

26 september 2021

“Nieuwe opties voor auto-immune ME/cvs” Scheibenbogen op de 2021 IACFS/ME Conferentie

Dit is de tweede van een serie blogs over de virtuele [2021 International IACFS/ME Conference](#).

Dr. Scheibenbogen toont de impact die een voortrekker in het veld kan hebben. Vrijwel geen ME/cvs-studies kwamen uit Duitsland voordat zij zich met ME/cvs ging bezighouden. Sinds 2010 is ze [co-auteur van 30 artikelen over ME/cvs](#) en kon ze op een groot multidisciplinair team dat zich bezighoudt met deze ziekte wijzen.

In haar presentatie " Nieuwe mogelijkheden voor auto-immuun ME/cvs ", legde Scheibenbogen de zaak uit voor een auto-immune oorzaak van ME/cvs in ten minste een subset van patiënten. Er is de infectieuze trigger (vaak EBV - een bekende trigger van auto-immuunziekten), bewijs van een verhoogde familiegeschiedenis van auto-immuniteit, en studieresultaten.

Zij wees erop dat een [studie uit 2020 van haar Duitse laboratorium](#) aantoonde dat ME/cvs-patiënten met een infectieus begin 2x meer kans hadden dan degenen met een niet-infectieus begin, of gezonde controles, om twee genpolymorfismen te dragen die sterk geassocieerd zijn met auto-immuniteit. Een [Noorse studie uit 2020](#), met onder meer Fluge en Mella, vond ook een verhoogde prevalentie van MHC II-moleculen die in verband worden gebracht met auto-immuniteit.

Scheibenbogen heeft zich geconcentreerd op B-adrenerge, M-acetylcholine, ATI en ETA receptor auto-antilichamen. Ze benadrukt dat auto-antilichamen, inclusief degene die zij bestudeert, positieve effecten kunnen hebben. Dit zijn natuurlijke auto-antilichamen - ze worden bij iedereen aangetroffen, zowel bij gezonde als niet-gezonde mensen - en in de juiste hoeveelheden zijn ze nuttig, maar bij sommige ziekten blijken ze problemen op te leveren.

Ze lijken zeker geschikt voor ME/cvs.. Ze kunnen de bloedvaten vasoconstricteren, waardoor vasodilatoren en pijnverhogende stoffen zoals bradykinine vrijkomen, en uiteindelijk verminderde bloedstromen naar de spieren, de hersenen, evenals lekkage uit de haarvaten en een laag bloedvolume.

Haar groep heeft onlangs ontdekt dat de [niveaus van deze auto-antilichamen](#) gecorreleerd zijn met de ernst van de symptomen zoals vermoeidheid, spierpijn, cognitieve stoornissen en darmsymptomen bij ME/cvs-patiënten met een infectieus begin. Interessant is dat sommige van de auto-antilichamen gecorreleerd waren met vermoeidheid en darmsymptomen zelfs bij patiënten zonder infectieus begin.

Een recente studie die de [endotheelfunctie](#) beoordeelde, suggereerde dat problemen met de bloedvaten algemeen kunnen zijn. De werking van het endotheel verwijst naar het vermogen van de endotheelcellen om de bloedvaten te verwijden. Ontoereikende endotheelfunctie betekent mogelijk een verminderde bloedtoevoer naar de spieren, hersenen, enz. Uit de studie bleek dat dit verminderd was bij ongeveer de helft van de ME/cvs-patiënten, en mensen met een verslechterde endotheelfunctie waren ernstiger ziek.



Carmen Scheibenbogen stelt dat auto-immuniteit bij veel mensen de oorzaak is van ME/cvs.

De Rituximab verrassing

Toen kwam er een onthutsende verrassing. Scheibenbogen besprak klinische proeven (Rituximab, IgG, Endoxan, Immunoabsorption) die een auto-immuun oorsprong ondersteunen bij tenminste een subset van patiënten.

Rituximab stond, uiteraard, hoog op de lijst. Scheibenbogen beoordeelde alle drie de Rituximab proeven - de twee vroege, succesvolle, kleine Fase II proeven, en de grote Fase III studie die mislukte - waardoor Rituximab als een potentiële therapie voor ME/cvs naar de prullenmand werd verwezen. De tweede fase II studie volgde 28 patiënten gedurende 15 maanden en toonde aan dat 18 patiënten goed reageerden op het geneesmiddel. Het leek erop dat we op weg waren naar een groot succes, maar toen mislukte de Fase III studie, waarbij 151 patiënten gedurende 15 maanden werden gevolgd, met meer respondenten in de placebo- dan in de medicijn-groep.

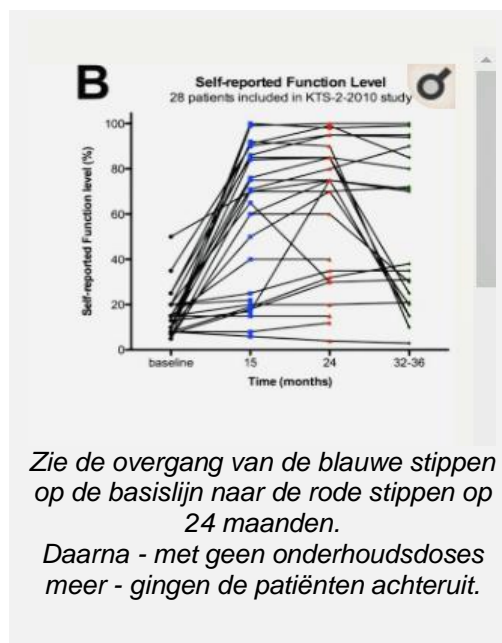
Het probleem was niet dat sommige mensen niet beter werden. Ongeveer een derde van de studie reageerde. Het probleem was dat er in de placebogroep meer mensen reageerden (35%) dan in de Rituximab-groep (26%). Het feit dat 35% van de mensen in de placebogroep het dermate goed deden dat zij voldeden aan de criteria om als "respondent" te worden aangemerkt, toont aan hoe sterk de placeborespons kan zijn.

Zij vergeleek de resultaten van het 3e onderzoek met de vele patiënten in het Fase II onderzoek die 10-15 maanden later van ernstig ziek naar hersteld, of bijna hersteld, waren gegaan.

Scheibenbogen stelde echter dat de verlaging van de onderhoudsdosis in het fase III-onderzoek het einde van het onderzoek kan hebben betekend. In het fase II-onderzoek werden onderhoudsinfusies gebruikt met een dosis van 500 mg/m² (maximaal 1000 mg) na 3, 6, 10 en 15 maanden follow-up. In het fase III-onderzoek werd een vaste dosis van 500 mg gebruikt op 3, 6, 9 en 12 maanden. Scheibenbogen meldde dat de gebruikte vaste dosis het gevolg was van financiële problemen.

Scheibenbogen noemde de onderhoudsdosis "kritisch" en vroeg zich af of deze in de fase III-studie te klein was om de B-cellen te doen dalen. Zij vroeg zich ook af of de criteria voor succes - > 4,5 vermoeidheidsscore gedurende 8 weken - niet te kort waren en merkte op dat het in de fase I-studie 3 maanden duurde voor een respons optrad. Zij merkte ook op dat patiënten in de placebogroep "standaard"-zorg kregen, waardoor hun symptomen misschien verbeterden.

Opgemerkt moet worden dat 26% van de patiënten in de Rituximab-groep "ernstige bijwerkingen" hadden - Rituximab is een zwaar medicijn - maar ook dat 19% van de mensen die de placebo kregen, ook ernstige bijwerkingen hadden. Ernstige bijwerkingen zijn niet ongewoon bij ME/cvs.



Andere onderzoeken naar B-cel-gemedieerde geneesmiddelen bij ME/cvs

Cyclofosfamide

De Rituximab-saga is voorbij - er zullen geen Rituximab-proeven meer worden gedaan, maar de recente open-label, fase II, [2020 cyclofosfamide-studie](#) had goede resultaten, met meer dan 50% van de patiënten die reageerden. De langetermijnstudie - 18 maanden, die in sommige gevallen werd verlengd tot 4 jaar - gaf een toename van de activiteit met ongeveer 50% tot meer dan 6.000 stappen per dag te zien. (Hoewel aanzienlijk minder dan aanbevolen, is 6.000 stappen per dag boven het gemiddelde). Vier jaar later was 68% nog steeds "in remissie".

Vermoeidheid was afgenomen en functionaliteit was toegenomen bij de respondenten. Bij 77% van de respondenten was de vermoeidheidsscore met ten minste 4,5 toegenomen. (Omdat een toename van de vermoeidheidsscore van 4,0 als een lichte verbetering werd beschouwd, had niet iedereen een spectaculaire vermindering van de vermoeidheid).

Functionaliteitsscores bleken echter dramatisch te verbeteren, aangezien de SF-36-PF steeg van 35,0 op baseline tot 69,5 na 18 maanden ($p < 0,001$). Slechts twee van de deelnemers werkten parttime toen het onderzoek begon. Aan het eind van de studie waren 9 van de 22 respondenten in staat om weer parttime of fulltime te gaan werken of studeren.

Cyclofosfamide bleek geen wondermiddel te zijn, maar een deel van de patiënten ondervond duidelijk een aanzienlijke verbetering. Het is een ouder en meer toxisch geneesmiddel en de auteurs noemden de behandelingsperiode "veeleisend" (misselijkheid en constipatie kwamen vaak voor). Elf patiënten werden op een bepaald moment in het ziekenhuis opgenomen, maar de auteurs beoordeelden de toxiciteit als "aanvaardbaar" gezien de hoge symptomlast en de lage levenskwaliteit van veel mensen met ME/cvs.

Vooraf na de resultaten van Rituximab, drongen de auteurs aan op voorzichtigheid bij het interpreteren van de cyclofosfamide resultaten. Een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie is duidelijk nodig.

Subcutaan IgG

Een IgG-studie, "[Tolerability and Efficacy of s.c. IgG Self-Treatment in ME/CFS Patients with IgG/IgG Subclass Deficiency: A Proof-of-Concept Study - PubMed \(nih.gov\)](#)", gaf een andere aanwijzing van B-cel gemedieerde immuundisfunctie. Door immunoabsorptie worden IgG-antilichamen bij de patiënten verwijderd, waaronder de auto-antilichamen die Scheibenbogen heeft getraceerd.



Cyclofosfamide was een "veeleisende" behandeling, maar sommige mensen die het kregen, konden weer aan het werk.



Personen met hoge lactaatdehydrogenase (LDH) niveaus deden het beter op IgG. Hun LDH-niveaus daalden tijdens de behandeling.

Vijf van de 12 patiënten hadden een "klinisch belangrijke respons" tegen de 12e maand. Een klinisch belangrijke respons betekent niet dat men weer gezond is, en wordt gedefinieerd door één punt voor een verbetering in ten minste 50% van de symptomen op de Chalder Vermoeidheidsschaal tussen het eerste bezoek en 12 maanden later. Er werd ook een verbetering van het fysiek functioneren, zoals gedefinieerd door de SF-36 vragenlijst, vastgesteld. Immun- en autonome symptomen namen ook af in de loop van de tijd, en het gemiddeld aantal stappen per dag nam toe van 4.500 tot ongeveer 6.500. De endotheelwerking verbeterde bij 6 van de 11 patiënten die 12 maanden het geneesmiddel kregen.

Biomarkers - markers die kunnen uitwijzen welke patiënten waarschijnlijk baat zullen hebben - zijn bijzonder nuttig bij dure behandelingen zoals IgG - en in deze studie hebben ze er misschien een gevonden. Alle patiënten die beter werden van subcutane IgG hadden hoge lactaatdehydrogenase (LDH) niveaus bij aanvang, die vervolgens daalden tijdens de behandeling. Lactaatdehydrogenase zet lactaat, dat bij hoge concentraties giftig wordt, om in pyruvaat en weer terug. Wanneer er weinig zuurstof is, zoals verondersteld wordt bij ME/cvs, zet het pyruvaat, het laatste product van de glycolytische cyclus - om in lactaat. Lactaatdehydrogenase (LDH) speelt dan een sleutelrol bij de energieproductie. Het feit dat IgG bleek te helpen LDH te verminderen suggereert dat het immuunsysteem betrokken is bij de energieproductieproblemen die bij ME/cvs worden aangetroffen. Zij hopen een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek te kunnen doen.

Immunoabsorptie

De kleine 5-daagse immunoabsorptiestudie toonde een snelle verbetering van de symptomen bij 7/10 patiënten en een blijvende verbetering bij drie van deze patiënten na 2 jaar, evenals een aanzienlijke afname van de auto-antilichamen. Een follow-up studie bij 5 patiënten, twee jaar later, toonde aan dat de verbetering aanhield. Interessant is dat het aantal infecties daalde bij de patiënten die op de behandeling reageerden.

Een B-cel gemedieerde auto-immuunziekte?

Deze verschillende behandelingsmethoden hebben allemaal één ding gemeen: ze richten zich op verschillende manieren op B-cellen - een van de belangrijkste cellen in auto-immuniteit. Rituximab en cyclofosfamide (Endoxan) hebben de geheugen-B-cellen opgeruimd die de B-cellen opdracht gaven tot de aanval over te gaan. (Endoxan heeft een breder effect en tast ook T-cellen aan). Immunoabsorptie verwijdert de auto-antilichamen uit het bloed. IgG overspoelde het bloed van de patiënten met nuttige antilichamen.

Hoewel het falen van Rituximab een bittere pil was, merkte Scheibenbogen op dat er betere, monoklonale antilichamen van de volgende generatie worden ontwikkeld en op de markt komen. Nieuwe benaderingen van auto-immuunziekten, zoals het richten op Fc-receptoren, zullen ook nuttig zijn. Scheibenbogen wees op een document uit 2019, Next-generation Fc receptor-targeting biologics for auto-immune diseases - PubMed (nih.gov) waarin alternatieve benaderingen voor IgG werden genoemd die in ontwikkeling waren. Ze gelooft dat de komst van long COVID bedrijven ontvankelijker zal maken om deze geneesmiddelen te proberen bij ME/cvs en heeft gesprekken gehad met een van hen.

Scheibenbogen stelde voor dat klinische studies van auto-immuntherapieën alleen patiënten met een infectieus begin zouden toelaten, dat de Canadese Consensus Criteria zouden worden gebruikt om patiënten te filteren, en dat activiteitsmetingen zouden worden gebruikt om de respons te beoordelen.

Tijdens het vragenronde meldde Scheibenbogen dat zij Andreas Goebel kent, de leider van de fascinerende fibromyalgie-studie, waaruit bleek dat het overbrengen van IgG-antilichamen van FM-patiënten op gezonde muizen de gezonde muizen in fibromyalgie-muizen veranderde.

(De IgG's van gezonde mensen hadden geen effect). Het schijnt dat Goebel geïnteresseerd is in het doen van een soortgelijke studie bij ME/cvs en zij bespreken hoe zoiets tot stand zou kunnen komen.

Study Suggests Something in the Blood is Causing Fibromyalgia

Conclusie

Zowel studies als kleine proeven suggereren dat een subgroep van mensen met ME/cvs auto-immuunproblemen heeft. Het veld wordt echter tegengewerkt in het behalen van betrouwbare resultaten door het gebrek aan financiële middelen. Scheibenbogen merkte op dat het probleem met de financiële middelen zich zelfs uitstrekte tot de Rituximab studie en de noodzaak om de onderhoudsdosis op een bepaald niveau vast te stellen (in plaats van deze aan te passen aan de grootte van de patiënt). Gezien de zeer sterke respons die werd waargenomen in het fase II-onderzoek, waarbij geen vaste onderhoudsdosis werd toegepast, meent Scheibenbogen dat de verlaagde onderhoudsdosis in het grote onderzoek een groot effect kan hebben gehad.

Scheibenbogen merkte op dat elke poging om de B-cellen te beïnvloeden (rituximab, cyclofosamide, immunoabsorptie, IgG) enig succes heeft gehad. Het feit dat de lactaat dehydrogenase niveaus daalden met IgG behandeling suggereerde dat B-cel gemedieerde problemen een rol kunnen spelen in de energie productie problemen bij ME/cvs. Met uitzondering van de Rituximab studie, zijn de proeven echter klein, niet geblindeerd, enz. - een situatie die zij "frustrerend" noemde. Toch wijst het bewijs van de kleine proeven in het algemeen in de goede richting - niet voor alle patiënten, zeker, maar voor een aanzienlijke subgroep van hen.

De volgende generatie monoklonale antilichamen en de nieuwe geneesmiddelen die worden ontwikkeld om de auto-immuniteit te bestrijden, zullen waarschijnlijk doeltreffender zijn dan geneesmiddelen als Rituximab en cyclofosamide. Zij hoopt dat de aandacht voor de long COVID zal bijdragen tot de nodige aandacht voor ME/cvs, en tot meer en betere onderzoeken.

De hoofdpunten

- Dr. Scheibenbogen heeft Duitsland getransformeerd van een non-entiteit in ME/cvs-onderzoek naar een belangrijke speler. Sinds 2010 zijn zij en haar inmiddels grote multidisciplinaire team medeauteur van 30 artikelen over ME/cvs.
- Hoewel auto-immuniteit niet bewezen is, suggereren het infectieuze begin, de genderprevalentie en familiegeschiedenissen, evenals sommige onderzoeken en klinische studies, dat auto-immuniteit aanwezig kan zijn in een grote subset van mensen met ME/cvs.
- Dr. Scheibenbogen heeft zich geconcentreerd op van nature voorkomende auto-antilichamen die positieve effecten hebben, maar waarvan ook is aangetoond dat ze bij sommige ziekten bijdragen aan de ziekte. Verschillende zijn verantwoordelijk voor de verwijding of vergroting van de bloedvaten zodat er voldoende bloed kan stromen naar de spieren, hersenen, enz. Een recente studie bracht deze auto-antilichamen in verband met meer symptomen bij ME/cvs.
- De grote Rituximab studie mislukte, maar Dr. Scheibenbogen - na het aantonen van de uitstekende resultaten van de fase II studie - stelde voor dat financiële overwegingen die sommige van de onderhoudsdosisniveaus in de grote fase III beperkten, de studie gedoemd kunnen hebben.

- Kleine klinische studies - die alle betrekking hebben op middelen die de B-cellen (de belangrijkste aanjagers van auto-immuniteit) beïnvloeden - zijn nuttig gebleken bij een subset van patiënten.
- Hoewel behandelingen met cyclofosfamide "veeleisend" zijn, konden sommige deelnemers aan die studie hun werk hervatten. De kleine immunoabsorptiestudie leverde bij sommige deelnemers snelle voordelen en winst op lange termijn op. Sommigen konden IgG niet verdragen, maar anderen wel en hun functionaliteit nam toe, evenals de functie van de bloedvaten en de bloedstroom.
- Deze studies zijn veel te klein om er je pet aan op te hangen, maar de resultaten wijzen over het algemeen in de goede richting.
- Terwijl Rituximab van tafel is voor ME/cvs, wees Dr. Scheibenbogen op de meer doeltreffende monoklonale antilichamen die worden ontwikkeld, evenals andere behandelingen met medicijnen tegen auto-immuunziekten. Zij hoopte dat, met de komst van de long COVID geneesmiddelen, fabrikanten opnieuw zullen kijken naar ME/cvs en zij vertelde dat zij in gesprek was met één bedrijf.

Bron: ["Emerging Options for Autoimmune ME/CFS": Scheibenbogen at the 2021 IACVS/ME Conference - Health Rising](#)

© Health Rising, 16 september 2021

Vertaling ME/cvs Vereniging