

Ergänzungen und Korrekturen zur Ärztebroschüre

Seit der 2. Auflage dieser Broschüre mit Informationen für Ärzte hat sich die biomedizinische Forschung zu ME/CFS weiterentwickelt. Die Informationen in dieser Broschüre sind deshalb teilweise nicht mehr auf dem neuesten Stand. Bitte beachten Sie deshalb die entsprechenden Korrekturen und Ergänzungen in diesem Einlegeblatt (Stand März 2013).

Korrektur zu XMRV/PMRV:

Die in diesem Heft enthaltenen Informationen zum Retrovirus XMRV/PLMRV sind inzwischen veraltet.

Eine großangelegte Multicenterstudie unter Leitung des renommierten Virusjägers Ian Lipkin (1) konnte das Retrovirus weder bei ME/CFS-Patienten noch bei gesunden Kontrollen finden.

Man vermutet, dass XMRV/PMRV durch eine Rekombination aus endogenen Retroviren entstanden ist, und zwar in immungeschwächten Mäusen, von denen man weiß, dass sie eine Menge an endogenen Retroviren exprimieren.

Dies ist wahrscheinlich im Labor von Robert Silverman geschehen, der 2006 berichtet hatte, dieses Retrovirus bei Prostatakrebspatienten gefunden zu haben (2). Seine mit dieser Chimäre kontaminierten Zelllinien waren die Grundlage der Studie von Lombardi/ Mikovits von 2009 zum Zusammenhang von XMRV und ME/CFS (3). XMRV/ PMRV ist also eine Laborkontamination, eine Chimäre, die, soviel man heute weiß, den Menschen noch nicht infiziert hat.

Zwar haben Antikörpertests auf Retroviren in einigen Labors der Lipkin-Studie positive Ergebnisse gezeigt, aber auch hier vermutet man, dass sie entweder eine unspezifische oder eine kreuzreaktive Bindung darstellen und keine Infektion mit XMRV/PMRV anzeigen.

Die ursprüngliche Studie von Lombardi/ Mikovits sowie aktuelle Testergebnisse anderer Forscher zeigen jedoch unabhängig von XMRV/PMRV bei einigen ME/CFS-Patienten immer wieder Spuren retroviraler Infektion. Hier handelt es sich nicht um XMRV, sondern offenbar um andere retrovirale Sequenzen. Es ist unklar, ob hier ein bislang unbekanntes, exogenes Retrovirus angezeigt wird oder, was derzeit für wahrscheinlicher gehalten wird, um eine Reaktivierung endogener Retroviren, die alle Säugetiere in ihrem Genom tragen, die aber normalerweise replikationsdefekt sind, also nicht von der DNA abgelesen werden und sich vermehren (4, 5).

Die Originalstudie von Lombardi/ Mikovits und andere Studien weisen darauf hin, dass diese endogenen Retroviren bei immungeschwächten Patienten partiell abgelesen werden und damit eine Immunaktivierung bewirken und weitere Schäden anrichten könnten. Die Testverfahren, mit denen man positive Antikörpernachweise auf Retroviren erhält, könnten aber auch nicht-virale, normale oder anormale zelluläre Proteine (und eben kein Virus) anzeigen.

Diese Fragen müssten nun durch eine Sequenzierung des Genoms von ME/CFS-Patienten und Kontrollen geklärt werden (1, 7). Moderne Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren machen dies prinzipiell möglich.

Lipkin betont in seiner o.g. Studie:

„Wir werden uns weiterhin in der Erforschung der Pathogenese des CFS/ME engagieren, um sicherzustellen, dass die Konzentration auf dieses komplexe Syndrom aufrechterhalten wird. Zu den bereits laufenden Studien gehören auch die Suche nach bekannten und neuen Erregern und Biomarkern mit Hilfe von Sequenzierungsverfahren der neuen Generation (deep sequencing) und der Proteomik.“ (1)

Literatur:

- (1) A Multicenter Blinded Analysis Indicates No Association between Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis and either Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus or Poly-tropic Murine Leukemia Virus
Harvey J. Alter, Judy A. Mikovits, William M. Switzer, Francis W. Ruscetti, Shyh-Ching Lo, Nancy Klimas, Anthony L. Komaroff, Jose G. Montoya, Lucinda Bateman, Susan Levine, Daniel Peterson, Bruce Levin, Maureen R. Hanson, Afia Genfi, Meera Bhat, HaoQiang Zheng, Richard Wang, Bingjie Li, Guo-Chiuan Hung, Li Ling Lee, Stephen Sameroff, Walid Heneine, John Coffin, Mady Hornig, and W. Ian Lipkin
Volltext: <http://mbio.asm.org/content/3/5/e00266-12.full>
Weitere Informationen zur Lipkin-Studie und Auszüge aus einem Interview mit Judy Mikovits:
http://www.cfs-aktuell.de/dezember12_1.htm
- (2) Identification of a Novel Gammaretrovirus in Prostate Tumors of Patients Homozygous for R462Q RNASEL Variant,

Anatoly Urisman, Ross J Molinaro, Nicole Fischer, Sarah J Plummer, Graham Casey, Eric A Klein, Krishnamurthy Malathi, Cristina Magi-Galluzzi, Raymond R Tubbs, Don Ganem, Robert H Silverman Joseph L DeRisi
<http://www.plospathogens.org/article/info:doi/10.1371/journal.ppat.0020025>

(3) Science 23 October 2009; Vol. 326. no. 5952, pp. 585 – 589
DOI: 10.1126/science.1179052 Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome, Vincent C. Lombardi, Francis W. Ruscetti, Jaydip Das Gupta, Max A. Pfost, Kathryn S. Hagen, Daniel L. Peterson, Sandra K. Ruscetti, Rachel K. Bagni, Cari Petrow-Sadowski, Bert Gold, Michael Dean, Robert H. Silverman, Judy A. Mikovits
(4) Nature. 2012 Nov 29;491(7426):774-8. doi: 10.1038/nature11599. Resurrection of endogenous retroviruses in

antibody-deficient mice. Young GR, Eksmond U, Salcedo R, Alexopoulou L, Stoye JP, Kassiotis G. Source: Division of Immunoregulation, MRC National Institute for Medical Research, The Ridgeway, London NW7 1AA, UK.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103862>
Übersetzung des Abstracts unter http://www.cfs-aktuell.de/dezember12_1.htm

(5) Ein interessanter Artikel zur Wiederbelebung von endogenen Retroviren findet sich hier:
<http://www.faz.net/aktuell/wissen/mensch-gene/immunologie-und-genetik-erreger-wieder-auferstanden-11959377.html>
(6) Weitere Literatur unter: http://en.wikipedia.org/wiki/Xenotropic_murine_leukemia_virus-related_virus
(7) Zusammenfassung zum Thema XMRV und CFS, Stand Dezember 2012, Wilfried Bieger:
<http://dr-bieger.de/zusammenfassung-zum-thema-xmrv-und-cfs-stand-dezember-2012/>

Das OMI-MERIT-Projekt Ein multifaktorieller Forschungsansatz

Im Juni 2012 trafen sich in New York eine Reihe internationaler Wissenschaftler und Kliniker auf dem Gebiet der Immunologie und Neurologie, um eine neue Initiative zur Erforschung des ME/CFS zu starten: Die MERIT-Initiative (ME Roundtable on Immunology and Treatment).

Andreas Kogelnik, Gründer und Leiter des Open Medicine Institutes, hatte dieses Treffen organisiert. Diese MERIT-Gruppe verfolgt einen multifaktoriellen Ansatz zur Entdeckung und Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren und Behandlungsmöglichkeiten für ME/CFS. Eine IT-gestützte Vernetzung der beteiligten Forscher ist zentrales Element dieser MERIT-Initiative.

Vorrangige Projekte von OMI-MERIT

1. Behandlungsstudie 1: große, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie zu Rituximab und Valganciclovir, bei der über den gesamten Verlauf hinweg Messungen zu physiologischen, genomischen, virologischen und immunologischen Markern durchgeführt werden.
2. Aufbau eines internationalen Neuroregisters und einer Biobank.
3. Protein-Panel bei behandelten und unbehandelten Patienten (innovative Protein-Analyse ausgewählter Proben aus der Biobank, um Protein-basierte Substanzen von Bakterien, Viren, Hormonen, Antikörpern, Zytokinen zu identifizieren).
4. Behandlungsstudie 2: Mono- und Pilotstudien mit Kombinationstherapien. Zu den Therapien, die geprüft werden sollen, gehören Ampligen, Etanercept, Rifaxamin, Issentris, Famcyclovir und mögliche andere.
5. Explorationsstudien zu immunologischen Biomarkern. Diese Explorationsstudien sollen B-Zell-, T-Zell- und

Natürliche Killerzell-Antworten auf Krankheit untersuchen.

6. DNA Genetik: Einsatz der modernsten Methoden, um entscheidende Abschnitte des Humangenoms bei einer Gruppe von Patienten, Kontrollen, betroffenen Familien und nicht verwandten Personen zu sequenzieren.
7. Massenspektroskopie/Umweltmessungen: Diese Explorationsstudie wird Patientenproben auf unbekannte Verbindungen, Toxine, Proteine und andere Substanzen untersuchen, die in der Genese dieser Krankheit möglicherweise eine Rolle spielen oder auf andere Weise zur Immundefunktion beitragen.
8. Umfassende Virustestung: Aufbau eines Grundbestands von sinnvollen Virustestmethodiken, die in der klinischen Anwendung verwendbar sind. Die Testung wird Blut, Urin, Speichel und andere Gewebe umfassen, wenn diese zur Verfügung stehen, und wird auf spezifische Viren wie EBV, HHV6, CMV, Parvovirus, HSV1 und HSV2 testen sowie zusätzliche Verfahren mit Testplatten zur Identifikation neuer Viren und Hochdurchsatzverfahren anwenden.
9. Eine zweite zukunftsweisende Studie zu immunologischen Biomarkern wird zusätzliche Zelltypen untersuchen, die das Projekt Nr. 5 (oben) ergänzen, wie beispielsweise Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen.
10. Behandlung mit Naturheilverfahren und rezeptfreien Substanzen: der potentielle Nutzen verschiedener rezeptfreier Substanzen bzw. Naturheilverfahren soll in einem geprüften wissenschaftlichen Setting untersucht werden. Zu den untersuchten Substanzen gehören Moringa olifera, GcMAF, Vit B12 und Artemesin.

Informationen: <http://openmedicineinstitute.org/research-initiatives/mecfs-merit/>

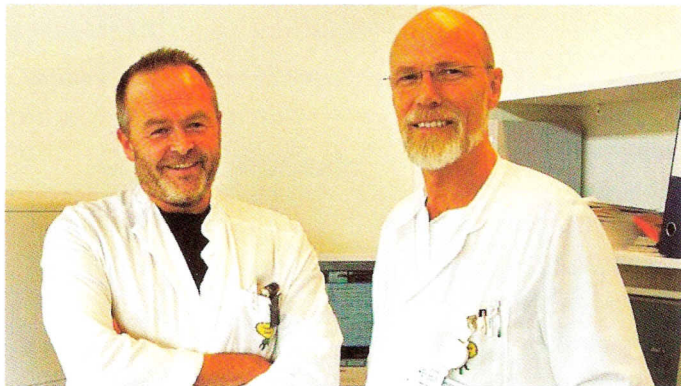
Rituximab und Valaciclovir

Erfolgversprechene Behandlungen für ME/CFS?

Für Deutschland besonders interessant dürfte die Zusammenarbeit zwischen der deutschen Hämato-Onkologin Prof. Carmen Scheibenbogen, Charité Berlin Mitte, mit den norwegischen Onkologen Øystein Fluge und Olaf Mella sein. Mella und Fluge hatten Anfang der 2000er Jahre beobachtet, dass bei einer ME/CFS-Patientin, die zusätzlich an einem B-Zell-Lymphom erkrankt war, die Symptome des ME/CFS einige Monate nach Verabreichung des Krebsmittels Rituximab vollkommen verschwanden, jedoch nach einigen Monaten wiederkehrten und eine erneute Infusion erforderten. Sie erprobten diesen Behandlungsansatz an einer größeren Patientengruppe und veröffentlichten 2011 die Ergebnisse einer randomisierten Doppelblind-Studie*, bei der 10 von 15 ME/CFS-Patienten eine erhebliche Besserung erzielt hatten. Eine große Phase-III-Studie ist in Planung, jedoch bislang an fehlender Finanzierung gescheitert.

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper gegen CD20-B-Zellen, wird bereits seit Mitte der 90er Jahre standardmäßig in der Behandlung von Lymphomen, d.h. bösartigen B-Zell-Erkrankungen und Rheumatoider Arthritis eingesetzt sowie auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Reaktivierung bzw. Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) verbunden sind, das sich in den B-Zellen vermehrt.

Es ist jedoch sehr teuer – ein Behandlungszyklus, wie er von Mella und Fluge durchgeführt wird, beläuft sich allein für das Medikament auf ca. 16.000 €. Bislang kommen die Kassen wegen der fehlenden Indikation bei ME/CFS nur in Einzelfällen für eine solche Behandlung auf.

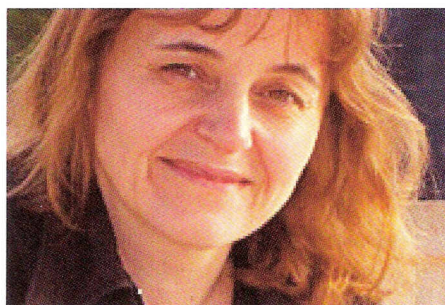


Die Onkologen Øystein Fluge und Olaf Mella, Haukeland University Hospital, Bergen, Norwegen

Schlussfolgerungen aus den Rituximab-Studien

Da bei den Patienten, die auf das Rituximab ansprachen, sich alle Symptome des ME/CFS besserten, schließen die Forscher, dass die B-Zellen bei ME/CFS eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Symptome spielen. Die Hypothesen, die man aus diesen Behandlungserfolgen hinsichtlich der Ursache des ME/CFS zieht, sind: Entweder ist ME/CFS eine Autoimmunerkrankung oder es handelt sich um eine Reaktivierung der Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, und mit der Eliminierung der B-Zellen wird ein Virusreservoir beseitigt.

Diese beiden Hypothesen – ME/CFS als Autoimmunerkrankung oder als chronisch schwelende, reaktivierte EBV-Infektion – widersprechen sich u.U. gar nicht. Auslösend muss auch gar nicht das EBV sein, sondern es können auch andere Infektionen oder andere schwere Erkrankungen sein, die dann zu ME/CFS und einer Reaktivierung des EBV und der gestörten Immunantwort führen.



Prof. Carmen Scheibenbogen erforscht die gestörte Immunantwort der Patienten auf das Epstein-Barr-Virus und sucht nach Biomarkern

Prof. Scheibenbogen erforscht derzeit die von ihr immer wieder beobachtete gestörte Immunantwort der ME/CFS-Patienten auf das EBV und entwickelt zusammen mit einer Berliner Firma einen Serospot, mit dem in den Pilotstudien 90% der ME/CFS-Patienten identifiziert werden konnten.

Möglicherweise ist diese gestörte Immunantwort auf einzelne Proteine und Peptide des EBV und die sich daraus ergebende Unfähigkeit, die Virusreaktivierung in Schach zu halten, eine Art Marker für ME/CFS. Ein zur Marktreife entwickelter Test könnte dann eine einfache und relativ eindeutige Diagnosemöglichkeit des ME/CFS bieten.

Darüber hinaus ergibt sich aus den o.g. Hypothesen und Forschungsarbeiten ein zweiter Behandlungsansatz – mit Valaciclovir, einem Mittel gegen EBV und andere Viren der Herpes-Gruppe. Auch hier hat es bereits erfolgversprechende Pilotstudien an ME/CFS-Patienten

gegeben. Die Krankenkassen erstatten jedoch – wieder wegen fehlender Indikation – häufig die Kosten für dieses Mittel nicht.

Prof. Scheibenbogen sucht außerdem noch nach weiteren Markern, um eine einfache Diagnostik bei ME/CFS zu ermöglichen. Diese Marker beziehen sich auf die immer wieder zu findende Immunaktivierung, die Störung der Mitochondrienfunktion (die mit der charakteristischen Schwäche und der Zustandsverschlechterung nach Belastung bei ME/CFS in Verbindung steht) und die evtl. durch das EBV angestoßene Verschiebung der Immunantwort von Th1- zu Th2-Helferzellen, sowie auf weitere immunologische und neurologische Faktoren.

Und man versucht, Marker dafür zu finden, wer auf eine Behandlung mit Rituximab nicht anspricht. Hierzu steht sie in regem Austausch mit den norwegischen Forschern, die, genauso wie sie, am OMI-MERIT-Projekt beteiligt sind.

Informationen:

- http://www.cfs-aktuell.de/november12_1.htm
- http://www.dsai.de/fileadmin/user_upload/Vortraege/Scheibenbogen_Berlin2013.pdf
- Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. Oystein Fluge et al. PLOS one, 2011



Diese Krankheit ist genauso bedeutsam wie jede andere schwere Krankheit, ob das Krebs, Herzversagen oder AIDS ist. Wir stehen vor einer nationalen Katastrophe und wir müssen uns dieser Tatsache stellen. Die Krankheit ist heruntergespielt worden – durch Täuschung, Unwissenheit der Ärzteschaft und durch Abwürgen der biomedizinischen Forschung. Derweil sind Tausende von Patienten schwer erkrankt. Man zweifelt an ihnen und erklärt sie für selbst schuld an ihrer Krankheit, und so leiden viele an ärztlicher Vernachlässigung und Misshandlung.

Professor Leonard A. Jason, Ph.D.,
DePaul University, Chicago

Leitfaden zur Diagnose und Behandlung des ME/CFS

Auf der Basis der Internationalen Konsenskriterien für ME ist 2012 ein sogenannter Primer veröffentlicht worden (1). Die 36-seitige Broschüre richtet sich vorrangig an Ärzte in der Primärversorgung und Fachärzte für Innere Medizin. Sie enthält eine Zusammenfassung der pathophysiologischen Befunde bei ME(CFS), eine Zusammenfassung der Internationalen Konsenskriterien des ME sowie Richtlinien für die Diagnose und Behandlung. Besonders begrüßenswert ist ein im Anhang befindliches ausführliches Schreiben für Schulen und Behörden, die mit Kindern und Jugendlichen mit ME(CFS) konfrontiert sind.

Der Leitfaden wurde von einem 26-köpfigen Gremium aus Klinikern, Forschern und Lehrenden aus verschiedenen Fachrichtungen und geographischen Regionen erstellt, das bereits die Internationalen Konsenskriterien für ME (2) verfasst hatte. Zusammengenommen haben sie mehr als 50.000 ME-Patienten diagnostiziert und behandelt und insgesamt schätzungsweise 500 Jahre Erfahrung in Behandlung, Forschung und Lehre. Sie haben Hunderte von Fachartikeln veröffentlicht.

(1) Myalgic Encephalomyelitis – Adult & Paediatric: International Consensus Primer for Medical Practitioners: <http://www.cfs-aktuell.de/ICC%20primer%202012.pdf>

(2) International Consensus Criteria (ICC) von 2011:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/pdf>

