

Autoantikörper und Therapiestudien bei ME/CFS

Carmen Scheibenbogen, Uta Behrends, Herbert Renz-Polster, Gabriela Riemekasten
Ärztlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS

Bei Autoimmunerkrankungen findet man häufig Antikörper, die gegen körpereigenes Gewebe gerichtet sind, sogenannte Autoantikörper. Es gibt auch Autoantikörper gegen wichtige Rezeptoren wie die für Adrenalin und Acetylcholin, die ebenfalls eine Rolle bei Krankheiten spielen (1). Diese Rezeptoren werden auch G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) genannt. Adrenalin und Acetylcholin sind die wichtigsten Botenstoffe des Sympathikus/Parasympathikus, über die der Körper das sogenannte autonome Nervensystem, also alle Körperfunktionen, die unwillkürlich ablaufen, zum Beispiel die Durchblutung oder den Herzschlag, reguliert. Studien an der Charité haben gezeigt, dass sich bei etwa 1/3 der von ME/CFS Betroffenen erhöhte Autoantikörper gegen den beta 2 adrenergen Rezeptor (β 2RAK) und gegen muskarine Azetylcholinrezeptoren nachweisen lassen (2). Eine Folgestudie zeigte, dass β 2RAK auch bei Gesunden vorkommen und die Funktion von Adrenalin unterstützen. Bei ME/CFS-Erkrankten mit erhöhten Antikörpern war deren Funktion vermindert (3). Des Weiteren zeigte sich, dass die Schwere vieler Symptome mit der Höhe der Antikörper korreliert (4). Auch für die Kreislaufstörungen und Minderdurchblutung bei ME/CFS scheinen GPCR-Antikörper eine wichtige Rolle zu spielen (4,5).

Diese Antikörper geben damit einen Hinweis auf einen möglichen Mechanismus der Erkrankung und ihre Bestimmung ist im Rahmen von Studien sinnvoll. Für die Stellung der Diagnose ME/CFS sind sie nicht geeignet, denn auch bei anderen Erkrankungen können diese Antikörper erhöht oder in ihrer Funktion verändert sein. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse wegen unterschiedlicher Bestimmungsmethoden teilweise von Labor zu Labor. Die Diagnose ME/CFS muss deshalb bis heute klinisch gestellt werden. Wir empfehlen dafür die Kanadischen Kriterien ergänzt durch den DSQ-PEM, die auf cfc.charite.de zu finden sind (6), beziehungsweise die für Kinder und Jugendliche adaptierten Diagnosekriterien (7,8). Auch ist darauf hinzuweisen, dass es bisher keine zugelassenen Medikamente gibt, die etwa der Hausarzt bei einem Nachweis von erhöhten Autoantikörpern verordnen könnte.

Ziel laufender Studien ist es, bei ME/CFS gezielte Therapieansätze zu entwickeln, um Autoantikörper zu neutralisieren oder aus dem Körper zu entfernen. Ein Therapieverfahren, das an der Charité im Rahmen zweier kleiner Studien eingesetzt wurde, ist die Immunadsorption (9,10). Damit werden Antikörper aus dem Blut gewaschen. Auch

Immunglobuline wurden für diesen Zweck an der Charite untersucht (11). In diesen Studien kam es bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung. Norwegische Studien mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab zielten auf die Entfernung aller Autoantikörpern über die Eliminierung von B-Zellen ab (12). Eine große Multizenterstudie konnte die Wirksamkeit von Rituximab nicht bestätigen, allerdings wurde hier nur die halbe der normalerweise verwendeten Dosis verabreicht (13). Ein anderer Ansatz, um GPCR-Autoantikörper zu neutralisieren, wird mit einem per Infusion zu verabreichendem Aptamer BC007 verfolgt, nachdem Heilversuche an einzelnen Long Covid Patienten positive Ergebnisse gezeigt haben (14). Allerdings laufen die Studien erst an, um die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieses neuen Medikaments bei Long Covid und ME/CFS zu belegen.

Das alles bedeutet, dass trotz ersten positiven klinischen Studien bislang keine zugelassenen Medikamente für die Behandlung von Autoantikörper-vermittelten Mechanismen bei ME/CFS zur Verfügung stehen. Hierzu müssen weitere klinische Studien folgen, um die Wirksamkeit verschiedener Therapieansätze zu untersuchen und zu klären, bei welchen Patientengruppen diese Behandlungen wirksam sein könnten. Mehrere Studien sprechen dafür, dass Autoantikörper gegen GPCR nur dann eine Rolle bei ME/CFS spielen, wenn dieses durch eine Infektion ausgelöst wurde (3, 15).

Literatur

1. Riemekasten G, Petersen F, Heidecke H. What Makes Antibodies Against G Protein-Coupled Receptors so Special? A Novel Concept to Understand Chronic Diseases. *Front Immunol.* 2020
2. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016
3. Hartwig J, Sotzny F, Bauer S, Heidecke H, Riemkasten G, Dragun D, Meisel C, Dames C, Grabowski P, Scheibenbogen C. IgG stimulated β 2 adrenergic receptor activation is attenuated in patients with ME/CFS. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 3, March 2020 doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100047
4. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A, Kedor C, Grabowski P, Lange T, Riemekasten G, Heidecke H, Scheibenbogen C. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Aug 19;10(16):3675. doi: 10.3390/jcm10163675. PMID: 34441971; PMCID: PMC8397061.
5. Wirth K, Scheibenbogen C A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity Reviews* 2020
6. Scheibenbogen C, Kedor C, Behrends U. Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) Pathomechanismus, Differentialdiagnose, Diagnostik und Therapie. *Der Niedergelassene Arzt* 12/20

7. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, Speight N, Stewart JM, Vallings R, Rowe KS. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr.* 2017 Jun 19;5:121. doi: 10.3389/fped.2017.00121. PMID: 28674681; PMCID: PMC5474682.
8. Jason LA, Bell DS, Rowe K, Van Hoof ELS, Jordan K, Lapp C, Gurwitt A, Miike T, Torres-Harding S, De Meirleir K. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 2006;13(2-3):1–44.
9. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk HD, Grabowski P. Immunoabsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in chronic fatigue syndrome CFS/ME. *PLoS One* 2018; 13, March 15
10. Tölle M, Freitag H, Antelmann M, Hartwig J, Schuchardt M, van der Giet M, Eckardt KU, Grabowski P, Scheibenbogen C. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption. *J Clin Med.* 2020
11. Scheibenbogen C, Sotzny F, Hartwig J, Bauer S, Freitag H, Wittke K, Doehner W, Scherbakov N, Loebel M, Grabowski P. Tolerability and Efficacy of s.c. IgG Self-Treatment in ME/CFS Patients with IgG/IgG Subclass Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *J Clin Med.* 2021
12. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One.* 2011
13. H, Borchgrevink PC, Schäfer C, Sørland K, Aßmus J, Ktoridou-Valen I, Herder I, Gotaas ME, Kvammen Ø, Baranowska KA, Bohnen LMLJ, Martinsen SS, Lonar AE, Solvang AH, Gya AES, Bruland O, Risa K, Alme K, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2019
14. Hohberger B, Harrer T, Mardin C, Kruse F, Hoffmanns J, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Szewczykowski C, Schottenhamml J, Kräter M, Bergua A, Zenkel M, Gießl A, Schlötzer-Schrehardt U, Lämmer R, Herrmann M, Haberland A, Göttel P, Müller J, Wallukat G. Case Report: Neutralization of Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors Improves Capillary Impairment and Fatigue Symptoms After COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 18;8:754667. doi: 10.3389/fmed.2021.754667. PMID: 34869451; PMCID: PMC8637609.
15. Szklarski M, Freitag H, Lorenz S, Becker SC, Sotzny F, Bauer S, Hartwig J, Heidecke H, Wittke K, Kedor C, Hanitsch LG, Grabowski P, Sepúlveda N, Scheibenbogen C. Delineating the Association Between Soluble CD26 and Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors, Immunological and Cardiovascular Parameters Identifies Distinct Patterns in Post-Infectious vs. Non-Infection-Triggered Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol.* 2021