

CFS Radio Program February 28th, 1999 Roger G. Mazlen, M.D. Host With Dr. Paul Cheney, M. D., Ph.D.
(zie onder voor Nederlandse vertaling)

Dr. Mazlen: We are really honored today to have a very eminent guest with us today, Dr. Paul Cheney. Dr. Cheney is the founder/director of the Cheney Clinic which is located on Bald Head Island in North Carolina. He's also prominent from the early beginning of research into Chronic Fatigue Syndrome or CFIDS. He's a board certified internist. He additionally trained for two years in tumor immunology at the CDC and then became Chief of Medicine at the Mount Home Airforce Base Hospital in Montana. Of course, from there there's a long history of research and involvement and prominence in the field of research into Chronic Fatigue Syndrome, so I'm going ask Paul to tell us a little bit about how that started. Paul, welcome to the show and we'd like to hear from you now.

Dr. Cheney: Yes, thank you, Roger. My introduction to this illness was as a practicing internist on the north shore of Lake Tahoe in 1985 when in the spring of that year we began to see an increasing, actually, an accelerating number of patients, peaking in the summer of '85 and then decelerating quickly by the fall of '85, producing about 200 cases in that small area of the California/Nevada line and the Sierra Nevada Mountains. Initially we thought there was some sort of flu-like illness among our patients who were previously quite healthy but over time they would not resolve the symptomatology and evolved slowly over time a triad of symptoms, characterized by debilitating fatigue, increasing cognitive disturbances affecting their ability to function cognitively, and then incredible pain, particularly muscle pain but also other kinds of accelerated pain. And that was the triad that we saw and these patients would not get well. And so we invited both the CDC and later Dr. Komaroff, then chief of medicine at Harvard who'd been seeing a large number of cases in Boston to come out and help us research this epidemic culminating in a publication in the Annals of Internal Medicine at about 1991 describing what we saw in that time.

Dr. Mazlen: Well, of course, it's history and most of the patients with Chronic Fatigue Syndrome are well aware of your work and Peterson and others in this area and we commend you for those early efforts, but you've gone a long way since. You've been very much involved nationally in the area of research into Chronic Fatigue Syndrome. You had mentioned to me a new concept as to what the disease is as it develops, when we had spoken prior to the show, maybe you would just like to go into that a little bit.

Dr. Cheney: Yes, the syndrome we call Chronic Fatigue Syndrome probably belongs to a larger subset of disorders known as post-infectious or post-viral syndromes, at least in a hefty subset of patients, perhaps 60-70% who were perfectly healthy until one day they come down a flu-like or mono-like illness and aren't the same thereafter. There's a smaller subset that have more insidious onset and they represent a different type of illness, but the majority of patients appear to be a post-infectious or post-viral syndrome. In that regard, there's another syndrome known as Reye's Syndrome, which evolves typically in children, although it can hit adults as well, who come down with a viral illness, sometimes the flu, sometimes chicken pox, and are resolving the acute viral syndrome and then take a dramatic turn for the worse almost at the moment they're getting better from the viral syndrome and the

disease we call Reye's is characterized by disturbed liver function in the aftermath of the viral infection, that then produces a severe toxicity that affects the central nervous system and frequently death ensues. And Chronic Fatigue Syndrome might be viewed as a sort of slowly developing Reye's Syndrome in that they come down with a viral syndrome and then they emerge from that with a disorder in liver function and detoxification at the cellular level, we think involving glutathione but also other pathways, and that results in a progressive toxification systemically, particularly from the portal circulation similar to Reye's and then a hit to the central nervous system, probably a xenobiotic toxicity to the deep brain structures that gives us the emerging picture of debilitating fatigue, cognitive disturbances, hypothalamic-pituitary-adrenal axis disturbances and severe pain. So, it's sort of like a post-infectious slowly developing Reye's Syndrome as an analogy to another more acute illness we call Reye's Syndrome.

Dr. Mazlen: Now, also, there's a connection here which you make me aware of to the 37 kilodalton variant of the RNase L and I want you to do on and talk about that.

Dr. Cheney: Right, well, that's a really intriguing issue because no one really fully understands why liver detoxification fails in Reye's Syndrome, but in Chronic Fatigue Syndrome there was discovered some years ago by Dr. Robert Suhadolnik that a very significant up regulation in an enzymatic pathway known as the 2-5A RNase L pathway was highly activated in Chronic Fatigue Syndrome. This particular pathway, although a potent antiviral pathway inhibiting viral protein synthesis and therefore viral replication, also inhibits human protein synthesis and enzyme production and could easily be the cause of this liver detox and cellular detox failure in this disorder that sets off this compounded set of problems. Dr. Suhadolnik, a few years after discovering this pathway was highly activated then discovered it was aberrantly activated with evidence of a low molecular weight, 37 kDA protein, kDA simply that as kilodalton, the size of the protein. The normal RNase L is 80 kilodaltons. This low molecular weight is only 37, slightly less than half the size. This could particular enzyme is extraordinarily active, over 6 times more active than normal RNase L and it resists proteolytic degradation and therefore lasts longer in the body and it can really cream protein synthesis and enzyme production and cellular function and from that human function.

Dr. Mazlen: Apparently, it also uses up some of the precursors for glutathione production, is that correct?

Dr. Cheney: Well, it certainly is a rapid cycling enzyme system that consumes ATP by the bucket load, kind of a black hole for ATP, as it were. So, it's a consumer of energy, but most importantly, it impairs enzymatic production in virtually every enzyme in the body. It has a huge, huge effect on human function.

Dr. Mazlen: So, this is one of the cornerstones, but on the other hand, it's only been found in about 30-40% of Chronic Fatigue Syndrome cases.

Dr. Cheney: Correct. That was kind of an interesting discovery because we were hopeful that it might be true marker for this disease, but it was not to be present in a large subset, but it was primarily present in the first 5 years of illness and at about 5 years or so, plus or minus, it begins to down regulate, such that by the 8th to 12th

year of illness there's virtually no 37 kDa left, yet the patients do not necessarily recover, although we think their illness shifts or changes as this 37 kDa down regulates.

Dr. Mazlen: I want to ask you, Paul, if you can talk a little bit about your current research in Chronic Fatigue Syndrome?

Dr. Cheney: Yes, of course we have a number of projects. One is of course collaborating with Dr. Suhadolnik regarding the 37 kDa protein and it's meaning in this disorder, but a recent effort at this clinic has been--actually it's the culmination of several years of looking at defects in detoxification pathways, in particular the glutathione system which appears to be particularly impaired in this syndrome and we tried treating this in a variety of ways, first, obviously with oral therapy with reduced l-glutathione and injectable glutathione and in a few cases with precursors to glutathione such as n-acetylcysteine and although we were seeing modest benefits, particularly pressure headaches, with reduced l-glutathione, we were not getting a huge clinical benefit overall and the glutathione system remained impaired as measured by endpoint markers such as liver peroxides in the urine. So we began to look out at other approaches that might work better and we became aware of a weakly hydrolyzed whey protein concentrate, marketed as Immunocal• (he is now using ImmunePro•) but in fact a whey protein concentrate that's weakly hydrolyzed and that appears to be important in it's effectiveness. We read about this product and were interested in its potential for improving the glutathione system and from there wondering if it would help this disease. So, we launched a program about 6 months ago testing the efficacy of this in CFIDS and we are, at this point, analyzing the data and pleasantly surprised at what we're seeing.

Dr. Mazlen: So, you're getting some positive results then?

Dr. Cheney: Yes, we are and we do think, however, there's a subset of patients that appear not to respond to this product. There's a larger subset that appears to respond clinically. Some interesting and unexpected results were seen in the study but overall I think it was a positive clinical response and other interesting facets of this product making us a lot more interested and perhaps more aggressive in treating this glutathione defect with these kinds of products.

Dr. Mazlen: Now, this is a small study so I presume that you feel at this point it warrant expansion into larger trials. I think so.

Dr. Cheney: We only have 7 patients which isn't a large number, but there was a very consistent response in several areas suggesting that 7 is almost enough to make some observations about it, but I think from a scientific standpoint we'll need more studies and larger numbers.

Dr. Mazlen: Well, it's exciting because anything that's helps this population of people who reign from moderate to severely ill or totally disabled is certainly a welcome advent to the therapeutic armamentarium for us, primary care physicians and researchers. I want to take one quick call on the line from Jeeney, then we'll go on with other things. Jeeney, welcome to the show. Do you have a quick question?

Jeeneey: My question today is about ampligen. I've been hearing so many mixed reviews. After you had your study and the people stopped taking the ampligen, what was that result?

Dr. Cheney: Well, there are several things I think that are important to note about ampligen. First, of all, there's no doubt in my mind as I've seen it in clinical practice that this drug is bioactive in this syndrome. That is it can help people sometimes substantially. However, it does not help everyone. And it may be that the reason--there may be a couple of different reasons--one reason may be that no everyone has activation of this RNase L pathway which ampligen appears to be very potent at regulating, in CFIDS at least, downregulating. If that pathway is not activated, then ampligen may not be very rational or even effective. Ampligen also has potent antiviral properties as well and I think some of these patients may not have a significant viral activation state which may be another reason why it doesn't work in everyone. The other parallel issue for ampligen is that it appears that the longer that you take it, if you are responding to it, the better the outcome and in the initial study in 1991-92 we essentially only treated for 6 months in most cases, a year at most and that may have been a relative under treatment and so when you're under treated with ampligen, even if you're a responder you tend to degrade very quickly when you stop and conversely, when the drug is treated for longer periods of time a better clinical therapeutic plateau is reached, there appears to be some stability at maintaining a plateau once the drug is stopped. So, I think it's kind of uncertain in my own mind exactly what will happen when you stop this drug. My sense is that if it's stopped prematurely, one will end up pretty much back where you were. If it's maintained over a longer period of time, there's a much better chance of stability. If you are a responder, the chances of a response, all comers, appears to be 2 chances in 3 and that might be raised a little bit if one targets a subset of patients, specifically ones that are within the first 5 years of their illness who have abrupt onset and who may have activation of this RNase L pathway.

Dr. Mazlen: You mentioned earlier, briefly to me, not on the show, but privately, that there's a significant incidence of chlamydia pneumoniae found in CFIDS patients. Can you comment further on that?

Dr. Cheney: Yes, of course this syndrome has sort of a long history of viral and, more recently, non-viral microbial activation reported as associated with this disorder. For the listening audience, it's important to distinguish between association of an organism versus causality, and that's a thing critically important in this syndrome. This syndrome may represent an immune activation state and with the disordered glutathione system which can create a sort of biological terrain in which microorganisms that lay dormant in our bodies almost back from childhood can activate and then other organisms that we may catch during our lives, and these organisms are not typically active, but are kept in a dormant state by our immune systems indicates that in CFS the conditions are ripe at times for the reactivation of these dormant and latent organisms. One of these organisms which is ubiquitous in the population but typically not active is chlamydia pneumoniae, which has been reported as active in a large percentage of these cases.

Dr. Mazlen: Well, that's a significant addition because they still have trouble with a lot of infectious disease specialists in dealing with Chronic Fatigue Syndrome. Many of

them don't feel it has anything significant if they just show a positive Epstein Barr viral capsid antibody, IgG, etc. I want you, Paul, to give me your email address for the audience.

Dr. Cheney: Yes, the email address is pcheney@fnmedcenter.com, we have a website which is www.fnmedcenter.com. We have a caller on the line, let's go to Caroline. Caroline, do you have a question?

Caroline: I actually have two. One is that College Pharmacy is selling a generic Immunocal and I wanted to know whether Dr. Cheney thinks that is as good or if he's familiar with it and the second is that if you have the test for the RNase L marker for amplitgen and you don't have that activated pathway, are you definitely not a good candidate for amplitgen?

Dr. Cheney: Very good questions. Regarding generic type products of a whey protein concentrate, we do know from the patent application involving Immunocal• that in comparison with the typical whey protein concentrates, the Immunocal• product is far superior in it's ability to improve glutathione status. With regard to other generic products that might be available however, I can't comment. I haven't looked at them. Theoretically, in my view it would be possible to make a generic that would work, I just don't know if a particular generic will work and that would have to be looked at carefully. With regard to RNase L itself, if it's not activated doesn't exclude, in my opinion, a response to amplitgen, but rather reduces the chance somewhat, I don't know how much, but I think there are people that definitely responded to amplitgen to did not have activation of this pathway because amplitgen may do more than just modulate this enzyme pathway. It has other effects.

Dr. Mazlen: We zijn vandaag werkelijk vereerd, want we hebben een zeer eminente gast: Dr. Paul Cheney. Dr. Cheney is de stichter/directeur van de Cheney Clinic op Bald Head Island in North Carolina. Hij is ook prominent sinds het prille begin van het onderzoek naar het Chronisch Vermoeidheidssyndroom of CFS. Hij is een erkend internist en specialiseerde zich gedurende twee bijkomende jaren in tumorimmunologie aan het CDC. Daarna werd hij Chief of Medicine (medisch directeur) in het Mount Home Airforce Base Hospital in Montana. Er is natuurlijk een lange geschiedenis van onderzoek, betrokkenheid en prominentie op het gebied van onderzoek naar CFS, dus ik zal Paul nu vragen ons een beetje meer te vertellen over hoe dat begon. Paul, welkom in het programma en we luisteren nu naar u.

Dr. Cheney: Ja, dank u, Roger. Mijn kennismaking met deze ziekte was als praktiserend internist op de noordelijke oever van Lake Tahoe in 1985. In de lente van dat jaar begonnen we een toenemend, eigenlijk versneld aantal patiënten te zien, met een piek in de zomer van '85 en daarna snel afnemend tegen de herfst van '85. Het ging om ongeveer 200 gevallen in die kleine regio van de California/Nevada-lijn en de Sierra Nevada Mountains. Aanvankelijk dachten we dat onze patiënten leden aan een soort van griepachtige ziekte. Ze waren voordien vrij gezond, maar hun symptomen verdwenen niet na verloop van tijd; ze ontwikkelden traag een drietal symptomen die gekenmerkt werden door uitputtende vermoeidheid, toenemende cognitieve stoornissen die hun cognitief functioneringsvermogen aantastten en dan

ongelooflijke pijn, voornamelijk spierpijn, maar ook andere soorten versnelde pijn. Dat waren de symptomen die we vaststelden en deze patiënten werden niet beter. Daarom nodigden we zowel het CDC als Dr. Komaroff uit, die toen medisch directeur op Harvard was en die een groot aantal gevallen gezien had in Boston, om ons te komen helpen deze epidemie te onderzoeken. Dit culmineerde rond 1991 in een publicatie in de *Annals of Internal Medicine*, waarin beschreven werd wat we toen zagen.

Dr. Mazlen: Wel, natuurlijk is dit geschiedenis en de meeste patiënten met CFS zijn zich goed bewust van het werk van u, Peterson en anderen op dit gebied. We loven u voor deze vroege inspanningen, maar u hebt sindsdien een lange weg afgelegd. U bent nationaal zeer betrokken geweest in het onderzoek naar CFS. Toen we vóór het programma praatten, vermeldde u me een nieuw concept met betrekking tot wat de ziekte is als ze zich ontwikkelt. Misschien kan u hier even op ingaan.

Dr. Cheney: Ja, het syndroom dat we het Chronisch Vermoeidheidssyndroom noemen behoort waarschijnlijk tot een grotere subgroep aandoeningen die gekend zijn als postinfectueuze of postvirale syndromen, tenminste in een aanzienlijke subgroep patiënten, misschien 60 tot 70 %, die perfect gezond waren tot ze op een dag een griepachtige of monoachtige ziekte kregen en nadien niet meer dezelfde waren. Er is een kleinere subgroep patiënten die een meer sluipende aanvang kende en zij vertegenwoordigt een ander ziekte-type, maar de meerderheid van de patiënten schijnt te maken te hebben met een postinfectueus of postviraal syndroom. In dat verband is er een ander syndroom dat gekend is als het Syndroom van Reye en dat zich typisch in kinderen ontwikkelt. Het kan echter ook volwassenen treffen die een virale ziekte krijgen, soms griep, soms waterpokken, en die het acute virale syndroom ontwikkelen en dan dramatisch verslechteren, bijna op het ogenblik dat ze herstellen van het virale syndroom. De ziekte die we het Syndroom van Reye noemen wordt gekenmerkt door een gestoorde leverfunctie in de nasleep van de virale infectie. Dit veroorzaakt dan een ernstige toxiciteit die het centrale zenuwstelsel aantast. CFS kan beschouwd worden als een soort van zich traag ontwikkelend Syndroom van Reye omdat de patiënten een viraal syndroom krijgen en daarna te kampen hebben met een leverfunctiestoornis en detoxificatie op cellulair niveau, waarvan we denken dat ze te maken heeft met glutathione, maar ook met andere pathways. Dat resulteert in een progressieve systemische toxicatie, vooral van de portale circulatie, wat gelijkaardig is aan het Syndroom van Reye, en dan een aanval op het centrale zenuwstelsel. Dit laatste is waarschijnlijk een xenobiotische toxiciteit van de diepe hersenstructuren, waarbij een beeld van uitputtende vermoeidheid, cognitieve stoornissen, stoornissen van de hypothalamus/hypofysebijnier-as en ernstige pijn naar voren komt. Het is dus eigenlijk wat zoals een zich traag ontwikkelend postinfectueus Syndroom van Reye dat gelijkaardig is aan een andere acutere ziekte die we het Syndroom van Reye noemen.

Dr. Mazlen: U maakte u me ook bewust van het verband met de 37 kilodalton-variant van de RNase L en ik zou graag hebben dat u hierover iets vertelde.

Dr. Cheney: Juist, wel, dat is een zeer intrigerende kwestie, want niemand begrijpt echt ten volle waarom de leverdetoxificatie in het Syndroom van Reye faalt. Enkele jaren geleden ontdekte Dr. Suhadolnik echter dat een zeer belangrijke toename in een enzymatische pathway, gekend als de 2-5A RNase L-pathway, in CFS uiterst geactiveerd was. Deze specifieke pathway, die nochtans een krachtige antivirale pathway is die de virale proteïnesynthese en bijgevolg de virale replicatie afremt, remt ook de menselijke proteïnesynthese en enzymproductie af. Dit zou bij deze ziekte ongetwijfeld de oorzaak kunnen zijn van de insufficiënte van de lever- en celdetoxificatie die het begin vormt van dit

samengesteld pakket problemen. Enkele jaren nadat hij ontdekte dat deze pathway uiterst geactiveerd was, ontdekte Dr. Suhadolnik dat de pathway abnormaal geactiveerd was met bewijs van een laag moleculair gewicht, 37 kDa proteïne, waarbij kDa staat voor kilodalton, de grootte van het proteïne. Het normale RNase L -gewicht is 80 kilodalton. Dit lage moleculaire gewicht is slechts 37, iets minder dan half zo groot. Dit specifieke enzym is buitengewoon actief, meer dan 6 keer actiever dan normale RNase L, en het weerstaat proteolytische degradatie, waardoor het langer meegaat in het lichaam. Het kan werkelijk de proteïnesynthese, de enzymproductie en de celfunctie afremmen en daaruit volgend het menselijk functioneren.

Dr. Mazlen: Als ik me niet vergis, put het blijkbaar ook enkele voorlopers voor glutathioneproductie uit?

Dr. Cheney: Wel, het is zeker een snel enzymstelsel dat ATP met emmers tegelijk verbruikt, een beetje zoals een zwart gat voor ATP. Het is dus een energieverbruiker, maar het belangrijkste is dat het de enzymproductie in nagenoeg elk enzym in het lichaam vermindert. Het heeft een enorm, een enorm effect op het menselijk functioneren.

Dr. Mazlen: Dit is dus één van de hoekstenen, maar aan de andere kant werd het slechts in ongeveer 30 tot 40 % van de CFS-gevallen teruggevonden.

Dr. Cheney: Juist. Dat was eigenlijk een interessante ontdekking, want we hadden gehoopt dat het een echte marker voor deze ziekte zou zijn, maar in een grote subgroep was het niet aanwezig. Het was echter in eerste instantie aanwezig tijdens de eerste 5 jaar van de ziekte, en na ongeveer 5 jaar begint het af te nemen, zodat tegen het 8^e of 12^e jaar van de ziekte nagenoeg geen 37 kDa overblijft. De patiënten herstellen niet noodzakelijk, hoewel we denken dat hun ziekte verandert terwijl dit 37 kDa afneemt.

Dr. Mazlen: Paul, ik wil u vragen of u wat kan vertellen over uw huidig onderzoek op het vlak van CFS?

Dr. Cheney: Ja, natuurlijk hebben we een aantal projecten. Eén ervan is natuurlijk de samenwerking met Dr. Suhadolnik met betrekking tot het 37 kDa-proteïne en zijn betekenis in deze ziekte. Maar een recente inspanning in deze kliniek is - eigenlijk is het de culminatie van meerdere jaren bestuderen van defecten van detoxificatie-pathways, in het bijzonder het glutathionestelsel dat bij dit syndroom bijzonder verzwakt lijkt te zijn. We probeerden dit op verschillende manieren te behandelen: eerst natuurlijk met een orale therapie met afgenomen l-glutathione; en alhoewel we met l-glutathione bescheiden verbeteringen vaststelden, vooral drukhoofdpijn, verkregen we geen enorme algehele verbetering en bleef het glutathionestelsel verzwakt wanneer we het maten met endpoint-markers zoals leverperoxiden in de urine. Dus begonnen we te zoeken naar andere benaderingen die misschien beter zouden werken en werden we ons bewust van een zwak gehydrolyseerd weiproteïneconcentraat dat een belangrijke werkzaamheid schijnt te hebben. We lazen over dit product en we waren geïnteresseerd in zijn potentieel om het glutathionestelsel te verbeteren, en daarom vroegen we ons af of het zou kunnen helpen bij deze ziekte. Dus startten we ongeveer 6 maanden geleden een programma dat de doeltreffendheid hiervan bij CFS nagaat en op dit punt zijn we de gegevens aan het analyseren en zijn we blij verrast met wat we vaststellen.

Dr. Mazlen: U hebt dus positieve resultaten?

Dr. Cheney: Ja, en we denken dat er echter een subgroep patiënten is die niet op dit product schijnt te reageren. Er is een grotere subgroep die klinisch schijnt te reageren. Er werden enkele interessante en onverwachte resultaten vastgesteld in deze studie, maar over het algemeen denk ik dat er een positieve klinische reactie was. Er zijn ook andere interessante facetten aan dit product waardoor we veel geïnteresseerder zijn en misschien agressiever in de behandeling van dit glutathionetekort met dit soort producten.

Dr. Mazlen: Dit is een kleine studie, dus veronderstel ik dat ze een uitbreiding naar grotere onderzoeken verdient. Ik denk het toch.

Dr. Cheney: We hebben slechts 7 patiënten en dat is natuurlijk niet veel. Maar er was een zeer consistente reactie op verschillende gebieden, wat erop wijst dat 7 bijna voldoende is om enkele waarnemingen te maken, maar ik denk dat we vanuit wetenschappelijk oogpunt meer studies en grotere aantallen zullen nodig hebben.

Dr. Mazlen: Wel, dit is opwindend, want al wat deze mensen die matig tot ernstig ziek zijn of volledig arbeidsongeschikt zijn, kan helpen is zeker welkom in het therapeutisch armamentarium, voor ons, eerstelijnsdokters en onderzoekers. Ik wil vlug even naar de lijn van Jeeney gaan, daarna gaan we verder met andere dingen. Jeeney, welkom in het programma. Hebt u een snelle vraag?

Jeeney: Mijn vraag vandaag gaat over amplitgen. Ik heb zoveel gemengde kritieken gehoord. Wat was het resultaat na afloop van uw studie en nadat de mensen stopten met het innemen van amplitgen?

Dr. Cheney: Wel, er zijn verschillende dingen over amplitgen die belangrijk zijn om te onthouden. Eerst en vooral kan ik zonder de minste twijfel zeggen dat dit medicament in dit syndroom bioactief is, zoals ik in de klinische praktijk heb gezien. Dit betekent dat het mensen soms aanzienlijk kan helpen. Het helpt echter niet iedereen. En het kan zijn dat de reden hiervoor - er kunnen een aantal verschillende redenen zijn - één reden hiervoor kan zijn dat niet iedereen activatie van dit RNase L-pathway heeft, wat amplitgen zeer effectief lijkt te regelen, of bij CFS tenminste vermindert. Als deze pathway niet geactiveerd is, kan amplitgen niet zeer rationeel of zelfs doeltreffend zijn. Amplitgen heeft ook zeer krachtige antivirale eigenschappen en ik denk dat sommige van deze patiënten geen belangrijke virale activatie hebben, wat een andere reden kan zijn waarom het niet bij iedereen werkt. De andere parallelle kwestie voor amplitgen is dat lijkt dat, hoe langer je het inneemt en als je erop reageert, hoe beter het resultaat. In de eerste studie in 1991-92 behandelden we hoofdzakelijk slechts gedurende 6 maanden in de meeste gevallen, en maximum een jaar, en dat kan een relatieve "onderbehandeling" zijn. En wanneer je dus met amplitgen "onderbehandelt" wordt, zelfs al reageer je op de behandeling, dan ben je geneigd snel achteruit te gaan wanneer je stopt. Omgekeerd, wanneer het medicament gedurende langere tijd toegepast wordt, wordt een beter klinisch therapeutisch plateau bereikt en lijkt er enige stabiliteit te zijn in het behoud van dit plateau wanneer de behandeling stopgezet wordt. Ik denk dat het voor mezelf nog niet duidelijk is wat er precies zal gebeuren wanneer je met dit medicament stopt.

Mijn aanvoelen is dat, wanneer je er te vroeg mee stopt, je teruggaat naar waar je begonnen bent. Als je het langer inneemt is er een veel betere kans op stabiliteit. Dat is: als je erop reageert, en de kans dat je erop reageert schijnt 2 op 3 te zijn. Dat zou een beetje hoger kunnen zijn als men zich toespitst op een subgroep patiënten, vooral degenen in de eerste 5

jaar van hun ziekte en die een plots begin kenden en die dus activering van deze RNase L-pathway kunnen hebben.

Dr. Mazlen: Vóór het programma, onder vier ogen, vermeldde u me kort dat er een belangrijke incidentie van chlamydia pneumoniae in CFS-patiënten vastgesteld wordt. Kan u hierop commentaar leveren?

Dr. Cheney: Ja, natuurlijk werd bij dit syndroom een verband met een nogal lange geschiedenis of virale en, meer recent, niet-virale bacteriologische activering vastgesteld. Voor de luisteraars is het belangrijk een onderscheid te maken tussen de associatie van een organisme versus causaliteit, en dat is bij dit syndroom van cruciaal belang. Dit syndroom kan een activering van de immuniteitsstatus vertonen en met het verstoorde glutathionestelsel kan dit een soort van biologisch terrein creëren waarin micro-organismen die bijna sinds onze kindertijd in ons lichaam sluimerden, geactiveerd kunnen worden en daarna ook andere organismen die we tijdens ons leven opdoen, en deze organismen zijn niet typisch actief, maar worden door ons immuniteitsstelsel slapend gehouden. Dit toont aan dat bij CFS de voorwaarden soms gunstig zijn voor de reactivering van deze sluimerende en latente organismen. Eén van deze organismen dat bij de bevolking alomtegenwoordig is, maar typisch niet actief, is chlamydia pneumoniae, waarvan werd vastgesteld dat het actief is in een groot percentage van deze gevallen.

Dr. Mazlen: Wel, dat is een belangrijke toevoeging want ze hebben nog steeds problemen met veel specialisten in besmettelijke ziekten in het omgaan met CFS. Veel van hen zien het niet als belangrijk als de patiënt enkel een positief viraal capsid-antilichaam voor Epstein Barr, IgG, enz., vertoont.

Paul, ik zou graag hebben dat u me voor het publiek uw e-mailadres geeft.

Dr. Cheney: Ja, het e-mailadres is: pcheney@fnmedcenter.com

Dr. Mazlen: En ik wil ook vermelden dat, als mensen geïnteresseerd zijn in informatie over het onderzoek naar Immunocal, ze na het programma kunnen bellen naar het nummer 212-875-9930. Of ze kunnen voor wat algemene informatie naar mijn kantoor bellen op het nummer 516-352-9483. Op 28 maart zal Dr. Gustavo Buonos, de patenthouder en ontdekker van het Immunocal-proces bij ons te gast zijn, samen met Dr. Allen Sommersall en anderen. Ze zullen hier live zijn vanuit Montreal en dus kunnen we er dan verder op ingaan. We hebben iemand aan de lijn, we gaan naar Caroline. Caroline, hebt u een vraag?

Caroline: Ik heb er eigenlijk twee. Eén is dat College Pharmacy een generisch Immunocal verkoopt en ik wil graag weten of Dr. Cheney denkt dat het even goed is, of dat hij het kent. De tweede vraag is als je de test voor de RNase L-marker voor amplitgen hebt en je niet die geactiveerde pathway hebt, ben je dan zeker geen goede kandidaat voor amplitgen?

Dr. Cheney: Zeer goede vragen. Voor wat betreft generische producten van een weiproteïneconcentraat, weten we van de patentaanvraag voor Immunocal dat, in vergelijking met de typische weiproteïneconcentraten, het Immunocal -product veel beter is in zijn vermogen de glutathionestatus te verbeteren. Ik kan echter geen commentaar geven op andere beschikbare generische producten, ik heb ze niet bestudeerd. Volgens mij zou het theoretisch mogelijk moeten zijn een generisch product te maken dat werkt, ik weet alleen niet of een specifiek generisch product zal werken, daarvoor zou ik het aandachtig moeten bestuderen. Met betrekking tot RNase L zelf: als het niet geactiveerd is sluit dat, naar mijn mening, een

reactie op amplituden niet uit, maar verkleint er wel de kans op. Ik weet niet hoeveel, maar ik denk dat er mensen zijn die zeker op amplituden reageren en niet de activering van deze pathway hadden, want amplituden kan meer doen dan enkel deze enzym-pathway moduleren. Het heeft ook andere effecten.