Sykdommer vi ikke forstår – CFS/ME og klinisk forskning

Holbergs Terasse kurs og konferansesenter, Oslo, 26. november 2013

Referat av Eva Stormorken

Målgruppe for konferansen: fagmiljøer, forvaltning og allmennhet

Velkommen ved programstyret for Klinisk forskning, Forskningsrådet

Eit historisk blikk på CFS/ME
Dr. Kristine Lillestøl, PhD, post doc UIO

Disposisjon: 1) CFS og ME – nyere historie (1934-1988), 2) Nevrasteni – med vekt på nevrasteni i Norge ca. 1880-1920 og 3) Eldre diagnoser – før 1880.

1934-1988
Det var en rekke epidemiske utbrudd over hele verden. Det var visse fellestrekk ved disse epidemiene. Det starte gjerne som en akutt sykdom slike man ser ved virusinfeksjoner, men symptomene som kom i etterkant, var uvanlige. På den tiden var det vanlig med polioepidemier. Under flere av disse epidemiene var det først og fremst helsepersonell som ble syke, og mange av disse pleiet også poliopasienter. Eksempler på epidemier der helsepersonell var rammet er Los Angeles County General Hospital (Gilliam, 1934) (198 rammede), Akureyri, Island, (1948-1949 Sigurdson) (465 rammede), Durban, Afrika (128 rammede) og London Royal Free Hospital.

London Free Hospital 1955 – ME
Et sykehus med 300 ansatte. Personalet ble akutt syke og fikk nevrologiske symptomer som ble oppfattet som betennelse i hjerne og ryggmarg (sentralnervesystemet). De hadde en lang rekke symptomer.

I tillegg til epidemiene, ble det også registrert en rekke sporadiske tilfeller.
Basert på erfaringer med en rekke epidemiske utbrudd og en oppsummering av kunnskap tilegnet gjennom disse epidemiene, fikk tilstanden betegnelsen ”benign myalgic encephalomyelitis” (godartet myalgisk encefalomyelitt - ME). Første gang denne betegnelsen ble brukt offentlig, var i en lederartikkel i The Lancet i 1956 med tittelen *A new clinical entity*. Tilstanden ble ikke ansett for å være dødelig (slik man så ved poliomyelitt), men etter hvert som man så hvor alvorlig ME egentlig var, gikk man bort fra betegnelsen ”godartet.”

Nevada 1984-1987 – CFS
Det oppstod en mystisk epidemi i landsbyen Incline Village, ved bredden av innsjøen Lake Tahoe, Nevada, USA. De rammede fikk en lang rekke symptomer. I begynnelsen trodde man utbruddet skyldtes Epstein-Barr viruset som forårsaker kyssesyke, men dette viste seg etter hvert ikke å holde stikk. Sentrene for

sykdomskontroll og forebygging (CDC, Atlanta, USA) ble tilkalt for å se om de kunne bidra til å løse mysteriet. Det klarte de ikke. På bakgrunn av dette utbruddet, startet CDC jobben med å definere og avgrense denne epidemiske tilstanden. Det endte med å gi tilstanden navn etter det mest fremtredende symptomet ”utmattelse”, dermed var betegnelsen ”chronic fatigue syndrome - CFS” (kronisk utmattelsessyndrom) skapt. Denne betegnelsen hentyder verken til utløsende årsak(er) eller til hvilke sykdomsmekanismer som kunne ligge til grunn for symptombildet. Betegnelsen CFS forekom for første gang i vitenskapelig litteratur gjennom publiseringen av de første, såkalte CFS-kriteriene (laget av Holmes og medarbeidere, 1988). CFS brukes både om epidemiske og sporadiske tilfeller.

I Norge og Storbritannia har det vært vanlig å bruke ME-betegnelsen. I faglitteraturen er CFS ofte brukt. Den senere tid er det ofte brukt en kombinasjon av begge betegnelsene (ME/CFS).

[For dem som er kjent med internasjonale ME-kapasiteter, var det den velrennomerte legen Dan Peterson, som den gang var den lokale legen, sammen med en annen lege ved navn Paul Cheney, som fikk epidemien i Incline Village i fanget. Begge disse legene har siden den gang vært dedikerte til pasientgruppen og kampen for å finne årsaken og mulige behandlingsmetoder.]

Nevrasteni i Norge 1820-1980
Den britiske psykiateren Simon Wessely mente at CFS/ME er en ”reinkarnasjon av nevrasteni, noe han gir uttrykk for i den vitenskapelige artikkelen *Old wine in new bottles: neurasthenia and ”ME”*.

George M. Beard (1839-1883), amerikansk nevrolog, også kalt nevrasteniens far.
Ed van Deusen (1828-1909), lege på et asyl for sinnssyke i Michigan, USA.

Beard lanserte begrepet nevrasteni i 1869 i sin artikkel *Neurasthenia, or nervous exhaustion*. Han hadde observert en tilstand hos en rekke personer med et klinisk sykdomsbilde, som etter hans mening, måtte være et uttrykk for svekkelse av nervesystemet. Årsaken ble spekulert å skyldes ernæringsforstyrrelser i hjerne og nerver. Datidens forskere tok dette på alvor, og de trodde den gang at de ville finne ut av årsaksmekanismene.

Symptomene på nevrasteni finnes å lese i Tidsskrift for Praktisk Medisin, 1885, s. 428-429. I artikkelen ramses opp en lang rekke symptomer. Symptomene ble delt inn i grupper: cerebral nevrasteni (tretthet i hjernen), gastrisk nevrasteni (tretthet i mage), spinal nevrasteni (tretthet i ryggmargen) og seksuell nevrasteni.

I Norge skrev psykiater Vogt i 1993 at disse pasientene hadde store plager og at symptomene ble forverret etter anstrengelse. Pasientenes funksjonsnivå ble dårligere etter aktivitet. På den tiden var nevrasteni svært bredt definert. Pasientgruppen bestod av personer med sykdomsgrad fra nesten friske til svært invalidiserte tilfeller.

Tanker om årsaker til nevrasteni
Samfunnet ble ansett som årsaksfaktor under henvisning til den nye sivilisasjonen som fulgte med industrialismen (Beard, 1869). Folk opplevde raske

samfunnsendringer på 1800-tallet og dette kunne bidra til at noen fikk svekket nervekraft.

I 1886 mente den norske legen Dedichen også at nevrastenien skyldtes samfunnet. Nevrasteni hadde blitt et særtegn for samfunnet.

Andre årsaksforklaringer var 1) overanstrengelse (overdreven åndsarbeid, forsert selskapsliv), 2) feil kosthold (nytelse av eggehvite), 3) forgiftning (kaffe, alkohol, tobakk), 4) Seksuelle avvik (onani), 5) infeksjon, 6) Traume, 7) arv og degenerasjon (barn født av foreldre med tuberkulose). Overanstrengelse ble ansett for å være knyttet til hjernearbeidere og kunstnere, men Lillestøl fortalt at andre kilder også viser at vanlige arbeidere (arbeiderklassen) kunne få nevrasteni.

Infeksjon
Nevrasteni kunne komme etter akutte infeksjoner som blant annet influensa, kolera, tyfus – og særlig hvis de syke tok opp arbeidet igjen for tidlig – med andre ord at rekonvalesensperioden var for kort. I Norge er det beskrevet en influensaepidemi i Faaberg legedistrikt, desember 1889-mars 1890. Distriktslege Jens Torp skrev i 1890 at tilstanden var tydelig å se, særlig hvor hardt den rammet, når selv bøndene som var noen hardhauser ikke var i stand til å gjenoppta arbeidet sitt.

Traume
Traumer som slag eller støt mot rygg eller hjerne kunne gi symptomer på nevrasteni. Eksempel fra 1897: Mann på 29 år fikk et tømmerlass over seg. Status to år senere viste at han fortsatt var ute av stand til å gjenoppta arbeidet.

Behandlingsalternativer den gang
- Styrke nervesystemet
- Fjerne årsaken
- Elektroterapi – tilførsel av elektrisitet i 6 ukers kurer – for å lade opp batteriene – ved elektriske bad eller bruk av elektriske belter
- Hvile – opphavsmannen til hvilekuren var den amerikanske nevrologen Silas Weir-Mitchell (1829-1914). Kuren bestod av hvile, strengt sengeleie, isolasjon. I Norge ble dette brukt ved Sandefjord Bad og Voksenkollen sanatorium.

I 1886 anbefalte dr. Torp (i Faaberg) aktivitet og frisk luft som behandling. På Høifjeldssanatoriet i Gausdal, ble pasientene forordnet turer i fjell og mark. Det ville hjelpe mot mental utmattelse. Men, det var viktig å ta individuelle hensyn. De mest alvorlig syke nevrastenirammede måtte holde seg i ro uten anstrengelse. For dem kunne enhver anstrengende aktivitet gjøre vondt verre.

Medikamentell behandling
- Omdiskutert
- Symptomlindrende – stryknin, arsenikk og brom
- Kosttilskudd (jern, tran, sink)

Prognose
Det var svært varierende syn på prognosen. Ved Hankø Bad og Kystsanatorium (1885-18879 hadde de totalt 82 tilfeller med nevrasteni; 36 ble helbredet, 26 betydelig bedre, mens resten forble syke.

Kjønn, alder, klasse
Både kvinner og menn var rammet. Ca. 41 % var menn. Hyppigst rammede var personer i pubertet og frem til alderdommen. Pasientene kom fra alle samfunnslag (rike, bønder, fiskere, arbeiderklassen)

CFS/ME 2013 versus nevrasteni 1900
- CFS/ME – Old wine in new bottles?
    - Kanskje? Kanskje ikke?
- Både likheter og ulikheter
- Noen forbehold må tas: Alle diagnoser er produkter av sin samtid, også utredningen av differensialdiagnoser
- Nevrasteni var ikke alltid utmattelse – det kunne være et avgrenset symptombilde med kort varighet

Eldre diagnoser
Var nevrasteni en ny sykdom før den ble beskrevet av Beard? Fantes den før 1870?

Noen betegnelser i gammel litteratur
Debilitas nevrose
Nervous exhaustion
Febricula (”little fever”) – 1750 – nevnt av Demitrack

Avslutning
Dr. Edvard Bul, Skilling – Magazin, 1891.

Hva sier forskningen om effekt av behandling av CFS/ME?
Fysioterapeut Lillebeth Larun PhD, Kunnskapssenteret

Larun henviste til en kronikk av Kåre Fossum i Dagens Medisin (http://www.dagensmedisin.no/debatt/mens-elefanter-slass-dor-graset/), som henspeilte på arrangementet i Vitenskaps-Akademiet den 28. 10.13, der blant annet borreliose var tema (sammen med ME). Han mente at det i debatten der kom frem klare meningsforskjeller og tok frem sitatet: ”Mens elefantene sloss, dør gresset”. Med dette mente han at forskere bør snakke bedre sammen. Det er mange hypoteser og tanker som svever i luften.

Deretter innledet hun sitt budskap: Før man visste at kolera var en bakterie, måtte man gi pasientene noen form for behandling. Hun viste blant annet til eksemplet med Semmelweis. Underforstått her er Laruns budskap om at ME-pasienter må tilbys behandling selv om man ikke vet hva årsaken er. Hun mente det er viktig å ha to tanker i hodet på en gang – at man må jobbe med flere tanker i hodet samtidig (les: flere hypoteser) – og at man også måte lete etter årsaken til ME. Larun mente at man ikke kunne la være å behandle ME-pasientene (les: med CBT og GET) mens man venter på å avklare årsaken. Larun fortalte at hun hadde hatt med ME-pasienter å gjøre fra 2005. Hun kommer fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten der de jobber med å oppsummere forskning på alle helseområder. Kunnskapssenteret har som motto at god kunnskap former helsetjenesten. Deretter viste hun til figuren som viser hvilke elementer som ligger i kunnskapsbasert praksis: kontekst,

forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap, brukerkunnskap og brukermedvirkning, er(http://kunnskapsbasertpraksis.no/kunnskapsbasert-praksis/). Hun mente at både pasienter og helsepersonell burde ha med seg forskningsbasert kunnskap på veien og uttrykte klart at pasientene måtte vise vilje til endring (et tydelig spark til pasientene?). Hun ville i sitt innlegg ikke berøre områder som klinisk kunnskap, historisk kunnskap eller pasienthistorier.

En matrise med forskningsspørsmål og studiedesign viste en oversikt over hvilke studiedesign som passet for ulike forskningsspørsmål (http://kunnskapsbasertpraksis.no/sporsmalsformulering/forskningsmetode/).

Kunnskapssenteret driver mye på med oppsummering av kunnskap fra mange studier. I en kunnskapsoversikt samles kunnskap om et tema som er publisert i en rekke enkelt studier. Resultater fra flere studier som kan sammenlignes, blir analysert og oppsummert i en systematisk kunnskapsoversikt.

Norske publikasjoner om ME/CFS:
- Kunnskapsrapporten (2006)
- Effekt av rehabilitering for personer med CFS/ME
- Diagnosekriterier for CFS
- SINTEF-rapporten
- Den nasjonale veilederen fra Helsedirektoratet

I foreliggende oppsummert forskning har Kunnskapssenteret fokusert på følgende utfallsmål (resultatmål/effekt av behandling): livskvalitet, utmattelse og funksjonsnivå. Det er studier av typen RCT (randomiserte – kontrollerte behandlingsforsøk), men disse studiene omfatter ikke sengeliggende ME-pasienter. I studiene sammenlignes standard behandling/oppfølgning med ulike typer psykoterapeutiske behandlingstiltak (kognitiv atferdsbehandling /CBT), gradert (progressiv) opptrening (GET), m.m. Resultatene er usikre når det gjelder om treningsbehandling sammenlignet med avspenning og hvile, påvirker helserelatert livskvalitet. Det er begrenset med tilgang på dokumentasjon om effekt av kosthold, alternative terapier og rehabilitering. Det ble vist et lysbilde med hvilken effekt ulike tiltak hadde på livskvalitet. Larun mente at pasientene måtte se på forskningsresultatene sammen med legen sin, slik at pasienten selv kunne avgjøre om det var verdt å bruke energi på noen av disse behandlingstiltakene. Ut fra resultatene, ser det ikke ut som at trening gir en bedring av livskvalitet. Det finnes foreløpig ikke forskning som kan gi noe svar på om spesielle kosttiltak vil ha effekt på ME

På Kunnskapssenteret brukes det såkalte GRADE-systemet, et system som skal bidra til å sikre kvaliteten på den dokumentasjonen som ligger til grunn for enkeltstudier som inngår i systematiske oversikter. Det sentrale kvalitetssikringsspørsmålet er: I hvilken grad kan man være sikker på at fremtidig forskning ikke vil endre dagens resultater? Med andre ord, der man er usikker på om fremtidig forskning vil komme til andre resultater enn det som foreligger, blir resultatet usikkert (gir lavere skåre). Jo sikrere man er på at fremtidig forskning vil komme frem til samme resultater som i dag, jo høyere skåre på GRADE-skalaen. Bruk av GRADE-skalaen skal derfor vise leserne hvor sikre forskerne på Kunnskapssenteret er når det gjelder om dagens resultater holder mål i fremtiden.

Behandling med CBT og/eller GET fører trolig til mindre utmattelse, dersom man sammenligner med vanlig standard behandling/oppfølgning eller med avspenning og tøyning. Behandling med antidepressiva har ingen effekt på ME. Det finnes ingen kur for ME, men det finnes behandling for symptomer (smerter, kramper, søvnproblemer, mv.).

Når det gjelder treningsbehandling (et begrep oppfunnet av Larun?) bekrefter Cochrane-oversikter (som er en oversikt over flere oversiktsstudier) funn gjort av Edmonds (2004) og Larun (2011), at det gir en betydelig reduksjon av utmattelse, bedre søvn og økt fysisk funksjon, sammenlignet med standard medisinsk behandling. Treningsbehandling er jevngodt med CBT. Det er ikke beskrevet i studiene at noen er blitt verre, derfor mener Larun at det ikke er noe fare for forverring ved GET.

Deretter ble det vist en liste over studier som er inkludert i oversikten:
Dybwad 2007, Fulcher 1997, Ho 2012, Moss-Morris 2005, Powell 2001, Wallman 2004, Wearden 1998, Wearden 2010, White 2011.

[Kommentar: Det alvorlige er vel at disse studiene ikke omtaler problematikken med frafall eller forverring. Flere av studiene bruker også svært vide inklusjonskriterier; Oxford). Resultatene samsvarer ikke med store brukerundersøkelser. Forfatterne på listen ovenfor (som har gjennomført CBT/GET-studier) tilhører den britiske psyko-skolen. Tom Kindlon har skrevet en artikkel som kritiserer mangler ved disse studiene (http://www.iacfsme.org/LinkClick.aspx?fileticket=Rd2tlJ0oHqk%3D&). Det var bemerkelsesverdig hvor mye forbehold Larun tok når det gjelder effekten av GET denne gangen, i motsetning til tidligere innlegg på konferanser].

En brukerundersøkelse av Thai chi viste at pasientene var fornøyde, men at de som hadde vært gjennom opptrening, var lite fornøyde. Ifølge Larun jobbes det med hva slags trening ME-pasientene skal ha.

Tips til helsepersonell: Gå til Helsebiblioteket på internett, søk opp databasen ”Best Practice”. Der finner man oppsummert kunnskap. Et minus kan være at ”sist oppdaterte kunnskap” kan være 1-1,5 år gammel.

Kunnskapssenteret jobber nå med å lage en stor oversikt over casedefinisjoner av ME/CFS – som skal samles i en systematisk oversikt. Det skal også samles inn studier som viser prevalens (hvor hyppig ME forekommer i befolkningen). Det er laget svært mange definisjoner av ME gjennom historien, og Kunnskapssenteret skal studere hvordan disse er brukt: Hvilke definisjoner er brukt på hvilke befolkningsgrupper. Kjetil Brurberg har skrevet en artikkel som er akseptert av et tidsskrift, men publiseringstidspunktet er ukjent for referenten. Et viktig spørsmål er hvem man snakker om, hvilken type personer/pasienter man egentlig velger ut ved de ulike kriteriene. Det jobbes med å komme frem til gode, etterprøvbare diagnosekriterier, noe som er særlig viktig når det ikke finnes anerkjente biomarkører.

Det er tidligere gjort oppsummering av pasienterfaringer ved Anderson og Jason (2012) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21571484) og en syntese av Larun og Malterud 2007 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698311).

CFS/ME og klinisk forskning – mulige hypoteser og utforming av en intervensjonsstudie
Professor Vegard Bruun Wyller, PhD, Akershus universitetssykehus/UIO

Wyller startet med å si at det var fotoforbud av hans lysbilder fordi det ville bli presentert resultater fra NorCapital-studien som ikke enda er publisert i vitenskapelige artikler. De første resultatene vil bli publisert i februar og senere. Han takket deretter Forskningsrådet fordi han hadde fått tildelt 7,5 millioner kroner til et nytt forskningsprosjekt. Hans disposisjon inneholdt følgende: Sykdomsmekanismer – hva vet vi? Genetisk disposisjon? Uspesifikke reaksjoner fra flere typer infeksjoner, dramatiske livshendelser, svekkede eksekutivfunksjoner (nedsatt kognitiv forståelse), nedsatt kortisolrespons, immunsystem som viser lavgradig betennelse og autonome forstyrrelser.

Wyller mener det er viktig å se på ME med utgangspunkt i en helhetlig modell, og henviste til andre forfattere som har samme syn på dette. Han mener at de funksjonsforstyrrelser som finnes henger sammen med tanker og atferd.

Fortsatt står han ved sin modell om ”sustained arousal” (dvs. at ME skyldes en vedvarende stressrespons) fordi han mener at det finnes noe dokumentasjon som tyder på dette. Ellers viste han til predisponerende faktorer (genetiske forhold), utløsende faktorer (infeksjoner, traumatiske livshendelser) og vedlikeholdende faktorer. Han viste til sin artikkel fra 2009, og hevder at modellen i denne artikkelen kan brukes til å lage nye hypoteser.

NorCapital-studien handler om utprøving av legemidlet Clonidine og en tverssnittstudie som omfatter undersøkelse av ME-barn/unges funksjonsnivå, symptomer og sykdomsmarkører. Det er foretatt målinger av en rekke markører for sykdomsprosesser. Det ble brukt vide inklusjonskriterier: 1) barn/unge med tretthet i mer enn 3 måneder, 2) funksjonstap som hindret skolegang og 3) aldergruppe 12-18 år. De pasientene som deltok, ble i ettertid delt i undergrupper i forhold til om de tilfredsstilte Fukuda eller Canada-kriteriene. Det ble målt skrittlengde og registret funksjonsnivå gjennom kartlegging av daglige aktiviteter. Fordi funnene ikke er publisert enda, kan de ikke presenteres her.

Wyller erkjente at noen av resultatene så langt ikke passer med den modellen har holdt seg til i mange år, mens andre ting er bekreftet. Når det gjelder veien videre – kommende forskning – vil de fordype seg i: A) Genetiske markører: Haplotyper av 5-HTT genlocus (et transportprotein for serotonin i hjernen, en type genvariant). Det kan hende at ulike genvarianter kan ha innvirkning på funksjonsnivå og prognose. Derfor vil dette bli studert nærmere, B) Gjøre undersøkelser ved hjelp av funksjonell MR (fMR) av hjernen. Dette er en test som kan vise hvilke områder i hjernen som blir aktivert ved kognitive anstrengelser (for eksempel å løse oppgaver mens bildene tas) og C) Total genekspresjon (RNA-sekvensering). Resultatene fra genekspresjons-analysene ventes i løpet av noen måneder.

CFS/ME og klinisk forskning – mulige hypoteser og utforming av en intervensjonsstudie ved
Dr. Øystein Fluge (og Olav Mella), Haukeland universitetssykehus

Fluge startet med å si at han (og Mella) ikke sitter på noen sannhet om ME, men at de vil forsøke å besvare noen spørsmål. Andre kan ha andre viktige spørsmål å fordype seg i. Mye av det som ble tatt frem, er upubliserte data som ikke kan refereres her. Fluge takket Kavlifondet fordi de har sponset deres forskning fra 2011 og fremover. Han oppga at de også hadde en potensiell konflikt ved at Haukeland universitetssykehus har søkt patent på B-celledeplesjon.

Fluge og Mella startet med å bruke Fukuda-kriteriene, men har gått over til Canada-kriteriene. Cirka 0.1-0,2 % av befolkningen er rammet av ME, og tilstanden forkommer i alle aldre, ofte hos unge voksne. Canada-kriteriene er en klinisk definisjon (biomarkører finnes ikke, derfor må man brukes symptombaserte kriterier). Alvorlighetsgraden omfatter et stort spekter, fra de som bare befinner seg i en vegetativ tilstand (kun eksisterer), til dem som er lett rammet.

Fluge og Mella kom på sporet av hva som kunne tenkes å være en aktuell behandling for ME ved at en av deres kreftpasienter, som i tillegg til lymfekreft hadde ME, også ble bedre av sine ME-plager av kreftbehandlingen. I årene som er gått, har enda en kreftsyk ME-pasient blitt bedre av ME ved kreftbehandling. Dette trigget deres nysgjerrighet: Var de på sporet av et legemiddel som kunne forbedre ME-tilstanden, eller kurere den? Nysgjerrigheten ble pirret for rundt fem år siden. Etter den tid har de prøvd ut legemidlet rituximab (CD20-antistoff) i flere små forsøk. Det gjøres oppmerksom på at det er innhentet tillatelse fra Regional etisk komité til alle forsøk og at det er en løpende dialog mellom forskerne og komiteen, slik at alt har vært gjennom en forskningsetisk vurdering – og blitt godkjent.

Den første var en liten pilotstudie på tre pasienter. Det viste seg at effekten av legemidlet først kom etter en tid (dvs. ikke umiddelbart). Pasientene fikk tilbakefall, dvs. at ME-symptomene kom tilbake etter fire måneder. Det neste forsøket var en sterkt kreftrammet person som fikk en meget omfattende respons på cellegift. Reaksjonen de så av rituximab gjorde at de trodde de var på sporet av noe interessant – noe som kanskje kunne være til hjelp.

Det tredje forsøket var på 30 pasienter, et randomisert kontrollert forsøk. Resultatene fra dette forsøket ble publisert i 2011 og kan derfor gjengis her. Rituximab-infusjoner førte til en betydelig reduksjon av utmattelse etter behandling sammenliknet med utmattelsesnivået før behandlingen startet. På den tiden var erfaringen med rituximab på ME-pasienter liten, og på det tidspunkt (primære endepunkt) hvor forventet effekt skulle vise seg, hadde det ikke skjedd noen endring i symptomnivået. De lærte da at effekten kommer senere og forlenget dermed observasjonsperioden (etter samtykke fra Regional etisk komité). Hvem som får effekt eller ikke, skiller seg ut på et senere tidspunkt. Det viste seg da at 10 av 15 (67 %) i rituximab-gruppen hadde effekt, og 2 av 15 (13 %) i placebogruppen. Det har vært bemerkelsesverdig at alle symptomene er blitt redusert samtidig. Fluge og Mella lurer på om det kan være en sentral mekanisme ute og går her. Når effekten av rituximab-behandlingen avtar, kommer alle symptomene tilbake. De henger sammen her også, ved tilbakefall.

Når rituximab gis, faller antallet B-celler raskt i starten, men den kliniske virkningen (effekten på symptomene), kommer langsomt, det er en lang responstid. De har undersøkt, men ikke funnet noen virus i B-cellene og lurer på om det kan foreligge en form for autoimmunitet når de ser at rituximab har effekt på stor andel av dem som har fått behandlingen. Rituximab rammer ikke kroppens stamceller, men slår ut (fjerner) mellomstadiene på B-cellene. B-celler gjennomgår noen stadier fra de skapes til de er helt modne. Det tar 3-4 måneder å vaske ut B-cellene fra kroppen.

Nå er de i gang med A) en åpen fase II, eksplorativ studie uten placebogruppe. Det 26 pasienter som nå er observert i 33 måneder og som skal følges i 36 måneder, B) En liten gruppe svært alvorlig syke ME-pasienter. Foreløpig har de inkludert åtte pasienter, men målet er å få med 15 stykker. C) Legemidlet Enbrel er forsøkt på fire pasienter. To av disse hadde ingen respons, mens to ble dårligere. De har derfor ikke samvittighet til å forsøke dette legemidlet på flere og har avsluttet dette forsøket.

Under de pågående forsøkene gis nå vedlikeholdsinfusjoner for å se om effekten vil holde seg lenger. Det varierer i hvilken grad rituximab har effekt. De måler effekt ved å følge utmattelsesgrad og symptomgrad, samt skritt pr. dag og helserelatert livskvalitet (ved bruk av spørreskjemaet SF-36).

Fluge påpekte at deres studier har flere svakheter (sett i relasjon til ”gullstandarden” dobbeltblinde, randomiserte, kontrollerte forsøk), men dette er vanlig ved små studier i en fase der man forsøker å finne ut om man er på sporet av noe som det er verdt å forske videre på. Når rituximab kan synes å hjelpe en andel ME-pasienter kan det tyde på at autoimmunitet kan være innblandet. Foreløpig er dette en teori og derfor ikke bevist enda. For at legene (og helsemyndighetene) skal bli overbevist om at autoimmunitet er en faktor hos noen ME-pasienter, må det gjøres flere store studier av andre forskergrupper i andre land. Veien frem dit er lang, dvs. flere år. Som følge av Fluge og Mellas nysgjerrighet og hypotese om autoimmunitet, har nå flere forskergrupper i andre land også planlagt rituximab-studier. Hele det internasjonale ”ME-samfunnet” (pasienter, klinikere og forskere) har nå hørt om rituximab-studien i Norge. Fluge og Mella har satt Norge på verdenskartet!

Som kjent har Fluge og Mella mottatt millioner av forskningsmidler fra Forskningsrådet, i tillegg til innsamlede penger fra kloden rundt, for å starte med en nasjonal, multisenterstudie. Det er en fase II-studie (ved legemiddelutprøving), og det er fem sentre i Norge som skal delta i utprøvingen. Disse er: Haukeland universitetssykehus, Oslo universitetssykehus, Universitetssykehuset i Nord-Norge, St. Olavs Hospital i Trondheim og Telemark sykehus (avdeling i Notodden). Forskningsprotokollen er ikke helt ferdig enda. Det jobbes med å få på plass objektive endemål; dvs. hvilke objektive tester som kan gjøres for å måle effekten av rituximab-medisinen.

Fluge viste til en amerikansk studie av Chang og medarbeidere som hadde undersøkt forekomsten av kreft hos eldre ME/CFS-pasienter i et distrikt i USA. De fant at det var en økt forekomst av B-celle lymfomer (en krefttype) hos eldre med CFS og genetisk disposisjon. Disse pasientene hadde også Sjøgrens syndrom (tørrhetssyndrom, en autoimmun lidelse). Det ble antatt at det hos en gruppe CFS-pasienter foreligger en kronisk B-celleaktivering.

Forskere har funnet at det ved ME skjer en rask opphopning av syre ved lav belastning på muskulatur). Andre forskere har funnet at det økt laktat (melkesyre) i ryggmargsvæsken. Det er også påvist dårligere blodgjennomstrømning i hjernen og at prefrontale hjernebark får lavere blodgjennomstrømning etter belastning. Autonome funksjonsforstyrrelser er også påvist. Fluge viste også til den siste studien av Snell og medarbeidere som viser at ME-pasienter opplever anstrengelsesutløst symptomoppblomstring og tydelige fysiologiske forstyrrelser ved sykkeltesting dag to. Newton og medarbeidere har funnet at det foreligger en funksjonsforstyrrelse i endotelet (det innerste laget i arterier). Endotelets funksjon kan testes og viser at funksjonen er mye dårligere ved ME enn hos friske. Mikroblodsirkulasjonen er derfor dårlig. Testing på Haukeland viste at ME-pasienter lå svært dårlig an. Fluge stilte spørsmål om det foreligger en funksjonsforstyrrelse i blodåreveggen sammen med en rekke andre funksjonsforstyrrelser.

Hva er det som er i ubalanse? Hvorfor føler ME-pasientene seg så syke? Kan det være ulike triggere som utløser samme kliniske (symptom) bilde? Det er noe feil med blodtrykksreguleringen, men man vet ikke hvorfor. I hjernen stiger laktatnivået ved kognitive anstrengelser. Det er også problemer med oksygentilførsel til vev og næringstilførsel til celler/vev, dvs. sirkulasjon av oksygen og næringsstoffer. Hva er primært (kommer først) og hva kommer sekundært (som en følgetilstand)? Kan dette behandles medikamentelt? Da må vi først forstå mer av de mekanismene som foregår.

Hva vi vet noe om foreløpig fra undersøkelser på Haukeland: Genetiske faktorer, har tatt biopsier av mikrosirkulasjon (Laser-Doppler), gjort immunfenotyping av lymfocytt-subsett, T-celleaktiveringsparametere, perforin-mengde i naturlig drepeceller (NK-celler) (som måler cytotoksisk effekt), genekspresjon, serumreaktivitet mot Epstein-Barr (EBV) virus, PCR for EBV, BAFF og APRIL (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427767), målt mer enn 100 cytokiner, autoantistoffer samt foretatt ergospirometritesting (sykkeltest). Beklageligvis er det ikke lett å forklare alle disse faguttrykkene på enkel norsk. Denne oversikten er ment for helsepersonell som også er interessert i denne informasjonen.

Fluge takket sin sjef, direktøren ved Haukeland Stener Kvinnsland, for at han og Mella får lov å bruke to dager i uken på ME-relatert arbeid og alle rituximab-prosjektene (de jobber jo som kjent med kreftpasienter).

Forskeren og folket
Dr. Maria Gjerpe

Hun ønsket å formidle sine tanker om fremtidens forskere i samarbeid med den kompetente borger og sa at det skjer mye under radaren; folk er opptatt av å gå sammen om ting – for å danne partnerskap, for eksempel for å samle inn penger. Spørsmålet er hvordan forskerne og folket kan samarbeide for å fremme forskning og kunnskapsutvikling i fellesskap.

Gjerpe fortalte om sitt pengeinnsamlingsprosjekt ”MEandYou”, et prosjekt som var nøye gjennomtenkt og planlagt over lang tid. Ideen var å benytte alle sosiale medier (Facebook, blogger, Twitter, nettsider, alle etermedier) til å skape oppmerksomhet

rundt behovet for forskningsmidler til rituximab-studien – hvordan man kunne bidra til dette. I tillegg til at man kunne gi penger, var det også auksjoner av en lang rekke gjenstander folk hadde gitt som bidrag til innsamlingsaksjonen. Som alle vet gjennom nyhetsinnslag på TV2, har Gjerpe selv overrakt pengene til Fluge og Mella på Haukeland universitetssykehus. Engasjementet både i Norge og utlandet har vært stort. Prosjektet pågikk i 90 dager, og det kom inn penger fra 49 land. Totalt kom det 4700 små og store donasjoner fra enkeltpersoner eller andre typer givere. Det ble samlet inn rundt 3 millioner kroner. Som vi vet, bevilget Forskningsrådet mange millioner slik at rituximab-prosjektet kan startes i 2014.

Gjerpe oppfordret til samarbeid mellom kompetente borgere (ME-pasienter og pårørende) og forskerne. Hun fortalte at hennes innsamlingsprosjekt tok utgangspunkt i såkalt ”crowd funding,” hvilket innebærer å engasjere massene via sosiale medier (gjerne over hele verden) til å donere små eller store beløp til spesifikke forskningsprosjekter. Andre eksempler på ”crowd funding”, er MedStarts, CureLauncher og Consano – nettsteder som samler inn penger til forsknings-prosjekter.

Hun ga uttrykk for at hun ikke delte Wyllers syn om at det måtte ligge en helhetlig teoretisk modell til grunn for forskningen. Etter hennes mening var det viktigere å snevre inn til helt spesifikke forskningsfokus og avgrensede teorier.

Helsetanken AS
www.mariasmetode.no

Spørsmål og svar

Pasient til Fluge: Hvordan kan man få bli med på rituximab-studien?
Fluge: Vi har mottatt omtrent 1000 henvendelser. Noen har sendt inn flere ganger, så det totale antallet pasienter dreier seg kanskje om 700-800 stykker. Etter at TV2 gikk på luften med deres forskning, har interessen eksplodert, og det ble skapt store forventninger. Fluge går gjennom alle henvendelser og sorterer dem etter hvilken helseregion de tilhører. Ingen er enda plukket ut til å være med i studien. Pasientene skal fordeles på de ulike helseregionene og de respektive sentre som skal delta i multisenterstudien. Hvert senter skal plukke ut sine egne deltagere. En ting er sikkert, det skal brukes strenge inklusjonskriterier. Som tidligere sagt, er ikke forskningsprotokollen enda helt ferdig, dermed er ikke alle detaljer på plass enda. De ønsker ikke å inkludere personer som har vært syke i mindre enn to år fordi man vet av erfaring at noen får en spontan bedring eller tilfriskning i løpet av den tiden, og disse faller dermed utenfor målgruppen. Pasienter som får delta, skal være i alderen 18-65 år. De satser på å bruke Canada-kriteriene.

Fluge gjorde oppmerksom på at man pr. i dag ikke kan vite om det vil bli gjort funn eller om rituximab har effekt. Hensikten er nettopp å finne ut av om den hypotesen de har, stemmer eller ikke holder stikk. Han har hørt om at det skal gjøres rituximab-studier et par andre steder i verden. Dersom alle tre studier viser at rituximab har effekt, vil det bli et politisk spørsmål – med henvising til kostnader med behandling og hvordan/hvor dette skal foregå. Fluge mener de har kommet borti en mekanisme, men vet enda ikke hvilken mekanisme som ligger bak. Han avsluttet med å si at det

vil bli loddtrekning blant dem som tilfredsstiller de strenge kriteriene – og som sogner til Haukeland universitetssykehus' område.

Wyller: Han mente at innlegget til Maria Gjerpe var tankevekkende, dvs. om at kompetente borgere (pasienter og pårørende) skulle jobbe sammen med forskerne for å få til best mulig forskning og bistå med å samle inn midler til forskning. Han var dog ikke helt enig, fordi han mente at pasienter vil forvente spesielle resultater. Dessuten har forskere sluttet med ME-forskning på grunn av sterk motstand fra pasienter. Wyller oppfordret alle til å ha den holdningen at alle resultater er viktige, ikke bare de noen kan ha forventninger om. Faktisk må vitenskapen være objektiv – og alle resultater kan bidra til å sortere i feltet.

Maria Gjerpe: Hun ga klart uttrykk for at hun aldri ville ha samlet inn penger til en studie hun ikke oppfattet som meget solid. Hun ville heller ikke tatt opp alle kontroverser som foregår. Hun fortalte at hun ikke hadde samme syn som Wyller når det gjaldt å ha en bred, kompleks modell til grunn for en studie. Det som er interessant, er å øke forskningen på ME. Wyller trekker seg tilbake og ser på ME ut fra et modellperspektiv, noe han mener dekker det totale bildet ved ME. Gjerpe mente man like godt kan begynne motsatt, ta tak i mindre avgrensede aspekter med mindre fokus. Ellers var hun enig med Wyller om at alle forskningssvar er viktige, og sa hun var takknemlig for at Wyller også ville publisere negative resultater.

Fluge: Det kan være lett å tenke at man blir kurert med rituximab ut fra forventningene som er skapt gjennom mediene, men om rituximab vil ha effekt eller ikke, og i tilfelle for hvem og hvor lenge, vet ingen på nåværende tidspunkt. Kan noen klare seg med kort kur? Andre trenger kanskje mange kurer? Hva med personer som ikke har effekt? Kun mer forskning kan bidra til å finne svaret.

Larun: Hun fortalte at Kunnskapssenteret nå fremhever at det må være et samarbeid mellom pasienter og forskere. Forskningen må være transparent slik at man kan forstå hva som foregår. De jobber nå med å gå inn i alle diagnosekriteriene. Det oppleves som å gå inn i en maurtue. Utover våren 2014 antar de at de vet mer om hvilke kriterier som kan være mest hensiktsmessige, og mener at man må velge 2-3 kriteriesett som brukes på samme populasjon. Hun ba derfor Fluge om at de ville benytte mer enn bare Canada-kriteriene.

Fluge: Ja, vi starte med Fukuda-kriteriene, men gikk etter hvert over til Canada-kriteriene. Så får vi se.

Møteleder: Kommer det en studie som ikke viser effekt, er det også viktig å publisere de negative resultatene også.

Antropolog i salen: Jeg er opptatt av pårørende. Hva med samfunnet rundt den ME-syke? Er det gjort forskning på pårørende i Norge? Hva med familie, arbeidsgivere, samfunnet? Hva skjer på denne forskningsfronten?

Wyller: Sosiale, kulturelle verdier er viktige, men så vidt han kjente til, har ingen i Norge gått inn i dette.

A. M. Lindegaard: Hun fortalte at hun sitter i styret for Oslo og Akershusgruppen av ME-foreningen. Spørsmål til Wyller: Hva slags personlighetsforstyrrelser er det du snakker om i ditt innlegg?

Wyller: Studier kan tyde på spesielle personlighetstrekk. De kan være personer med ”high achievement”, de er ikke late, ikke ”laid back”, pliktoppfyllende, samvittighetsfulle, men dette må også ses i sammenheng med genetiske predisposisjon.

E. Vevelstad (presenterte seg som ingeniør og terapeut): Det kom noen internasjonale kriterier om ME for omkring et år siden? Hva er det blitt med dem?

Wyller: De internasjonale konsensuskriteriene kom i 2011. Det er en tilsnikelse å kalle dette for konsensuskriterier. Det er kun forfatterne som er blitt enige seg i mellom. Det var kriterier for å smale inn hvem som kunne få diagnosen. Problemet er at det mangler biomarkører. Man må se på de internasjonale kriteriene som et innlegg i debatten. Det er så langt ikke vist (gjennom validering) at disse kriteriene er riktige. Finnes det undergrupper? Wyller mener at det viktig med brede inklusjonskriterier, og at man kan dele opp pasientutvalget i undergrupper i ettertid.

Dr. Helland (leder av Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME): De internasjonale konsensuskriteriene er lite brukt, ikke brukt i publiserte studier så langt (Brenu og medarbeidere, 2013*). De er prøvd ut på St. Olav og på OUS, Aker. Så langt synes de internasjonale konsensuskriteriene å være for strenge. Klassiske ME-pasienter som fikk diagnosen etter tidligere kriterier, faller nå utenfor. Dermed blir det for få pasienter som får diagnosen. Den nasjonale veilederen anbefaler derfor ikke disse kriteriene.

[ME-foreningens kommentar: Det er ikke korrekt som Helland hevder, at IKK ikke er brukt som utvalgskriterier i forskningsøyemed. Brenu og medarbeidere*, ved Griffith University, Gold Coast, Australia, har gjort en studie på immunologiske biomarkører. Ved inklusjon i studien, ble det benyttet både Fukuda-kriteriene og den internasjonale konsensuskriteriene, nettopp for å gjøre en sammenligning av biomarkører for de to undergruppene av ME-pasienter. Brenu og medarbeidere har publisert sin studie der de har sett på ulike biologiske markører og sammenliknet funn hos pasienter som tilfredsstiller enten Fukuda- eller ICC-kriteriene. Deres undersøkelser viser at det er fysiologiske forskjeller hos disse to gruppene.]

*Brenu, E. W., S. Johnston, S. L. Hardcastle, T. K. Huth, K. Fuller, S. B.-. Ramos, D. R. Staines and S. M. Marshall-Gradisnik (2013). Immune abnormalities in patients meeting new diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*, 4(3): 1-6.

NB! Referatet er basert på notater – det tas derfor forbehold om feil eller mangler!