



**Antisekretoriska proteiner och
Medical Food – nya möjligheter
för effektiv behandling av
inflammatorisk tarmsjukdom**

**Sammandrag av Symposium,
Svenska Gastrodagarna, 26 april 2002**

Protein AF: Syntes och biologiska effekter

Docent Stefan Lange, Inst för Klinisk bakteriologi, Göteborgs Universitet

Antisekretorisk faktor (AF) är en endogent producerad peptid som modulerar eller reglerar salt-vattenbalansen över olika membran i kroppen. Det är visat att peptiden i olika experimentella system, framför allt råttor, påverkar koleratoxin och inhiberar sekretionen. Den antisekretoriska peptiden påverkar alla typer av sekretion även hos andra typer av bakterier som är mycket effektiva att framkalla diarré. Alla vävnader i t ex gris producerar AF, såsom tarm, lunga, näsa, gallblåsa och örats balansorgan. Lantmännen kontaktade oss 1986 då användningen av antibiotika i grisfoder förbjöds, vilket resulterade i att diarréerna i grisproduktionen började öka. Vi framställde då ett smågrisfoder för att utlösa produktion av Antisekretorisk Faktor. Grisarna svarade oerhört effektivt på detta och nedgången i diarré var helt korrelerad till AF-produktionen. Även dödligheten sänktes. Tack vare de positiva resultaten på djur, diskuterade vi med Stellan Björck och Ingvar Bosaeus hur vi skulle lägga upp de första patientstudierna. I följande studier på patienter med korta tarmar såg vi att tarmtömningarna helt klart gick ned när AF-koncentrationen gick upp, speciellt hos patienter med en tarmlängd överstigande en meter.

Antisekretorisk Faktor – utvecklande av en modell och initiala studier

Antisekretorisk faktor (AF) är en endogent producerad peptid som modulerar eller reglerar salt-vattenbalansen över olika membran i kroppen. Det är ett regulativt system som jag sattes på att utveckla under min doktorandtid. Först tog vi fram en modell för att mäta hypersekretion eller patologisk sekretion i tarmen. I den här modellen öppnar man upp råttan och binder av ett ca 10–15 cm långt segment i tunntarmen och injicerar ett bakterietoxin, i det här fallet ett koleratoxin. Man för tillbaka segmentet i bukhålan och syr ihop råttan och väntar erforderligt antal minuter. Maximal sekretion inträffar efter 60 minuter till ungefär 7 timmar, så det är alltså en stor spridning på hur djuren reagerar i tarmen. Ännu finns det inte något annat system för att undersöka tarmsekretion, tarmmotorik, olika typer av tarmreaktivitet på bakteriella toxiner etc än att göra in vivo försök, oftast på fullt vakna djur.

Här är alltså en dos-respons, vi har en reaktivitet i tunntarmen beroende på hur mycket av det aktuella sekretionsutlösande agens vi har använt oss av.

Vi har använt oss av koleratoxin. Det är ingenting annat som går. Den intestinala integriteten är total, det är inget som påverkar morfologin, det är bara en patologisk salt-vattenbalans som gör att man förlö-

rar oerhört mycket salt och vatten på kort tid. Det fall som vi hade på vårt laboratorium som förlorade mest vätska var en amerikan som vägde 84 kg. Han hade under ett dygn registrerat en förlust på 46 liter under ett koleraanfall vid tjänstgöring i Vietnam. Det

“Vi visade att peptiden i olika experimentella system, påverkade koleratoxin och inhiberade sekretionen. Den kunde påverka ett mycket generellt sekretionsutlösande system.”

är en alltså en väldigt snabb och dynamisk fluxförändring som sker över de här membranerna när de påverkas patologiskt.

Det vi kom fram till här har vi fått vidimerat av flera forskargrupper att det gäller mycket exakt. Det visar helt enkelt att vi får mer vatten i slyngorna ju mer toxin vi använder. Det visar en minskad mottaglighet för sjukdomen i fråga. Den observanta klinikern kan säga att vi inte har tillfört något nytt med detta, för det känner infektionsläkare och gastroenterologer till att sedan mer än ca 4000 år tillbaka är det mycket väl beskrivet att de som har överlevt en kolera eller

någon annan våldsam diarrésjukdom är resistent ca 2–4 år efteråt. Det var plikttjänstgöring för de som överlevde att ta hand om sjuka eller lik från folkförsamlingen för man visste att de inte blev infekterade en andra gång. För den observante klinikern tillförde det alltså inget nytt, men för experimentatorn så tillförde det en hel del nytt i och med att vi nu kunde börja att intressera oss för att undersöka de mekanismerna i kroppen, i det här fallet i råttan, och senare i grisen.

För att angripa problematiken fick vi använda oss av den äldsta typen av biologiskt system. Vi immuniserade upp, vi vaccinerade en stor grupp av råttor

”Grisarna svarade oerhört effektivt på detta och vi kunde vid de initiala försöken se att PWD, post weaning diarrhoea, väldigt snabbt gick ned från 50–60% till 10–20% och den här nedgången i diarré var helt korrelerad till AF-produktionen.”

som blev fullständigt immuna mot kolera och vi överförde olika typer av extrakt från den här immuniserade gruppen till en jungfrulig grupp som var mycket känslig för kolera och så såg vi vilka extrakt som kunde påverka reaktiviteten hos de jungfruliga råttorna, alltså en transfer från det ena systemet, okänsligt, till ett känsligt system. Alltså en mycket enkel typ av biologi att använda sig av.

Det var Ivar Lönnroth som var min samarbetspartner som gjorde alla kemiska preparationer av vävnaderna. Vi överförde i stort sett allt, från celler till olika vävnader, från muskulatur till CNS. Det vi kom fram till var att hypofysen var en bra vävnad att arbeta med som i mycket hög koncentration innehåller det vi ville undersöka, nämligen det ämne som var kapabelt att förmedla en antisekretorisk, eller en inhibitorisk reaktivitet i mottagardjuret.

Vi extraherade ett antal hypofyser och separerade blandningen efter molekylvikt och så plockade vi ut de olika fraktionerna för test i mottagardjuren. Hela reaktiviteten låg samlad kring ett band på ca 60 kilodalton. Vi visste att det var ett äggviteämne och att det låg i det här bandet. Vi finjusterade systemet och till slut fick vi fram att det var en peptid. Vi sekvenserade upp den och vi skickade in de här sekvenserna till Gene Bank som finns i Heidelberg och New York. Det är en forskningsorganisation som bekräftade att det var en ny peptid som inte hade beskrivits tidigare och det fanns inte någon biologisk effekt beskriven av den här peptiden. Det var glädjande att få veta för det mesta man upptäcker är ju upptäckt förut. Peptiden är alltså helt ny.

Vi visade därefter att peptiden i olika experimen-



tella system, framför allt råttan, påverkade koleratoxin och inhiberade sekretionen. Den påverkade campylobactertoxin, alltså en annan typ av bakterie, Clostridium difficile toxin A som är en tredje typ eller okada-syra, som är en forbolester från blåmusslor som är mycket effektiv att framkalla diarré. Den kunde alltså påverka ett mycket generellt sekretionsutlösande system. Anledningen till att vi testade alla dessa toxiner är att de utlöser sekretion på biologiskt helt olika sätt som i detalj inte är beskrivet, men den antisekretoriska peptiden påverkade alla typer av sekretion. Den påverkar alltså något basalt och fylogenetiskt mycket gammalt kan man säga i cellen, nämligen en patofysiologisk mekanism som ligger före cykliska nukleotider, före alla typer av kemisk reaktivitet i cellen som hittills är beskrivet.

Vi kunde även splitta bort 95% av peptiden och ha kvar ett litet aktivt fragment på mellan 8–20 aminosyror som fortfarande fungerar som en antisekretorisk enhet. Så kan man göra i stort sett med

alla peptider som är biologiskt regulativa i mammalia. Den följer också olika typer av reaktivitet för peptider, att vi har en klockformad kurva, vi kan få ett maximum och ett fönster inom vilken koncentrationen opererar.

Antibiotikaförbudets baksida ...och framsida

Nu till verkligheten. Vi blev uppringda av Lantmännen den 1 januari 1986 för då förbjöds användningen av antibiotika i grisfoder. Diarréerna i grisproduktionen började öka. Det är stora moderna enheter som producerar grisar och med mycket skickliga biologer som står för detta. Får man infektioner i ett sådant system försvinner stora värden. Det är biologiskt sett täta konstellationer av mammalia. Det var Kjell Martinsson, professor i svinhälsovård och Leif Göransson på Svalövs SvinCenter som vi samarbetade med. Det enda vi visste om grisar var att Ivar Lönnroth och jag tillsammans med Erik Skadhauge på Fredriksbergs lantbrukshögskola hade gjort precis detsamma som vi hade gjort på råttor, nämligen en dos-respons på grisar. Vi visste alltså att de var kän-

“De första patienterna var vi själva. Vi fick smågrismat från Svalöv och vi bakade bullar på det och gjorde müsli. Medelålders doktorer, doktorander och andra medarbetare reagerade alla med en mycket signifikant höjning av Antisekretorisk faktor.”

liga för Antisekretorisk faktor och att de producerade den endogent. Vi visste dessutom en sak till om man tittar historiskt på hur man behandlat diarrésjukdomar. Man behandlar med socker och aminosyror. Det är allt. I fall det är en väldigt svår hypersekretion har man lagt till, beroende på kultur, etanol, opiater, cannabis eller khat, alltså ett membranstabiliserande ämne, lätt sederande eller mycket sederande. Därför provade jag en sockeralkohol, sorbitol, på råttan, immuniserade råttan peroralt, utlöste en sekretion med 5,5% sorbitol och det var mycket mer effektivt än koleratoxin för att utlösa en produktion av Antisekretorisk faktor. Tillsammans med framför allt Leif Göransson framställde vi då ett smågrisfoder där vi manipulerade halterna av socker och aminosyror för att få en optimal koncentration i grisfodret för att utlösa produktion av antisekretorisk faktor. Grisarna svarade oerhört effektivt på detta och vi kunde vid de initiala försöken se att PWD, post weaning diarrhoea, väldigt snabbt gick ned från 50–60% till 10–20% och den här nedgången i diarré var helt korrelerad till AF-produktionen, alltså AF-gruppen låg signifikant och klart högre än detta. Vi kan nu säga att problemen med diarré är helt under kontroll i grispopulationen.

Vi ser också här, vilket är intressant eftersom vi nu på humansidan har börjat arbeta med barn så smått, att vi har en tillväxtökning på smågrisarna, s k daily weight gain. Har de en frisk tarm p g a en hög AF-produktion så ökar de alltså i vikt signifikant mer än kontrollgruppen som har en klinisk eller subklinisk diarré. På barn har vi sett detta, inte i någon riktigt dubbelblind, kontrollerad undersökning, men i indexfall, anekdotfall har vi sett detta tydligt att vi fått diarrén under kontroll. Tillväxtökningen hos barn som får ett minskat utflöde blir mycket förändrad på kort tid. Det är Marie Krantz på Sahlgrenska sjukhuset och Yigael Finkel på Karolinska sjukhuset som leder de här pediatrika undersökningarna.

Vi sänkte även dödligheten i grispopulationen omedelbart som svar på att de fick en bättre tarmhälsa. När det gäller de vävnader som producerar AF i gris är det alla vävnader. Med immunohistokemi kan vi visa att det förekommer i tarm, det är lymfocytära celler av något slag som morfologerna håller på att kartlägga. Det finns i lunga, vi har gjort det både med in situ-hybridisering och immunohistokemi. Det finns i näsa på gris, i gallblåsan, det finns även antisekretorisk faktor i örats balansorgan.

De första patientstudierna

I och med att vi hade fått dessa svaren på grisar, så diskuterade vi med Stellan Björck och Ingvar Bosaeus hur vi skulle lägga upp de första patientstudierna. De första patienterna var vi själva. Vi fick smågrismat från Svalöv och vi bakade bullar på det och gjorde müsli och de har högre kvalitet på sina cerealier än vad vi har i vanliga cerealier. Tillverkningen är en komplicerad process. Medelålders doktorer, doktorander och andra medarbetare reagerade alla med en mycket signifikant höjning av Antisekretorisk faktor som kvarstod efter att vi ätit smågrismaten. Då ville Ingvar Bosaeus i första hand testa detta på korta tarmar eftersom han är specialist på det och de har höga flöden. De första försöken visade ingen korrelation över huvudtaget. Men när vi gick in mer specifikt i systemet fick vi en oerhört bra korrelation på vissa patienter. Vi såg att tarmtömningarna gick ned när AF-koncentrationen gick upp. Det var en helt klar korrelation och vi kunde påvisa att vissa patienter svarade oerhört bra och med en höjning i Antisekretorisk faktor på cerealiebehandling. Vi förstod inte riktigt detta för vi hade också nonsens-svar. Vi diskuterade med Stellan och Ingvar hur vi skulle tolka detta. De fann att det var helt korrelerat till tarmlängden. Man måste ha en viss tarmlängd, ca 1 m, en viss förmåga att svara på den tillförda cerealiedieten med en höjning i Antisekretorisk faktor så att det blir ett minskat flöde. Vi har en korrelationskoefficient när det gäller tarmlängden och AF-aktiviteten på 0,97 på dem vi har mätt. Vi håller nu på att mäta på Bosaeus patienter.

Specialprocessade cerealier – ett behandlingsalternativ för vissa kirurgiska patienter

Docent Stellan Björck, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal

Vi har gjort en randomiserad dubbelblind studie på patienter med ulcerös colit och Crohns sjukdom. I den grupp som fick specialprocessade cerealier (SPC) som tillägg till kosten så ökar drastiskt AF-halten i plasma, och de ökade nivåerna kvarstår, medan inget händer i placebogruppen. Patienterna förde dagbok över sin tarmfunktion och patienter på SPC-behandling fick en signifikant bättre tarmfunktion. Tarmbiopsier visar också att dessa patienter får en markant ackumulation av AF i epitelcellerna i tarmen. De goda resultaten gör nu att vi börjar behandla alla patienter som genomgår operationer mot magtarmkanalen och där man erfarenhetsmässigt vet att det kommer att sluta med en dålig tarmfunktion. Vi inleder behandlingen väldigt tidigt genom att ibland redan första dygnet tillföra AF-berikat äggpulver (Salovum) löst i vanlig juice.

Detta är ett sätt att ge mycket höga nivåer av AF direkt i tarmen och inte först låta kroppen producera det. För det mesta kan man sedan sluta med äggpulvret och bara ge en underhållsdos med spannmålsprodukter. Det vi tror om verkningsmekanismen är att vi ökar nettoabsorptionen genom att hämma sekretionen. Dessutom så är det ingen tvekan om att AF har mycket uttalade antiinflammatoriska effekter.

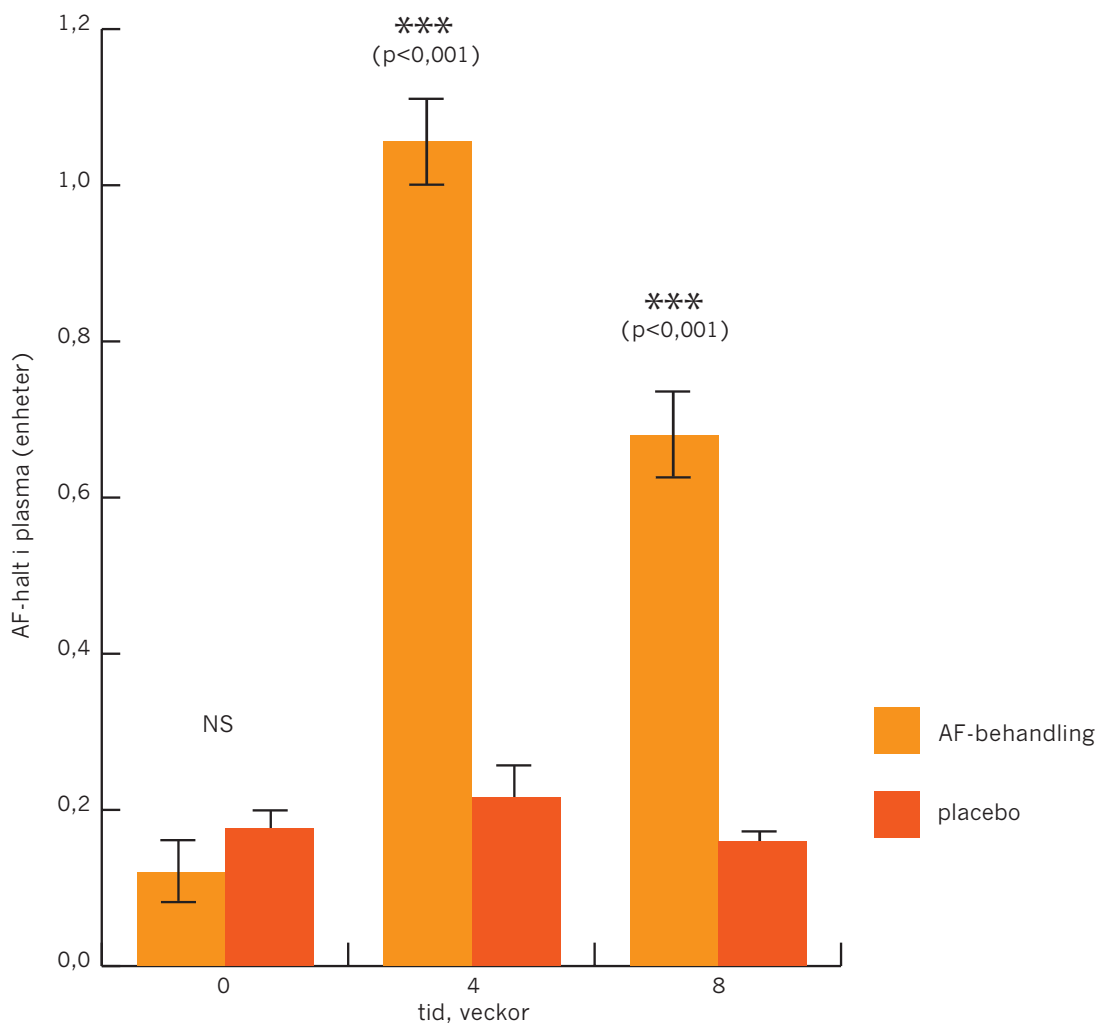
Positiva resultat vid ulcerös colit och Mb Crohn

Den första studien vi gjorde var på patienter med ulcerös colit och Crohns sjukdom, men majoriteten ulcerös colit-patienter. De hade alla dålig tarmfunktion vilket innebar att de ofta sprang på toaletten, men de var inte i en svår, aktiv fas i sin sjukdom utan hade en kronisk dålig tarmfunktion. Vi randomiserade patienter till en specialprocessad diet eller en placebodiet som de fick ta dagligen under 1 månads tid. Logistiken fungerade alldeles utmärkt och det var lätt att få patienter att engagera sig i studien. Patientmaterialet bestod av 26 patienter som fick den specialprocessade dieten och 24 patienter fick placebodiet. Vanliga människor har inga mätbara nivåer av AF, men när man får en sådan här specialprocessad diet som tillägg till kosten så ökar drastiskt AF-halten i plasma, medan inget händer i placebogruppen. Efter två månader så kvarstår ökade nivåer hos de patienter som fått den specialprocessade dieten (figur 1). Patienterna förde dagbok över sin tarmfunktion och fick också ange slutresultat hur det hade blivit med deras tarmfunktion. Det slår ut väldigt ordentligt för den grupp som hade fått den special-

processade dieten och som dessutom hade höga AF-nivåer i sitt blod. Vi tittade på en rad andra faktorer också, bl a rektalbiopsier. Det enda som slog ut signifikant där var i den grupp som hade de mest markanta slemhinneinflammationsförändringarna. I den

“Vanliga människor har inga mätbara nivåer av AF, men när man får en sådan här specialprocessad diet som tillägg till kosten så ökar drastiskt AF-halten i plasma, medan inget händer i placebogruppen.”

gruppen och den aktiva gruppen fick vi signifikanta förändringar vad gäller histologin. Vi tittade igenom en rad blodfaktorer som CRP, kolesterol, triglycerider, HDL-kolesterol, men inga signifikanta skillnader förelåg där. Om man tittar på biopsier så kommer man efter att man har ätit den här dieten att få en markant ackumulation av AF som ligger cytoplasmiskt löst i epitelcellerna i tarmen, så man kan verkligen



Figur 1. Patienter behandlade med specialprocessade cerealier (SPC) fick signifikant högre AF-nivåer i plasma än placebogruppen. SPC-behandlade patienter fick också en signifikant bättre tarmfunktion.

med blotta ögat se att något har hänt från start tills försöket är slut.

Olika förutsättningar i olika delar av tarmen

Vilka förutsättningar har vi då att göra med när vi stöter på patienter som råkat ut för att tarm har tagits bort av olika anledningar. Om vi börjar med jejunum så vet vi att den absorberar nästan allt fett, kolhydrater och proteiner ur en måltid. Proximala

“Mina kollegor och jag har nu börjat behandla alla patienter som genomgår operationer mot magtarmkanalen och där man erfarenhetsmässigt vet att det kommer att sluta med en dålig tarmfunktion.”

jejunum absorberar också järn, kalcium och magnesium. Går vi vidare till ileum så gäller att ileum har samma absorptionsmönster som jejunum och man

kan därför ta bort jejunum och funktionen tas över av ileum. I ileum finns två specifika transportsystem, dels för gallsalterna dels för B12. Ileum har också en betydligt större adaptiv förmåga än jejunum har, så skall man drabbas av något bör det helst vara i jejunalområdet. I ileocecal-området vet vi att det fungerar som en enhet som reglerar såväl magsäckstömningen som transit genom tunntarmen. Vi har också en viktig bromsfunktion hos distala ileum som kallas för the ileal brake. När vi tvingas ta bort ileocecal-regionen så vet vi att vi påskyndar magsäckstömningen, vi får en snabbare passage genom tunntarmen och vi får också en proliferation av colonbakterier i distala ileum. Colon är mest betydelsefull för vattenabsorptionen och givetvis också elektrolytabsorptionen och colon har en stor extra- och reservkapacitet för absorption. Experimentellt har man kunnat visa att högercolon, caecum-området klarar av att absorbera ända upp till 5 liter vätska per dygn.

Efter en partiell ileocolisk resektion så beror diarrévolymen på hur mycket colon som har avlägsnats och inte så mycket av längden av ileum. Om vi

avlägsnar colon så fordras ca 100 cm jejunoleum för att vi inte skall utveckla ett short bowel syndrome. För att initiera AF-produktion i kroppen så fordras det just ca 1 meter tunntarm.

Varje gång som någon drabbas av att vi tvingas ta bort tarmdelar så inträder den intestinala adaptationen. Det här är en process som tar ett visst antal månader. För det mesta brukar det gå på ca tre månader att mycket av funktionen har kommit tillbaka. Det sker genom att den kvarvarande tarmdelen förlängs och dilateras. Villushöjden ökar också i slemhinnan och med detta också antalet enterocyter, vilka

“Det vi tror om verkningsmekanismen är att vi ökar nettoabsorptionen genom att hämma sekretionen.”

blir höga och cylindriska. För att få igång systemet så fordras att vi har födoämnen i tarmlumen, att vi får dit galla och pancreassaft och även gastro-intestinala hormoner.

Behandlingsförslag och verkningsmekanism

Mina kollegor och jag inom SU/Mölndal har nu börjat behandla alla patienter som genomgår operationer mot magtarmkanalen och där man erfarenhetsmässigt vet att det kommer att sluta med en dålig tarmfunktion. Vi inleder behandlingen väldigt tidigt genom att ibland redan första dygnet tillföra AF-berikat äggpulver (Salovum) löst i vanlig juice, givet antingen peroralt eller via sond. Mekanismen är att om man ger specialprocessat spannmål till hönor så kommer de att värpa ägg vars äggula innehåller mycket höga nivåer av AF. Detta blir då ett sätt att ge AF direkt i tarmen och inte först låta kroppen producera det. Men vi vill ju komma igång med en endogen AF-produktion så snart som möjligt och det gör vi genom att patienterna får de specialprocessade cerealierna peroralt. Vi räknar med att det tar ca 10 dagar innan vi har fått maximala AF-nivåer med en stimulering av den endogena produktionen. För det mesta kan man sedan sluta med äggpulvret och bara ge en underhållsdos med spannmålsprodukter.

Det vi tror om verkningsmekanismen är att vi ökar nettoabsorptionen genom att hämma sekretionen. Vi vet att det måste finnas en balans häremellan. När vi har förlust utav mindre än 1 meter distal tunntarm så vet vi patienterna drabbas av gallsaltsförorsakad sekretion i colon. Sannolikt så hämmar vi den sekretionen med den höga AF-halten. När vi har förlorat mer än 1 meter så får vi ut fria fettsyror i colon



som ger en sekretion i sin tur. Vi tror även att AF har en hämmande effekt på detta. Dessutom så är det ingen tvekan om att AF har mycket uttalade anti-inflammatoriska effekter.

Fråga: Man rekommenderar ju MagiForm-produkterna till alla patienter i stort sett med magtarmbesvär. Vad händer med dem som inte har förhöjd sekretion?

Svar: Den som har en normal tarmfunktion kan nästan uppleva att den blir förstoppad om den sätter i sig de mängder av spannmålsprodukter som vi rekommenderar för att peppa systemet maximalt. IBS-patienterna har väldigt mycket av motilitetsstörning som orsak och jag har den erfarenheten att många kan bli sämre, det gör mera ont i buken, de blåser upp sig mera. De patienter som är lämpliga för den här behandlingen är de som har diarréer. IBS med diarré är en idealvariant.



Antisekretoriska proteiner – en ny terapiform vid IBD

Doc Stefan Lange, Inst för Klinisk bakteriologi, Göteborgs Universitet

Vår dubbelblinda studie med det AF-berikade äggpulvret (Salovum) hos patienter med ulcerös colit med svåra skov visar att vi fick en dramatisk och signifikant nedgång i framför allt diarréer hos dem som hade fått det AF-berikade äggpulvret. Den var helt klart skild från kontrollgruppen.

Ulcerös kolit

Jag skall visa resultaten från Anders Erikssons och vår studie där vi undersökte AF-äggpulvret (Salovum) på ulcerös colit. Det rör sig om ulcerösa coliter som har ett svårt skov. De står på TPN, de har i stort sett all medicinering som de kan ha. Det är 22 patienter som är involverade i den här studien, 10 st som har fått äggpulver som är AF-berikat, 12 st som har fått placeboäggpulver.

Mer om verkningsmekanismen

När vi kommer till verkningsmekanismen så kan vi säga att vi diskuterade vilken patientgrupp som vi skulle välja. Vi evaluerade att det hade en dramatisk effekt på Crohn. Vi håller nu på med väldigt direkta undersökningar på peptidverkningsmekanismen på olika cellulära och reaktionsmönster in vitro och försöker att transponera dem till in vivo. Vi kan säga att det enteriska nervsystemet, brain-gut axis, har vi goda försöksupställningar för att belysa. Vi vet att

det påverkar jonkanaler, vi vet att det har en mycket stark antiinflammatorisk verkan. Vi skall fokusera på vilken typ av blockering det har och om det påverkar den vaskulära permeabiliteten.

Vi håller nu på med väldigt direkta undersökningar på peptidverkningsmekanismen. Vi vet att det påverkar jonkanaler, vi vet att det har en mycket stark antiinflammatorisk verkan.

Resultaten i vår dubbelblindstudie på ulcerös colit kom förvånansvärt sent. De var helt klart signifikanta. Framför allt gällde det på diarréerna. Vi fick en dramatisk nedgång hos dem som hade fått det AF-berikade äggpulvret. Den var helt klart skild från kontrollgruppen.

Behandling med specialprocessade cerealier (SPC) vid svår Mb Crohn

Dr Morteza Shafazand, Medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra

Vi hade prövat all upptänklig behandling, inklusive bl a infliximab, kortison, 5-ASA och TPN, hos en patient med 20 års anamnes av svår Mb Crohn. Han blev försämrad och fick ett skov med upptill 15 blodiga diarréer dagligen och han fick feber och magont. Han blev bara sämre. Det återstod endast kirurgi att erbjuda, men han ville inte bli opererad, då han inte ville bli av med mera tarm. Han frågade aktivt om det fanns något annat han kunde testa, så vi berättade för honom vad vi visste om Antisekretorisk faktor och han ville absolut testa det. Vi inledde behandling med AF-berikat äggpulver (Salovum) vilket resulterade i att hans diarréer började att avta redan efter två dygn. Efter 12 dagar hade han inga diarréer alls. Hans feber försvann, liksom buksmärtorna, och han kände sig mycket bättre. Vi såg effekt på labbparametrarna och de inflammatoriska parametrarna förbättrades också. Vi avvecklade TPN och han kunde skrivas ut med en vårdtid på sammanlagt tre veckor. Med tanke på den svåra kliniska bild han hade, progressionen sista året och det akuta skovet han fick på detta där all annan sedvanlig behandling sviktade, följt av den snabba effekten av AF i pulverform och specialprocessade cerealier som vände det hela, kan vi inte tolka på annat sätt än att det är AF som har haft effekt i hans fall och att det är en effektiv tilläggsbehandling.

Behandling med Salovum och SPC vid svår Mb Crohn

Jag skall dra ett fall med en patient med Crohns sjukdom där vi använt oss av den här nya behandlingsmetoden. Det rör sig om en 38-årig man med 20 års anamnes av svår Crohn. Han har gjort två operationer, 1984 och 1986 med resektion av delar av colon, vilket gör att han har kvar 60 cm av sin tjocktarm. Sedan 1988 var det även engagemang från distala ileum som man opererade då. Han har också haft problem genom åren med perianala fistlar. En klar progression av sin sjukdom till sista året innan vi startade den här behandlingen. Han har aktivitet i princip hela tiden, vi var tvungna att ha honom på ganska höga doser kortison. Han tappade 25% av sin habitualvikt. Tyvärr tålde han inte immunsuppressionsbehandling i form av Imurel och Pyrimitol. Han fick både pancreaspåverkan, leverpåverkan och allmän ledvärk. När vi var inne på andra typer av immunsuppressionsbehandling så ville han inte testa det för han och hans fru hade en stark önskan att skaffa barn. Immunmoduleringsbehandling i form av

infliximab gav inget bra resultat på hans tarm. Så blev han försämrad och fick ett skov, upptill 15 blodiga diarréer dagligen, han fick feber, ont i magen och då ordnade vi en snabbcoloskopi åt honom. Han upplevde den väldigt smärtsam, den kvarstående

“Vi vet redan att AF påverkar sekretionen och inflammationen i en positiv riktning.”

delen av colons slemhinna var kraftigt inflammerad, närmast nekrotisk. Det gick inte att komma igenom anastomoserna, det var väldigt trångt. Eftersom vi har ett bra samarbete med colorektalkirurgerna på Östra sjukhuset så kallade vi ned Dr Öresland. Han såg ingen annan utväg än att operera bort tjocktarmen med permanent stomi på magen. Vi startade behand-



det skulle fastna i hans anastomos. Från dag 8 så fick han vanliga specialprocessade cerealier. Ännu idag fortsätter han med dem. Det vi såg som tidig effekt var att diarréerna började att avta redan efter två dygn. Efter 12 dagar hade han inga diarréer alls, han hade ett par lösa avföringar, inget blod. Hans feber försvann, buksmärtor försvann också, han kände sig mycket bättre. Vi såg effekt på labbparametrarna, de inflammatoriska parametrarna förbättrades också. Vi avvecklade TPN och han kunde skrivas ut med en vårdtid på sammanlagt tre veckor.

Figur 2 illustrerar behandlingens effekt på hans diarréfrekvens under olika veckor; en väldigt snabb

”Tre månader efter den inledande behandlingen hade han återhämtat sin 25-procentiga viktreduktion. Han hade själv satt ut alla sina mediciner som han hade haft genom åren.”

minskning av hans tarmsekretion och kvarstående effekt genom veckorna.

Vi registrerade på en VAS-skala hur han uppfattade sin tarmfunktion och sitt allmäntillstånd och såg en klar förbättring. Tre månader efter den inledande behandlingen hade han återhämtat sin 25-procentiga viktreduktion, han var alltså tillbaka till sin habitualvikt. Han hade själv satt ut alla sina mediciner som han hade haft genom åren. Vi gjorde en coloskopi på honom och då var det inte alls smärtsamt och det var samma coloskopist som gjorde det. Det var mycket lätt att komma igenom anastomoserna och tunntarmen såg fin ut. Colon var i det närmaste helt återställt, det var möjligen lite lätt ödem och lätt rodnad, men inte alls den tidigare bilden. Även NCDA var lägre, 150 jämfört med över 600 då han lades in.

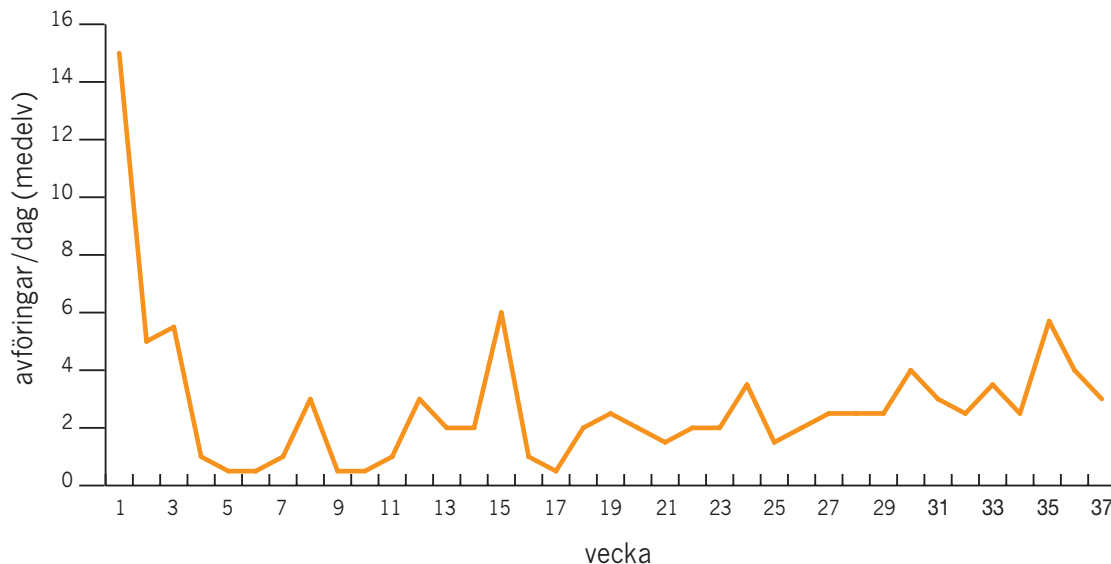
Det han har som besvärar honom idag är intermittenta febertoppar och ledvärk där vi inte vet riktigt vad det beror på. Vi har tagit systemprover men vi hittar ingenting. Han är remitterad till reumatolog. Han får också intervallbuksmärtor där vi inte med säkerhet kan relatera till hans tarm. Coloskopin visade att det inte finns några hinder, ingenting som kan förklara hans obehag.

AF i pulverform och specialprocessade cerealier är en effektiv tilläggsbehandling

Vad kan vi dra för slutsats utifrån det aktuella fallet? Den svåra kliniska bilden han hade, progressionen sista året och det akuta skovet han fick på detta där all annan sedvanlig behandling sviktade, följt av den snabba effekten av AF i pulverform och specialprocessade cerealier som vände det hela kan vi inte tolka

ling på sedvanligt sätt. Han fick höga doser kortison intravenöst och rektalt, han fick 5-ASA, total parenteral nutrition, antibiotika, men det hände ingenting. Han blev bara sämre. Då var det bara kirurgi att erbjuda, men han ville inte bli opererad, han ville inte bli av med mera tarm. Han frågade aktivt om det fanns något annat han kunde testa, så vi berättade för honom vad vi visste om Antisekretorisk faktor och han ville absolut testa det.

Vi vet redan att AF påverkar sekretionen och inflammationen i en positiv riktning. Den har också gett en klinisk förbättring. Det finns idag i två former, dels i ett spraytorkat äggpulver (Salovum) som man kan tillföra patienten, det är alltså en passiv form eller så kan man stimulera patientens endogena produktion av AF (med SPC). Vi startade behandlingen med att ge honom pulverformen, med en överlappning från dag 5 då vi gav honom kylmalda specialprocessade cerealier. Enda anledningen till att han fick kylmalda cerealier först var att vi var rädda att



Figur 2. Behandling med Salovum och SPC gjorde att de tidigare mycket frekventa diarréerna började att avta redan efter 2 dygn. Efter 12 dagar noterades inga diarréer alls. Den goda effekten har sedan kvarstått.

på annat sätt än att det är AF som har haft effekt i hans fall och att det är en effektiv tilläggsbehandling. Sådana patienter som på ett eller annat sätt är refraktära mot sedvanlig behandling anser vi det vara värt att försöka den här nya behandlingen på.

Fråga från moderator: Det är inte så att bakteriefloran ändras på något sätt så att du har en sekundär effekt som inte har med Antisekretorisk faktor att göra?

Svar: Nej, det tror vi inte. Jag kan också säga att vi har ett par andra identiska fall på Östra sjukhuset som har haft exakt samma kliniska bild där vi inte lyckades med vanlig behandling. Vi behandlade dem med exakt samma behandlingsstrategi och de mår alldeles utmärkt.

Fråga från moderator: När man hör de här fallbeskrivningarna så får man på något sätt nästan en känsla att antiinflammatorisk effekt är det primära och det sekundära en minskning av sekretionen. Men när man ser på faktorn som sådan så tror man att antisekretion är det primära.

Svar: Uppenbarligen är det effekt på bägge delarna. Hans tarmsekretion minskade kraftigt och vi såg även en effekt på labbparametrarna och inflammationen som sådan, men vilken som är den största effekten vet jag inte om man med säkerhet kan säga. Vi vet att den påverkar bägge delarna.

Fråga från moderator: Ni har inte försökt att ta bort de här specialprocessade cerealerna från den här patienten? Det har ni inte vågat?

Svar: Han har inte velat det. Han vill inte det. Det är

likadant med de andra. Men däremot har han icke någon annan behandling.

Fråga: De två andra fallen på Östra sjukhuset som du talade om, fortsätter ni där med den immunsuppressiva behandlingen?

Svar: Ja, men en av dem har vad jag vet satt ut alla sina mediciner.

”Den snabba effekten av AF i pulverform och specialprocessade cerealier som vände det hela kan vi inte tolka på annat sätt än att det är AF som har haft effekt i hans fall och att det är en effektiv tilläggsbehandling.”

Fråga: Men när ni skall gå in med den här AF-produkten, fortsätter ni då med sedvanlig behandling och lägger till den här?

Svar: I det här dramatiska fallet så hade patienten den vanliga intensiva behandlingen och då lade vi till AF-produkterna. Det var likadant i de andra två fallen. Men det är att poängtera att vi startade med sedvanlig behandling, men såg ingen effekt av det alls.

Fråga från moderator: Man hoppas på sedvanligt sätt att ni nu fortsätter med randomiserade kliniska studier som är kontrollerade.

Svar: Utöver de som redan är gjorda är fler på gång.

Protein AF: Syntes och biologiska effekter

**Docent Stefan Lange, Inst för Klinisk Bakteriologi,
Göteborgs Universitet**

**Specialprocessade cerealier – ett behandlingsalternativ
för vissa kirurgiska patienter**

**Docent Stellan Björck, Kirurgiska kliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal**

**Behandling med specialprocessade cerealier (SPC)
vid svår MB Crohn**

**Dr Morteza Shafazand, Medicinkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra**



**Moderator: Docent Claes-Henrik Florén,
Med klin, Universitetssjukhuset, Lund**

AS-FAKTOR AB

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