

## Oppfølgingsstudie etter RituxME- og CycloME-studiene

Forskningsgruppen ME/CFS ved Haukeland universitetssykehus har publisert en ny studie med langtidsoppfølging av legemiddelstudiene RituxME og CycloME, som undersøker hvordan det gikk med deltakerne seks år senere. Studien viser stor variasjon blant deltakerne, men en generell tendens til bedring av funksjonsnivå over tid. Blant deltakere som fikk cyklofosfamid er det en høyere andel som rapporterer en betydelig bedring i fysisk funksjon, sammenlignet med de andre deltakerne. Artikkelen finner du her: [Six-year follow-up of participants in two clinical trials of rituximab or cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome | PLOS ONE](#)

### De opprinnelige studiene

I årene 2014-2017 ble det gjennomført to legemiddelstudier for voksne pasienter (18-65 år) med ME/CFS, som utgikk fra kreftavdelingen på Haukeland universitetssykehus. **RituxME**-studien var en nasjonal studie med 151 deltakere ved fem studiesentre i alle helseregioner, hvor vi sammenlignet effekten av seks behandlinger med antistoffet rituximab, med placebo (saltvann). Studien var randomisert og dobbeltblind, det vil si at deltakerne ble fordelt på de to behandlingsgruppene ved loddtrekning, og hverken deltakere eller forskere visste hvem som fikk hvilken medisin. Ca. 30% av deltakerne rapporterte bedring gjennom studien, men ved avblinding så vi ingen signifikant forskjell på rituximab- og placebogruppene, og vi konkluderte derfor med at studien ikke viste effekt av rituximab ved ME/CFS. I **CycloME**-studien, som ble gjennomført i Bergen og Oslo, fikk samtlige deltakere aktiv medisin, denne gang med cellegiften cyklofosfamid. 55% av deltakerne opplevde en meningsfull bedring av funksjonsnivå og symptomer, men altså uten en placebogruppe til sammenligning.

### Mangel på langtidsdata

Der foreligger lite data i litteraturen om langtidsforløp for ME/CFS, og det er derfor begrenset med kunnskap om hvordan sykdommen utvikler seg over tid. I denne studien ønsket vi å danne oss et bilde av hvordan funksjonsnivå og symptomer endret seg over tid – både hos pasienter som hadde opplevd en bedring i studiene, og dem som ikke hadde det. Vi var også interessert i å undersøke om det er forskjeller mellom deltakergruppene i utviklingen av funksjonsnivå, og analyserte derfor de tre gruppene hver for seg: De som fikk rituximab, de som mottok placebomedisin, og de som fikk cyklofosfamid.

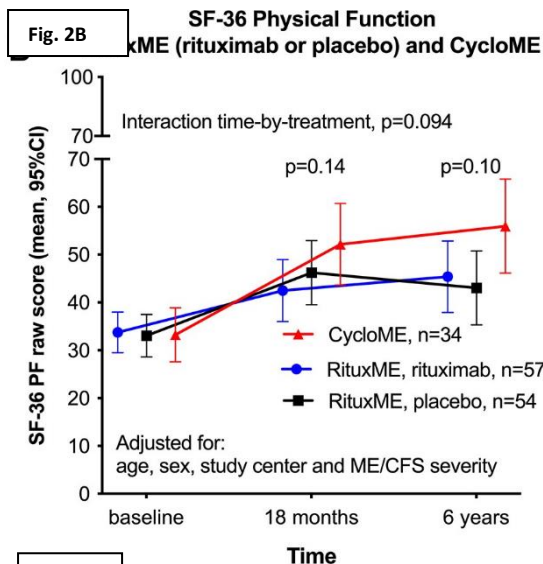
### Hva gjorde vi?

Vi sendte brev til deltakere som fullførte de originale studiene og ba dem om å fylle ut tre spørreskjema: Short Form -36, som handler om helserelatert funksjon og livskvalitet; DePaul Short Form, om hyppighet og alvorlighetsgrad av typiske ME-symptomer; samt et studiespesifikt skjema med spørsmål om årene etter studiedeltakelsen. Her spurte vi blant annet om deltakerne hadde prøvd ut andre behandlinger, terapier eller kostholdsendringer, og hvorvidt de hadde opplevd effekt av disse, samt om de hadde fått nye sykdommer eller diagnoser. Svarprosenten var 76% i RituxME- og 94% i CycloME-studien.

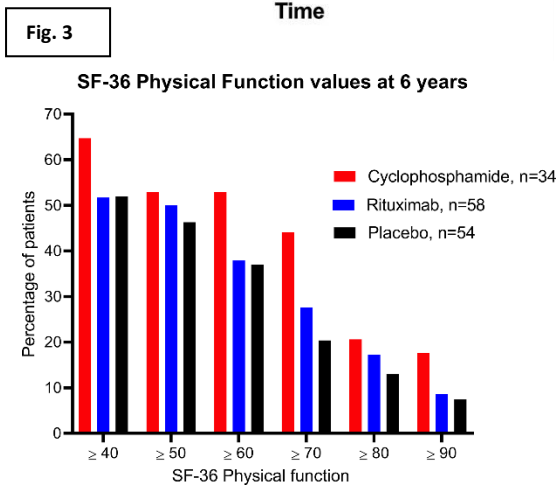
### Hva fant vi ut?

#### *Utvikling i gruppene*

Som forventet, var det stor variasjon i forløp hos den enkelte deltaker. Hvis man ser på deltakerne som helhet, er det en tendens til bedring gjennom de to årene studiene varte, og deretter stabilisering eller en lett stigning i funksjon. Men i slike gjennomsnittstall skjuler det seg til dels store variasjoner; en mindre gruppe forteller om en forverring fra de ble inkludert i studien og frem til seks års oppfølging, og en annen gruppe rapporterer en betydelig bedring i funksjon. Dette er delvis uttrykk for en naturlig variasjon i sykdommen, noe som også har vært vist tidligere, blant annet i ME-foreningens undersøkelse [Sykdomsforløp for ME - en brukerundersøkelse](#).

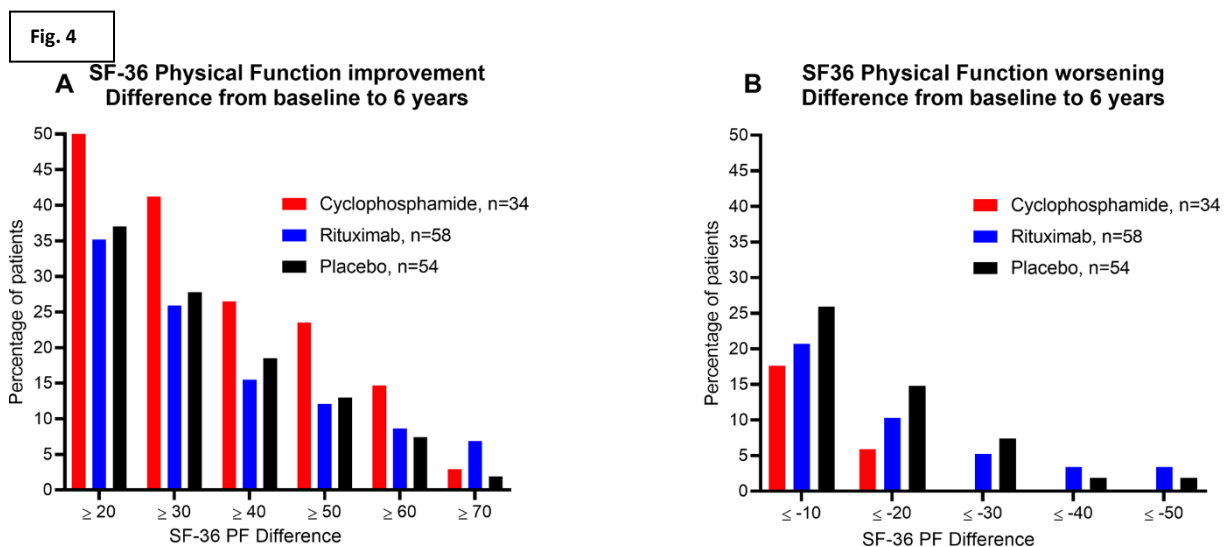


I figurene kan du se utviklingen av en score som kalles SF-36 Physical Function (SF-36 PF), som er basert på en rekke spørsmål om hvilke fysiske oppgaver deltakeren kan utføre uten problemer, eller med små eller store begrensninger. Ved start av begge studiene var gjennomsnittsverdien av SF-36 PF mellom 30 og 35, på en skala fra 0 til 100, og figur 2B viser den gjennomsnittlige utviklingen for de tre gruppene gjennom studiene og frem til seks års oppfølging. Generelt har pasientene som fikk cyclofosfamid en mer positiv utvikling enn de andre gruppene.



Figur 3 viser hvor mange av deltakerne som hadde oppnådd en SF-36 PF på 40, 50, 60 osv. på det tidspunktet oppfølgingsstudien ble gjennomført. Etter seks år hadde 18 % av pasientene som hadde fått cyclofosfamid, 9% av pasientene som hadde fått rituximab, og 7% som hadde fått placebo en SF-36 PF lik eller over 90, noe som er i normalområdet for befolkningen. Tilsvarende hadde 44% av pasientene som hadde fått cyclofosfamid, 28% som hadde fått rituximab, og 20% som hadde fått placebo en meningsfull bedring med SF-36 PF lik eller over 70.

I figur 4 kan du se hvor stor andel av deltakerne i de tre studiene som rapportere en bedring eller forverring av fysisk funksjon på minst 20 poeng, minst 30 poeng og så videre. I artikkelen finner du også en mer detaljert oversikt over utviklingen for hver enkelt deltager.



### *Behandlinger/tiltak rettet mot sykdommen*

En betydelig andel av deltakerne hadde forsøkt andre former for behandling, kosttilskudd og/eller kostholdsendring etter at de gikk ut av studien, men vi så ingen systematiske endringer i symptomer eller funksjonsnivå knyttet til disse tiltakene.

### **Hva betyr dette?**

ME/CFS er en sykdom hvor symptomer, funksjonsnivå og alvorlighetsgrad kan variere over tid. Den er også i prinsippet reversibel, der pasienter noen ganger erfarer full tilfriskning. Da dette allikevel forekommer relativt sjelden, og mange pasienter er syke i flere tiår, mener vi våre observasjoner gir grunnlag for videre kliniske studier for å avdekke sykdomsmekanismer og prøve ut legemidler som kan påvirke prosessene i gunstig retning.

I denne undersøkelsen sammenlignet vi to forskjellige studier med ulik varighet og behandlingsopplegg, som ikke ble designet for en direkte sammenligning. Det er derfor vanskelig å trekke bastante konklusjoner, men vår tolkning av dataene er at de støtter opp teorien om at ME/CFS kan påvirkes gunstig med immunmodulerende behandling. Effekten av intervensjonen kan hos noen pasienter være langvarig.

Erfaringen med cyklofosamid er fremdeles begrenset til denne ene studien uten kontrollgruppe, og i artikkelen slår vi igjen fast at vi ikke anbefaler bruk av medikamentet til pasienter med ME/CFS utenfor kliniske studier. Siden cyklofosamid er en cellegift med kjente bivirkninger, bl.a. påvirkning av fruktbarhet, har forskningsgruppen de siste årene hatt fokus på mer målrettede medikamenter som kan gi samme eller bedre effekt på ME/CFS-sykdommen, men med mindre risiko for bivirkninger.