innerörat på råttor. Vi fann då att AF finns i cellerna som omger det endolymfatiska rummet med möjlighet till vätskereglrande funktion. AF kunde även lokaliseras till innerörats sinnenepitel, vilket kan tala för att vätskereglring i innerörat ej blott sker i saccus endolymfaticus och i ductus endolymfaticus, utan även lokalt redan i innerörats sinnenepitel. Vidare påvisades AF i crista ampullaris i en bäggång där sinescellerna, balanscellerna, är laddade med AF, medan stödjecellerna inte laddar upp alls, de innehåller inget AF. I cochlea finner man AF lokaliserat till hårcellerna, medan stria vascularis saknar AF.

DET FINNS ALLTSÅ patienter som svarar bra på AF, medan några är non-responders. De har ingen ökad produktion av AF i kroppen trots att vi försökt att stimulera denna. Vad är det med dessa patienter? Kanske lider de av någon sjukdom som gör att det är omöjligt att bilda AF? Men det finns en möjlighet att tillföra höga halter av AF exogent i form av Äggulepulver B221® utan att alltså patienten själv behöver bilda proteinet.

VI HÅLLER NU PÅ att sammanställa en studie med Äggulepulver B221®. En av dessa patienter som inte svarade på behandlingen med SPC-Flakes® genom att själv producera Antisekretorisk Faktor fick då pröva Äggulepulver B221®. Denna kvinna insjuknade 1968 vid 34 års ålder med en högersidig klassisk Mb Ménière, med fluktuerande hörselnedsättning, rotatorisk yrsel, illamående, kräkningar och diarréer. Diarré är ett vanligt problem under yrselanfallen hos Ménièrepatienter, vilket flertalet öronläkare inte känner till. Patienten hade tidigare fått traditionella behandlingar. SPC-Flakes® provades under två månader men utan någon effekt. Under de 50 dagar då patienten

Man kan gå in med SPC-Flakes® tidigt, efter information, och det är någonting man kan pröva redan innan diuretika.

erhöll SPC-Flakes® förde hon dagbok över sina frekventa yrselanfall. De kunde variera från 4–18 timmar per dag. Mellan dessa kraftiga rotatoriska yrselanfall hade hon också diffus yrsel. Det var få dagar som hon var ”frisk” och hon hade haft det på detta vis under flera år.

I DET LÄGET gav vi henne under år 2001 Äggulepulver B221®. Efter 18 dagars behandling blev hon helt yrselfri. Hon var fortsatt yrselfri under sex månader med samma terapi då vi började att halvera hennes dos av Äggulepulver B221®. Patienten fick då våldsam yrsel igen. Vi gav då

hennes åter full dos av Äggulepulver B221® och efter två år är hon fortfarande yrselfri. Hennes livskvalitet förändrades dramatiskt, från det värsta stadiet, faktor 6, till att idag leva ett normalt liv. Det här är ett patientfall som gav oss en fingervisning och vi håller nu på att slutföra den större studien.

SLUTSATSEN ÄR att Antisekretorisk Faktor sannolikt påverkar den patologiska vätskebalansen i innerörat och att detta stöds av lokalisationen av AF till innerörats celler i anslutning till endolymftrummet.

Behandlingstrappan vid Ménière



Frågor från moderator

Helge Rask-Andersen, Professor, ÖNH-kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Antisekretorisk Faktor (AF) är en svensk originalupptäckt av forskarna Stefan Lange och Ivar Lönnroth. Inom öron-näsa-hals-området kom deras upptäckt först att anammas av Per Hanner som undersökt användningsområdena vid behandling av Ménières sjukdom.

Fråga: Har ni även gjort en randomiserad placebokontrollerad dubbelblind studie med SPC-Flakes®?

Svar: Ja, den är avslutad och håller på att sammanställas. Den har en uppföljningstid av patienterna på två år för att korrigera för eventuella variationer i sjukdomen över tid.

Fråga: Det här med att ni finner skillnader i respons i AF-halt mellan patienterna, talar det för att det är en systemsjukdom och inte bara något lokalt?

Svar: Ja, det är mycket sannolikt.

Fråga: Kan AF-behandlingen hjälpa vid tinnitus?

Svar: Tinnitus följer helt och hållet hörselnedsättningen och vi har sett att hörseln påverkas i mycket mindre grad av den här AF-behandlingen än vad balansen gör.

Fråga: Hur länge ger du SPC-Flakes® och i vilken dos och under hur lång tid?

Svar: Riktmärket är 1 g/kg kroppsvikt och dygn fördelat på 2–3 tillfällen under dygnet under minst två månaders tid. Effekten kommer hos de flesta efter 2–3 veckor, men ser man ingen effekt efter två månaders behandling är det ingen idé att försätta med cerealierna.

Fråga: Hur förskrivs dessa produkter och var finns de?

Svar: För patienter från 16 års ålder finns det ett "särnär recept", ett dietistformulär som kan användas, men reglerna om förskrivningsrätt och subventionering kan variera från landsting till landsting. För barn under 16 år kan AF-produkterna förskrivas på licens på livsmedelsanvisning av läkare och de ryms då inom högkostnads-skyddet. SPC-Flakes® finns på apotek och i hälsokostbutiker, medan Äggulepulver B221® (Salovum) endast finns på apotek.

Fråga: Hörselskadades Riksförbund (HRF) har en behandlingstrappa där dessa specialprocessade cerealier också finns nämnda. När sätter du in SPC-Flakes®?



Svar: Om jag får en jungfrulig Ménièrepatient sätter jag in SPC-Flakes® på ett mycket tidigt stadium, efter information.

Fråga: Vad kostar två månaders behandling med SPC-Flakes®? En saccotomi kostar ca 50.000–60.000 kr.

Svar: Orabatterat kostar det ca 400 kr. En påse om 450 g kostar 107 kr.

Fråga: Så du tycker att man kan gå in med SPC-Flakes® tidigt och att det är någonting man kan pröva redan innan diuretika?

Svar: Ja.

”Liksom Hippokrates har vi,
till sist, börjat inse att mat är
en kraftfull medicin.”

Jean Carper

AS-FAKTOR AB

Box 30192, 104 25 Stockholm. Tel 08-657 42 70. info@as-faktor.se www.as-faktor.se