

Dysfunktionellt immunförsvar hos patienter med ME/CFS

Det ospecifika immunförsvaret orkar inte med alldagliga infektioner

Hypotes

Min hypotes är att det ospecifika immunförsvaret i en undergrupp av ME/CFS-patienter är så svagt att det ständigt får arbeta. Aktiviteten är dock för låg att det inte är mätbart i vanliga prover.

Sammanfattning

De flesta patienter med ME/CFS har fått diagnosen efter insjuknande, i en kraftig infektion eller efter ett flertal infektioner som avlöst varandra. I vissa fall även efter vaccinationer och trauman. Frågan är om dessa infektioner/belastningar kan leda till att delar av immunförsvaret helt enkelt blir försvagat och/eller leda till autoimmunitet. Jag är inte främmande för att det ospecifika immunförsvaret kan gå på sparlåga medan det specifika kan gå på för fullt. Balansen kan vara störd. Det behöver nödvändigtvis inte vara så. Mycket tyder dock på att åtminstone det ospecifika immunförsvaret är försvagat i de fall ME/CFS utvecklas. Detta går att reglera till viss del med olika antivirala medel och immunmodulerande mediciner. I de studier man lyckats verkar dock det gemensamma vara att immunförsvaret förstärkning upphör vid behandlingens avslutande. Ampligen har dock för en undergrupp tydligen visats ha en permanent stärkande effekt.

Det ospecifika immunförsvaret

Typiskt för det ospecifika immunförsvaret är att det är kroppens första försvarslinje mot en patogen. Det svarar snabbt och kan känna igen olika patogener. Det kan attackera och ofta döda patogener genom att äta dem, släppa ut ämnen som skadar dem eller döda celler som blivit infekterade för att stoppa spridningen. Det har inget minne utan svarar precis på samma sätt om kroppen skulle bli attackerad av samma patogener ytterligare en gång och det kan även aktivera det specifika immunförsvaret.

Om det ospecifika immunförsvaret är "kroniskt" försvagat krävs inte mycket för att man ska bli sjuk.

Varför är inte en infektion alltid påvisbar?

Om nu olika herpesvirus kan reaktiveras, kanske genom att Th1-immunsvarat nedgraderats, varför kan man då inte se det i blodet? Har Montoya, Dantini och Lerner (tyvärr nyligen avliden) fel i sina teorier om att kraftigt förhöjda IgG-titrar kan påvisa en aktiv infektion, även om IgM är inom referens? De verkar tämligen överens om att ca fyra gånger högre IgG-titrar än normalt är starka indikationer på att en aktiv infektion är närvarande.

Förutom EBV och övriga herpesvirus har det även spekulerats om andra virus som kan ligga bakom; HIAP, HERV, XMRV, enterovirus mm. Vissa är kanske mer spekulativa än andra. Självklart finns även teorier om olika bakteriella sjukdomar. Men det mest intressanta kanske ändå tillverkarna av Ampligen kommit på. Vilket jag återkommer om.

Om en infektion är svag, men finns där, kan man då må dåligt? Förmodligen ja, om immunförsvaret är så pass svagt att det inte kan hantera infektionen.

Att "väcka" immunförsvaret med immunmodulerade medicin gör fler patienter med ME/CFS tillfälligt bättre - Varför?

I ett flertal kliniska studier har en majoritet av patienter med ME/CFS som behandlats med antivirala mediciner mått bättre, oavsett vilket läkemedel man använt - främst Valtrex och Valcyte, men även Nexavir och senast 4ME. Även "Gottfries staylocockvaccin" verkar ha haft positiv effekt, men i huvudsak enbart under behandlingstid. Efter avslutad behandling får de flesta återfall i sjukdomen. Kan det bero på att alla preparat har en immunmodulerande effekt och därmed höjer aktiviteten på NK-celler, som har visats ha låg aktivitet hos de flesta med ME/CFS? NK-cellerna torde då ha bättre förmåga att bromsa virusangrepp, kanske oavsett vilket virus det rör sig om? Med bättre aktivitet i NK-celler leder det till ökad produktion av interferon-gamma vilket i sin tur leder till ökad aktivitet hos makrofagerna.

Låggradig virusinfektion som ej syns och som immunförsvaret inte rår på

Det finns idag inga biomarkörer för ME/CFS. Vi vet dock att NK-celler ofta har låg aktivitet och vi vet att det ofta råder CD8 + T-cellsbrist. Kan det vara så att en undergrupp av ME-CFS-patienter har en låggradig virusinfektion, kanske orsakat av ett välkänt virus som en person med friskt immunförsvaret inte blir sjuk av? Ett eller flera virus som immunförsvaret kämpar mot hela tiden, men de delar av immunförsvaret som normalt lätt ska kunna bekämpa detta virus är nedsatt, bl a pga av låg NK-cellsaktivitet och/eller CD8 + T-cellsbrist? Om det är så är det en rimlig förklaring till varför inte tillräckligt med antikroppar är detekterbart i plasma eller serum för att kunna påvisa en infektion.

Ampligen kan vara lösningen då ospecifika immunförsvaret är nedsatt

Efter att ha förstått att det ospecifika immunförsvaret ofta verkar vara nedsatt hos ME/CFS-patienter, i synnerhet hos de som är svårt sjuka och att inget av de traditionella läkemedel som idag finns verkar kunna permanent rätta till svagheten, så är det med intresse jag läser om företaget Hemispherx Biopharma som tagit fram Ampligen. Det ännu ej godkända läkemedlet genomgår nu en fas III-studie i USA. Flera vittnar om att det har stor effekt på en majoritet av de som tidigare fått behandling.

Företaget har identifierat en uppsättning av evidencebaserade kriterier som kan vara till hjälp vid

val av vilken undergrupp av ME/CFS patienter som kan ha mest nytta av Ampligen. Det verkar dels vara kopplat till låg NK-cellsaktivitet (desto sjukare i ME, desto lägre NK-cellsaktivitet), och dels selektiva TLR-3-dsRNA aktivatörer.

<http://globenewswire.com/news-release/2015/09/21/769737/10149994/en/Hemispherx-Biopharma-Research-Team-Identifies-Characteristics-of-Chronic-Fatigue-Syndrome-CFS-Patients-Potentially-Predictive-of-Improved-Response-to-Ampligen.html#sthash.BJi2UIGo.dpuf>

NK-cellsaktiviteten minskar med svårighetsgraden av ME/CFS

<http://www.omicsonline.org/open-access/low-nk-cell-activity-in-chronic-fatigue-syndrome-cfs-and-relationship-to-symptom-severity-2155-9899-1000348.php?aid=59415>

Toll-like receptors

Toll-like receptors (TLRs) finns hos flera olika celltyper som är inblandade i kroppens immunförsvar. TLRs spelar en viktig roll i det ospecifika ("medfödda") immunförsvaret. Dessa receptorer passar ihop med strukturer på ytan av sjukdomsframkallande organismer. Genom TLR kan cellerna känna av om det finns skadliga organismer i närheten. Genom TLR kan cellerna känna av om det finns skadliga organismer i närheten. Exempelvis består cellväggen hos gramnegativa bakterier av lipopolysackarider. Dessa passar ihop med TLR4 på makrofager.

https://sv.wikipedia.org/wiki/Toll-like_receptors

Specifikt för just TLR3 (fungerar troligen mindre bra hos ME-sjuka)

Målpatogen för TLR3 är dubbelsträngat RNA, en form av genetisk information som bärs av vissa virus, såsom retrovirus.

<https://en.wikipedia.org/wiki/TLR3>

Min tolkning av detta är att immunförsvaret är för svagt att detektera och bromsa vissa dubbelsträngade RNA-virus hos de som är sjukast i ME/CFS

Dubbelsträngade RNA-virus

Medlemmarna i gruppen dubbelsträngade RNA-virus innefattar "rotavirus", känt som vanligaste orsaken till gastroenterit hos små barn, och "picobirnavirus", känt som vanligast förekommande virus i avföringsprov av både människor och djur med eller utan tecken på diarré.

https://en.wikipedia.org/wiki/RNA_virus

Om Ampligen®

Ampligen är en ny klass av en specifikt konfigurerad ribonukleinsyraförening (RNA) som används som potentiell behandling av sjukdomar med immunologiska defekter och/eller viralt orsakssamband.

– I Australien och Nya Zeeland kommer Emerge Health administrera Ampligen för behandling av de svårast sjuka i ME/CFS

– I Nederländerna har nu myTomorrows på liknande sätt påbörjat att administrera Ampligen för behandling av de svårast sjuka i ME/CFS i Europa

– I USA och Belgien har det bedrivits framgångsrika studier av Ampligen och i USA pågår nu en stor studie med flera hundra patienter.

<https://newsaboutdisease.wordpress.com/2015/07/29/ampligen-en-antiviral-medicin-som-kan-fungerar-pa-en-undergrupp-av-mecfs-sjuka/>

Införande av nya läkemedel i Sverige

Jag har varit i kontakt med NT-rådet (Nya terapier) som lyder under Sveriges Kommuner och Landsting. NT-rådet har landstingsmandat att avge rekommendationer om förhållningssätt till nya läkemedelsterapier.

Min fråga var i princip hur processen ser ut för att en svensk läkare ska kunna använda sig av ett nytt läkemedel (ej registrerat i Sverige) i sin behandling. Jag skrev även om svårigheten att finna bra behandlingsmetoder för de patienter som lider av ME/CFS, men att det nu eller inom kort verkar finnas en framgångsrik behandlingsmetod av det immunmodulerande läkemedlet Ampligen på flera ställen i världen.

Så här införs nya behandlingsterapier (läkemedel) i Sverige

En läkare som vill använda en ny behandlingsterapi kontaktar sin landstingsrepresentant. Varje landsting har en kontaktperson utsedd att vara länk mellan det nationella arbetet med ordnat införande av nya läkemedel och det som görs i respektive landsting. Kontaktpersonen förmedlar en av läkaren ifylld nomineringsblankett till NT-rådet. Därefter beslutar NT-rådet om man går vidare med en rekommendation. Läkemedelsverket är den myndighet i Sverige som sedan granskar läkemedelsansökningar. Detta är alltså den väg som är möjlig att gå, om ett nytt läkemedel (eller ny godkänd indikation) blir tillgängligt för behandling av ME/CFS enligt det svar jag fick från NT-rådet.

Tre etiska principer vid införande av nya behandlingsmetoder

NT-rådet beslutar om rekommendationer baserat på den etiska plattformen som antagits av riksdagen. Den innehåller tre etiska principer i hierarkisk ordning:

1. Människovärdesprincipen – vården ska respektera alla människors lika värde
2. Behovs- och solidaritetsprincipen – mer av hälso- och sjukvårdens resurser bör fördelas till dem som har de största behoven, de svåraste sjukdomarna och den sämsta livskvaliteten
3. Kostnadseffektivitetsprincipen – innebär att en rimlig relation mellan kostnader och nytta, mätt i förbättrad hälsa och höjd livskvalitet ska eftersträvas.

Om man utgår från de tre etiska principerna så framstår det som uppenbart att ME/CFS-patienter uppfyller alla kriterier, inte minst då en nyligen presenterad studie visar att de som lider av sjukdomen ME/CFS har den lägsta livskvaliteten ur ett hälsoperspektiv, jämfört med

många andra svåra sjukdomar som exempelvis cancer och stroke.

Sverige saknar idag effektiv behandling av patienter med ME/CFS

Idag finns ingen effektiv behandlingsmetod för ME/CFS-patienter. Med tanke på att Ampligen visat på goda resultat i flera förstudier och att flera länder nu handlar in läkemedlet för behandling av de svårast sjuka ME/CFS-patienterna vore det bra om även Sverige kan göra likadant – tycker jag.

Kan Ampligen användas trots att det inte är godkänt läkemedel? – Ja men det är krångligt

Det finns en möjlighet till utökad tillgång av läkemedel som ännu ej är godkända i Sverige. I princip gäller det patienter med allvarliga eller livshotande tillstånd när det står klart att patienter kan ha nytta av behandlingen och behandlingen kan ges på ett säkert sätt. Det är en snårig "djungel" att exakt ta reda på hur det går till. Hemispherx Biopharma, tillverkaren av läkemedlet Ampligen, har utfört ett [avtal](#) med myTomorrows, för att inleda och förvalta ett Early Access Program (EAP) i hela Europa och Turkiet. De kommer ha sitt säte i Nederländerna. Ett liknande program finns även i Australien och Nya Zeeland. I syfte att behandla ME/CFS-patienter med medicinskt behov kommer myTomorrows att utföra EAP verksamhet i Europa och Turkiet.

Frågan är vad som händer nu? Vad gör Sverige?

Vi har många ME/CFS-patienter som uppfyller kriterierna med allvarliga tillstånd där adekvat behandling saknas. Jag hoppas att vi har krafter från svenskt håll som agerar i frågan då Ampligen har visat sig ha positiv effekt på många svårt sjuka i ME/CFS.

Regelverket ser i stort ut enligt följande

2012 infördes i Sverige ett program för läkemedel som ställs till förfogande för användning av humanitära skäl (compassionate use programme, CUP).

Programmet riktar sig till en grupp patienter

- med en kroniskt eller allvarligt försvagande sjukdom eller
- patienter vars sjukdom anses vara livshotande och som inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med ett godkänt läkemedel.

Läkemedlet i fråga måste omfattas av kategorierna i artiklarna 3.1 och 3.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004:

Artikel 3

1. Sådana läkemedel som avses i bilagan får släppas ut på marknaden inom gemenskapen endast om gemenskapen har beviljat godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i

denna förordning.

2. Även sådana läkemedel som inte avses i bilagan kan godkännas för försäljning av gemenskapen i enlighet med bestämmelserna i denna förordning om

a) läkemedlet innehåller en ny aktiv substans som inte var godkänd i gemenskapen vid denna förordnings ikraftträdande, eller

b) sökanden påvisar att läkemedlet innebär en väsentlig terapeutisk, vetenskaplig eller teknisk innovation eller att ett godkännande i enlighet med denna förordning är av intresse för patienterna eller ur djurhälsosynpunkt på gemenskapsnivå.

Därtill måste det finnas tillfredsställande dokumentation om läkemedlets effekt och säkerhet där nyttan i förhållande till riskerna bedöms som övervägande positiv för patientgruppen.

Det har även varit möjligt att ansöka om licens för läkemedel under utveckling.

Skillnaden mellan licensförskrivning och compassionate use-program

Licenser gäller för enskilda individer och ansökan till Läkemedelsverket sker på läkarens initiativ. Compassionate programmet gäller alltid för en grupp patienter. Ansökan om att få använda ett läkemedel under utveckling av humanitära skäl ska göras av läkemedelsföretagen och täcka en större patientgrupp som företaget definierar i sin ansökan.

Ansökningsförfarande

Tillverkaren av läkemedlet eller den som ansöker om godkännande för försäljning av läkemedlet kan ansöka om tillstånd för CUP hos Enheten för Kliniska Prövningar och Licenser, Läkemedelsverket. Ansökan ska bl.a. innehålla ansökningsblankett, följebrev, ett program (motsvarande studieprotokoll för klinisk prövning), prövarhandbok (IB), farmaceutisk dokumentation om läkemedlet (IMPD), märkningsförslag för CUP-läkemedlet samt patientinformation (se länk under Ansökan).

Läkemedelsverkets handläggning och bedömning av ansökan om CUP görs normalt inom 60 dagar. Läkemedelsverket ställer eventuella kompletterande frågor efter ca 30 dagars handläggningstid och frågorna ska besvaras av sökanden inom 10 dagar. Läkemedelsverket tar inte ut någon avgift för CUP-ansökningar.

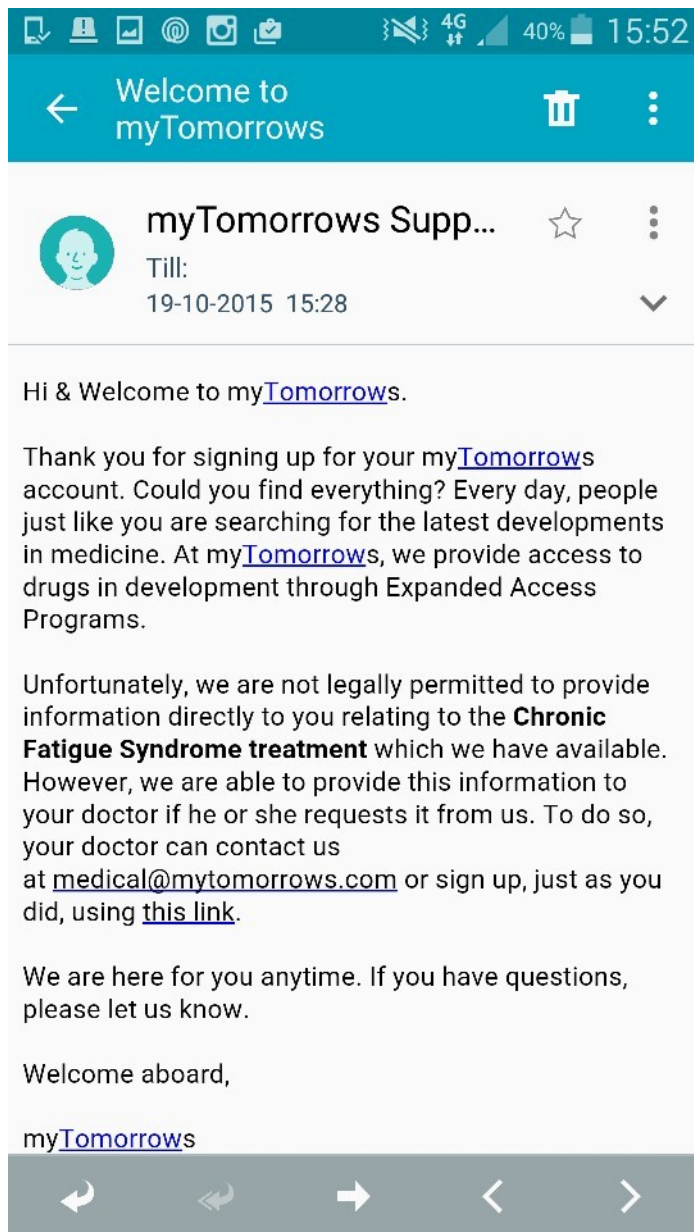
Tillståndsinnehavaren ska tillhandahålla compassionate use-läkemedlet utan kostnad för patienterna som behandlas inom ramen för programmet.

Hur går man som läkare med i Ampligen's Early access program?

Som enskild läkare kan man gå med i myTomorrows program här (de som administrerar Ampligen i Europa):

<https://mytomorrows.com/en/services/physicians>

Jag mejlade dem och fick följande svar



Stockholm onsdagen den 16 december 2015

Mats Lindström