IMMUNAPPARATET VED ME/KRONISK UTMATTELSESSYNDROM

KLINISKE FORSØK MED IMMUNMANIPULERING VED ME

Olav Mella og Øystein Fluge

Kreftavdelingen/UiB

Haukeland Universitetssykehus

HVA TALER FOR AT IMMUNAPPARATET ER INVOLVERT VED ME?

- Forutsetter definisjon i henhold til Kanada kriteriene og ikke Oxford

- Ca. 70% har sykdomsdebut etter infeksjonssykdom. Flere etter andre forhold som aktiverer immunapparatet: vaksinasjon, større traume, betydelig mental belastning
- Epidemiske utbrudd etter infeksjonssykdom i avgrensede geografiske områder (Lake Tahoe, Lyndonville, Island, Alaska)
- Folkehelseinstituttet har påvist overhyppighet av ME etter forekomst av influenzalignende sykdom (ikke influenza vaksine)

INDIKASJONER PÅ INVOLVERING AV IMMUNSYSTEMET

- ME pasienter som gruppe har høy forekomst av allergier
- Vi har funnet overhyppighet av anerkjente autoimmune sykdommer hos førstegrads slektninger til ME-pasienter
- Klinisk sees hyperimmune og infeksjonsutsatte pasienter
- ME-pasienter som gruppe har en Th 2 immunologisk profil (proinflammatorisk)
- Har endret cytokinmønster i blod sammenlignet med normale, i hvert fall i 3 år etter sykdomsdebut (Hornig 2015 – 1)
- Endret cytokinmønster i cerebrospinalvæsken (Hornig 2015 – 2)

- I Danmark er det etter 2007 registrert over 1300 tilfeller av ME, POTS og CRPS med klar tidsmessig relasjon til vaksinasjon for HPV (immunstimulus -> ME)

HVORDAN ER SPONTANFORLØPET (HOS VOKSNE)

- Flertallet vil komme seg over tid, men mange får varig nedsatt funksjon og symptomer som begrenser dem
- Amerikansk undersøkelse 20 år etter: bare 20% var helt bra, 60% var bedre (men mange ikke gode nok til å arbeide) og 20% var verre
- Fordi sykdommen kan ha spontan bedring, kan intervensjoner få æren for bedring. Også grunnen til at placebogruppe er viktig i intervensjonsstudier. Spontan bedring kan være et argument for underliggende immunsykdom

- Samfunnskostnaden i USA er beregnet til opptil 25 milliarder dollar i medisinske- og trygdeutgifter og tapt produktivitet

HVORDAN OPPLEVDE VI ME-PASIENTER Å VÆRE?

- Det som slo oss var hvor like pasientene var hverandre – med de samme typer symptomer, men i ulik grad avhengig av sykdommens alvorlighet

- Derfor tenkte vi at dette logisk peker på et system eller systemer i kroppen som måtte være affisert – men hvilke?
- Vi fant få holdepunkter for psykiatrisk sykdom hos pasientene

- Kunne det være at feilen lå i immunsystemet (siden over 70% av pasientene opplever en forutgående infeksjon), mens effektorsystemet som vedlikeholdt symptomene var et annet?

MÅTTE TIDLIG GJØRE EN PLACEBO-KONTROLLERT STUDIE

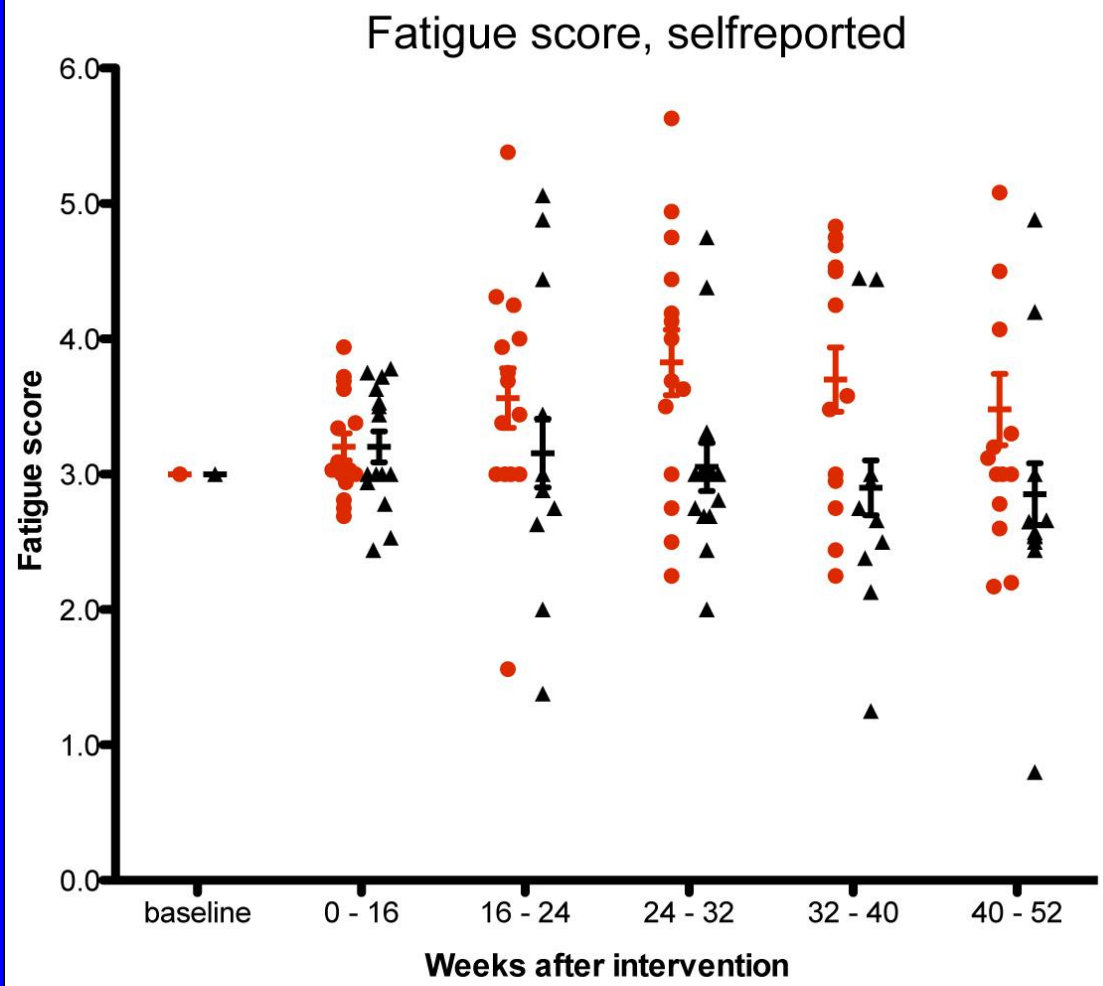
- Publisert 2011 (gjennomført 2008-2011)

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study

Øystein Fluge[1]*, Ove Bruland[1,2], Kristin Risa[1], Anette Storstein[3], Einar K. Kristoffersen[4], Dipak Sapkota[1], Halvor Næss[3], Olav Dahl[1,5], Harald Nyland[3], Olav Mella[1,5]



Rituximab
Placebo

Effects[1]:
Interaction time*intervention group: p=0.018

Rituximab versus Placebo groups: p=0.045

Time effect: p=0.058

GLM for gjentatte observasjoner av **Fatiguescore**

Ingen forskjell i primært endepunkt (ved 3 mnd)

Signifikant interaksjon (p=0.018) for intervensjonens gruppe*tid

Forskjell i favør avRituximab gruppen for Fatigue score over tid

Forskjellen var mest markant mellom **6 – 10 måneder**

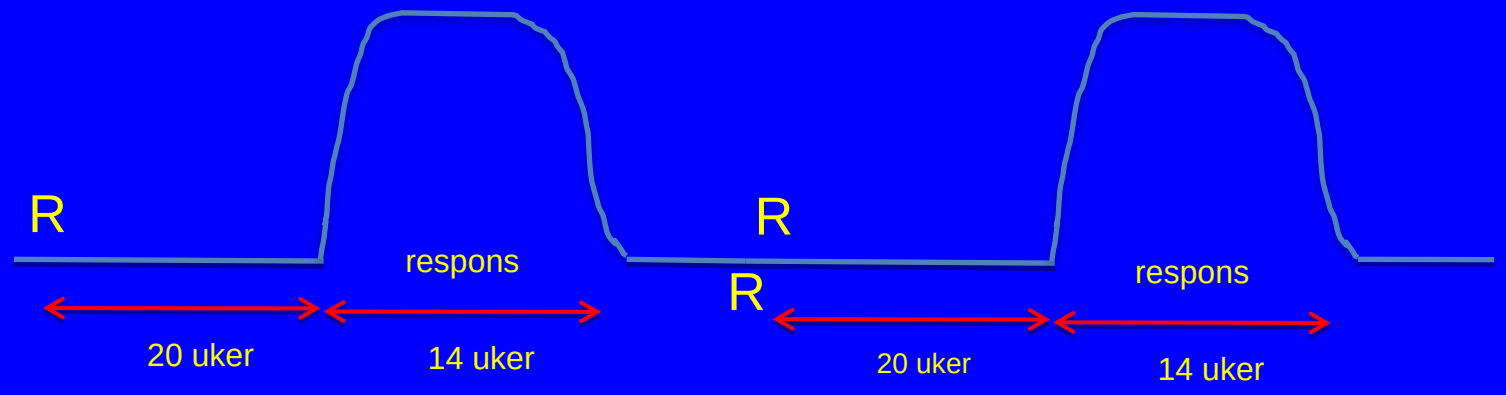
Respons/manglende respons:

RITUXIMAB:
10/15 (67%, 95%CI 41%-85%)

PLACEBO:
2/15 (13%, 95%CI 4%-38%)

Ingen alvorlig toksisitet eller bivirkninger

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING MED FLERE RITUXIMAB BEHANDLINGER?



To påfølgende rituximab infusjoner med påfyll etter 3-4 måneder?

ÅPEN FASE II STUDIE MED RITUXIMAB INDUKSJON OG VEDLIKEHOLD

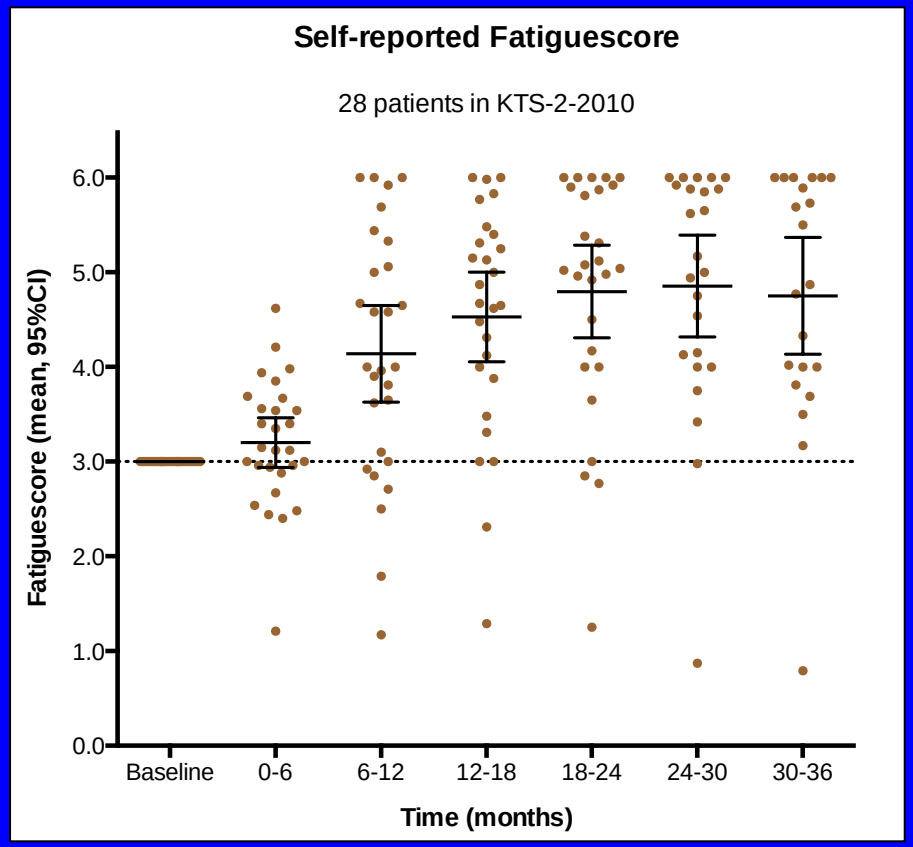
- **Rituximab 6 infusjoner, hver på 500 mg/m^2 (max 1000 mg):**
- **0 and 2 weeks (induksjon)**
- **vedlikeholdsinfusjon ved 3, 6, 10, 15 mnd**

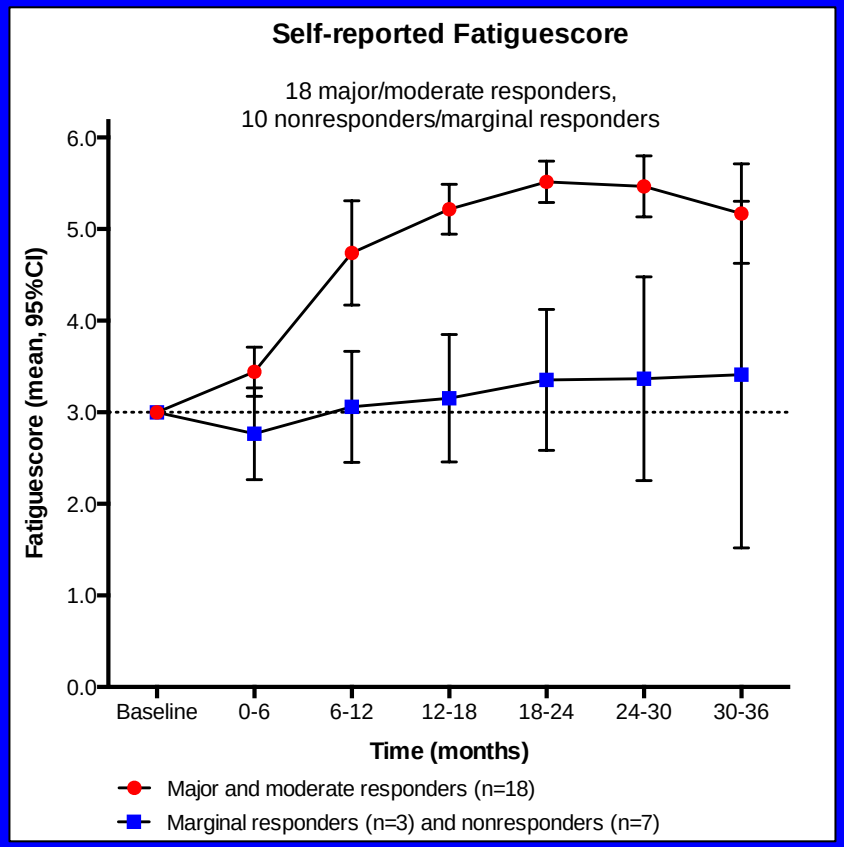
- **Amendment: 7 pasienter med begynnende respons etter 12 mnd fikk tilleggsinfusjoner med Rituximab for å forlenge B-celle deplesjonen**

- **28 patients ble fulgt opp i 36 mnd**

- ***Fluge et al. 2015, PLoS One***

Fatigue score, forandring fra utgangssymptomene





Scale:
6: betydelig forbedring
5: moderat forbedring
4: lett bedring
3: ingen forandring fra utg.pkt.
2: lett forverring
1: moderat forverring
0: betydelig forverring

For respondere:
Varighet av respons var betydelig forlenget med vedlikeholdsbehandling i forhold til to infusjoner
(i forhold til Plos One 2011 studien)

Response kriterie:
Fatiguescore ≥ 4.5 i minst 6 uker

Short form 36 : Selvrapport ved 0, 3, 6, 10, 15, 20, 24, 30, 36 måneder

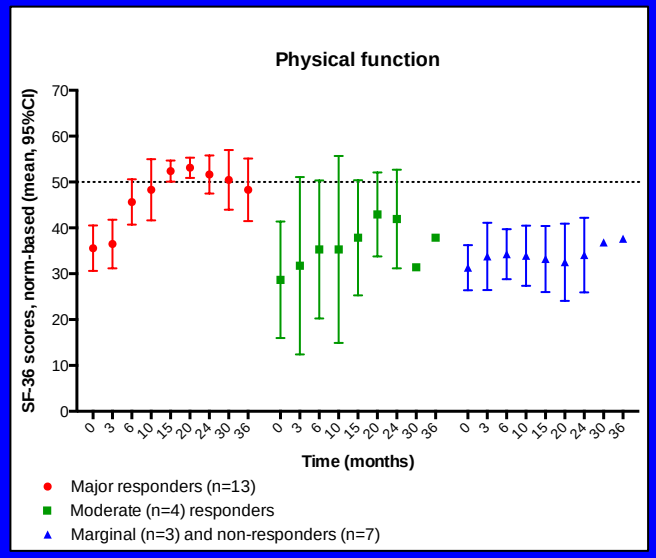
14 betydelige respondere

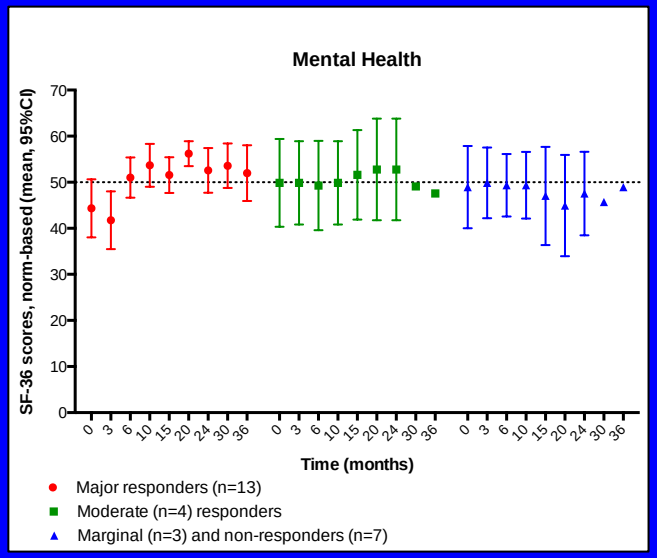
4 moderate respondere

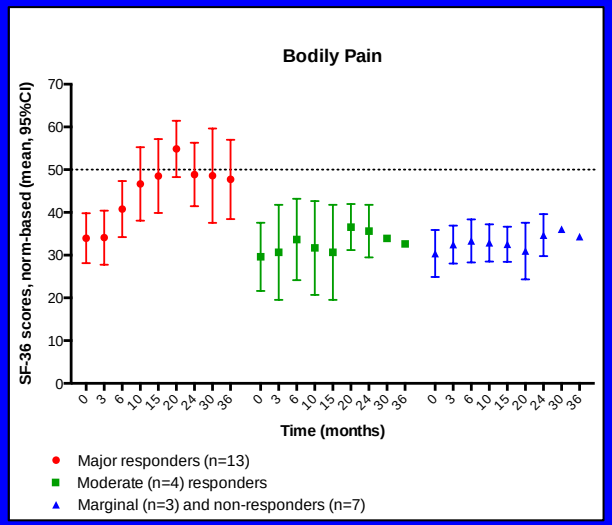
3 ”marginale” and
7 non-respondere

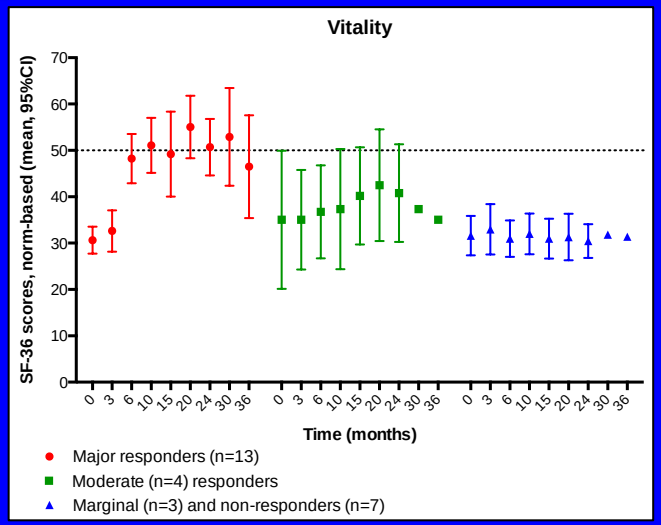
SF-36 norm-based score

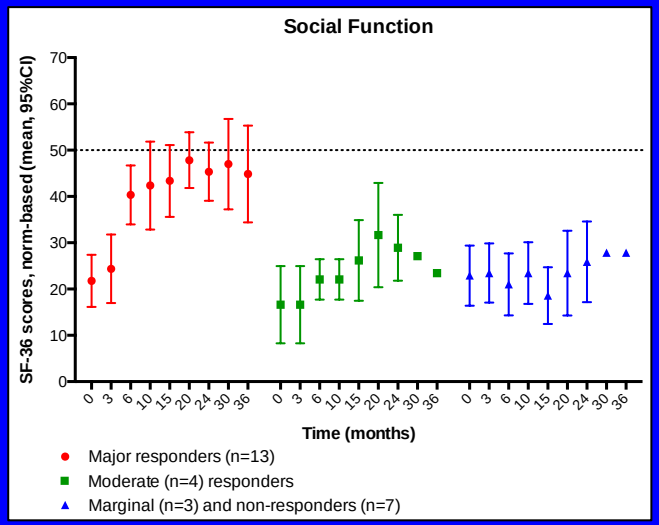
Population mean: 50





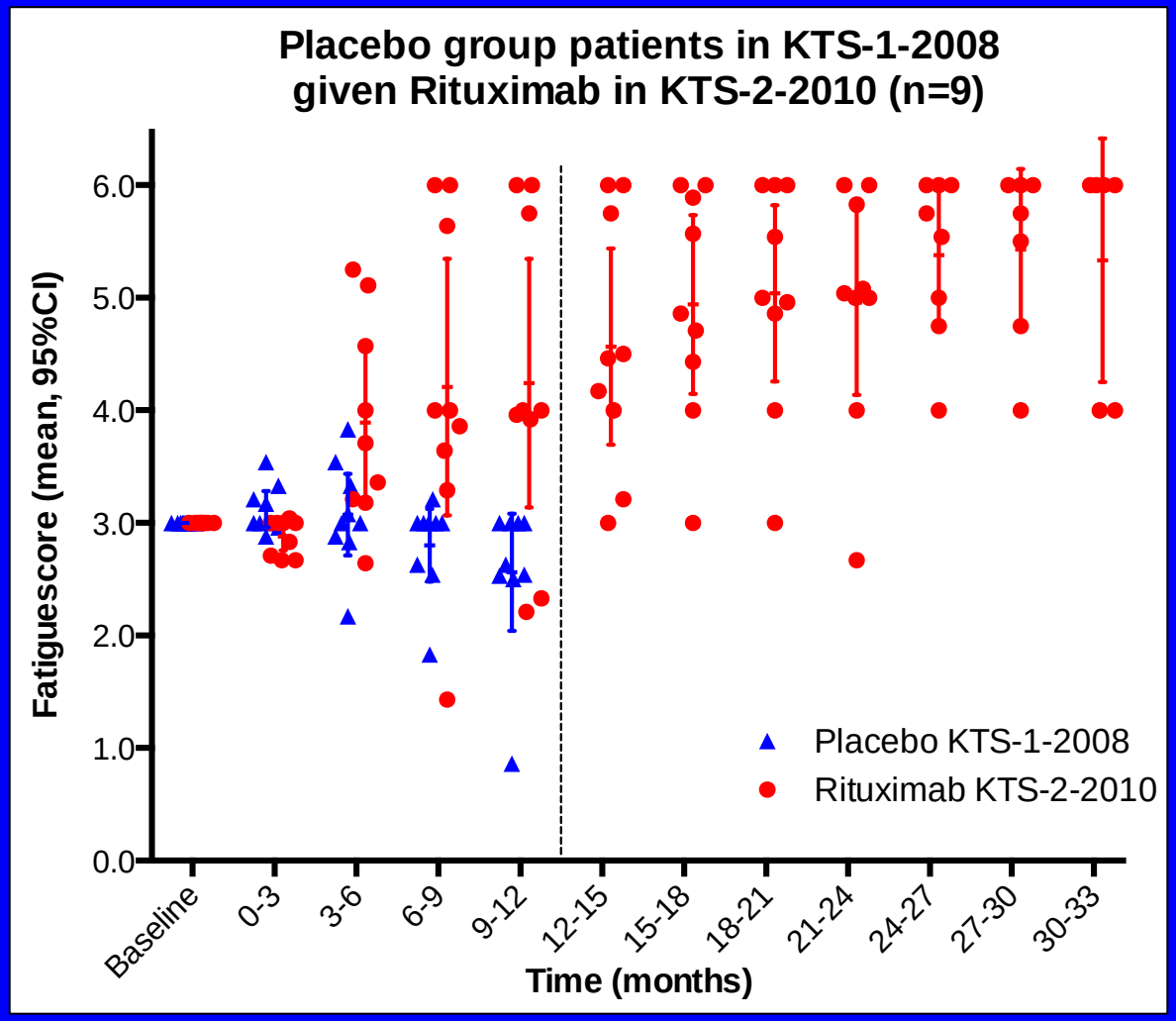






9 placebopasienter uten respons fra den første studien KTS-1-2008 (blå trekanter) deltok i fase II studien med Rituximab induksjon og vedlikeholdsbehandling

6/9 hadde klinisk respons gjennom 12 måneders oppfølging i vedlikeholdsstudien KTS-2-2010 (røde prikker) - ytterligere 1 nådde respons etter 12 mnd



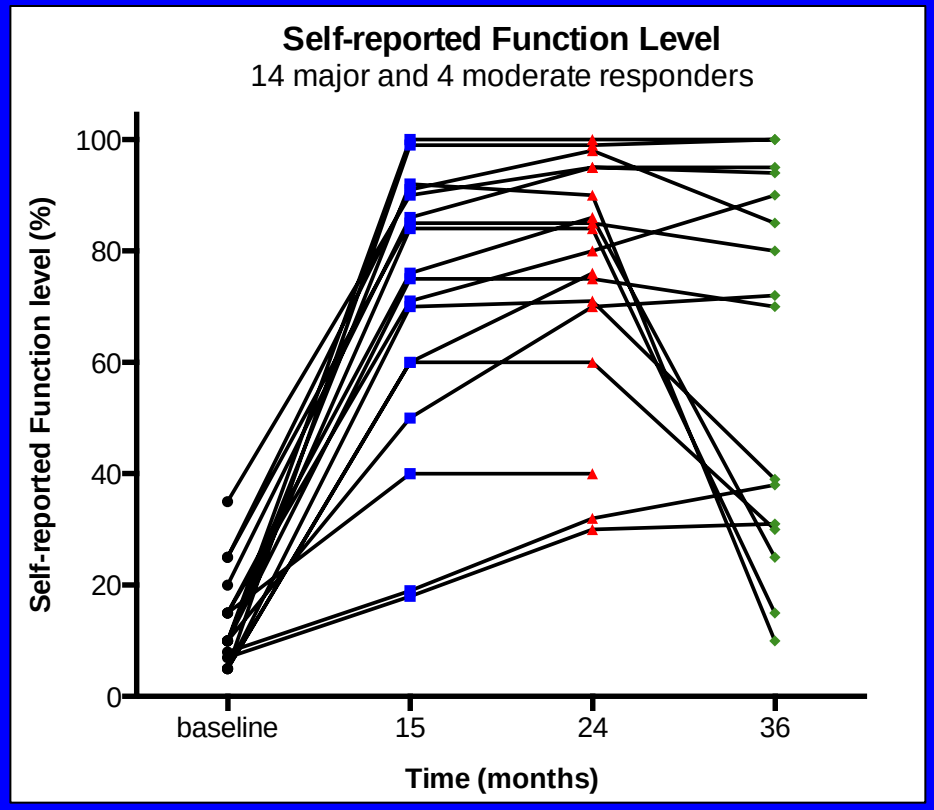
Gjennomsnittlige Fatigue score i intervallene under oppfølging.

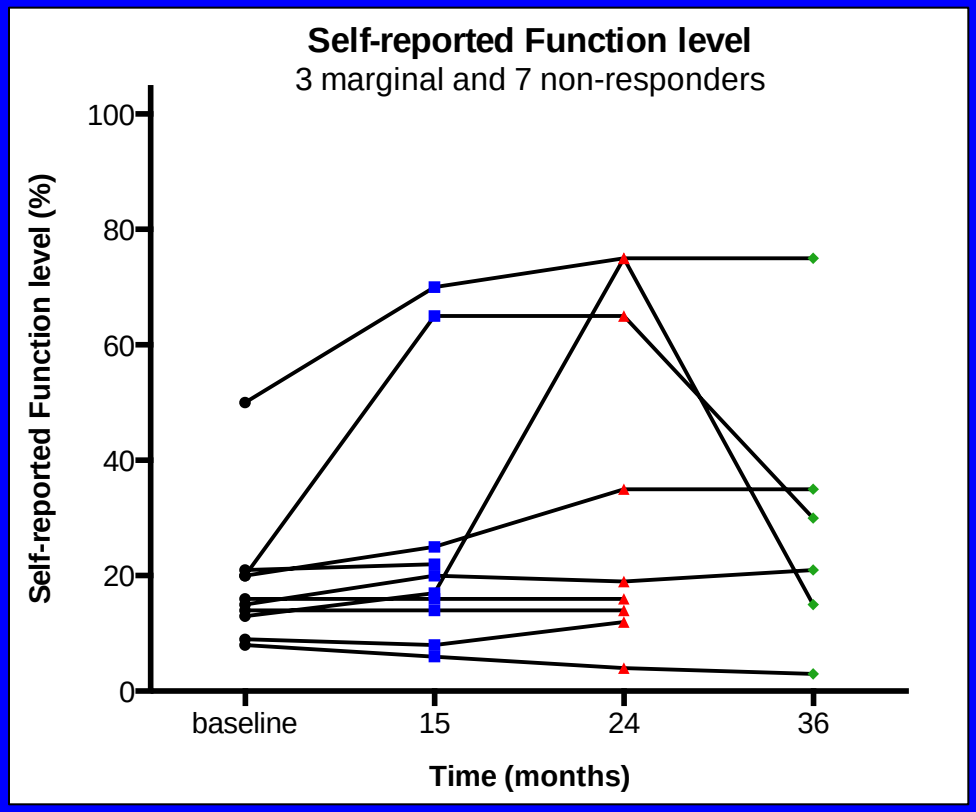
General Linear Model for gjentatte målinger av Fatigue score:

p<0.003 for interaction time*group

De samme 9 pasienter med seg selv som historiske kontroller

Selv-rapportert funksjonsnivå, sammenlignet med komplett frisk tilstand (0-100%)





Ved studieavslutning (februar 2014):
50% of respondere er i vedvarende respons, 50% med ulike grader av tilbakefall

HVORDAN TOLKES RESULTATENE?

Hos respondere ble vanligvis alle symptomer bedret parallelt (indikerer at B-lymfocytter er viktige i vedlikeholdet av symptomene hos en undergruppe av ME-pasienter)

Vi ser alltid en periode etter behandling uten effekt, selv om B-lymfocyttene er borte fra blodet i løpet av en uke. Tid til responser startet vanligvis 3 - 8 mnd etter første infusjon

En lag-periode etter B-celle deplesjon før kliniske respons kommer (sett hos alle pasienter med respons til nå) er forenlig med naturlig nedbrytning av et autoantistoff, når ikke nytt autoantistoff fylles på (fordi B-cellene er fjernet). Samtidig kan pågående cyclofosfamid-studier tale for at T-cellene også er involvert i patogenesen

HOLDEPUNKTER FOR AKTIVERT B-LYMFOCYTT SYSTEM

En stor NCI studie, som viser øket forekomst av non-Hodgkin lymfom av B-celletype hos eldre pasienter med ME, peker i retning av et overaktivt B-cellesystem
De samme overhyppighet fant man hos pasienter med Sjøgrens sykdom, leddgikt, og etter blodtransfusjon

Vi er i ferd med å publisere en studie hvor BAFF (regulerer B-cellenes modning) har forhøyede verdier hos ME pasienter sammenlignet med normale. APRIL er normal

KAN IMMUNDEFEKTEN VÆRE EN AUTOIMMUN REAKSJON?

Betydelig overvekt av kvinner (3-4 : 1) er typisk for autoimmune sykdomer

Overhyppighet av autoimmun sykdom hos 1. grads slektninger i våre studier

Sammen med Charite (Berlin) har vi påvist overhyppighet av autoantistoffer mot beta-2 adrenerge- og muscarin 3 og 4 reseptorer hos ME-pasienter. Respondere i KTS-2-2010 studien har fall i autoantistoffer etter rituximab, men ikke non-respondere (Loebel et al. 2015)

ME OG ARVELIGHET: MULIGHET FOR Å FORSTÅ MEKANISMER?

Studier som viser overhyppighet av ME i familien (førstegradsslektninger) til de som har et tilfelle fra før – taler for genetisk komponent i sykdommen (i hvert fall hos mange). Albright et al. 2011

Vi har gjennomført exomsekvensering i to ulike familier med betydelig overhyppighet av ME. Finner kandidatgener i begge familier som kan være plausible forklaringer på en del av symptomene pasientene har. Genvariantene sees også hos enkeltpasienter med sporadisk forekommende ME

NÅ: En multisenter, randomisert, dobbelt-blindet og placebo-kontrollert fase-III study med Rituximab intervensjon og vedlikeholdsbehandling ved ME/CFS (RituxME)

Formål: å styrke eller svekke sannsynligheten for at B-lymfocytt deplesjon med Rituximab gir klinisk signifikante responser på ME/kronisk utmattelsessyndrom symptomer: 152 pasienter (76 i hver gruppe).

5 norske sentre: Haukeland, Oslo University Hospital, St. Olav, University Hospital in Northern Norway, Telemark Sentralsykehus (Notodden).

Rituximab (or saline/albumin) induksjon med 2 infusioner 2 uker fra hverandre (500 mg/m^2, max 1000 mg IV), etterfulgt av vedlikehold

Rituximab vedlikehold ved 3, 6, 9 og 12 mnd (500 mg dose).

Placebo: Saltvann med 0.4 mg/ml albumin

En multisenter, randomisert, dobbelt-blindet og placebo-kontrollert fase-III study med Rituximab intervensjon og vedlikeholdsbehandling ved ME/CFS (RituxME)

Dobbelt-blindet inntil siste pasient har vært til 24 mnd oppfølging (okt. 2017). Symptomregistrering som i tidligere studier, dessuten SF36, FSS, 7 døgns aktivitets/energiforbruk elektronisk registrering

Substudier: I Endothelial funksjon,
II Kardiopulmonary øvelsestest for to påfølgende dager (hos de som kan tåle det)
III Gastrointestinal function
Substudier: vurdering ved baseline og gjentatt etter 18 mnd oppfølging.

Sponsorer: Forskningsrådet, Regionale helsefortak, Helsedep., Meand You, ME-foreningen, Kavlifondet

RITUXME – DEFINERTE ENDPUNKTER

- **Primære endepunkter:** Utviklingen over tid av ME-utmattelsen gjennom 24 mnd observasjon. Antall pasienter som har klinisk respons etter forhåndsdefinerte kriterier

- **Sekundære endepunkter:** Endringer i livskvalitet målt gjennom SF36, FSS, forandringer i elektronisk registrert fysisk aktivitet før og etter intervensjonen (7 døgn), fysiskfunksjonsnivå ved 6, 12, 18 og 24 mnd, varighet av respons, pasienter i vedvarende respons ved 24 mnd, toksisitet

RITUXME – SUB-STUDIER

- ENDOTEL DYSFUNKSJON: evne til å utvide tilførende blodkar på de rette stimuli. For store kar: FMD (måles med ultralyd) (Bergen og Notodden)
- For småkar: PORH analyse (Bergen)

- MÅL: å se i en klinisk veldefinert gruppe ME-pasienter om det tegn til endotel dysfunksjon. Hvis så: er det sammenheng mellom sykdommens alvorlighetsgrad og graden av endotel dysfunksjon? Bedrer endotel dysfunksjonen seg parallelt med klinisk forbedring i pasientenes sykdomsbilde?

RITUXME – SUB-STUDIER

- ERGO-SPIROMETRY: Bergen, Oslo, Notodden. Pasienter som kan tåle å bli belastet opp til anaerob terskel gjennomgår to dagers sykkelbelastning før første infusjon og ved 18 mnd

- Ønsker å teste (mens vi fortsatt ikke vet hva slags behandling pasientene har fått) om forskjellene dag 1 og 2 endrer seg underveis i forsøket. Er det noen relasjon mellom forandring i anaerob terskel og symptomforbedring?

RITUXME – STATUS I NOVEMBER 2015

- Åpnet Sept. 1ste 2014
- 4 sentre ferdig rekruttert, I senter senere, akkurat rekruttert pasient 152

- Samarbeid med sykehusapotekene og det profesjonelle firmaet som lagrer alle registrerte data fungerer godt. Det har allerede vært runder med ekstern monitorering
- For de dårligste pasientene er reisene til/fra og behandlingene ofte en stor påkjenning
- Samarbeidet mellom sentrene går godt, logistikk og biobank fungerer

HVA HÅPER VI Å FINNE I STUDIEN?

- Hvis vi får et tilstrekkelig antall respondere: kan vi finne kliniske kriterier som gjør at vi kan velge ut en gruppe i en ny studie med høyere sjanse for respons?

- Analysene av biobankmaterialet er svært viktig. Samarbeid med Charite sykehuset/Universitet i Berlin, University College i London, Arizona State University, Immunologisk avd., OUS – Rikshospitalet/UiO, Institutt for Biomedisin UiB – og egne laboratorieanalyser vil gi betydelig innsyn i mekanismer bak sykdommen

KJENTE FORHOLD VED ME

-ME/CFS pasienter når **anaerob terskel ved lavere arbeidsbelastning** enn friske

Laktat økning ved lav belastning, spesielt dag 2 dersom gjentatt belastning to påfølgende dager

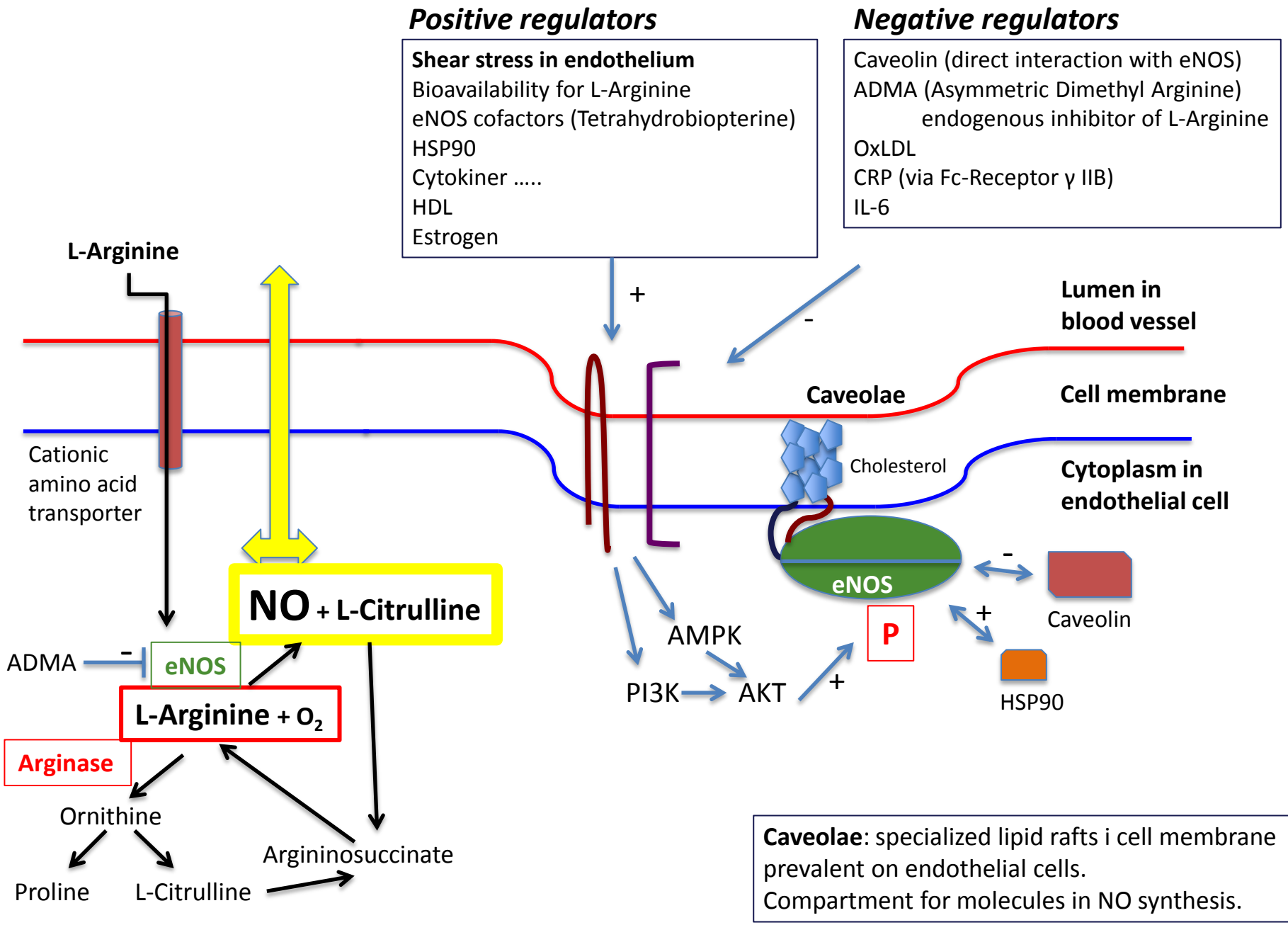
-Laktat (melkesyre) økning i cerebrospinalvæsken

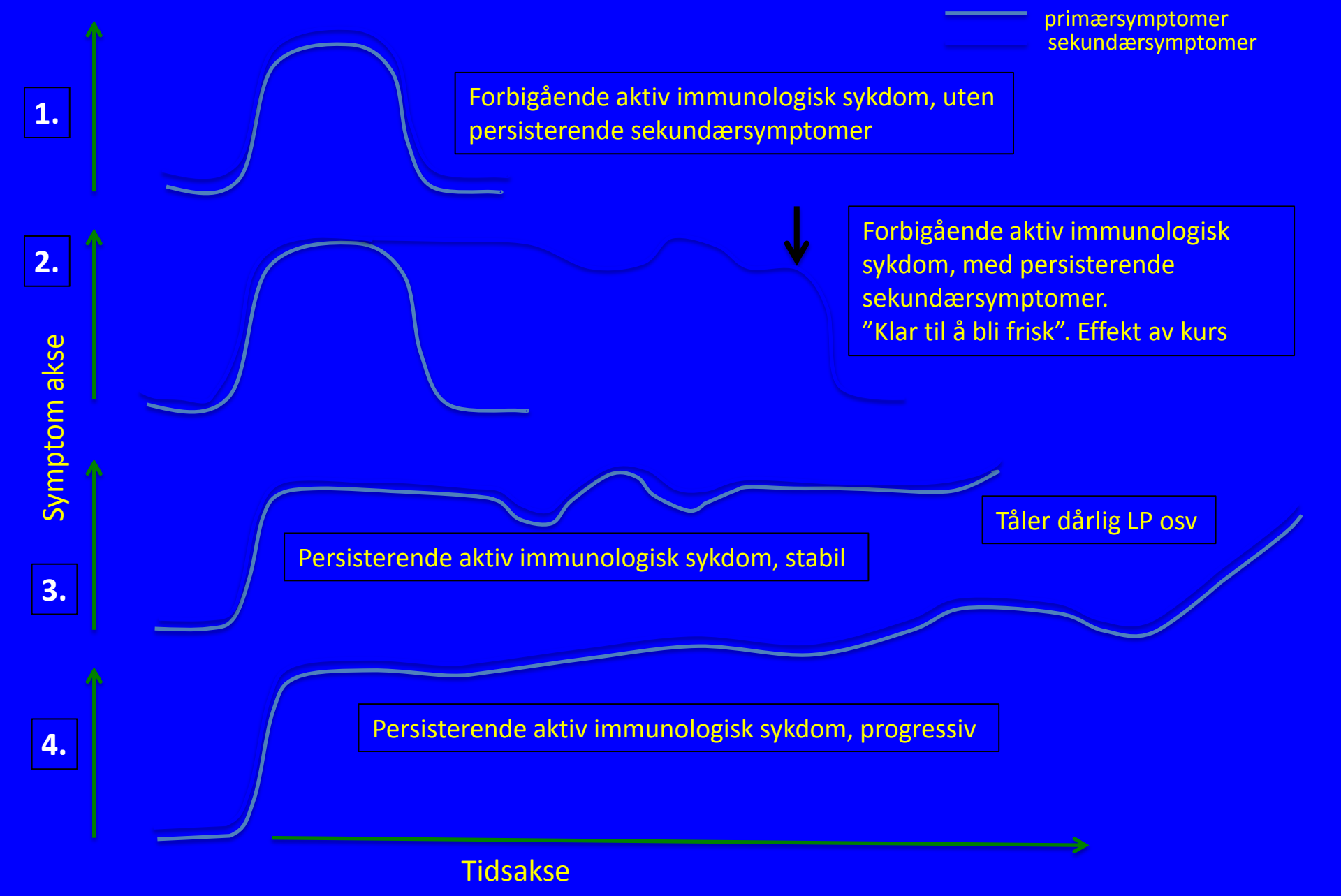
-Lavere blodvolum enn friske, også lavere cerebralt blodvolum

-Lavere blod flow i prefrontal cortex etter belastning. Laktatøkning

-Dysregulering av **autonome nervesystem**. Ortostatisk intoleranse. Sympatikusaktivering

Nitrogenmonoksyd (NO) syntese i endotelceller



Caveolae: specialized lipid rafts i cell membrane prevalent on endothelial cells.
Compartment for molecules in NO synthesis.

Hva med reportasjer og erfaringer der ME pasienter tilfriskner på få dager etter kurs i kognitive mestringsteknikker (Lightning kurs osv) ?