

26 mei 2022

## Interview met Dr. David Systrom voor de Open Medicine Foundation



### Transcript

#### Rebecca Handler, Communicatiemanager Open Medicine Foundation:

Vandaag is Dr. David Systrom bij ons, de nieuwste codirecteur van de [Ronald G. Tompkins ME/CFS Collaboration](#) in Harvard Affiliated Hospitals. Om te beginnen, wil ik graag meer horen over wat u op het gebied van ME/cvs-onderzoek heeft gebracht en hoe u bent begonnen.

#### Dr. David Systrom:

Zeker. Dus, om volledig open te zijn, ik ben longarts. Spoedarts pulmonologie, en ik heb mijn hele carrière lang interesse gehad in inspanningsfysiologie. Jaren geleden ontwikkelden we de invasieve cardiopulmonale inspanningstest, een speciale test, oorspronkelijk ontworpen om een vroege hartziekte of een vroege pulmonaire vasculaire ziekte op te sporen, om een onderscheid te kunnen maken tussen hart- en longziekte als oorzaak voor inspanningsproblemen in gevallen waar de clinicus er niet volledig achter was gekomen met tests voor de patiënt in rust.

En we vonden deze test zeer nuttig, maar na verloop van tijd kwamen we langzaam maar zeker tot het besef dat de inspanningsintolerantie niet werd verklaard door een klassieke hart- of longziekte of een combinatie van die twee bij een subgroep van patiënten. We zochten naar andere redenen, en kijk eens aan, met redelijk wat geluk begonnen we, waarschijnlijk zes à zeven jaar geleden, met het systematisch bestuderen van deze andere patiënten en stelden we vast dat velen, zo niet allen, voldeden aan de klinische criteria voor ME/cvs.

**Rebecca:**

Toen u dat voor het eerst zag, was u toen al op de hoogte van het chronisch vermoeidheidsyndroom of was dit nog minder bekend in de medische gemeenschap?

**Dr. Systrom:**

Oh, zeker het laatste, ja. Op dat moment waarschijnlijk ook bewust van een aantal van de controverses over gevalsdefinities. Veel van hen waren door de mangel gehaald met deskundigen, en er was niet echt een consensus in die tijd. Tot op de dag van vandaag is dat ook niet het geval, maar al die dingen zijn, denk ik, beter geworden over wat de ziekte was, of er een subgroep van patiënten was met verschillende soorten problemen die we konden identificeren en uiteindelijk misschien anders konden behandelen. Dus zes of zeven jaar geleden was dat allemaal niet zo duidelijk.

En toen was ik me er heel erg van bewust dat een grote groep medische zorgverleners niet geloofde dat er zoiets bestond als ME/cvs. En we zullen ze voorlopig de neezeggers noemen.

Voor een deel was dat begrijpelijk. En dat toen we alle aloude dingen gebruiken die we tot onze beschikking hadden in de geschiedenis, lichamelijk onderzoek, routinelabo's, cardiale echo, cardiale stresstest, longfunctietest, borstfoto's. In deze gevallen zijn ze meestal allemaal negatief. En dat leidde tot frustratie van zowel de kant van de zorgverleners die deze aandoening of deze stoornissen onderzochten, als van de patiënten natuurlijk. Dus lang geleden was ik me bewust van de controverse, maar ben sindsdien nog meer bewust geworden.

**Rebecca:**

Dat is zo belangrijk omdat ik denk dat er nog steeds, helaas, een kloof is in het begrip. Dus ik neem aan dat veel van deze patiënten toen ze bij u kwamen, eigenlijk nog helemaal niet gediagnosticeerd waren met ME/cvs.

**Dr. Systrom:**

Dat klopt.

**Rebecca:**

Dus dat moet zijn geweest omdat ME/cvs nog steeds een diagnose van uitsluiting is. Ik ben er zeker van dat dit ook moeilijk was voor hen, gewoon niet de juiste antwoorden hebben, maar dat alles, natuurlijk, negatief terugkwam. Dus het is heel moeilijk in het diagnostische proces. En ik denk dat dit tot op de dag van vandaag helaas nog steeds iets is wat veel patiënten doormaken. En ik weet dat een statistiek zegt dat een gemiddelde patiënt tot vijf jaar nodig heeft voor een diagnose.

**Dr. Systrom:**

Allemaal waar. En dan is de diagnose meestal nog steeds een soort van klinische diagnose. Het is een kader om mee te beginnen, maar totdat wij en anderen diep in de pathofysiologie begonnen te duiken en in toenemende mate de plasma- en volbloedmonsters voor omica's, totdat we dat begonnen te doen, bleven we gewoon achter met een soort klinisch kader om mee te beginnen. Maar het was niet erg bevredigend omdat het, ja, de patiënt beschreef, maar niet leidde tot specifieke therapieën of klinische studies die nuttig konden zijn voor de patiënt.

**Rebecca:**

Dus dat is zo een groot hiaat. En ik denk dat we dat proberen op te vullen in de Collaboratieve Centra, in de door Open Medicine Foundation ondersteunde centra.

Dus, in welke richting wilt u, als de nieuwste codirecteur van de Harvard Collaboration naast Dr. Wenzhong Xiao, het centrum brengen in het beter begrijpen en ontdekken van nieuwe behandelingen voor ME/cvs en langdurige/long COVID en natuurlijk, de gerelateerde multisysteem-, chronische complexe ziekten.

### **Dr. Systrom:**

Goeie vraag.

Wel, ik denk dat ons mandaat, en dit is in overdrive gezet met de komst van PASC, of langdurige/long COVID, met zoveel patiënten die hun Congresleden bellen en vragen om een systematische reactie in termen van NIH-financiering en gerelateerde diagnostiek en therapeutische middelen. Dus, waar ik graag zou zien dat het snel naartoe gaat, is de ontwikkeling van harde eindpunten die de ziekte diagnosticeren, zodat we als groep kunnen zeggen, oké, je hebt X. We hebben deze afwijkingen aangetoond. Je kunt ze niet verzinnen. Deze afwijkingen zitten niet in je hoofd. En geloof me, als we dit aan onze patiënten vertellen, krijgen we gepaste emotionele reacties omdat velen van hen zo lang waren afgeschreven.

Dus we willen harde eindpunten: fysiologie en omica's. En tot op zekere hoogte denk ik dat beeldvorming, in het bijzonder beeldvorming van het centrale zenuwstelsel, PET-scans, MRI's, etc. allemaal harde eindpunten zijn. En zij kunnen ons vertellen dat patiënt X dit niet heeft verzonnen, dat patiënt X niet gewoon gedeconditioneerd of uit vorm is, dat het antwoord niet zal zijn dat we hem gewoon naar de sportschool sturen en hem vertellen dat hij zich er doorheen moet werken.

Dus dat zou betere diagnostiek en harde eindpunten zijn. En natuurlijk is er een mandaat van het congres met het RECOVER Project in langdurige/long COVID, waarvan ik hoop dat het op een bepaalde manier zal worden overgedragen naar klinische proeven bij het "ouderwetse ME/cvs". Dus er is een tekort aan klinische proeven in beide ziekten. Ik denk dat als we meer leren over de ziekten en ze kunnen in feite zeer vergelijkbaar of zelfs tot op zekere hoogte identiek zijn, langdurige/long COVID en ME, dan denk ik dat we intelligenter kunnen zijn over het doen van goede klinische studies, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies met een echte fysiologische basis en opnieuw, harde eindpunten als gevolg van deze klinische studies. Dus niet alleen hebben we een betere diagnose, of hopen we een betere diagnose te hebben, we hopen de diagnostische eindpunten in klinische proeven te kunnen gebruiken om te bepalen of geneesmiddel X werkt of niet. En dit kunnen gloednieuwe geneesmiddelen zijn, of geneesmiddelen die een nieuwe bestemming krijgen, wat echt een fascinerend gebied is. Door de FDA goedgekeurde medicijnen, tot op zekere hoogte opnieuw, [serendipiteit](#) toegepast op een opgeleide manier om zowel ME als PASC aan te pakken.

### **Rebecca:**

Absoluut. Ik denk dat dit veelbelovend is, vooral met herbestemde geneesmiddelen. Als we iets kunnen vinden dat kan werken voor ME/cvs- of langdurige/long COVID-patiënten, want zoals we weten, is de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen altijd een zeer langdurig proces, zou het dus altijd een beetje makkelijker zijn, misschien als we het konden versnellen met het gebruik van geneesmiddelen die al bestaan voor deze patiënten.

En dus, om wat meer te spreken over klinische studies... U en uw groep in het Brigham and Women's Hospital hebben meer dan 1.500 patiënten geëvalueerd door het uitvoeren van iets wat men een rechtopstaande invasieve iCPET noemt om deze inspanningsintolerantie of postexertionele malaise (PEM) te onderzoeken. Ik vraag me af of u iets kunt vertellen over

wat u hebt geleerd door deze iCPET-testmethode te gebruiken en waarom die zo belangrijk is voor het onderzoek naar deze ziekten?

### Dr. System:

Zeker. Dus, de invasieve cardiopulmonaire inspanningstest, zoals de naam al aangeeft, is de cardiopulmonaire inspanningstest, die ik zou moeten definiëren... veel plaatsen doen de niet-invasieve variëteit, een soort opgelegde werkbelasting, meestal op een fietsergometer met een incrementeel protocol dat de patiënt tot hun maximale capaciteit brengt. Hoewel er veel variaties van opgelegde werklast zijn, gebruiken sommige centra loopbanden en zijn er enkele gegevens over submaximale inspanningen binnen de protocollen. Maar voor het grootste deel denk ik dat de meeste informatie wordt verkregen met een stapsgewijs protocol waarbij de patiënt in 5, 6, 7, 8 minuten tot zijn door symptomen beperkte maximum wordt gebracht.

Het niet-invasieve deel bestaat uit een mondstuk, en de mond-neusklem, EKG-afleidingen, en een pulsoximeter. En het mondstuk is verbonden met een metabole tool. En die metabole tool leidt dingen af zoals de zuurstofopname bij de mond en de kooldioxide-uitstoot bij de mond en metingen van de minuutventilatie. Uit deze drie variabelen kan dus een behoorlijke hoeveelheid informatie worden afgeleid over een patiënt met een hart- en longziekte of ME/cvs, of PASC. Je kunt bepalen hoe verzwakt de patiënt is aan de hand van de in tijd gemeten  $VO_2$ -max (dat is de maximale zuurstofopname) aan het eind van de inspanning. Wij drukken dat uit als een percentage voorspelde waarden voor  $VO_2$ -max zijn afgeleid van de leeftijd van de patiënt, het geslacht, en een schatting van de vetvrije spiermassa, die op zijn beurt is afgeleid van de lengte. Dus een behoorlijke hoeveelheid informatie kan daaruit worden afgeleid.

We kunnen zeggen dat de patiënt 50 procent van normaal is, of vaker in ME en PASC, zal het meer dan 70, 75 procent van voorspeld zijn. En ik wil er graag aan toevoegen dat men het daar niet bij moet laten. bij een symptomatische patiënt. Men zou niet een niet-invasieve test moeten doen, om vast te stellen dat hun  $VO_2$ -maximum in een licht gedaald bereik ligt, en simpelweg besluiten dat dit deconditionering is omdat er nog veel meer te ontdekken valt. Een andere opmerking over de niet-invasieve test is dat er vaker wel dan niet, en vooral schijnbaar in langdurige/long COVID, enig bewijs is van hyperventilatie. Dat wordt niet rechtstreeks gemeten met een invasieve test, maar er zijn wel een paar maatstaven, waaronder de zogeheten ventilatoire inefficiëntie, de minuutventilatie gedeeld door de  $CO_2$ -uitstoot, uitgedrukt als fractie of percentage tijdens de inspanning. Als dat hoog is, is het meestal verenigbaar met deze ziekten met hyperventilatie.

En dat is bekend als een kenmerk van ten minste een subgroep van patiënten met ME en zeer vaak gezien in langdurige/long COVID. Het andere kenmerk is een gemeten  $CO_2$ , en de reactie op inspanning wanneer die getallen laag zijn in rust en nog lager bij inspanning.

Dat is nog een aanwijzing dat de patiënt aan het hyperventileren is. En nogmaals, dit betekent niet dat het allemaal in het hoofd zit. Het is een slecht begrepen fenomeen, maar het is alomtegenwoordig, zeker bij PASC en een subgroep van patiënten met ME. Dus dat is een niet-invasieve test. Het is nuttig. Het is heel nuttig om mee te beginnen, maar nogmaals, als er milde afwijkingen zijn, schrijf de patiënt dan alsjeblieft niet af dat er niets mis is met hem. Dus het invasieve gedeelte is waar we de meeste inzichten in de pathofysiologie van inspanningsintolerantie in zowel ME als langdurige/long COVID laten. En dat draagt bij aan de niet-invasieve test.

Twee katheters die voor de test in ons hartkatheterlaboratorium worden geplaatst. De ene is een radiale katheter en de andere is een longslagaderkatheter die met behulp van echografie en fluoroscopie in het katheterisatielab via de inwendige halsader (vena jugularis) wordt geplaatst. Dus die twee katheters worden geplaatst en in ons instituut wordt de patiënt om de hoek naar het inspanningslab gebracht en dan op de fiets gezet en alles wordt goed ingesteld

en ze fietsen nogmaals vijf tot misschien acht minuten. En we kregen een fenomenale hoeveelheid informatie. De extra informatie die we krijgen van de katheters, gecombineerd met een niet-invasieve test, is de meting van de bloedvaten of de vasculaire druk. Die systemische bloeddruk, en dat zijn de pulmonaire slagaderdruk en de pulmonaire veneuze druk. En dan belangrijk, de vullingsdrukken voor zowel het linker- als het rechterdeel, de rechter atriumdruk en de pulmonaire capillaire wiggedruk. Blijkt dat dat een fenomenaal onthullend gebied is geweest. De vullingsdrukken zijn vrij laag en bijna universeel laag bij de 1.500 patiënten die u noemde en die we hebben bestudeerd met ME en meer recentelijk langdurige/long COVID. Dan is er nog een andere categorie van metingen gemaakt met de katheters. En de grote is cardiale output (hartminuutvolume) volgens Fick, Dr. Fick zette dit 100 jaar geleden op de kaart. Als men de  $VO_2$  meet met een mondstuk, en dan het verschil tussen het arteriële en het gemengde veneuze zuurstofgehalte, de  $VO_2$  deelt door het verschil tussen die twee, heb je een vaste cardiale output. Het is echt pulmonaire bloedstroom in de meeste gevallen zonder enige shunting van bloed, abnormale shunting van bloed. En daar kom ik zo op. De pulmonaire bloedstroom komt overeen met de systemische bloedstroom, en we kunnen het kwantificeren en elke minuut bepalen wat dat getal is. En dan bij maximale inspanning, welk percentage voorspeld.

Dat is zo. Wat we ontdekt hebben, naast het falen van de voorbelasting, is de lage vullingsdruk tijdens rechtopstaande inspanning. En ik benadruk rechtop. Als je dit ruggelings doet op een tafel van het katheterisatielab, mis je het signaal met de zwaartekracht als vijand, als het ware, wat we kunnen zien, lage vullingsdruk.

We noemen dat "preload failure". Dus dat is een deel ervan, en het andere deel met zowel ME als langdurige/long COVID, is het bewezen dat, tenminste in een subgroep van patiënten, er een zeer hoge pulmonaire bloedstroom, maar bewijs van lage systemische bloedstroom [is]. Dat patroon is al sinds mensenheugenis bekend, zowel op de hartkathetertafel als bij inspanningstests met intracardiale shunting van links naar rechts.

Dus met een simpel defect en aangeboren hartziekte neigen de drukken hoger te zijn. Bijvoorbeeld, in de linkerboezem en systemisch bloed, wel, wordt zuurstofrijk bloed bij voorkeur naar de rechterkant geduwd en het gaat rond en rond in het longcircuit. Dat is de definitie van links-rechts-shunting.

En wij hebben precies hetzelfde fenomeen gevonden zonder enig bewijs van intracardiale shunting van links of rechts bij een subgroep van patiënten met ME/cvs. Het artikel werd gepubliceerd in CHEST afgelopen zomer met Philip Joseph als eerste auteur. En vervolgens hebben we precies hetzelfde gevonden in langdurige/long COVID. Het lijkt dus een dubbele afwijking van de perifere bloedvattonus en bloedstroom te zijn die ten minste ten dele ten grondslag ligt aan de inspanningsintolerantie bij beide ziekten.

We meten dit met een lage vullingsdruk, aan beide kanten van het hart, maar vooral in de rechterboezem. En dan het bijkomende probleem bij een deel van de patiënten dat vaker bij vrouwen dan bij mannen lijkt voor te komen, en iets dat we aan het onderzoeken zijn dat perifeer lijkt te zijn. We weten dat er geen intracardiale shunting is gebaseerd op de rechterhartkatheterisatie in rust en enkele zuurstofmetingen die daar traditioneel zijn gedaan. Het lijkt allemaal in de periferie te zijn.

En het laatste deel hiervan is dat er op zijn minst een los verband is met een disfunctie van het autonome zenuwstelsel. En bij ongeveer 45% van ME-patiënten met vasculaire afwijkingen kunnen we met een huidbiopsie aantonen dat er ofwel definitief ofwel waarschijnlijk bewijs is met zenuwdichtheid of neurietdichtheid in de epidermis van de huid van iets dat dunnevezelneuropathie wordt genoemd.

Nog even daarover, de dunne vezels hebben veel functies. Het is al een eeuwigheid bekend dat ze bemiddelen bij pijn, dus ze zijn heel erg hetzelfde als de pijnvezels. Het zijn

ongemyeliniseerde dunne vezels die zich in meerdere organen bevinden, maar vooral in de huid, waar we pijn kunnen voelen. Maar meer recentelijk is de neurologie gaan inzien dat ze ook een rol spelen in het autonome zenuwstelsel, de sympathische en parasympathische functie. En wat we denken te zien bij ME en bij langdurige/long COVID is het verband tussen de afwezigheid van zenuwvezels in de huidbiopsie en ontregeling van de bloedvaten, zowel veneus als arterieel tijdens rechtopstaande inspanning.

De hypothese is althans dat dit postinfectieus is, meestal bij ME, en natuurlijk de altijd bij langdurige/long COVID, postinfectieuze, waarschijnlijk auto-immuundysautonomie of disfunctie van het autonome zenuwstelsel. En op onze beurt krijgen we afwijkingen in de bloedvattonus en de bloedvatstroom, vooral tijdens rechtopstaande inspanning. Ik weet dat dit een mond vol is, maar dat is precies wat we de laatste jaren hebben gevonden.

**Rebecca:**

Dat is een interessante bevinding, en ik ben vooral benieuwd hoe posturale orthostatische intolerantie hierbij een rol speelt. Is dit iets dat je ziet bij deze patiënten, of staat het los van ME/cvs?

**Dr. Systrom:**

Ja, het is heel erg met elkaar verbonden. Als je een venndiagram van deze aandoeningen zou tekenen, zou er een enorme overlap zijn tussen ME/cvs en POTS, bijvoorbeeld, en minder vaak, orthostatische hypotensie tijdens een rechtopstaande kantelafeltest. En we zijn bezig om te proberen onze inspanningsbevindingen te combineren met zowel vasculaire ontregeling als de hyperventilatie die we zien tijdens de inspanning met de bevindingen van Dr. Peter Novak in Brigham, die de kantelafeltest doet en onderweg meet. Bij de meeste patiënten daalt de kooldioxidedruk, wat betekent dat er hyperventilatie is tijdens de kantelafeltest, en daarnaast meet hij de bloedstroom in de hersenen met transcraniële dopplers.

Hij kan bij een subgroep van patiënten met ME/cvs en meer recent langdurige/long COVID aantonen dat wanneer hij hen rechtop zet, er symptomen zijn, er is orthostatische intolerantie, en ja, er is hyperventilatie, net als tijdens inspanning. En bovendien kan hij aantonen dat de doorbloeding van de hersenen, misschien component lezen, vermindert op de plaatsen tijdens de rechtopstaande kantelafeltest, en een groot percentage van hen heeft klassieke criteria, wat betekent dat de hartslag verandert. Dus grote overlapping, niet perfect. Ik denk, na het doen van werk en het zien van de resultaten van mensen die eerdere kantelafeltesten hebben gehad en onze inspanningstest hebben gedaan, dat we uiteindelijk meer preload failure, meer bewijs van dysautonomie ontdekken met de inspanningstest dan de klassieke diagnose van POTS met de kantelafeltest, maar er is een aanzienlijke overlap.

**Rebecca:**

Bedankt om dat een beetje uit te leggen. Ik denk altijd dat het interessant is om alle verschillende stukjes van de puzzel te zien en hoe ze op elkaar inwerken, want ik weet dat dat zo'n veel voorkomende comorbiditeit is bij veel patiënten met ME/cvs en nu ook met langdurige/long COVID.

Dus, iets anders waarvan ik denk dat het een enorme belemmering is voor onderzoek in het algemeen, is natuurlijk gewoon de financiering van ME/cvs in het bijzonder. Wat mij op een vraag brengt. Dus als geld geen bezwaar was, wat het natuurlijk altijd is met deze ziekte, wat zou u willen doen om een remedie te vinden voor ME/cvs en deze verwante multisysteemziekten?

**Dr. Systrom:**



Ja, ik denk dat de twee gebieden zijn die we eerder kort hebben aangestipt, en dat is geld dat wordt uitgegeven om deze ziekten beter te definiëren en de symptomen beter te begrijpen die resulteren in de klinische diagnose of de gevalsdefinitie. Dus, ik denk dat in grote lijnen deze categorieën degene zijn die ik noemde.

De pathofysiologie van inspanningsintolerantie, omdat vermoeidheid bij postexertionele malaise alomtegenwoordig is, en orthostatische intolerantie en inspanning in de rechtopstaande positie zeer gebruikelijk is. Dus de inspanningstest, met de invasieve component, opent veel deuren, [werpt] veel licht op de pathofysiologie.

Maar misschien twee opmerkingen daarover. Ten eerste moeten we meer doen dan alleen de pathofysiologie beschrijven. We moeten misschien die hemodynamische subgroepen nemen die we hebben geïdentificeerd en dan op de juiste manier klinische studies ontwerpen die het probleem aanpakken.

Dus wat we tot nu toe hebben gedaan is, net als anderen, wat lenen van de POTS-literatuur en medicijnen die nuttig zijn gebleken bij orthostatisch tachycardiesyndroom en orthostatische hypotensie en dysautonomie en die medicijnen gebruiken en dan bepalen of het de patiënt beter maakt. Dus dat is één benadering waarbij inspanning worden gebruikt, en wordt geleend van een ander gebied zoals POTS.

Ik denk dat een ander gebied waar het geld in 2022 goed besteed zou zijn, het verder onderzoeken van Omica's is. Dus dat zijn plasma- en zelfs volbloedhandtekeningen die patiënten met ME en met langdurige/long COVID zouden kunnen identificeren en nog beter subgroepen van patiënten die verschillende handtekeningen hebben. We zijn begonnen met het maken van enkele uitstapjes op dit gebied met Ron Tompkins die OMF helpt, we hebben gegevens terug en zijn bezig met het schrijven van vier verschillende wetenschappelijke artikelen.

Een daarvan gaat over het inflammasoom en zijn speciale activering, dat wil zeggen speciale activering ten gevolge van acute inspanning bij ME, en hopelijk in de toekomst langdurige/long COVID. Dus we hebben een multiplex die we deden met de hulp van NIH. Het is grotendeels een zogenaamde spoor gerelateerd reactiepad dat het inflammasoom en inflammatoire cytokines weergeeft die worden vermeld door acute inspanning.

Dus dat is een van de gebieden. En we hebben twee verschillende lijnen van bewijs met behulp van proteomica en een lijn van bewijs met behulp van metabolica. En natuurlijk zijn er anderen.

Er is transcriptomie, er zijn macrovesikels in het bloed en er zijn zelfs aanwijzingen dat de rode bloedcellen zowel bij ME als bij langdurige/long COVID abnormaal zijn. Ze zijn abnormaal groot, ze zijn stijf, ze kunnen niet normaal door de haarvaten gaan en hun interactie met het endotheel van de bloedvaten kan abnormaal zijn.

Dus dit kan een van de onderliggende redenen zijn voor abnormale zuurstofextractie tijdens maximale inspanning bij zowel ME als langdurige/long COVID. Er zijn veel bewijzen die gebruik maken van plasma of volledig bloed en cellulaire elementen om een deel van de vasculaire ontregeling beter te begrijpen. Een ander gebied dat ik niet heb vermeld, is dat er een differentiële diagnose is voor verminderde zuurstof en extractie tijdens inspanning die we hebben gevonden binnen invasieve CPET's.

Een van hen waarover we hebben gesproken, is links naar rechts shunten. De andere mogelijkheid is een intrinsieke mitochondriale disfunctie in de spieren van de ledematen en dat kan dezelfde bevindingen geven van verminderde zuurstofextractie als links-rechts-shunting. En dit is een relatief onontgonnen gebied voor zowel ME als voor langdurige/long COVID. Maar er is wat bewijs, kleine beetjes, en stukjes historisch.

Bijvoorbeeld, een virus kan het genetisch materiaal in de mitochondria kapen en disfunctioneel maken. En dan zijn er zeker aanwijzingen dat als gevolg van infectie, hetzij een nieuwe infectie of een latente infectie die wordt gereactiveerd en de daaruit voortvloeiende ontsteking, de mitochondriën oxidantschade of oxidatieve stress oplopen en de mitochondriën misschien disfunctioneel worden. Dus dit is heel anders dan de genetische vormen die het heeft verworven. Het is disfunctioneel, maar het resulteert in dezelfde symptomen als vermoeidheid, misschien malaise na inspanning en misschien beïnvloeden ze zelfs de autonome neuropathie waar we het over hebben gehad, omdat rimpel zenuwen zeer energierijke weefsels zijn. Ze zijn afhankelijk van een goede mitochondriale functie. Hetzelfde geldt voor, ik bestudeer dit niet in het bijzonder, maar focus op de neurologie-ring. Mitochondriale disfunctie is een ander gebied waarvan ik denk dat het zou kunnen smeken om klinische proeven omdat de beschikbare behandelingen en misschien in afwachting of mitochondriale disfunctie totaal verschillend zijn van de behandelingen die meestal gericht zijn op slechts één aspect.

### **Rebecca:**

Ik denk dat dat zo'n belangrijk gebied van onderzoek is. Mitochondriale disfunctie en ook uw werk is zo belangrijk omdat malaise na inspanning een kenmerkend symptoom is van ME/cvs. En ik weet dat het ook prominent aanwezig is bij langdurige/long COVID-patiënten. Het is iets waar we meer en meer over horen.

Dus dit werk dat je doet om dit specifieke symptoom te onderzoeken, is denk ik de sleutel tot veel van de kern van deze ziekte.

### **Dr. System:**

Nou, dank je wel daarvoor. Ik moet waarschijnlijk vermelden dat we een gerandomiseerd klinisch onderzoek hebben afgerond met een POTS-medicijn, als dusdanig bij ME/cvs, in een van onze cardiopulmonaire tijdschriften genaamd CHEST. Dus het zal zeer binnenkort gepubliceerd worden.

En het was een studie van 50 patiënten met ME/cvs gerandomiseerd naar placebo of Pyridostigmine, dat is Mestinon. En dit is een voorbeeld van off-labelgebruik van wat je zou kunnen zien als een POTS-medicijn. De POTS-artsen hebben het altijd gebruikt. Het is een geneesmiddel voor myasthenia gravis. Het verbetert de concentratie van acetylcholine en de synaps tussen zenuwen en myospenna, tussen de zenuw en de motorische eindplaat.

En wat we vonden in de studie, we namen eigenlijk ME/cvs-patiënten die [voldeden aan] de casusdefinitie. Zij deden een klinisch geïndiceerde invasieve CPET, en als zij bewijs hadden van de vasculaire ontregeling die ik noemde op de eerste test, werden zij gerandomiseerd om placebo of 60 mg Pyridostigmine te krijgen, en dan werden zij gevraagd om ongeveer 50 minuten later opnieuw te fietsen met de katheters nog steeds op hun plaats. En wat we vonden was bewijs dat met Mestinon, de rechter atriale druk hoger was. Tijdens de tweede test, was de cardiale output (het hartminuutvolume) hoger tijdens de piekinspanning. De VO<sub>2</sub>-piek was hoger bij de piekinspanning.

Dat was het primaire eindpunt. En interessant genoeg, als ze placebo kregen, waren al die dingen slechter. Dus we denken dat dit slechts een enkele acute dosis van 60 milligram Mestinon was.

En we weten klinisch niet, dat de meeste patiënten die reageren op Mestinon bij ME/cvs dit doen na weken tot maanden, zelfs bij hogere doses. Maar het biologische signaal was er en het was statistisch significant.



Dus we denken dat we een raamwerk hadden op de pathofysiologie van de ziekte en dat we de abnormaal lage sympathische tonus kunnen opheffen door de sympathische tonus te verhogen via wat bekend staat als een cholinerg centrum, de sympathische ganglia. We denken dat wat we deden was de venoconstrictie versterken, de voorspanning verbeteren, en daardoor de VO<sub>2</sub>-piek met één enkele dosis. Dus het is een 'proof of concept'. De effectgrootte was niet groot, maar nogmaals, het was een enkele acute dosis van Mestinon. Dus ik ben niet op de hoogte van iets dergelijks in het veld.

We zijn er enthousiast over.

Ik denk dat het op zijn minst helpt om het idee te codificeren dat vasculaire ontregeling zo is bij ME/cvs, en het verdient diagnose en behandeling. Het andere perspectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek dat we hebben lopen is een \$8 miljoen kostend onderzoek naar mitochondriale disfunctie in een 'single site'-studie aan het Brigham gefinancierd door een farmabedrijf, Astellas genaamd, uit Japan. Het is ME/cvs, maar PASC werd niet uitgesloten. We hebben al enkele patiënten in de studie opgenomen die langdurige/long COVID hebben. En het gaat om twee zeer moeilijk te krijgen naaldspierbiopsies van de dij, bevroren en opgestuurd naar Baylor voor evaluatie van mitochondriale functie. En ik zou willen benadrukken dat die aanpak bij ME en PASC opnieuw zeer belangrijk is, omdat de meeste van deze patiënten geen genetische vormen van mitochondriale myopathie hebben. En de studie is aan de gang. Het werd uitgevoerd door 40 patiënten. We hebben er 27 van de 40 in de studie opgenomen over ongeveer zes maanden, en we proberen dit af te ronden en onze statistieken op te maken. Het omvat twee invasieve CPET's bij aanvang en dan aan het einde van zes weken behandeling met PPARD Delta modifier. Het is gepatenteerd, maar er wordt gedacht dat het gunstig inwerkt op het vetmetabolisme door de mitochondria. Dus we weten nog niet wat de patiënten hebben gekregen, maar blijf kijken.

### **Rebecca:**

Hartelijk dank dat u dat wat meer uitlegt. We zullen echt geïnteresseerd zijn om te horen wanneer onderzoek wordt gedaan en meer informatie wordt verzameld van de monstercollectie en van deze gegevens.

### **Dr. Systrom:**

Daar zijn we het natuurlijk mee eens. Wij zijn zeker niet de enigen op dit gebied en een speciale oproep naar anderen die er al langer mee bezig zijn, en ik bedoel het aanpakken van de infectieuze onderbouwing van ME/cvs, de immunologie en tot op zekere hoogte, een aantal van de dingen waar we het over hebben gehad. Ik denk dat we een aantal instrumenten tot onze beschikking hebben die we erg nuttig vonden bij andere ziekten en opnieuw met een beetje geluk in staat zijn om ze toe te passen op ME/cvs en PASC en ik denk dat we wat inzicht hebben gekregen.

Maar u vroeg me eerder waar ik graag een oneindige hoeveelheid onderzoeksgeld naartoe wil zien gaan?

En dat zou zijn voor de mensen in het hele land en echt over de hele wereld die de ziekten, ME/cvs en PASC, serieus hebben genomen, die deze ziekten hebben aangepakt met hun eigen infrastructuur, hun eigen laboratoriuminfrastructuur. En ik hoop dat we dit snel kunnen brengen tot betere diagnostiek en betere therapeutische eenheden met de juiste klinische proeven.

Er is dus een hele gemeenschap nodig om deze ziekten beter te begrijpen en te leren hoe we ze op de juiste manier kunnen behandelen. Natuurlijk ben ik me er terdege van bewust, grotendeels door het Ron Tompkins-consortium, en een speciale groet aan hem, hij wordt

zeer gemist [hij is onlangs overleden, red.] en heeft echt het begrip teamwork op dit gebied in het leven geroepen. Maar wat ik ben gaan inzien, is dat we zowel klinisch als op onderzoeksbasis werkelijk alle specialismen en subspecialismen van de geneeskunde moeten samenbrengen.

En ik ben voortdurend onder de indruk dat er gebieden van deskundigheid zijn die uit de neurologierangen, de immunologierangen, infectieziekten, speciale dank aan Donna Felsenstein op Mass General, Peter Novak aan Brigham Faulkner, reumatologie, longziekten, cardiologie. En we moeten echt allemaal met elkaar praten om vooruitgang te boeken.

De silo's moeten worden afgebroken. Dat was Dr. Tompkins' visie, denk ik, en dat is iets waarvan ik hoop dat we het kunnen voortzetten.

#### **Rebecca:**

Absoluut. En we waarderen het zeer dat u Dr. Tompkins' nalatenschap helpt voortzetten, omdat het zoveel voor hem betekende om te zien dat deze patiënten verbeteringen in hun gezondheidszorg en in hun leven konden krijgen. Dus dank u voor uw toetreding, niet alleen tot de wetenschappelijke adviesraad van de Open Medicine Foundation, maar ook voor het bekleden van de rol van directeur van het nieuw benoemde Ronald G. Tompkins Harvard Collaborative. Het betekent veel voor deze patiënten op een wereldwijde schaal, ikzelf ben een van hen, ik weet dat het precies is wat hij zou hebben gewild.

#### **Dr. System:**

Wel, dank u zeer. Het was een genoegen om vandaag met u te praten.

Bron: <https://www.omf.ngo/may-momentum-tuesdays-2022-interview-transcript-with-david-system-md/>

**Open Medicine Foundation®**  
HOPE Leading Research. Delivering Hope.

Vertaling [ME-gids](#).