

The art and science of ME/CFS: A 2016 synopsis

Daniel L. Peterson

(Översättning: Kerstin Heiling och Lisa Forstenius)

Läkare, Simmaron Research, Sierra Internal Medicine, USA.

E-post: dpeterson@sierrainternalmed.com.

(Artikeln finns tillgänglig på engelska på www.socialmedicinstidskrift.se)

ME/CFS, en komplex multisystemsjukdom av olika etiologi, som medför betydande funktionsnedsättning och stora kostnader, beräknas påverka cirka 40 000 svenskar. Denna översikt beskriver utvecklingsprocesser vid amerikanska myndigheter (till exempel CDC); vid framväxande kliniska centra i Stockholm och Göteborg, i sofistikerad svensk forskning med inriktning på grundläggande och translationell medicin samt i läkarutbildningen. En modell presenteras för bildandet av kompetenscentra (Centers of Excellence). Andra frågor som behandlas är: kontroverser angående ändrad sjukdomsbe-teckning, undergrupper av patienter, Big Data och precisionsmedicin, mikro-biom och aktuella utmaningar när det gäller behandling. I beskrivningen av forskningshinder och lösningar innefattas den markanta bristen på finansiering och uppmärksamhet från statliga myndigheter, akademiska institutioner och läkemedelsindustrin. Utvecklingen av kompetenscentra och en optimism baserad på ny vetenskap och teknik och ett globalt samarbete, ger hopp för framtiden.

ME/CFS, a complex multisystem disease of diverse etiology, which results in significant functional and costly impairment, is estimated to affect approximately 40,000 Swedish residents. This synopsis describes developments by governmental agencies (i.e. the CDC); emerging clinical centers in Stockholm and Gothenburg, and the sophisticated Swedish research addressing basic and translational medicine, and physician education. A model is presented for Centers of Excellence, additional issues addressed: name change controversy, subsetting of patients, Big Data and Precision medicine, the microbiome, and current treatment challenges. Research obstacles and solutions are outlined including the profound lack of funding and attention afforded by government agencies, academic institutions, and pharmaceutical industry. Development of C.O.E.'s and optimism; based on new science and technology with worldwide collaboration, suggest hope for the future.

Myalgisk encefalomyelit/Kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS) är en komplex multisystemisk sjukdom, sannolikt med något varierade etiologi och patogenes, som resulterar i betydande funktionsnedsättning.

Betecknande är en utmattning, som i allmänhet förvärras av fysisk eller mental ansträngning. Vanliga symptom innefattar kognitiv dysfunktion, tecken på störningar i det autonoma nervsystemet, sömnproblem, smärta och mag- och tarmproblem.

Internationella studier har visat att när patientgruppen är adekvat avgränsad och diagnosticerad är incidensen densamma i de utvecklade länder där studier har genomförts. En försiktig uppskattning tyder på att över en miljon amerikaner lider av ME/CFS och vidare att en betydande andel (> 25%) är svårt sjuka eller handikappade.

Aktuell situation i USA och Sverige

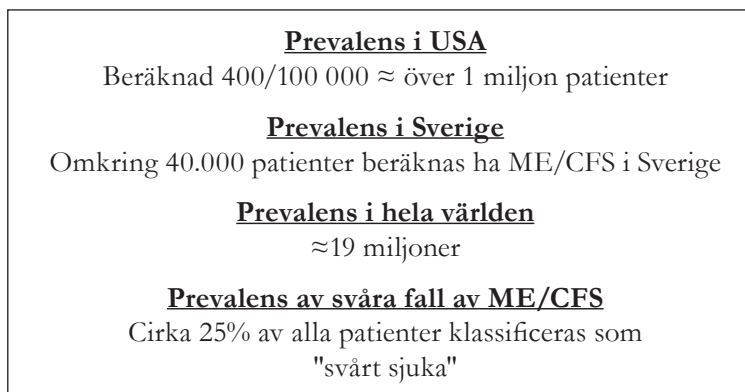
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA har påbörjat ett arbete med att uppdatera sitt utbildningsmaterial gällande ME/CFS.

En Technical Development Work

group (TDW) har skapats för att identifiera behov och prioritera ämnen för utbildningen. Tyngdpunkten kommer att ligga på evidensbaserat, förståeligt innehåll som är användbart för alla intressenter. Förhoppningsvis kommer rapporter om detta arbete att bli tillgängliga i översatt form för intresserade parter, däribland läkare, patienter och forskningsorganisationer över hela världen.

Den senaste tidens satsning från National Institutes of Health (NIH) i USA att prioritera studier av ME/CFS är lovande. Men, utan en avsevärt ökad finansiering av dessa insatser är det inte troligt att vare sig intramurala eller extramurala program kommer att göra snabba eller avgörande framsteg på detta svåra område.

Det finns ett visst erkännande av ME/CFS i Sverige, sjukdomens inverkan på befolkningen och kostnaden för samhället. Det bedrivs framstående forskning med inriktning på immunologiska och patologiska faktorer avgörande för sjukdomen. Den bristande tillgången till vård på primärvårdsnivå är emellertid fortfarande problematisk. Den ganska nyligen



Figur 1. ME/CFS Prevalens och svårighetsgrad internationellt.

etablerade ME/CFS-mottagningen i Stockholm är en utmärkt startpunkt för att åtgärda detta problem.

Forskare och kliniker världen över har mycket att vinna på att samarbeta i nätverk. Detta skulle möjliggöra samordnad, specialinriktad forskning i länder och vid institutioner med särskild kompetens rörande sjukdomens olika aspekter. Därigenom kan man också enas om lämpliga diagnostiska kriterier och olika undergrupper av patienter, fastställa utfallsmått för studier och lämpliga terapeutiska strategier. Liksom vid alla andra kroniska sjukdomar, måste drivkraften till dessa satsningar komma från patientorganisationer och liknande påtryckningsgrupper för att öka kunskapen hos ansvariga myndigheter såväl som privata aktörer så att den forskning som krävs för att lösa problemet med ME/CFS ska få prioritet och finansiering.

I Sverige finns en väl organiserad och väl fungerande nationell patientorganisation med lokalföreningar bland annat i Stockholm, Göteborg och Malmö. Denna organisation är aktiv i påverkansarbetet för att få till

stånd nödvändig infrastruktur, reformer och finansiering.

Jonas Bergquist, forskare vid Uppsala universitet, har haft stor betydelse för utvecklingen av spjutspetsforskning rörande biokemisk metabolomik och proteomik i serum och spinalvätska hos svårt sjuka ME/CFS-patienter. Gottfrieskliniken i Mölndal fortsätter sitt arbete för att möta behoven av diagnos och behandling för såväl fibromyalgipatienter som ME/CFS-patienter. Jonas Blomberg, pensionerad professor i klinisk virologi, fortsätter aktivt att studera den roll som virus och immunitet har i utvecklingen av ME/CFS. Dr Per Julin fortsätter att utveckla och expandera ME/CFS-kliniken i Stora Sköndal. Andra läkare och enheter arbetar för att etablera flera specialmottagningar för att kunna ta hand om de uppskattningsvis 40 000 patienterna med ME/CFS i Sverige.

I de flesta medicinska utbildningar i världen saknas ME/CFS i kursplanen. Om sjukdomen över huvud taget nämns i medicinska läroböcker och publikationer så är det i korta sammanfattningar och förslag på



- **Direkt \$ 9 miljarder dollar årligen**

- [ungefär 70 miljarder svenska kronor]

- **Indirekt \$17-\$24 miljarder årligen**

- [ungefär \$140-\$200 miljarder svenska kronor]

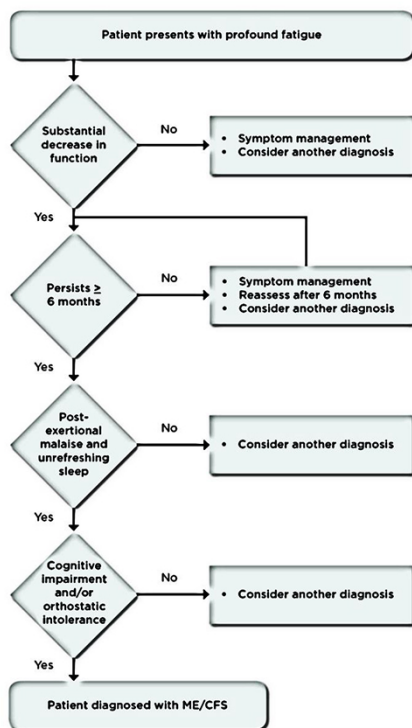
Figur 2. Ekonomisk betydelse av ME/CFS. Årlig ekonomisk förlust på grund av ME/CFS.

symtombehandling.

Även om utbildning av personal inom primärvården och annan sjukvårdspersonal är av central betydelse, så är specialistmottagningar/kompetenscentra sannolikt den mest kostnadseffektiva och framkomliga vägen för att främja translationell medicin (överförande av framstående forskning till effektiv diagnostik och behandling av patienter). Internationellt samarbete, i likhet med vad som förekommer vid många andra sjukdomar, såsom multipel skleros, AIDS och dia-

betes, skulle vara idealiskt. Det är förvisso svårt att etablera den nödvändiga infrastrukturen, särskilt med tanke på skillnaderna i hur medicinsk vård finansieras och administreras i olika länder och olika kulturer. En nordisk samverkan är rimlig och borde utredas närmare. The National Center for Neuroimmunology and Emerging Diseases vid Griffith University i Australien har haft stor framgång i utvecklandet av konceptet translationell medicin. Man har bedrivit grundforskning och klinisk forskning av

Diagnostic Algorithm for ME/CFS



For more information, visit www.lom.edu/ME/CFS



Figur 3. SEID Diagnostisk algoritm för ME/CFS.

högsta klass och samtidigt genomfört klinisk diagnostik och behandling.

Kontroversen kring ett namn

Trots den omfattande diskussion som funnits angående de rekommendationer för att fastställa nya kriterier för ME/CFS, som publicerats av Institute of Medicine (IOM), finns inte något brett stöd för att anta beteckningen SEID (Systemic Exertion Intolerance Disease). Även om den kliniska definitionen är mycket användarvänlig (kan tillämpas av oerfarna kliniker), är det den allmänna känslan att den inte fångar en homogen population. Leonard Jason, psykolog och forskare, menar att definitionen SEID fångar de flesta klassiskt definierade ME/CFS-patienterna, men inkluderar också en större och inte lika enhetlig patientgrupp.

Utan godkännande av organ såsom CDC, NIH eller WHO kommer definitionen inte att få stor spridning. Dessutom har forskare såväl inom grundforskning som klinisk forskning fortsatt att använda de sedan länge etablerade och vedertagna kanadensiska konsensus kriterierna (CCC) och/eller CDC kriterierna från 1994. På grund av patientgruppens heterogena karaktär kommer man säkerligen att fortsätta diskutera och omvärdera hur såväl de etablerade som de nyligen föreslagna definitionerna ska användas. Konsensus är naturligtvis det yttersta målet.

Forskningsutvecklingen

Undergrupper av ME/CFS-patienter

De heterogena patientgrupper som uppstår genom de olika definitionerna av ME/CFS visar att forskare och kliniker måste fortsätta sina ansträngningar att kategorisera patienter i undergrupper för att fastställa etiologi och patogenes och slutligen, den lämpligaste behandlingen. Som exempel kan nämnas de kliniska prövningar som pågår i Norge och Storbritannien med Rituximab (ett slags cellgift ö.a.) till patienter där sjukdomen antas ha en autoimmun patogenes. Ett exempel på translationell medicin är professor Carmen Scheibenbogens arbete i Tyskland, som visar att autoantikroppar mot adrenerga och acetylkolinreceptorer hos ME/CFS-patienter har både diagnostisk och terapeutisk betydelse. Detta kan vara till hjälp för att förstå den autoimmuna patofysiologin i en undergrupp av patienter.

Dessa stimulerande och spännande initiala resultat, motiverar fortsatta och replikerande studier.

Efter mer än 30 års studier av ME/CFS i hela världen, finns samstämmiga bevis för att ett dysfunktionellt immunsystem har en avgörande roll i utvecklingen av sjukdomstecken och symtom. Sedan molekylärbiologin blivit alltmera förfinad kan forskare studera detaljerna i B, T och naturliga mördarcellers funktion. Många av de rapporterade avvikelserna hos t.ex. naturliga mördarceller har upprepats av oberoende laboratorier. Hittills saknas dock allmän enighet om dessa biomarkörers sensitivitet och specificitet för diagnostik eller behandling.

Big Data och Precisionsmedicin

ME/CFS är en guldgruva för Big Data. Big Data har blivit på modet som ett tillvägagångssätt där statistiska metoder och modellering används för att studera ME/CFS och många andra sjukdomar. Även om detta tillvägagångssätt helt klart har stor potential, särskilt med avseende på precisionsmedicin, krävs ett stort antal patienter och det är en mycket kostsam diagnosmetod. Å andra sidan är det osäkert om resultat som erhållits i en liten grupp av patienter, såsom den föreslagna NIH intramurala studien av 40 patienter och kontroller, eller Stanford-initiativet med 20 svårt drabbade patienter, är tillämpbara för den större patientgruppen med ME/CFS. Över hela världen väntar patienter, läkare och forskare ivrigt på resultaten från dessa preliminära studier där Big Data-metoden använts i forskningen om ME/CFS.

Precisionsmedicin är ännu en trend i medicinsk forskning. Viss framgång har uppnåtts, till exempel för att identifiera rätt kemoterapeutiska medel för behandling av olika cancertyper, vilket möjliggör precisare insatser och eliminerar den risk för komplikationer som trial-and-error behandling innebär, även när evidensbaserade metoder används. NIH avsatte nyligen 55 milj dollar för att under räkenskapsåret 2016 starta the Precision Medicine Initiative (PMI). Detta är en banbrytande forskningsinsats med målsättningen att förebygga och behandla sjukdom genom att undersöka en miljon försökspersoners livsstil, miljö och genetik. Kanske kan ME/CFS-patienter komma att gynnas av

denna forskning. Det återstår att se om dessa metoder med undersökning av genetiska profiler, genuttryck, metabolomik, etc., kommer att kunna tillämpas allmänt för diagnostik och behandling av patienter med ME/CFS. Precisionsmedicin siktar högt och har potential för ökad sensitivitet och specificitet när det gäller diagnostisering och kostnadseffektiva behandlingar.

Mikrobiom och ME/CFS

Det finns allt fler bevis för att mikrobiomet i tarmen (bakterier, virus och svampar) påverkas av många faktorer och att dess status har stor inverkan på den immunologiska funktionen. Detta är ett mycket komplicerat forskningsområde. Inriktningen har tagits upp av många välrenommerade forskningsinstitutioner inklusive Columbia och Cornell i New York. Den potentiella nyttan av dessa studier för att förstå patogenesen för ME/CFS eller för att utveckla behandlingsstrategier återstår att avgöra. Förhoppningsvis kommer tillräckliga medel för ytterligare stora studier att beviljas inom kort.

Behandling av ME/CFS

Frågan om behandling av ME/CFS är fortfarande utmanande och problematisk. Sedan publiceringen av P2P- och IOM-dokumentet, finns enighet om att det krävs fortsatt arbete för att bestämma utfallsmått för kliniska prövningar. Dessutom måste lämpliga behandlingsprogram utformas för kliniska prövningar på flera olika platser, med väl definierade un-

dergrupper av patienter. Tyvärr har intresset varit begränsat från läkemedelsindustrin, som i allmänhet är den drivande kraften bakom väldesignade och -finansierade kliniska prövningar. Förhoppningsvis blir myndigheter som till exempel FDA engagerade i arbetet med att såväl utforma lämpliga kliniska prövningar som att stödja deras genomförande. Under tiden måste de som arbetar i patientvårdens frontlinje använda sin kliniska erfarenhet för att välja behandlingsinsatser som har visat sig kunna påverka livskvaliteten eller förhindra förödande komplikationer och samsjuklighet hos patienter som är drabbade av kronisk invalidiserande sjukdom. Stora, välfinansierade studier och internationellt samarbete krävs, särskilt för studier av genetik och genuttryck vid komplexa men relativt vanliga sjukdomar som ME/CFS. Väl designade och väl genomförda studier måste utföras på flera platser med noggrant avgränsade patientgrupper.

Hinder och lösningar

Som det påpekats i P2P- och IOM-rapporterna har forskningen om ME/CFS varit splittrad och full av metodologiska fallgropar som t.ex. användning av olika sjukdomsdefinitioner, brist på objektiva utfallsmått, små patientgrupper, brist på kontrollgrupper, underlåtenhet att replikera resultat och många andra brister. Studierna har i stort sett saknat den vetenskapliga stringens som behövs i en värld av evidensbaserad diagnostik och behandling. En del av dessa stöttestenar har övervunnits genom

allmänt accepterade falldefinitioner, identifiering av undergrupper av patienter och rigorös forskningsdesign. Många hinder återstår emellertid för den framväxande gruppen av forskare och kliniker som arbetar med denna svåra och komplexa sjukdom.

Det största hindret är att stora delar av den vetenskapliga världen (och i vissa fall patientgruppen) har vägrat att acceptera ME/CFS som en verklig, biomedicinsk sjukdom, som medför extrema funktionshinder. Forskningsansatser har ytterligare försvårats av total brist på finansiering av den storleksordning som krävs för att genomföra ens de mest grundläggande strikta studierna och behandlingsinsatserna. Myndigheter, akademiska institutioner och läkemedelsindustrin har ignorerat uppmaningen till handling och lämnat finansieringen till små bidragsgivare och privata donationer.

Det kan vara bra att påminna om omfattningen av ME/CFS i världen i mänskliga och ekonomiska termer. Självklart borde en så djupgående inverkan motivera avsättning av de resurser som krävs för intensiva studier av sjukdomen, för att lindra åtföljande funktionshinder och minska de ekonomiska kostnaderna för alla samhällen.

Utifrån grundläggande provtagning såsom blod, urin, saliv och ryggmärgsvätska kan avancerad forskning genomföras på DNA, RNA, epigenetiska markörer, proteiner, metaboliter och immunceller och deras budbärare cytokiner och kemokiner.

Ny teknik som t.ex. högupplöst sekvensering, Big Data insamling etc. kommer att ge de nödvändiga verkty-

gen för att lösa dessa problem, men tillräcklig finansiering måste erhållas. Det har bedömts att med tillräcklig finansiering, i nivå med vad som tilldelas andra jämförbara gamla och nya sjukdomar (t.ex. Zika-virusrelaterade sjukdomar), kan ME/CFS förklaras och behandlas inom 3-5 år. Även om det är osannolikt att enskilda länder eller organisationer antar den finansiella utmaningen på egen hand, skulle ett världsomspännande samarbete kunna uppnå dessa mål.

Under de senaste månaderna har NIH dels finansierat projekt som syftar till att lära patienter att känna igen utmattning (precisionsmedicin) och dels en omfattande studie för att identifiera biomarkörer (Big Data-analys och högteknologiska molekylärbiologiska tekniker).

Longitudinella studier för att beskriva sjukdomshistorien vid ME/CFS genomförs av CDC på flera olika platser med hjälp av gemensamma metoder för datainsamling, standardiserade tester och dataanalys.

Ett unikt och otvetydigt symtom på ME/CFS är ansträngningsutlöst utmattning efter fysisk eller kognitiv påfrestning. Många forskare studerar detta symtom för att förstå orsaken, finna en potentiell unik (sensitiv och specifik) biomarkör och därefter fastslå möjliga terapeutiska insatser för att motverka detta mycket handikappande symtom.

Ett fåtal stora, klassiskt utformade behandlingsstudier pågår, medan medkännande behandling, grundad på samlad klinisk erfarenhet hittills är den vanligaste vården. IACFS/ME, (The International As-

sociation for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis) anordnar vartannat år en konferens i Weston Fort Lauderdale där forskare, kliniker och patienter är välkomna att delta (2016 års konferens äger rum 27-30 oktober).

I Europa har viktiga steg nyligen tagits för att uppnå gemensamma mål. Under de senaste tio åren har den ideella organisationen Invest in ME i Storbritannien gjort stora insatser för att stimulera forskning och utbildning för patienter och läkare. Genom Invest in ME Research har grunden lagts för ett kompetenscenter inriktat på translationell biomedicinsk forskning. Invest in ME sponsrar också en årlig konferens på högsta vetenskapliga nivå, där inbjudna forskare och kliniker får möjlighet att utbyta forskningsresultat och strategier samtidigt som utbildning och hopp förmedlas till patienter och behandlande läkare. Vid den senaste IIMEC11-konferensen presenterades nya, spännande studier av falldefinitioner, undergrupper av patienter, det mänskliga mikrobiomet i tarmen, potentiella genetiska och metabola biomarkörer och andra generationens forskning rörande en mängd olika immunmarkörer inklusive NK-celler, B-celler och cytokiner. Med adekvat stöd och finansiering innebär alla dessa inriktningar framkomliga och lovande möjligheter för framtida forskare och kliniker.

Representanter för 13 länder i Europa har anslutit sig till European ME Research Group, EMERG, för internationellt samarbete. Detta innebär ett stort steg i utvecklingen av en nödvändig regional infrastruktur för

att stödja nya forskningssatsningar. Genom denna typ av samarbete maximeras forskningens snabbhet och effektivitet.

Slutsats

Över hela världen är bristen på vård ett stort problem för patienter med ME/CFS. Det råder fortfarande brist på kunskap hos de flesta läkare både i primärvården och på specialistnivå rörande ME/CFS i allmänhet och i synnerhet när det gäller diagnostik och lämplig behandling. De strategier som hittills har använts har haft begränsad framgång för att uppmuntra läkare att specialisera sig på området ME/CFS eller åtminstone göra en

adekvat diagnostisering. Med tanke på hur länge detta gapande hål i den sjukvårdande behandlingen har funnits, anser många experter att finansiering och etablering av kompetenscentra är det bästa tillvägagångssättet för att utbilda läkare och annan sjukvårdspersonal. Trots att det finns ett brett stöd bland patientgrupper och läkare, finns tyvärr ingen acceptans, finansiering eller infrastruktur för detta. Och ändå – det har aldrig tidigare funnits så effektiva och tillgängliga metoder för studier av komplexa sjukdomar och det finns anledning att se ljus på framtiden om de ovan nämnda svårigheterna och andra hinder kan övervinnas.

Referenser

IOM (Institute of Medicine). 2015. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press.

National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Ann Intern Med.* 2015; 162 (12): 860-865. doi: 10.7326/M15-0338.



Bild: Cecilia Ekhem