

Många poliopatienter utvecklar ökade eller nya symtom flera decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som fått namnet postpoliosyndrom, PPS. I flera studier har en inflammatorisk process påvisats i samband med PPS. Vid Danderyds sjukhus har därför professor Kristian Borg och hans forskargrupp undersökt om Ivlg-behandling kan komplettera den grundläggande fysioterapibehandlingen. De har funnit en grupp patienter som kan få förbättrad funktion, aktivitet och livskvalitet av Ivlg-behandling. Här skriver **Kristian Borg** om immunologiska aspekter på PPS.

# Ivlg-behandling kan hjälpa vid POSTPOLIOSYNDROM

**Resttillstånd efter polio**, paralytisk poliomyelit, är sannolikt den vanligaste diagnosen, förutom stroke, vid slappa pareser. Det uppskattas att så många som 20 miljoner personer globalt har resttillstånd efter polio. De stora vaccinationsprogrammen, som genomfördes i bland annat Sverige på 1950-talet, minskade den akuta polion radikalt och den upphörde i princip i utvecklade länder.

Mot bakgrund av detta bör således de patienter som vi ser på neurologmottagningar eller poliomottagningar i Sverige i dag vara i åldern 55 år och uppåt. Det har beräknats att hälften av de inhemska poliopatienterna som uppgår till 15–20 000 är under 65 år och hälften över. Detta innebär också att hälften av patienterna är i arbete vilket överensstämmer väl med den kliniska erfarenheten.

En samlad erfarenhet i västvärlden i dag är att antalet unga patienter med resttillstånd efter polio ökar och utgör en fjärdedel till en tredjedel av patienterna på en poliomottagning. Detta beroende på en ökad andel invandrare eller adoptivbarn som fått polio under senare år i hemländer där poliovaccinationerna genomförts betydligt senare.

Den akuta polion, som är en virusinfektion, drabbar framhornscellerna vilket leder till en perifer pares det vill säga en slapp pares med bortfall av eller svaga reflexer i extremitetsmuskulatur och även påverkan på bulbära muskler. Känslan är helt intakt.

Påverkan på andningsmuskulatur kan leda till andningsinsufficiens med i svåra fall behov av respirator. Den dödlighet som förelåg i de svåraste fallen berodde antingen på andningsmuskelpares eller på hypotalamiska skador.

## POSTPOLIOSYNDROM OCH DIAGNOS

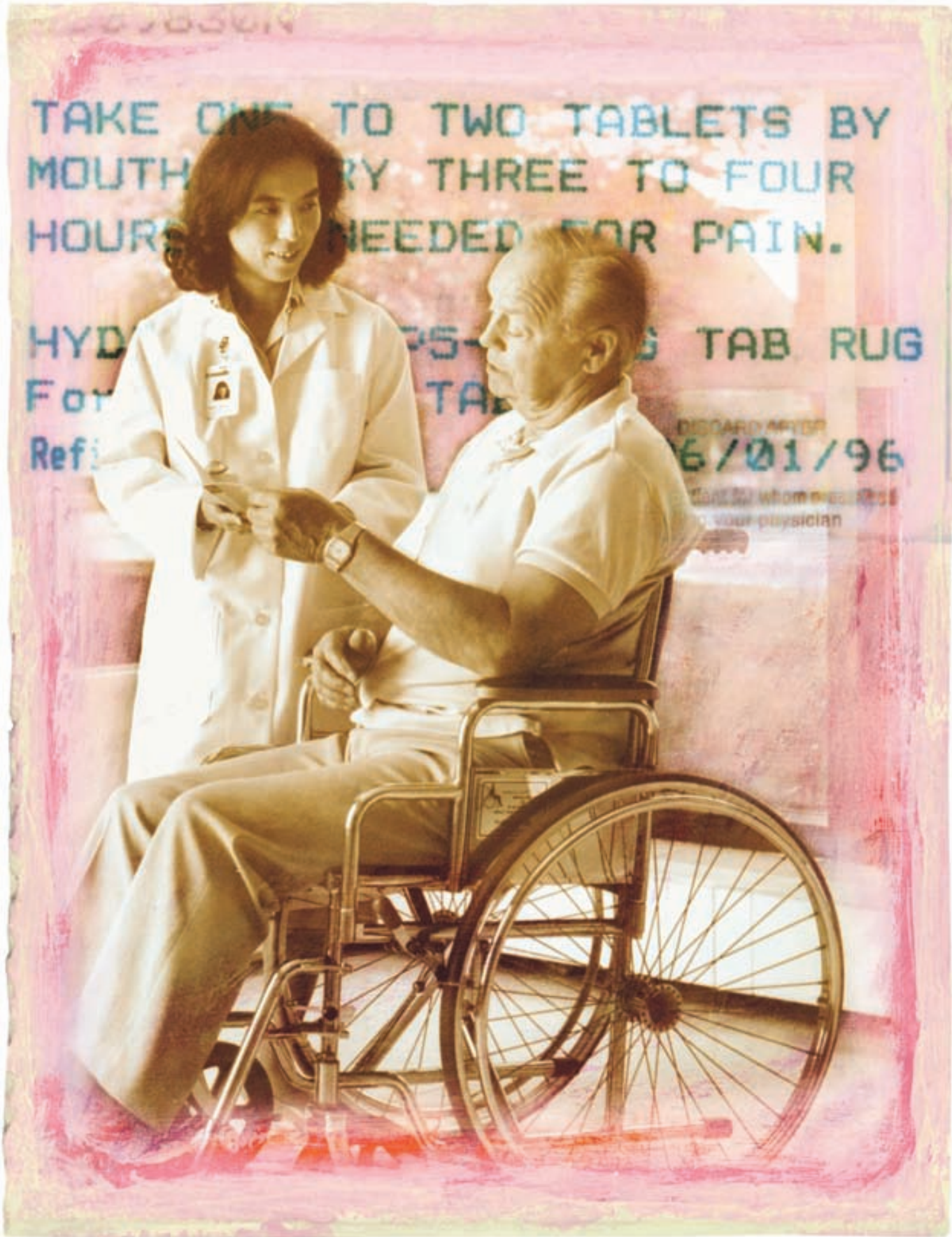
Det finns således en stor variation av neurologiskt bortfall och funktionsinskränkning beroende på den initiala infektionens utbredning och svårighetsgrad. Sjukvårdspersonal liksom patienterna själva har trots att det neurologiska bortfallet skulle vara konstant under patienternas resterande livstid och att en eventuell försämring skulle bero på åldersförändringar eller andra konkurrerande orsaker.

Många poliopatienter utvecklar dock ökade eller nya symtom decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som har kommit att kallas postpoliosyndrom (PPS)<sup>1</sup>.

Det hävdas ofta att PPS först beskrevs på andra halvan av 1900-talet. Faktum är att den första gången en PPS-patient beskrevs i litteraturen var redan 1875 av Raymond och Charcot. Den senare beskrev för övrigt de flesta i dag kända neurologiska tillstånd.

Under 1900-talet publicerades flera studier som beskrev PPS ur olika kliniska synvinklar. Uppmärksamheten ökade och kom att riktas mot PPS efter två konferenser i Warm Springs i USA under 1980-talet vilket ledde till att kliniska kriterier för PPS utvecklades som med vissa modifieringar ligger till grund för den definition som presenterades av den amerikanska välgörenhetsorganisationen March of Dimes 2001 och som är den mest använda i dag.

För att ställa PPS-diagnos enligt March of Dimes ska patienten uppvisa kliniska och neurofysiologiska fynd, slapp pares respektive kroniska neurogena förändringar, som är förenliga med genomgången polio. Det ska föreligga en fullständig eller ofullständig neurologisk och funktionell restitution och därefter en stabil period på minst 15 år. Därefter ska en långsam eller plötslig debut av progredierande muskelsvaghet och nedsett muskulär uthållighet (fatigue) ske.



TAKE ONE TO TWO TABLETS BY MOUTH EVERY THREE TO FOUR HOURS AS NEEDED FOR PAIN.

HYDROCODONE 5-TAB RUG

For  
Ref:

Discard after  
06/01/96

Keep out of reach of children  
and away from heat. Do not use  
without your physician's  
direction.

Det senare med eller utan generaliserad fatigue, muskelatrofi och/eller smärta i led eller muskel. Besvären ska ha en varaktighet på mer än ett år och ska inte kunna förklaras av annan medicinsk orsak. Med tanke på patienternas ålder och de allmänna besvären med till exempel trötthet och uttröttbarhet och mer specifika neurologiska symtom krävs ofta en relativt omfattande utredning.

Hos cirka en tredjedel av patienterna föreligger ökade besvär med andningen vilket kräver en andningsfysiologisk utredning och i vissa fall kan ventilatorbehandling vara indicerad.

#### ETT NEUROFYSIOLOGISKT FENOMEN?

Polion ger en skada eller förlust av framhornsceller vilket leder till förlust av motoriska enheter (motorneuronet och dess muskelfibrer). Den relativt snabba kliniska restitution som sker i akutfasen efter polio beror på reinnervation genom ”kollateral sprouting”.

Bakgrunden till PPS, åtminstone det progredierande motoriska bortfallet, är en pågående denervation som till en början kompenseras av reinnervation, vilket leder till en ökning av den motoriska enhetens area det vill säga motorneuronet försörjer ett ökat antal muskelfibrer. Denervationen kan, när den motoriska enheten blivit för stor, inte kompenseras vilket leder till förlust av motoriska enheter och därmed ökad muskelsvaghet.

Kunskapen om patofysiologin till PPS har ökat snabbt men det är fortfarande oklart vad som ligger bakom den pågående denervationen. Bland annat har en ökad belastning på kvarvarande motoriska enheter föreslagits och ett överutnyttjande diskuterats. Av intresse är att fundera på om PPS kan förklaras av ålder och de sjukdomar som följer av ålder. Vi förlorar normalt motoriska enheter med åldern och även friska blir i hög ålder svaga när reinnervation inte längre kan kompensera för bortfallet.

Det har dock konstaterats att riskfaktorn för att utveckla PPS inte är ålder, utan tiden sedan patienten hade den akuta polion. Att PPS är en klinisk entitet, det vill säga inte beror på ålder eller samsjuklighet, stöds av fynd från en proteomikstudie där ett för PPS specifikt uttryck med tre förändrade protei-

ner har kunnat påvisas i cerebrospinalvätska (CSF)<sup>2</sup>. Det är dock viktigt att konstatera att PPS-patienter kan, som alla andra, få komplicerande sjukdomar vilket ger anledning till att en allmän utredning bör göras innan diagnosen ställs (jämför med de diagnostiska kriterierna ovan).

”Många poliopatienter utvecklar ökade eller nya symtom decennier efter den akuta infektionen, ett tillstånd som har kommit att kallas postpoliosyndrom.”

#### IMMUNOLOGI ELLER VIRUS?

Akut polio är, som tidigare nämnts, en virusjukdom och inflammatoriska infiltrat har påvisats i CNS det vill säga hjärna och ryggmärg, i perifer nerv och i muskel. En pågående inflammatorisk process har påvisats även vid PPS i flera studier under de senaste åren. En ökad förekomst av de proinflammatoriska cytokinerna TNF-alfa och IFN-gamma i CSF har redovisats från två forskargrupper, vilket talar för en pågående inflammatorisk process i CNS hos patienter med PPS<sup>4</sup>.

Cytokinstegring har även rapporterats i perifert blod<sup>5</sup> och en stark korrelation mellan cytokinnivåer i CSF och perifert blod föreligger. En pågående inflammatorisk process hos PPS-patienter stöds även av resultaten från proteomikstudien<sup>2</sup> där de förändrade proteinerna som förelåg i CSF var involverade i neuroinflammation och apoptos. Att en aktiv inflammatorisk process föreligger stöds även av höga antikroppstitrar mot poliovirus som vi kunnat påvisa och förhöjda nivåer av regulatoriska T-celler<sup>6</sup> och myeloperoxidas i leukocyter<sup>7</sup>.

Mot denna bakgrund kan man således dra slutsatsen att det föreligger en inflammatorisk process vid PPS. De centrala frågorna är varför det föreligger en inflammation, om den är kopplad till PPS-utvecklingen och om den är åtkomlig för terapi. I dag är svaren på de två första frågorna oklara och svaret på om inflammationen är åtkomlig för terapi ja.

Man kan tänka sig flera olika anledningar till en aktiv inflammatorisk process vid PPS. Dels har en persisterande poliovirusinfektion diskuterats och dels föreligger en pågående denervation som skulle kunna ”driva” inflammationen. Motstridiga uppgifter föreligger i litteraturen om en persisterande virusinfek-

tion föreligger. Med förfinad metodik har nyligen kompletta poliovirusgenom påvisats hos patienter med tidigare genomgången polio och möjligheten av antiviralterapi har diskuterats<sup>8</sup>.

#### KOPPLING INFLAMMATION/PPS?

Immunmodulerande behandling med intravenöst immunglobulin (IvIg) ger en minskning av cytokinnivåerna till i stort sett normala nivåer med en motsvarande klinisk förbättring med ökad muskelstyrka, förbättrad livskvalitet för allmän hälsa och vitalitet, ökad fysisk aktivitet och minskad smärta<sup>4,9,10</sup>. I en större italiensk randomiserad kontrollerad studie som ännu inte är publicerad, men som har presenterats på konferenser under det senaste året, sågs en förbättring av livskvaliteten efter IvIg-behandling<sup>11</sup>.

Den inflammatoriska processens koppling till utvecklingen av PPS är också oklar. I nuläget har vi inte kunnat identifiera någon molekylär markör som korrelerar med PPS kliniska förlopp. IvIg reglerar ner inflammationen och har en klinisk effekt vilket talar för att den inflammatoriska processen, åtminstone till en del, är en anledning till de symtom som ses hos PPS-patienterna.

Det är av största vikt att kunskapen inom detta område ökas, och att man om möjligt kan koppla dessa fynd till utveckling av PPS, då det kan innebära potentiella framtida behandlingsmöjligheter och därmed funktionsförbättring för PPS-patienterna.

## EN ÖPPEN KLINISK STUDIE

Bakgrunden till IvIg-effekten är oklar. Man skulle förvänta sig en effekt som överensstämmer med IvIg:s farmakokinetik men i uppföljningsstudier har det visat sig att sänkningen av cytokiner och den kliniska effekten kvarstår cirka ett år efter behandlingen. Varaktigheten av effekten är således betydligt längre än vid andra hematologiska och neurologiska sjukdomar som behandlas med IvIg. Detta innebär att en behandling med IvIg vid PPS ska ske med ett års intervall.

I de studier som hittills genomförts har man tittat på gruppresultat. Den kliniska erfarenheten från de tre forskargrupper som genomfört IvIg-behandling är att vissa patienter får en mycket god effekt, en del får viss effekt och vissa patienter får överhuvudtaget ingen effekt av behandlingen. Vi har i den öppna kliniska studien kunnat identifiera tre olika grupper av patienter beroende på hur de reagerar på IvIg-behandlingen: responders, non-responders och negativa responders. Patienterna utvärderades bland annat med livskvalitetsformuläret SF-36 och det visade sig att en grupp patienter hamnade lågt vad beträffar livskvalitet för vitalitet och smärta.

Denna respondergrupp hade en god effekt av behandlingen medan de patienter som uppskattade sin livskvalitet beträffande vitalitet och smärta som hög blev försämrade av behandlingen, det vill säga var negativa responders. Båda grupperna var tillbaka till utgångsläget vid utvärdering efter ett år. En tredje grupp, non-responders, som låg mellan de två tidigare grupperna hade inte någon effekt av behandlingen.

De patienter som har en god effekt av behandlingen har samma goda effekt vid upprepade behandlingstillfällen vilket talar för att dessa patienter tillhör gruppen responders.

För närvarande pågår en närmare analys av molekylära parametrar i dessa grupper och förhoppningsvis kan en biokemisk markör för PPS identifieras som även kan användas för att monitorera effekten av behandlingen. Målet är att på klinisk och molekylär nivå kunna identifiera PPS-patienter som kommer att ha nytta av IvIg-behandlingen och samtidigt undvika att ge en onödig och

dyr behandling till patienter som inte har någon nytta av den.

## IVIG-BEHANDLINGEN VID PPS?

Den grundläggande behandlingen vid PPS är fysioterapi, med inriktning bland annat på att kompensera för den förlust av kontraktill vävnad som sker genom den pågående denervationen. Det leder till funktionsförbättring, men även undvikande av försämring, och därigenom även förutsättningar för ökad aktivitet och livskvalitet.

Pareserna är asymmetriskt distribuerade och av olika grad vilket kan innebära att såväl inaktivitet som överutnyttjande kan uppträda hos en och samma patient. En översikt av lämpliga träningsformer finns i FYSS<sup>12</sup>. IvIg-behandlingen kan bli en kompletterande behandling i den subgrupp av patienter som är responders och som definieras av nyligen tillkommen smärta och muskelfatigue. I denna grupp är sannolikt IvIg-behandlingen mer effektiv än fysioterapi vad gäller förbättring av funktion, aktivitet och framförallt livskvalitet.

I en aktuell studie har vi kombinerat IvIg-behandling med träning och endast funnit marginella effekter av kombinationen på gruppnivå. Här återstår nu att selektera och att endast träna gruppen av responders för att om möjligt kunna potentiella effekten av IvIg-behandling.



**KRISTIAN BORG**  
professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska institutet och Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken Stockholm, Danderyds sjukhus  
kristian.borg@ki.se

## REFERENSER

1. Gonzalez G, Olsson T, Borg K, Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of the postpolio syndrome *Lancet Neurology* 2010 Jun; 9(6):634-42.

2. Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjögren N, Miliotis T, Von Bahr H, Khademi M, Eriksson B, Kjellström S, Vegvari A, Harris R, Marko-Varga G, Borg K, Nilsson J, Laurell T, Olsson T, Franzén B. Identification of novel candidate protein biomarker for the post-polio syndrome – implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics*. 2009 Jan 30;71(6):670-81. Epub 2008 Dec 3.

3. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Wallström E, Borg K, Olsson T. Prior poliomyelitis – evidence of cytokine production in the central nervous system. *J Neurol. Sci*. 2002 dec 15;205(1):9-13.

4. Farbu E, Rekan T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA. Post-polio patients treated with intravenous immunoglobulin: a double blind randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol*. 2007. Jan;14 (1):60-5.

5. Fordyce CB, Gagne D, Jalili F, Alatab S, Arnold DL, De Costa D, Sawoszczuk S, Bodner C, Shapiro S, Collet JP, Robinson A, Le Cruguel JP, Lapierre Y, Bar-Or A, Trojan DA. Elevated serum inflammatory markers in postpoliomyelitic syndrome. *Neurol Sci*. 2008 Aug 15;271(1-2):80-6.

6. Wahid R. Regulatory T cells as a biomarker of post-polio syndrome. <http://www.post-polio.org/edu/pphnews/PPH24-2p1-5.pdf> Accessed oct 25 2011.

7. Movitz C, Bergström T, Borg K, Hellstrand K, Lycke E, Lycke J. Leukocyte myeloperoxidase and pathogenesis of the post-polio syndrome. *Scand J Infect Dis*. 2010;42:958-960.

8. Toniolo A, Baj J, Maccari G, Bertolasi L, Monaco S. Persisting non-infectious genome fragments of poliovirus in PPS patients. *Post-Polio Health* 2010;26(2):6

9. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjöberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):493-500.

10. Werhagen L, Borg K. Effect of intravenous immunoglobulin on pain in patients with post-polio syndrome. *J Rehab Med*, 2011;43(11):1038-1040.

11. Bertolasi L. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Rehab Med* 2011; Suppl 49:33.

12. Willén C, Gimby G. Restillstånd efter polio. FYSS – fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling i (red Ståhle A, Henriksson J, Tranquist J, Ekbo M) Statens Folkhälsoinstitut rapport 2003;44:323-334 och [www.fyss.se](http://www.fyss.se).