

Het Medicijn

een ME/cvs geschiedenis met Rituximab door Jorgen Jelstad

“Ze ontdekten al snel dat nieuwe ideeën in de wetenschap niet altijd met open armen ontvangen worden – zelfs als de oude niet werken.”

Switch off, switch on, The National, 2009.

2004 : Patiënt Nul

Anne Katrine wandelt de kankerafdeling in het Haukeland University Hospital in Bergen (Noorwegen) binnen in 2004 voor een behandeling tegen de lymfomen die de dokters een jaar eerder ontdekten. Na vier ronden chemotherapie leek de kanker verslagen te zijn maar opeens kwam de kanker terug en nu komt ze binnen voor haar tweede behandlingsregime.

Anne Katrine heeft ook ME/ CVS sinds ze plotseling ziek werd met mononucleose in 1997. Voor meerdere jaren was ze grotendeels huisgebonden met spierpijn, slaapproblemen en grote cognitieve moeilijkheden. Een overweldigende vermoeidheid en ziektegevoel maakten het voor haar onmogelijk haar huis te verlaten voor langer dan enkele korte momenten.

Vijf weken na de start van haar lymfomenbehandeling gebeurde er iets onverwachts. Opeens merkte ze een duidelijke verbetering in alle ME/ CVS-symptomen waar ze al meer dan 7 jaar last van had. Ze had voorheen nog nooit zoiets ervaren. Haar tienerzoon had haar ooit gezegd dat hij niet zeker was of hij het wel aankon om samen te leven met een moeder die zo ziek was als zij. Maar nu, waren ze in staat om samen op vakantie te gaan naar Turkije.

Maar opeens kwam alles weer terug. De hoofdpijn, de pijnlijke spieren, de cognitieve achteruitgang en de verwoestende vermoeidheid en malaise. Terug naar af.

“Toen je kanker had mama hadden we de beste etentjes ooit,” zei haar dochter na de terugval.

Zittend in zijn kantoor in Haukeland University Hospital krabt de kankerspecialist Øystein Fluge zich verward in het haar. Wat gebeurde er nu echt met zijn patiënt Anne Katrine?

Jaren kan hij maar niet vergeten wat hij toen zag gedurende die maanden in 2004.

2009 : Pionierswerk

In oktober 2009 zat ik in een klein kantoortje in de Haukeland University Hospital in Bergen, een stad aan de westkust van Noorwegen. Ik herinner het mij nog goed. De twee dokters die hun verrassend verhaal vertellen. Ik was nog maar net begonnen met onderzoek voor mijn boek over ME/ CVS toen ik een kleine pilotstudie tegenkwam van de hand van dezelfde mensen die ik vandaag voor de eerste keer ontmoette.

Zelfs toen, zonder de uitgebreide kennis over ME/ CVS die ik nu heb, kan ik mij herinneren dat ik dacht: Als dit waar blijkt te zijn, dan zal dit alles veranderen.

Het was een mooi zonnige dag met sneeuw op de bergtoppen rond Bergen. Onderweg naar mijn afspraak met professor Olav Mella en dokter Øystein Fluge, zag ik grote wegwijzers die het publiek de weg wezen naar de massale vaccinaties tegen de varkensgriep. In enkele weken hadden de Noorse autoriteiten meer geld besteed aan vaccins dan het hele Amerikaanse budget voor onderzoek naar ME/ CVS van de laatste 25 jaar.

Ik herinner mij dat ik dat zag als een alleszeggende vergelijking die wees in de richting van een erg akelige toekomst voor ME/ CVS. Maar nu, vroeg ik mij af of het verhaal van deze twee dokters een keerpunt zou kunnen betekenen. Na 25 jaar controversie, gebrek aan fondsen, slechte behandeling, bespottung en neergeslagen hoop. Zou dit alles veranderen?

Dr. Fluge sprak over het opmerkelijke verhaal van Anne Katrine die herstelde van de meeste van haar ME/ CVS-symptomen en na die maanden heeft ze Fluge nooit losgelaten.

Ze smeekte hem om uit te zoeken wat er gebeurd was. Uiteindelijk beslisten Fluge en Olav Mella, het hoofd van de kankerafdeling van het ziekenhuis, het er op te wagen ook al hadden ze nog nooit met ME/CVS gewerkt en er zelfs amper van gehoord.

“Ons vertrekpunt was: Zou dit een autoimmuunziekte kunnen zijn? En als het dat is, zou het kunnen dat methotrexaat in haar behandeling haar ME/CVS-symptomen beïnvloedde?” zei Fluge.

Methotrexaat is een medicijn dat de immuunreactie onderdrukt. Het wordt gebruikt in grote dosissen bij sommige kankerbehandelingen maar wordt ook gebruikt in kleinere dosissen tegen verschillende auto-immuunziekten zoals rheumatoïde artritis. Anne Katrine had 3 verschillende soorten kankerbehandelingen gekregen maar enkel bij eentje ervan ervaarde ze een bijna-genezing van haar ME/CVS-symptomen. In die behandeling kreeg ze methotrexaat iets wat geen deel uitmaakte van de andere twee behandelingen.

“We konden niet weten of onze hypothese correct was, maar ons idee was om CVS te proberen behandelen met rituximab hetgeen een medicament is dat rechtstreeks op de B-cellen van het immuunsysteem inwerkt,” zei Fluge.

Zoals methotrexaat is rituximab een medicijn dat het immuunsysteem onderdrukt maar op een iets andere manier. Eigenlijk vernietigt het de B-cellen voor enkele maanden vooraleer ze langzaam weer terug groeien. Beide medicamenten worden gebruikt in de behandeling van kanker en auto-immuunziekten. In 2007 beslisten Fluge en Mella een kleine pilootstudie uit te voeren op 3 ME/CVS-patiënten. Eén van de drie patiënten die ze contacteerden, was Svein.

“Voor Olav Mella mij belde, herinner ik mij een gesprek met mijn vrouw over hoe lang ik het nog zou volhouden om met deze ziekte te leven,” zegt Svein als ik hem vraag naar zijn verhaal aan de telefoon.

Hij werkte in het plaatselijke ziekenhuis maar na een zware virale infectie 10 jaar eerder is hij nooit meer hersteld. Hij probeerde lange tijd aan het werk te blijven, maar uiteindelijk moest hij het opgeven.

“Ik was zo ziek dat ik bedgebonden was en hulp nodig had om naar het toilet te gaan. Maar uiteraard hoop ik nog altijd om ooit weer terug aan het werk te kunnen gaan,” zei Svein.

Zes weken na zijn eerste infuus met rituximab gebeurde er iets. In slechts enkele dagen verbeterden al Svein zijn ME/CVS-symptomen opmerkelijk.

“Mijn schoonvader heeft een hut en die lag maar een paar honderd meter van de weg van waar we dan te voet moesten gaan. Normaal gezien bestond mijn verblijf in die hut eruit om er gewoon te geraken en dan de rest van het verblijf op de sofa of in bed te liggen. Nu kon ik gaan skieën met mijn kinderen,” zei Svein.

In hun pilootstudie gepubliceerd in [BMC Neurology](#) begin 2009 schrijven Mella en Fluge het volgende:

Hij kon wandelingen van een uur aan en werkte aan het schrijfwerk in zijn huis. Myalgische pijn was merkbaar verminderd. Cognitieve functies verbeterden opmerkelijk en hij kon nu een volledig boek uitlezen zonder onderbrekingen. Zijn overgevoeligheid aan geluid verminderde. Hij en zijn vrouw bevestigden dat hun gezinsleven er duidelijk op vooruit gegaan was.

“Na mijn eerste behandeling las ik twee boeken uit in één weekend. Voor de behandeling kon ik niet eens twee pagina's in een keer lezen,” zegt Svein.

Maar na 10 weken van grote verbetering, crashte Svein. Terug naar zijn leven binnen de vier muren van voorheen. Al zijn symptomen kwamen even snel weer terug als ze verdwenen waren. Hij kreeg een nieuwe behandelingsronde en hetzelfde gebeurde. Grote verbeteringen na 6 weken gevolgd door 10 weken van blijvende verbetering en dan een crash.

In februari 2009 kreeg hij een nieuw infuus.

“Toen had ik het beste effect tot nu toe en het duurde ook langer. Ik begon aan het huis te timmeren, maakte een nieuw dak en nieuwe muren en legde kabels. Ik stort me op dit soort projecten als ik me beter voel want ik heb het gevoel dat er zoveel is dat ik heb laten liggen. Zodra mijn lichaam weer functioneert, ben ik er klaar voor,” zei Svein.

Voor de behandeling met Rituximab, kon Svein alleen door naar de foto's te kijken de buitenshuisactiviteiten van zijn kinderen volgen.

“Dat voelt verschrikkelijk. Met de behandeling slaag ik erin ook effectief te participeren. Het is alsof je terug tot leven gewekt wordt, zegt Svein.

De twee andere patiënten in de pilootstudie, Anne Katrine en een vrouw vooraan in de 20 hadden gelijkaardige grote verbeteringen na hun rituximab-behandeling. Mella en Fluge waren zelf verbaasd toen ze de verbazingwekkende resultaten van de pilootstudie zagen waarbij patiënten soms bijna volledig van al hun symptomen verlost waren.

“Toen vonden we dat we dichtbij het centrale mechanisme van de ziekte kwamen,” zei Fluge in 2009.

Ze startten een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde en gerandomiseerde studie over rituximab bij 30 ME/CVS-patiënten, genaamd een RCT. Placebo-gecontroleerd betekent dat de patiënten in 2 groepen worden onderverdeeld waarbij 15 patiënten een placebo kregen (zoutwater) en 15 patiënten rituximab. Dubbelblind betekent dat noch de patiënten, noch de onderzoekers weten wie het medicijn krijgt en wie het placebo. Gerandomiseerd betekent dat het toevallig is in welke groep elk van de 30 patiënten terecht komt. Dit soort onderzoek wordt beschouwd als de gouden standaard voor medisch onderzoek naar medicijnen.

Bij mijn eerste ontmoeting met de twee dokters die dag in 2009 wist geen van hen of hun studie iets zou opleveren. Ze wisten toen nog niet welke patiënten het medicijn kregen en welke niet.

Ik volgde Mella en Fluge van nabij op in de volgende 2 jaar. Er waren ups en downs. Er was onzekerheid en hoop. En nu weten we allemaal: nieuwe hoop. Laten we de sprong maken naar oktober 2011.

2011 : lofbetuigingen

“Het is het meest bemoedigende medicijnresultaat tot nu toe in de geschiedenis van de ziekte. Ook al is het een kleine studie, ze heeft dramatische resultaten opgeleverd,” zei Charles Shepherd, MD en medische adviseur van de grootste patiëntenvereniging voor ME/CVS in Groot-Britannië tegen New Scientist in oktober 2011.

De Noorse Rituximab-studie was net gepubliceerd in PloS ONE en het kreeg massale media-aandacht. “Defect in immuunsysteem zou oorzaak zijn van ME,” rapporteerde de BBC. “Kankermedicijn kan uitkomst bieden bij chronische vermoeidheid” was de kop in Europa's leidende krant Der Spiegel.

Nooit voorheen had de studie van een medicijn voor ME/CVS zulke veelbelovende resultaten.

De studie met 30 patiënten liet zien dat 10 van de 15 patiënten (67%) een significante verbetering merkte met het kankermedicijn Rituximab dat de meeste B-cellen in het immuunsysteem uitschakelt. 9 van de 10 respondenten ervoer een grote verbetering volgens het verslag. In de placebogroep rapporteerden slechts 2 van de 15 (13%) een significante verbetering. Het resultaat was 10-2 tussen beide groepen of 9-1 als je enkel kijkt naar de “grote verbeteringen”.

Het bleek dat de meeste respondenten, met uitzondering van 2 van 3 participeerders die snelle reacties hadden, pas beter werden na 3 tot 7 maanden na hun infuus met het medicijn. Een andere significante bevinding was dat de meeste patiënten een terugval kenden zodra de B-celvernietiging uitwerkte hetgeen consistent is met het effect van zulke behandelingen bij sommige autoimmuunziekten. “*Dus zijn wij ervan overtuigd dat het uitschakelen van de B-cellen effect heeft, rechtstreeks of onrechtstreeks, op een centrale speler in de pathogenese van CVS,*” schreven de auteurs van de studie in hun verslag.

De directeur van de Haukeland University Hospital, Stener Kvinnsland, die niet direct betrokken was bij de studie zei tegen de Noorse tv-zender TV2 dat hij “*een sterk vermoeden had dat dit een doorbraak betekende*”. Dr. Kvinnsland is één van de meest gerespecteerde kankeronderzoekers van Noorwegen met een stevige reputatie en tegen een Noorse krant zei hij dat de Rituximab-bevindingen een van de meest

opwindende dingen was die hij ooit in zijn professionele carrière had gevolgd.

Professor Carmen Scheibenbogen, onderdirecteur van het Institute of Medical Immunology van de Charité University Hospital van Berlijn beschreef de resultaten van de studie als een mogelijke doorbraak.

“Dit is een erg belangrijke eerste stap. Voor de allereerste keer werd een therapeutische studie uitgevoerd met medicatie die oorspronkelijk toegepast werd op het immuunsysteem en die effectief bleek voor een meerderheid van de patiënten”.

In Noorwegen, een land waar ME/CVS de laatste jaren veel media-aandacht kreeg, leidde de Rituximabstudie tot een mediastorm. Voor verschillende dagen rapporteerde de media over de studie, over het gebrek aan goede zorg voor de patiënten en al de gebroken beloftes ivm betere diensten voor de ME/CVS-patiënten van de overheid en de verantwoordelijke verstrekkers van gezondheidszorg.

Het was alsof Rituximab een keerpunt was waarop je niet langer de indruk kon wekken dat deze ziekte niet echt was of voornamelijk een psychosomatisch probleem. Immers, hoe kan je zo'n grote kankerdrug nu in vraag stellen? In zekere zin heeft rituximab niet enkel de betrokken patiënten genezen, maar ook het zelfrespect van duizenden Noorse ME/CVS-patiënten die eindelijk iets anders mochten ervaren dan wantrouwen en ongeloof.

In een zeldzame publieke uitspraak van het Nationaal Instituut voor Gezondheid in Noorwegen verontschuldigen ze zich zelfs bij de patiënten voor het gebrek aan dienstverlening en de jaren van slechte aanpak.

Voor de Rituximabstudie in het nieuws kwam, telefoneerde ik met het Sheba Medical Center in Tel Aviv om te spreken met de Israelische wetenschapper en wereldvermaarde expert in autoimmunititeit, Yehuda Schoenfeld. Hij is de hoofdredacteur van Autoimmunity Reviews en heeft verschillende boeken geschreven en honderden wetenschappelijke artikels gepubliceerd over autoimmunititeit. In een overzichtsartikel van 2009 schreef hij dat recente bevindingen inzake ME/CVS *“op een blijvend autoimmunitiefsfenomeen wijzen dat, ook al begrijpen we het nog niet helemaal, waarschijnlijk versterkt wordt door de aanwezigheid van bepaalde infectieuze agens en andere adjuvanten”.*

“Ik kan niet met zekerheid zeggen dat het hier om een autoimmuunziekte gaat, maar CVS heeft veel gemeen met deze groep van ziektes,” vertelde een drukke Schoenfeld me aan de telefoon.

Op dat moment had hij enkel de pilootstudie van Mella en Fluge op slechts 3 patiënten gezien maar hij zei dat wat zij rapporteerden er hetzelfde uitzag als wanneer je Rituximab toedient aan patiënten met reumatoïde arthritis en SLE (Lupus). Dan zei hij dat als ze positieve resultaten behaalden in een gecontroleerde studie dat er op zou wijzen dat een centraal mechanisme in ME/CVS in het immuunsysteem zou gevonden worden.

Ik vroeg hem of dit hem zou verbazen.

“Nee, mij niet, maar het hangt er van af aan wie je het vraagt. Ik heb het gevoel dat CVS in de groep van autoimmuunziekten thuishoort”, zei Schoenfeld.

Ik heb sindsdien met verschillende internationale ME/CVS experts gesproken, allen zonder uitzondering enthousiast over de Rituximab-resultaten. Op de Invest in ME conferentie van vorig jaar heb ik mij samen gezet met een van de meest gerespecteerde ME/CVS-dokters, Daniel Peterson en ik vroeg hem wat hij dacht.

Ik denk dat dit een cruciale stap voorwaarts is, vertelde hij mij.

Om dan verder te gaan met te vertellen dat hij zelf ook de effecten van Rituximab gezien had. Meerdere van zijn ME/CVS-patiënten hadden lymfomen ontwikkeld en werden aldus behandeld met Rituximab, eentje zelfs voor meerdere jaren.

En na de start van de behandeling verdwenen zijn ME/CVS symptomen, zei Peterson.

Bron: <http://phoenixrising.me/treating-cfs-chronic-fatigue-syndrome-me/immune/antivirals-and-immunomodulators/rituximab-rituxian/the-drug-a-rituximab-mecfs-history-by-jorgen-jelstad>

Met dank aan de Noorse journalist Jorgen Jelstad voor de toestemming dit artikel te reproduceren op Phoenix Rising. Het [origineel vind je hier](#).

Het artikel verscheen voor het eerst in de nieuwsbrief van [InvestinME](#) over de conferentie in Londen in 2012.

WOORDENLIJST

Methotrexaat of MTX is een geneesmiddel dat het afweersysteem onderdrukt en ontstekingen remt. Methotrexaat wordt in lage dosering (5 tot 30mg in een wekelijkse dosering) gebruikt bij aandoeningen zoals psoriasis, reumatoïde artritis, multiple sclerose, de ziekte van Crohn, lupus erythematodes, colitis ulcerosa en astma. In hoge dosering remt methotrexaat de groei van sommige tumoren waarmee het ingezet kan worden bij sommige soorten kanker, bijvoorbeeld bij leukemie. De dosering is dan vaak 1x per dag.

B-cellen: cellen die helpen bij de afweer door antistoffen aan te maken in het beenmerg.

Adjuvant: elke factor die de immunorespons versterkt bij contact met het antigeen

*De vertaling van dit artikel in het Nederlands werd gerealiseerd door het vertaalteam van de ME/cvs vereniging Nederland, de Wake-Up Call Beweging vzw en ME-gids.