

Sammanfattande rapport från RME-konferensen 2021

Internationell ME/CFS-forskning – en översikt

Professor **Anthony Komaroff** från Harvard Medical School gav en bred översikt och alla punkterna var knutna till forskningsreferenser.

I mitten på 80-talet började sjukdomen uppmärksammas och flera forskargrupper beskrev syndromet som nu kallas ME/CFS. Eftersom man inte kunde hitta några "objektiva fynd" frågade sig många:

- Är det verkligen något som är fel, är det någon riktig sjukdom?

Idag är situationen väldigt annorlunda. Det har påvisats så många objektiva avvikelser i så många olika fysiologiska funktioner att man nu undrar:

- Hur kan det vara något fel på alla dessa olika funktioner?

- Hur kan alla dessa avvikelser knytas ihop till en enda sjukdomsprocess?

Det man nu känner till:

- ME/CFS hör till gruppen post-infektiösa utmattnings-syndrom. Det finns många olika infektioner som utlöser "fatigue", men man vet inte om de har en gemensam sjukdomsutveckling (patofysiologi).

- Konstaterade immunologiska avvikelser t.ex. aktivering av antikroppar, ökad produktion av pro-inflammatoriska system. I en stor studie från 2017 (Montoya m fl.) visades att nivån av 17/51 cytokiner hade samband med sjukdomens svårighetsgrad.

- Avvikande antal B-celler som i sin tur producerar auto-antikroppar. Genetiska avvikelser som kopplas till autoimmunitet.

- Ett stort antal auto-antikroppar, som angriper kroppens egna organ och funktioner som t.ex. anti-neurala antikroppar, anti-serotonin antikroppar, anti-muscarinic och anti-adrenergic antikroppar, som alla påverkar nervsystemet.

- Redox-obalans, oxidativ stress. Avvikande nivåer av t.ex. kolesterol och laktat i ryggmärgsvätskan.

- Störd energimetabolism som leder till ett tillstånd som liknar "dvala" hos djur. Detta var inte möjligt att studera förrän de nya "omics"-teknikerna t.ex. mass-spektrografi hade utvecklats, där en mängd molekyler kan studeras i blod eller andra kroppsvätskor. Man har funnit lägre nivåer av de flesta metaboliter (nedbrytningsprodukter) vilket tyder på att energi-produktionen dvs omvandlingen av socker, fettämnen och amino-syror till energi inte fungerar.

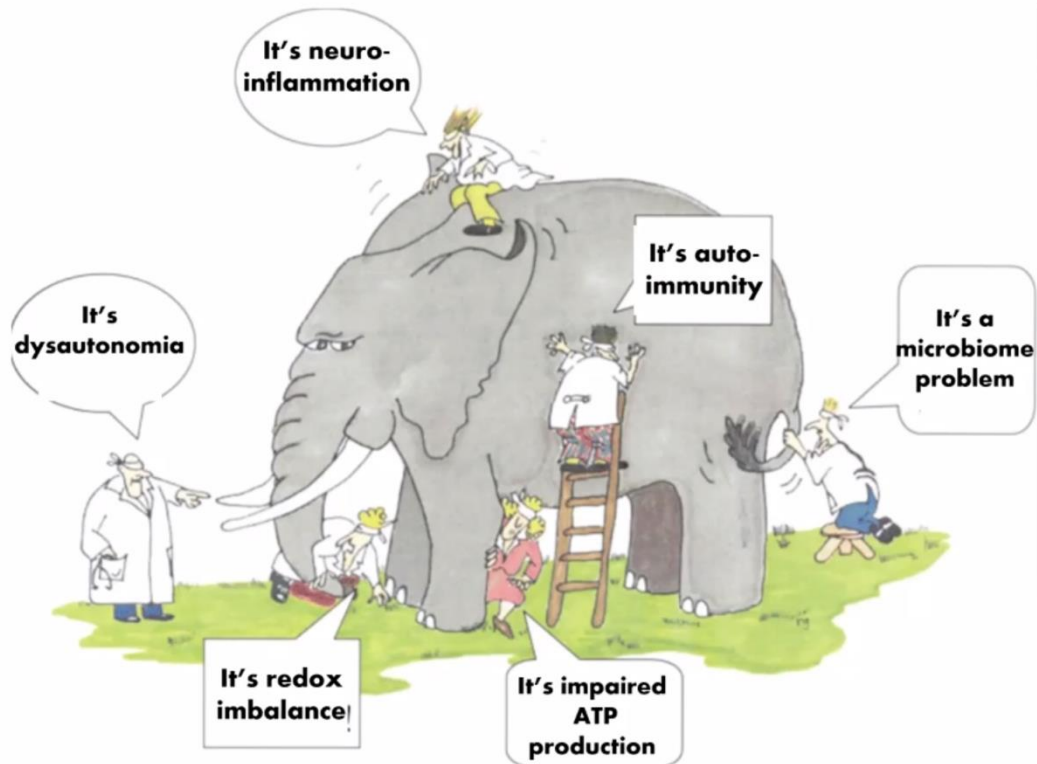
- Försämrad syreomsättning i cellerna

- Pro-inflammatorisk bakterieflora i tarmen. En obalans i tarmfloran leder till inflammation, som sedan förs vidare till blodet när tarmen läcker. Signalerna om inflammation når hjärnan, dels via vagusnerven, dels via blodet och leder till inflammatoriska processer i hjärnan.

- Dysautonomi – dvs störningar i det autonoma nervsystemet som påverkar blodtryck, pulshastighet mm. Kan mätas på olika sätt men det vanligaste är s.k. tilt-test.

Komaroff liknar alla de olika fynden vid den välkända bilden av blinda män som försöker beskriva en elefant. Folk frågar: Vilken aspekt är det som gäller? Bestäm er! Komaroffs svar är att ME/CFS inkluderar alla de olika avvikelserna.

The Elephant Is All of These Things



En viktig uppgift för forskare nu är att beskriva hur alla dessa fynd är kopplade. I en nyligen publicerad artikel skisseras hur alla avvikelser är sammanlänkade och att påverkan sker i båda riktningar.

En annan fråga är hur kombinationen av alla dessa avvikelser resulterar i de typiska symptomen vid ME/CFS. Komaroff presenterar "the Sickness Symptoms Hypothesis" baserad på tre frågor kopplade till den vanliga beskrivningen av ME/CFS som en influensa som aldrig går över.

Hur känner vi oss när vi har influensa?
Varför känner vi på det sättet?
Och varför försvinner sjukdomskänslan?

Ett stort antal djurstudier visar att det finns en biologiskt bestämd process i kroppen:
- Som en temporär, akut reaktion på skada eller infektion drar hjärnan ner på energikrävande aktiviteter vilket resulterar i trötthet och initiativlöshet, man går till sängs, har ont, svårt att tänka mm – för att fokusera all tillgänglig energi i kampen mot infektionen

och för att läka skadan. När infektionen/skadan har läkt ut stängs funktionen av. Hur detta går till är inte känt.

- Finns det omständigheter som gör att denna akuta fysiologiska process fastnar och sjukdomssymptomen blir kroniska eftersom reaktionen inte stängs av?

En hypotetisk modell baseras på upptäckten att det finns en "Fatigue nucleus" i hjärnans innersta delar, de basala ganglierna, prefrontal cortex, hypotalamus m. fl. hos djur.

När denna nucleus aktiveras utlöses symtom som är typiska för ME/CFS.

Aktiveringen kan ske genom cytokiner utsöndrade i hjärnans medfödda immunologiska system som en reaktion på en inflammation någon annanstans i kroppen eller en neuroinflammation. Ytterligare triggers kan vara gifter eller kronisk stress.

Finns det några bevis för denna hypotes?

Kan människor med ME/CFS ha neuroinflammation? JA

Kan neuroinflammation orsaka utmattning (fatigue)? JA

Finns det något som kan kallas en Fatigue nucleus och var är den? Inte helt klarlagt när det gäller människor.

Sammanfattningsvis:

- ME/CFS är ingen inbillad sjukdom! Den har underliggande biologiska orsaker, utlöses av en infektion (hos de flesta), medför immunaktivering och neuroinflammation, autoantikroppar, oxidativ stress, störd energimetabolism, dysautonomi och en pro-inflammatorisk bakterieflora i tarmen.

- Dessa avvikelser är sammankopplade och förstärker varandra och leder till negativa cirklar.

- De är orsaken till the Chronic sickness symptoms, *troligen* genom att ett område (nucleus) i hjärnan aktiveras av infektion eller skada.

Nästa programpunkt: en föreläsning om det försök som genomförts vid KI *med INMEST-behandling för ME-patienter* blev tyvärr inställd.

[Tarmens mikrobiota och probiotikabehandling vid ME/CFS](#)

Forskaren **Shahram Lavasani** från Lunds universitet presenterade såväl forskning kring tarmens mikrobiota som en nyligen genomförd behandlingsstudie.

Mikrobiom är ett ungt forskningsområde och det har visats att tarmens bakterieflora påverkar och påverkas av många funktioner i kroppen. Tarmbakterier kan till exempel påverka hur sjuk en person blir i covid-19 och hur vi mår både fysiskt och psykiskt. Sömnbrist kan förändra tarmfloran och det diskuteras om tarmfloras koppling till inflammation har betydelse vid MS (Multipel Skleros).

Tarmfloran är ett eko-system bestående av bakterier, virus, mikrosvampar och protozoer och tarmen utgör kroppens största organ.

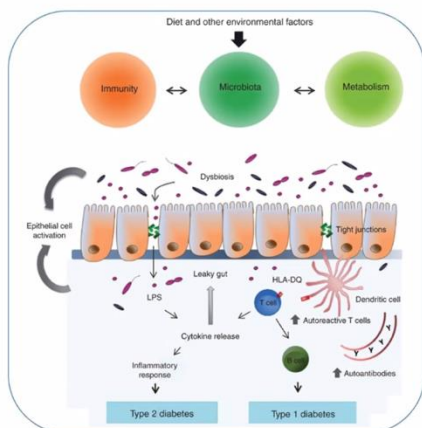
Det finns fler än 1000 arter av mikrober och de delas in i olika grupper t.ex. Bacteroidetes och Firmicutes.

Mikroberna har en viktig del i metabolismen: bryter ner kostfibrer (kolhydrater) och andra ämnen som vi inte kan spjälka, producerar vitaminer och kortkedjiga fettsyror, formar och stärker immunsystemet samt "utbildar" immunceller.

Det finns ett samband mellan tarmflora och sjukdom genom att obalans i tarmfloran (dysbios) medför att artrikedomen i tarmfloran reduceras så att de "goda" bakterierna blir färre, medan de "onda" får större inverkan. Den metabola kapaciteten försämras, tarmen börjar läcka och olika sjukdomar blir vanligare. Sjukdomssignalerna förmedlas till hjärnan dels genom vagusnerven, dels genom blodet.

Microbiota-gut-brain axis

Importance in diseases



En funktion hos tarmfloran är att bidra till utvecklingen av immunsystemet, ett antigen träningsystem som ibland leder till tolerans.

Men om tarmfloran ändras, och mikroläckage uppstår, störs toleransutvecklingen

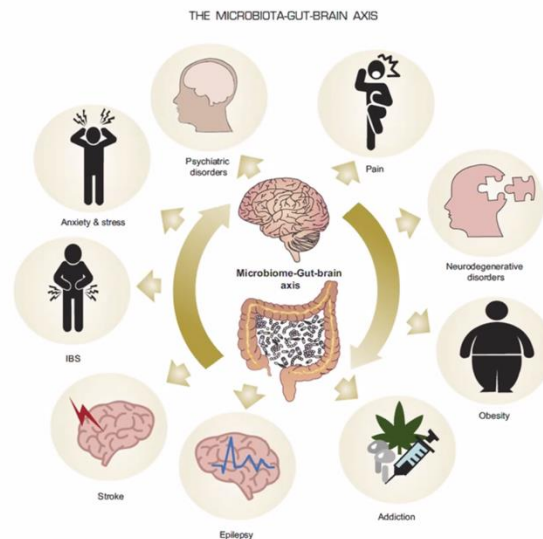


FIGURE 6. An outline illustrating the variety of disease and disease processes the microbiota are currently implicated in; examples include psychiatric and neurodegenerative disorders, pain, stress, irritable bowel syndrome (IBS), stroke, addiction, and obesity.

Cryan et al. 2018

Shahram Lavasanis forskning om tarmfloras betydelse för sjukdomsutveckling var till en början kopplat till sjukdomen MS. Han utvecklade tillsammans med sitt team särskild probiotika för att läka tarmen hos dessa patienter.

När det gäller ME, så refererade han bland annat till ett intressant forskningsprojekt (Lupo et al, 2021) där tarmfloran hos ME-sjuka jämfördes med deras familjemedlemmars. Man fann gemensamma avvikelser, men hos anhöriga i mindre grad. Frågan ställs varför vissa personer i en familj med samma diet och livsmiljö utvecklar sjukdom och andra inte. Cirka 50–90 % av ME-patienterna har IBS-symptom. Är det genetiska eller miljömässiga faktorer som avgör?

Forskarna har frågat sig om alla probiotika är bra för hälsan och vilket inflytande de kan ha på olika sjukdomar. Svaren pekar åt olika håll.

I ett projekt som genomförts tillsammans med den nu nedlagda ME-mottagningen i Stora Sköndal fick patienterna probiotika som är speciellt utvecklad för att motverka IBS med namnet GutMagnific. 73 patienter med ME/CFS deltog, 24 fick placebo, 25 fick 10 enheter aktiv substans och 24 fick 50 enheter aktiv substans under 12 veckor. Resultatet mättes med 5 olika frågeformulär. Objektiva mätningar (blod, fekalier) planerades, men kunde inte genomföras fullt ut pga. pandemin. Resultaten är ännu inte publicerade och kan därför inte nämnas här.

The Comeback Study – Fekal transplantation vid ME/CFS

Läkaren, doktoranden **Linn Skjevling** och forskningssjuksköterskan **Marthe Rasmus** beskrev några olika projekt som bedrivs vid Universitetssjukhuset i Harstad, Nordnorge.

Fekal transplantation (FMT) innebär att avföring från en frisk donator överförs till tarmen på en mottagare.

I en tidigare studie på sjukhuset hade FMT eller placebo givits till 83 patienter med IBS. Resultatet var positivt: 65% i transplantat-gruppen och 43% i placebo-gruppen svarade positivt på behandlingen. De rapporterade mindre tarmbesvär och mindre "fatigue" tre månader efter behandlingen (Lancet 2018).

En större studie med IBS-patienter pågår för att om möjligt validera dessa fynd.

Utifrån den erfarenheten startades projektet med FMT för ME/CFS-patienter i maj 2019. Studien omfattar 80 deltagare och har en uppföljningstid på 12 månader. Halva gruppen får placebo (egen avföring tillbakaförs) och halva får preparat från den ena av två olika donatorer. Den hypotes man vill pröva är:

ME/CFS orsakas av dysbios i tarmfloran som resulterar i "läckande tarm" som släpper ut bakterier i kroppen, vilket leder till en låggradig systemisk immunaktivering och störningar i kroppens energimetabolism.

Den process som används för att skapa transplantaten beskrevs: avföring blandas med glycerol och koksalt, mixas, dras upp i en 50 ml spruta och fryses ner.

Före transplantationen behöver patienten tömma tarmen med hjälp av laxeringsmedel. Fasta i 24 timmar, då bara klar vätska får intas.

Det finns olika sätt att ge FMT. Teamet i the Comeback study använder lavemang och patienten läggs på en "bräda" som tippas i olika positioner så att preparatet sprids i hela tjocktarmen. Behandlingen tar ca 8 min och patienten kan lämna sjukhuset direkt efteråt.

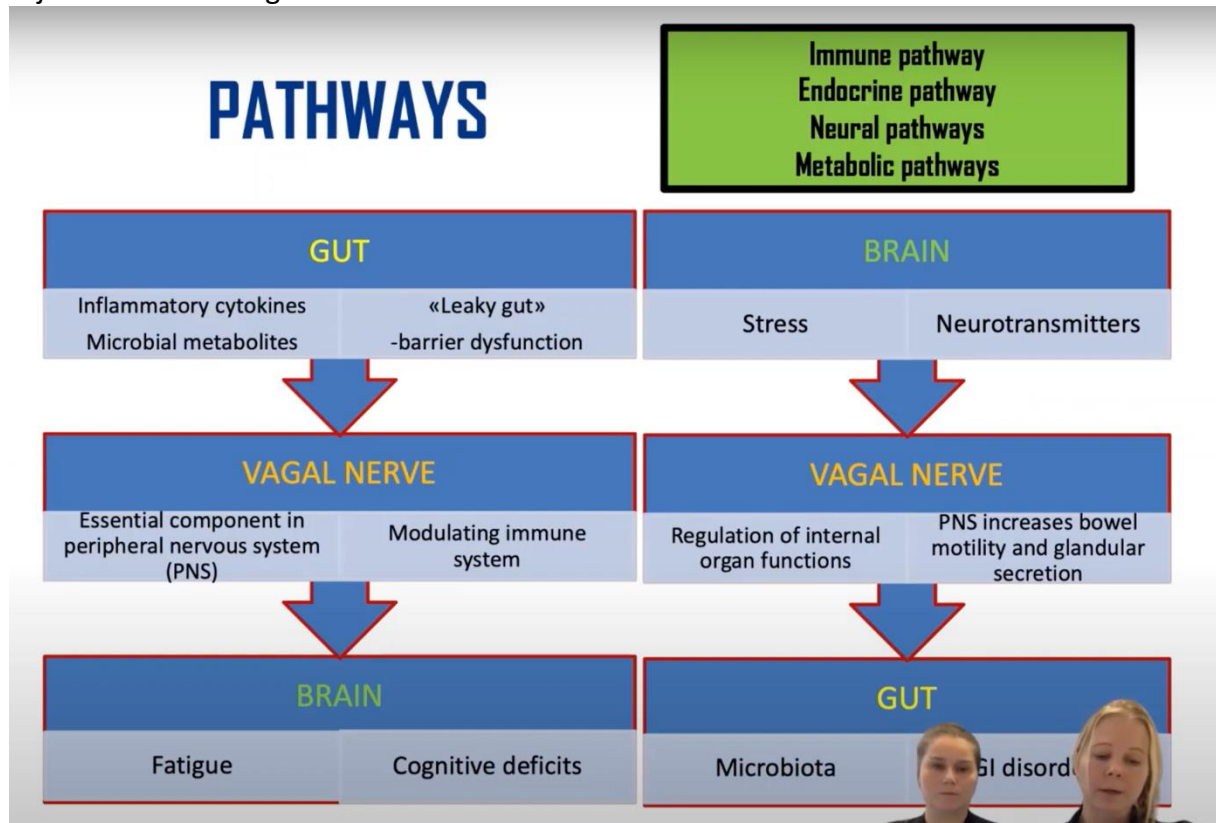
The Comeback Study ingår i en större grupp studier med FMT för olika patientgrupper och på sjukhuset i Harstad finns en stor bank av transplantat – "stool bank", som också är tillgänglig för andra sjukhus i Norge.

Provtagningen/mätningarna under projekttiden innehåller

- Frågeformulär om trötthet, ångest/depression, livskvalitet, diet och medicinering samt ME-formuläret DePaul Questionnaire.
- Neurokognitiv status
- Blodprov, urinprov och avföringsprov
- Variation i hjärtslagsfrekvens (Heart Rate Variability, HRV)

HRV infördes ganska sent i planeringen. HRV visar regleringen av autonomisk balans som också innefattar tarmen. HRV betraktas som ett index på hjärtats anpassningsförmåga. I studien mäts HRV före och efter behandlingsperioden.

Den hypotes som undersökningen ska pröva grundar sig på nedanstående modell av förlopp i sjukdomsutvecklingen.



Ett antal studier av HRV hos ME-patienter redovisades:

- Patienter med ME/CFS tenderar att ha låg HRV
- Störningar i det autonoma nervsystemet, som visar sig som sympatisk hyperaktivitet, kan bidra till graden av utmattning (fatigue) vid ME/CFS
- En förhöjd stressreaktion, påverkad av en låg HRV, kan förutsäga ökad svårighetsgrad av utmattning (fatigue)
- Överkänslighet i det sympatiska nervsystemet kan kopplas till kognitiv nedsättning och sämre sömnkvalitet vid ME/CFS

Ett finskt instrument, Firstbeat Bodyguard 2, används för att mäta HRV.

Linn Skjevling presenterar ett antagande att förändrad mikrobiota i tarmen, som påverkar vagusnerven, kan utgöra en signalväg som visar på patologi vid ME/CFS.

Eventuella biverkningar av behandlingen beskrevs av Marthe Rasmus. Deltagarna rapporterar som regel inga negativa erfarenheter av behandlingen. Inför tarmsköljningen före behandling fick deltagarna råd av dietist om lämpliga drycker under tiden som de fastar. Eftersom resor till och från sjukhuset kan vara påfrestande har bara lindrigt till medelsvårt sjuka patienter tagits med.

Resultatet av studien beräknas kunna publiceras i början av 2023

Relationen mellan långtidscovid och ME/CFS

Jonas Bergquist är professor i analytisk kemi vid Uppsala universitet samt leder ett forskningscenter kring ME som bedrivs i samarbete med Stanford, Harvard, samt universiteten i Montreal och Melbourne.

ME-forskning

Teamet i Uppsala samverkar, utöver de ovan nämnda universiteten, med Karolinska Institutet, Bragée ME-mottagning, Linköpings universitet, Charit -sjukhuset i Berlin, Quadram Institute i UK samt tidigare Gottfries och Stora Sköndal. Finansiering sker till stor del via Open Medicine Foundation (OMF).

Även om det ännu finns väldigt mycket mer att ta reda på, så vet vi idag ganska mycket om ME, exempelvis:

- 70–80% av fallen startar med en virusinfektion
- Man f r förändringar i centrala nervsystemet (CNS)
- Metabolismen i framför allt mitokondrierna  r påverkad
- Immunsystemet  r påverkat
- Tecken finns på autoimmunitet
- Störningar i hormonregleringssystem
- Neuroinflammation
- Avvikelser i mikrobiom, genuttryck, epigenetik, med mera

Forskningsgruppen genomför bland annat en behandlingsstudie med kynureniner för att påverka tryptofanmetabolismen med mål att minska symtom såsom hjärndimma och huvudvärk. Studien ligger dock f r tillfället i träda p ga. pandemin (kan ej träffa patienter). Vidare studeras möjlig autoimmunitet samt autoantikroppar vid ME/CFS, exempelvis mot muskarina och beta-adrenerga receptorer.

Jonas inblandning i ME-fältet startade 2011 när han blev ombedd att utföra mätning av proteiner i cerebrospinalvätskan hos ME-patienter. Sedan dess har han börjat använda mer riktade analyser för att se specifika markörer, såsom Proximity Extension Assay (PEA). Man ser på detta sätt att ME-patienter överproducerar neuroinflammatoriska markörer. Vid jämförelse med MS-patienter ser man både skillnader och likheter mellan grupperna. Autoantikroppar har hittats hos svenska ME-patienter, vilket replikerar tidigare studier från Tyskland. Intressant var att autoantikropparna inte fanns i CSF, cerebrospinalvätskan (vätskan som omger hjärnan), vilket är en stor fördel eftersom det är enklare att behandlingsmässigt ta bort autoantikroppar som produceras perifert jämfört med i hjärnan.

Generellt pekar studierna på att ME-patienter har signifikant påslag av neuroinflammation. Autoantikropparna tyder på autoimmunitet och forskargruppen vill gärna följa upp dessa fynd för att försöka hitta möjliga behandlingsvägar.

Jonas genomför just nu hembesök hos svenska ME-patienter för att samla in ytterligare prover i syfte att undersöka markörer som kan avslöja störningar i energimetabolismen efter mental eller fysisk ansträngning.

Jonas har även varit inblandad i publicering av guidelines för kliniker och anhöriga för att förstå hur man bör gå till väga vid behandling av ME samt hitta vägar för individanpassad behandling.

Post-virala komplikationer

Forskargruppen har studerat neurokomplikationer efter Herpes-simplex-infektion, vilket är samma typ av virus som ger munsår. I USA är 57% av den vuxna befolkningen infekterade, men komplikationer i CNS utlöst av detta virus är väldigt ovanligt, endast omkring 1 av 500 000 drabbas. De som drabbas visar en minskning i medvetandegrad, försämrade kognitiva funktioner, ökat antal lymfocyter med mera. Symtomen påminner mycket om de efter stroke.

Man har följt 890 patienter under upp till 2 år efter infektionsdebuten, för att se vad som händer över tid. Nivåer av proteiner i CSF tyder på att man kan förutsäga vilka patienter som kommer drabbas av neurokognitiva störningar 3–24 mån efter debuten. Bland annat verkar NMDA-R-antikroppar vara inblandade, men över 700 metaboliter i plasma analyseras och fler upptäckter kan förväntas.

Post-covid-komplikationer

Många covid-patienter har hamnat inom intensivvård (IVA). Forskarna har följt vissa av dessa för att se vad som sker över tid.

Man vet sedan tidigare att akuta infektioner kan leda till nedbrytning i centrala nervsystemet, CNS. Forskarna har funnit rester av covid-viruset i CSF, liksom tydliga påslag av infektions- och nedbrytningsmarkörer samt bestående skador i form av ärrvävnad i CNS. I ett senare skede av infektionen ökar antiinflammatoriska och cellskadereparationsmarkörer, vilket tyder på att hjärnan försöker reparera skadan.

Även ett stort antal kritiskt sjuka covid-patienter har provtagits, analys sker just nu på Harvard och Stanford.

Man har även följt patienter som haft trolig covid-infektion, men inte hamnat på IVA, via enkäter. Många som rapporterar problem efter covid har underliggande tillstånd såsom autoimmun sjukdom, lungsjukdomar eller hjärt-kärlsjukdom. Patienterna beskriver kvarstående symtom i form av bland annat fatigue, kognitiv trötthet, andfåddhet och ojämn puls, vilket stämmer väl överens med andra internationella studier och liknar typiska ME-symptom.

Möjliga förklaringar till dessa ME-liknande symtom involverar hormonregleringsmekanismer som uppreglerar inflammationsmarkörer (cytokiner). Detta påverkar i sin tur tyroideahormoner, vilket leder till oxidativ stress, som sedan ytterligare stimulerar produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner. Totalt sett leder detta till en ond cirkel. En studie har publicerats om hur denna onda cirkel skulle kunna brytas hos ME-patienter.

Andra sjukdomar och medial uppmärksamhet

Även mekanismer vid värmeinducerad stroke jämfört med ME har studerats. Det visar sig att överlappet mellan patientgrupperna är rätt stort, med påverkan av blod-hjärnbarriären, vasokonstriktion, mitokondriell dysfunktion, cytokinproduktion med mera.

Just nu samlas CSF-prover från patienter som utreds för ME in, för att jämföra med tex MS, ALS, HSE etc.

Utöver forskning har Jonas även medverkat i Uppsala universitets UppTalk samt Sveriges Radios Vetandets Värld rörande sambandet mellan ME och post-covid. Intresset har varit stort.

Jonas är hoppfull och tror att forskningen kommer hitta något viktigt inte bara för diagnos utan även nya behandlingsvägar och en framtida bot.

Vad behövs för att starta en regional ME/CFS-verksamhet?

Docent **Jens Boman** arbetar bland annat med strategisk hälsa och sjukvårdsfrågor i Region Västerbotten

Jens Boman gick först igenom en del bakgrundsfakta om ME/CFS samt vad patientgruppen behöver hjälp med såsom diagnos, symptomlindring och stödåtgärder. I en SBU-rapport har man dragit slutsatsen att detta bäst kan ske på en specialistmottagning, något som än så länge bara finns på ett fåtal platser i landet.

På frågeformuläret SF-36 som mäter vitalitet och livskvalitet hos personer med olika sjukdomar ser man att patienter med ME/CFS har ett genomsnittsvärde på 20 vilket ligger långt under värdet för patienter i Dialys, med Reumatisk Artrit, depression och hjärtinsufficiens.

Den 2 oktober 2018 fattade Hälso- och sjukvårdsnämnden i Västerbotten beslut att ta fram förslag och riktlinjer för en specialmottagning för ME/CFS. Den 11 december 2019 fick utskottet för primärvård och tandvård i uppgift att ta fram ett förslag om särskilt uppdrag inom primärvården samt att återrapportera förslaget till nämnden. Därefter beslutades att uppdra till hälso-och sjukvårdsdirektören att färdigställa och implementera behandlingsriktlinjer i primärvården 2020.

Jens Boman blev involverad i februari 2020. Han genomförde en utredning och i nov 2020 beslöt Hälso- och sjukvårdsnämnden att tillstyrka förslaget att inrätta en ME/CFS mottagning och lämnade över till Regionstyrelsen för beslut.

Aktiviteter under perioden feb 2020 – maj 2021

- Uppdatering inom ME/CFS forskningsområde: förekomst, behandling, prognos mm.
- Uppdatering av aktuella möjligheter i landet att få hjälp och behandling
- Dialog med beslutsfattare och flera möten med regionpolitiker
- Dialog med hälso-och sjukvårdsdirektören, områdeschefer och verksamhetschefer avseende optimal organisation, placering och bemanning.

- Dialog med olika specialister vid NUS (Norrlands Universitetssjukhus) som eventuellt kan bli involverade.
- Över 70 möten med personer inom sjukvården, regelbundna kontakter med patientförening, patienter i verkliga livet samt via Zoom.

Jens Boman hade även kontakt med de befintliga specialistmottagningarna såsom Stora Sköndal.

Politikerna har varit positiva och angelägna och det gäller från samtliga partier.

Förslag på placering

Idag handläggs ME/CFS huvudsakligen inom primärvården

Universitetssjukhuset i Umeå är en optimal placering, t.ex. vid Geriatriskt centrum som har lämpliga lokaler och vana vid ett multimodalt arbetssätt.

Det finns alltså ett behov av både multidisciplinär och multiprofessionell approach

- invärtesmedicin, allmänmedicin, neurologi, neurorehabilitering, kardiologi, infektionssjukdomar, immunologi m.fl.

- chefer, läkare, sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, kuratorer och administratörer.

Förslag på handläggning av patienter i tre steg.

1. Basal utredning i primärvården för att utesluta andra diagnoser som förklaringar till patientens besvär.

2. Remittera till central enhet vid NUS som kan verifiera/utesluta diagnosen samt bedriva forskning.

3. Paramedicinskt team som kan ge stöd och initiera och följa behandling hos de patienter som får diagnosen verifierad. Tex pacing.

För läkare beskriver Jens Boman ME/CFS som att patienten är som en bil som har 5 växlar i sin växellåda och före insjuknande har kunnat använda alla fem växlar, men efter insjuknande bara kan använda ettans eller tvåans växel. Då gäller det att hitta en balans när man använder sin energi - inte för mycket och inte för lite. Där kan patienten behöva hjälp.

Jens Boman fick även i uppdrag att ta fram ett budgetförslag för 160 patienter per år.

Personal knappt 4 miljoner

Provtagning en knapp miljon

Övriga kostnader 0,2 miljoner

Total kostnad ca 4,9 miljoner

Man räknar med att kunna ta emot ca 25% utomlänspatienter redan från start. Detta gäller patienter från Norra sjukvårdsregionen: Norrbotten, Västerbotten, Jämtland/ Härjedalen och Västernorrland med totalt ca 900 000 invånare.

Den planerade starten i september har blivit fördröjd, så verksamheten startas troligen i oktober i år.

Jens har nu lämnat över uppdraget till verksamhetschefen vid Geriatrisk center och till områdeschefen vid Närsjukvård Umeå som organiserar bemannar och planerar.

Mejla jens.boman@regionvasterbotten.se vid frågor.