



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultetet

Jakten på konglekjertelen

En oversiktsartikkel om splittelsen i forskningen og årsaksforklaringene rundt CFS/ME

Solveig Rose McClure-Hattrem

Masteroppgave i medisin MED-3950 juni 2021

Forord

CFS/ME har lenge vært en omdiskutert sykdom i forskermiljøet og i samfunnet. Dette har påvirket pasientene, pasientorganisasjonene og helsevesenet. Hensikten med rapporten min er å studere og belyse den omdiskuterte forskningen bak CFS/ME. Da jeg først skulle velge prosjekt, ønsket jeg å skrive om psykiatrisk sykdom, *gut brain axis* (GBA) og fekal mikrobiotisk transplantasjon (FMT). Allerede tredje året på medisinstudiet ble jeg veldig fascinert av det enteriske tarmsystemet og den spesielle forbindelsen med hjernen. Det fikk meg til å lese flere amerikanske studier som undersøkte om FMT kunne behandle psykisk sykdom. Jeg fant ut at Rasmus Goll hadde forsket på GBA og FMT, og tok kontakt med han. Han var på den tiden med i et pilotprosjekt som studerte om FMT kunne være en behandling for pasienter med CFS/ME. Det er omstridt om CFS/ME har en psykologisk eller medisinsk etiologi, og det finnes en splittelse i forskningen rundt sykdommen, så derfor ønsket jeg å studere dette nærmere. Planen var å inkludere pilotstudien Goll var med i, og at jeg skulle til Harstad for å få observere deler av prosjektet. Da Covid-19 uventet kom til Norge sist vinter, vanskeliggjorde dette en studiereise til Harstad. Derfor ble ikke pilotstudien inkludert i min artikkel. Denne studien har således verken hatt behov for eller fått noe finansiering. Jeg har skrevet oppgaven alene, og Rasmus Goll har vært min hovedveileder. Jeg vil takke Rasmus Goll for god kommunikasjon og veiledning underveis. Jeg vil takke min kjæreste Mathias H. Kristoffersen for støtte og god norskkompetanse. Jeg vil takke min mor Ann McClure og min far Einar Hattrem, for evig god støtte og muligheten til å studere medisin.



31.05.21

Solveig Rose McClure-Hattrem

Innholdsfortegnelse

1	<i>Innledning</i>	1
1.1	Definisjoner	1
1.2	Historikk	1
1.3	Diagnosekriterier og forekomst	2
1.4	Årsaksforklaringer	7
1.4.1	Biomedisinske forklaringsmodeller	7
1.4.2	Psykologiske forklaringsmodeller	7
1.5	Formål med oppgaven	8
2	<i>Materiale og metode</i>	8
2.1	Databaser	8
2.2	Inklusjons og eksklusjonskriterier	9
2.3	Aktive studier	9
3	<i>Resultater</i>	10
3.1	Artikkelflytdiagram	10
3.1.1	MEDLINE.....	10
3.1.2	PSYCINFO.....	11
3.2	Kvalitetsvurdering	12
3.3	MEDLINE	12
3.3.1	Rintamolimodstudien.....	12
3.3.2	PACE-studien	13
3.3.3	Rituximabstudien.....	14
3.3.4	Rehabiliteringsstudien	15
3.4	PSYCINFO	17
3.4.1	iCBT-studien.....	17
3.4.2	GETSET-studien	17
3.5	Demografiske beskrivelser	19
3.6	Aktive eller kommende studier	20
4	<i>Diskusjon</i>	24
4.1	Konglekjertelen	24

4.2	Rituximab	25
4.3	Rintatolimod	26
4.4	CBT	28
4.5	GET	29
4.6	iCBT	31
4.7	Pragmatisk rehabilitering.....	33
4.8	Kritikk av CBT.....	34
4.9	Samfunnsperspektivet	34
4.10	Forbindelsen.....	36
4.11	Styrker og svakheter	38
5	<i>Oppsummering</i>	38
5.1	Konklusjon	39
6	<i>Kilder</i>	40
7	<i>Vedlegg</i>	42
7.1	Vedlegg 1: Rintatolimodstudiet.....	42
7.2	Vedlegg 2: PACE-studiet.....	43
7.3	Vedlegg 3: Rituximabstudiet.....	44
7.4	Vedlegg 4: Rehabiliteringsstudiet.....	45
7.5	Vedlegg 5: iCBT-studiet.....	46
7.6	Vedlegg 6: GETSET-studiet.....	47

Sammendrag

Tema/formål: Temaet for oppgaven min er den splittede forskningen og årsaksforklaringene bak sykdommen CFS/ME. Jeg har studert den psykologiske og medisinske forskningen som er produsert de siste ti årene (2010-2020). Dette gjorde jeg ved å se på større kliniske studier fra en psykologisk og en medisinsk database. Populasjonen jeg studerte var CFS/ME-pasienter over 18 år fra hvilket som helst land med en sertifisert diagnose.

Metode: Jeg gjennomførte et litteratursøk i databasene MEDLINE (10.03.21) og PSYCINFO (15.04.21). Jeg gjorde også et søk på aktive behandlingsstudier på clinicaltrials.gov.

Inklusjonskriterier: ME/CFS, >18 år, RCT, clinical trials, clinical case study, 2010-2020, diagnose stilt ut i fra diagnosekriterier, utvalg ≥ 150 , både menn og kvinner.

Eksklusjonskriterier: adolescent, pediatric, <18 år, fibromyalgia, IBS, andre sykdommer som del av studiet, åpne studier, post-hoc studier, pilotstudier, bare kvinner, bare menn.

Resultater: Søkestrengen i MEDLINE ga 121 artikler; fire ble inkludert etter utvelgelsesprosessen. Søkestrengen i PSYCINFO ga 39 artikler; to ble inkludert etter utvelgelsesprosessen. Studiene var fra Storbritannia, Norge, USA og Nederland. Intervensjonene var kognitiv atferdsterapi, spesialmedisinsk behandling, pacing-terapi, gradert treningsterapi, pragmatisk rehabilitering, selvstendig gradert atferdsterapi, Rituximab og Rintatolimod. Kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi og Rintatolimod viste signifikant effekt på fatigue og fysisk funksjon. Det er foreløpig 22 aktive studier på CFS/ME.

Konklusjon: Forskjellene mellom psykologiske og medisinske studier viste seg mindre enn antatt, og forskningsmiljøene virket ikke så splittet som teorien antydte. Splittelsen ser heller ut til å komme fra pasientforeningene, som fremmer den biomedisinske modellen.

Heterogeniteten i sykdomsgruppen ser ut til å være utfordrende for begge forskningsmiljø. Etiologien bak CFS/ME er fortsatt omstridt, og det finnes få store kliniske studier på behandlingsmuligheter for sykdommen.

Begrepsavklaringer

CFS: chronic fatigue syndrome

ME: myalgic encephalomyelitis

GBA: gut brain axis

FMT: fecal microbiota transplantation

PEM: post exertional malaise

SEID: systemic exertion intolerance disease

EBV: Epstein-Barr-Virus

RCT: randomized controlled trial

MeSH: medical subject headings

CBT: cognitive behaviour therapy

TLR: toll like receptor

ETT: exercise treadmill tolerance

KPS: Karnofsky performance status

SF-36: short-form-36 physical function

APT: adaptive pacing therapy

GET: graded exercise therapy

SMC: specialist medisinsk behandling

CBQ: Chalder Fatigue Questionnaire (scale)

HADS: hospital anxiety and depression Scale

iCBT: internet based cognitive behavioural therapy

SCL-90: Symptom Check List 90

SIP-8: Sickness Impact Profile – 8 subscales

CBM: cognitive behavioural model

IBS: irritable bowel syndrome

PRR: pattern recognition receptor

ENS: enteric nervous system

HPA: hypothalamic pituitary adrenal (axis)

GI: gastro intestinal

1 Innledning

CFS/ME er forkortelsen for *chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis*. *Chronic fatigue syndrome* oversettes til kronisk utmattelsessyndrom på norsk, og *myalgic encephalomyelitis* oversettes til myalgisk encefalomyelopati. Sykdommen defineres som en tilstand av økt utmattelse med betydelig nedsatt funksjonsevne sammenlignet med før sykdomsdebut, og som gir økt sykdomsfølelse etter både fysiske, kognitive og sosiale aktiviteter. Denne sykdomsfølelsen blir kalt "PEM" (*post exertional malaise*). Disse symptomene restitueres ikke etter hvile og søvn, og de skal ha vart i minst 6 mnd. (1)

1.1 Definisjoner

CFS/ME har flere synonymer/betegnelser: nevrasteni, postviral tretthetssyndrom, idiopatisk tretthetssyndrom, kronisk tretthetssyndrom, kronisk utmattelsessyndrom og postviral utmattelsessyndrom, for å nevne noen av dem(1). US Institute of Medicine har relativt nylig foreslått en navneendring til *systemic exertion intolerance disease*, forkortet «SEID» (2). I ICD-10 er sykdommen gruppert under «Andre sykdommer og tilstander i nervesystemet», og omtales som postviralt utmattelsessyndrom, med undertitlene kronisk utmattelsessyndrom og myalgisk encefalomyelopati. I ICPC-2, kodesystemet som brukes i allmennlegetjenesten, er det ingen egen definisjon for CFS/ME. Sykdommen klassifiseres der som A04 - slapphet, tretthet. Herunder går kronisk tretthet, postviral tretthet, tretthet, utmattelse og utslitthet. Helsemyndighetene i Norge har bestemt av vi skal bruke benevnelsene CFS/ME, som kommer frem av nasjonal veileder for CFS/ME. (1) Jeg kommer til å omtale sykdommen som CFS/ME, men når jeg skriver om artikler bruker jeg deres benevnelse.

1.2 Historikk

ME kobles tilbake til flere utbrudd av en hittil ukjent sykdom i perioden 1934-1955, som først ble antatt å være poliomyelitt. Den ble etterhvert kjent som «epidemic neuro myasthenia» eller «benign myalgic encephalomyelitis» (3). Dette siste uttrykket ble først foreslått i *The Lancet* i 1956, etter et utbrudd på The Royal Free Hospital i London i 1955 (4). Etiologien var usikker, men «benign myalgic encephalomyelitis» ble brukt for å omfavne fravær av mortalitet, alvorlig muskelsmerte, parenchymal skade på nervesystemet og antatt inflammatorisk etiologi. Detaljene i symptombildet varierte i hvert utbrudd, men generelt opplevde pasientene svimmelhet, ømme lymfeknuter, sår hals, smerte og tegn på encephalomyelitt. Utbruddene som ble rapportert var gjerne gruppevis, men noen enkelttilfeller ble også identifisert. (2)

I 1970 skrev to psykologer, McEvedy og Beard, en review-artikkel hvor de foreslo å omdøpe «benign myalgic encephalomyelitis» til «myalgia nervosa» eller «benign myalgia» (4). De anså utbruddene/epidemiene som oppsto som psykososiale fenomen, som enten var forårsaket av massehysteri fra pasientenes side eller endrede medisinske oppfatninger fra samfunnets side. De begrunnet dette med total mangel på objektive bevis for at det var en underliggende infeksjons- eller inflammasjonsprosess og at majoriteten av pasientene i utbruddene besto av unge kvinner. (4) Denne artikkelen og forslag til navneskiftet førte til at helsepersonell anså den psykososiale forklaringen som en troverdig årsak til sykdommen (2).

Dr. Ramsay, som hadde utgitt en artikkel om utbruddet på The Royal Free Hospital i London (5), var den første som publiserte en artikkel med de kliniske trekkene til ME i 1986. Noen regner det som de første diagnosekriteriene (2). Han karakteriserte sykdommen som en tilstand som ga muskelsvakhet etter lav grad av fysisk aktivitet, hvor det tok minst tre dager før full muskelkraft var gjenvunnet. Andre fremtredende symptomer var muskelsmerter, sirkulatorisk svekkelse med eksempelvis kalde ekstremiteter, og mentale forandringer som hukommelses- og konsentrasjonssvekkelse. (6) Gjennom arbeidet hans med sykdommen, oppdaget han at selv om sykdommen hadde veldig lav dødelighet, medførte den betydelig morbiditet. Derfor ble prefikset «benign» fjernet, og sykdommen ble bare kalt «myalgic encephalomyelitis» (2).

I 1980 var det to store utbrudd av en sykdom som lignet mononukleose i USA. Det ble tenkt at det var Epstein-Barr-Virus (EBV) som førte til sykdommen, og den ble i starten kalt «Epstein-Barr syndrom». Det som kjennetegnet sykdommen var kronisk eller tilbakevendende fatigue, ømme lymfeknuter, hodepine og muskel- og leddsmerter. I 1987 utformet Center for Disease Controls and Prevention i USA et konsensus med kriterier for sykdommen, og den første definisjonen av «Chronic Fatigue Syndrome» ble publisert i 1988. De anerkjente at dette ikke var en ny sykdom, og at den i andre steder i verden var kjent som «myalgic encephalomyelitis». (7)

1.3 Diagnosekriterier og forekomst

Det har etter 1988 kommet nye definisjoner og diagnostiske kriterier for CFS/ME. Noen av de mest kjente er Fukada-kriteriene fra 1994 og Canada-kriteriene fra 2003. Helsedirektoratets nasjonale veileder for CFS/ ME fra 2014, som sist ble oppdatert i 2015, kommer ikke med noen klar anbefaling for hvilket kriteriesett som skal brukes i diagnostisering, men utdyper Fukada-kriteriene og Canada-kriteriene for voksne med CFS/ME (1). Sykdommen er også inndelt etter alvorlighetsgrad. De internasjonale kriteriene (ICC) fra 2011 foreslår en

inndeling med fire forskjellige grader: mild, moderat, alvorlig og svært alvorlig. Ved mild grad er aktivitetsnivået redusert med 50% sammenlignet med før sykdomsdebut. Ved moderat grad er aktivitetsnivået svært redusert, og man er i stor grad bundet til huset; ved alvorlig grad er man sengeliggende det meste av dagen og kan bare utføre lette svært lette aktiviteter; ved svært alvorlig grad er man sengeliggende hele døgnet og pleietrengende. (1) Alle de forskjellige diagnosekriteriene, definisjonene og inndeling av sykdomsgrad, gjør CFS/ME-pasientene en svært heterogen sykdomsgruppe.

I 2015 kom Institute of Medicine (IOM) i USA, som nå heter National Academy of Medicine med rapporten *Beyond Myalgic Encephalitis/ Chronic Fatigue Syndrome: redefining an illness*, hvor de foreslo et nytt og enklere kriteriesett. Disse er kjent som IOM 2015-kriteriene. De gjorde dette med et ønske om å legge til rette for lettere og tidligere diagnostisering, og for å øke forståelsen av sykdommen blant helsepersonell og i offentligheten. De foreslo også en navneendring til SEID. De begrunnet navneendringen med at mange studier viser at mange pasienter opplever mye stigma knyttet til termen CFS, og at benevnelsen ME blir misledende fordi det er lite bevis på encefalitt og at muskelsmerter ikke er et kjernesymptom for sykdommen. (2)

Det er vanskelig å fastslå forekomsten av CFS/ME fordi inklusjonskriteriene er så forskjellige. I Norge har det ikke blitt utført noen epidemiologiske studier på CFS/ME, så man kan bare anta forekomsten basert på prevalensen i andre land. Studier fra USA og England anslår en prevalens på 0,2-0,4% ved bruk av Canada- og Fukadakriteriene. Hvis man antar at prevalensen i Norge ligner den i USA og England, er det mellom 10.000- 20.000 ME/CFS-pasienter i Norge. Dette fremkommer i Nasjonal veileder fra CFS/ME. (1)

Navn	Årstall	Hovedkriterier	Tilleggs-kriterier	Eksklusjons-kriterier
Fukada-kriteriene for CFS	1988	Har pågått i 6 måneder eller mer <ul style="list-style-type: none"> • Er vedvarende eller tilbakevendende • Har en klar begynnelse • Reduserer aktivitetsdeltakelse • Bedres ikke av hvile • Ikke er et resultat av pågående anstrengelse 	Svekket korttidshukommelse og/eller konsentrasjon som reduserer aktivitetsdeltakelse <ul style="list-style-type: none"> • Sår hals • Ømme lymfeknuter • Muskelsmerter • Smerter i flere ledd • Nyoppstått hodepine 	En hvilken som helst pågående medisinsk tilstand som forårsaker kronisk utmattelse <ul style="list-style-type: none"> • Tidligere diagnostiserte medisinske tilstander uten medisinsk forsvarlig dokumentert opphør og hvor

		→ Alle skal være oppfylt	<ul style="list-style-type: none"> • Manglende følelse av å være uthvilt etter søvn • Forverret sykdomsfølelse i minst 24 timer etter anstrengelse (Minst 4 skal være oppfylt) 	<p>tilstedeværelsen av tilstanden kan forklare den kroniske utmattelsen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tidligere eller nåværende diagnose av psykisk sykdom • Alkohol eller stoffmisbruk fra og med de siste to år før den kroniske utmattelsen • Sykelig overvekt
Oxford-kriteriene for CFS og <i>post-infectious fatigue syndrome</i> (PIFS)	1991	<p>CFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fatigue, bestemt debut, alvorlig og hemmende, påvirker fysisk og mental funksjon, varighet > 6 mnd. (symptomene tilstede over 50% av tiden) <p>Eller:</p> <p>PIFS (en subtype av CFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • oppfyller kriteriene for CFS slik de er definert ovenfor • klart bevis av infeksjon ved debut • syndromet er tilstede i minst 6 mnd. post infeksjon • laboratoriebevis for å støtte infeksjonen 	Andre symptomer kan være tilstede, spesielt myalgi, endret stemningsleie, og søvnforstyrrelse	<ul style="list-style-type: none"> • pasienter med etablerte medisinske tilstander som er kjent for å forårsake kronisk utmattelse, selv om dette er diagnostisert ved mistanke om CFS • schizofreni • bipolar lidelse • misbruk av narkotiske stoffer • spiseforstyrrelse • bevist organisk hjernesykdom
Canada-kriterier for ME/CFS	2003	<p>Utmattelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50 % eller mer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utmattelse med lang restitusjonstid (24 timer eller mer) • Søvnforstyrrelser, forstyrret døgnrytme, 	<p>Nevrologiske/kognitive utfall: To eller flere av følgende symptomer</p> <ul style="list-style-type: none"> – Forvirret – Svekket konsentrasjon og korttidshukommelse – Desorientert – Vansker med å bearbeide informasjon 	<p>Pågående sykdomsprosesser, inkludert primære psykiatriske lidelser og rusmisbruk, som kan forklare de fleste symptomene på utmattelse, primære søvnforstyrrelser, smerte og kognitive forstyrrelser, utelukker</p>

		<p>problemer med innsoving, forstyrret søvnlengde og -mønster</p> <ul style="list-style-type: none"> • Smerte, muskel/leddsmerter, ofte migrerende, hodepine av ny karakter <p>→ Alle skal være oppfylt</p>	<p>– Problemer med å kategorisere informasjon og finne ord</p> <p>– Sanseforstyrrelser</p> <p>Minst ett symptom fra to av følgende kategorier</p> <p>– Nevroendokrine utfall</p> <p>– Autonome utfall</p> <p>– Immunologiske utfall</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sykdommen vedvarer i minst 6 måneder. Den har vanligvis en klar identifiserbar begynnelse, selv om den kan være gradvis. En foreløpig diagnose kan være mulig tidligere. 3 måneders sykdomsforløp er tilstrekkelig for å stille diagnosen hos barn. • Det er et lite antall pasienter som ikke har smerter eller søvnproblemer, men ingen annen diagnose passer unntatt CFS/ME. Diagnosen CFS/ME kan overveies hvis denne pasientgruppen har fått kronisk utmattelse etter en infeksjon. 	<p>diagnosen kronisk utmattelsessyndrom</p>
NICE-kriteriene for CFS/ME	2007	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (karakterisert av PEM og/ fatigue) <p>En eller flere av de følgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sovevansker • muskel og/ leddsmerter • hodepine • ømme lymfeknuter uten patologisk forstørrelse • sår hals • kognitiv dysfunksjon 		

		<ul style="list-style-type: none"> • fysisk eller mental anstrengelse forverrer symptomene • generell uvelhet eller influensalignende symptomer • svimmelhet og/ kvalme • hjertebank uten identifisert kardiologisk patologi 		
ICC-kriteriene for ME	2011	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Post-exertional neuroimmune exhaustion</i> (PENE) • Minst ett symptom fra tre av de følgende fire nevrologisk svekkelseskategoriene: <ul style="list-style-type: none"> - nevrokognitiv svekkelse - smerte - søvnforstyrrelse - nevrosensorisk, persepsjonell eller motorisk forstyrrelse • Immun, GI eller genitourinale svekkelser. Minst en av tre av de følgende fem kategoriene: <ul style="list-style-type: none"> - influensalignende symptomer - mottakelig for virale infeksjoner med forlenget restitusjonstid - GI-trakten - genitourinalt - sensitiv til mat, medikamenter, lukter eller kjemikalier • Minst ett symptom fra energiproduksjon/transportasjonssvekkelse <ul style="list-style-type: none"> - kardiovaskulær - respiratorisk - svekket termostatisk stabilitet - intoleranse av ekstreme temperaturer 	Pasienten må ha hatt symptomer som resulterer i et betydelig funksjonstap sammenlignet med premorbid aktivitetsnivå. 50% reduksjon i pre-sykdoms-aktivitetsnivå er bare regnet som en «mild reduksjon.	Som i alle diagnoser, Oppnås eksklusjon av alternative forklarende diagnoser gjennom anamnese, fysisk undersøkelse og laboratorie- og/ biomarkørtesting som indisert. Det er mulig å ha mer enn én sykdom, men det er viktig at hver av sykdommene er identifisert og behandlet. Primære psykologiske sykdommer, somatoform lidelse og misbruk av narkotiske stoffer er ekskludert.
IOM-kriteriene for CFS/ME	2015	<ul style="list-style-type: none"> • Betydelig reduksjon/svekkelse i evnen til å engasjere seg i pre-sykdomsnivå av yrkesmessig, utdanning, sosiale eller personlige aktiviteter, som varer lengre enn 6 mnd.; ledsaget av fatigue, som ofte er alvorlig; er av ny eller bestemt debut; ikke er et resultat av pågående overdreven anstrengelse; 	Andre symptomer er rapportert med mindre frekvens, men kan støtte CFS/ME-diagnosen <ul style="list-style-type: none"> - GI-svekkelse - genitourinal svekkelse - sår hals - smertefulle/ ømme lymfeknuter aksillært/ cervikalt - sensitiv til eksterne stimuli 	Ikke spesifisert, men diagnosekomiteén noterte at grundig anamnese, fysisk undersøkelse, og målrettet arbeid er nødvendig for å utelukke andre tilstander som kan

		<p>og ikke er vesentlig lindret av hvile.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEM • Ikke-forfriskende søvn • Minst én av de følgende: <ul style="list-style-type: none"> - kognitiv svekkelse - ortostatisk toleranse <p style="margin-left: 40px;">→ Symptomene må ha vært tilstede minst halvparten av tiden, og må ha vært av moderat, betydelig eller alvorlig intensitet.</p>		forårsake pasientens symptomer.
--	--	---	--	---------------------------------

Tabell 1: oversikt over sykdomskriteriene for CFS/ME omtalt i denne artikkelen.

1.4 Årsaksforklaringer

Selv om CFS/ME mulig har eksistert siden 1934, er etiologien fortsatt ukjent (1). Fram til 1970 var det medisinere som hadde forsket på sykdommen, og den ble kategorisert som en nevrologisk sykdom, med en antatt infeksjøs etiologi. I 1970 ble det foreslått en psykososial etiologi til sykdommen, og allerede her oppsto diskusjonen rundt etiologien til sykdommen.

1.4.1 Biomedisinske forklaringsmodeller

I dag er den foreslåtte biomedisinske årsaksforklaringen bak CFS/ME sammensatt. Mye forskning har forsøkt å identifisere et agens som forårsaker infeksjon, slik at CFS/ME kan forklares som en infeksjøs sykdom. Blant annet har EBV, retrovirus og humant herpesvirus 6 vært foreslått som mulige agens, men foreløpig har ingen kunnet påvise en infeksjøs forklaring på sykdommen.

En immunologisk etiologi har også blitt undersøkt. Her er det funnet at nedsatt funksjon av *natural killer* celler, lavt nivå av antistoffer, økt aktivering av CD8+ T-celler og økt cytokin-nivå korrelerer med alvorlighetsgrad av CFS. En fremtredende hypotese innen dette feltet er at en aktivering av immunsystemet i hjernen fører til produksjon av cytokiner, og at cytokinene framkaller symptomene. Andre biologiske årsaker som blir forsket på er endokrin-metabolsk dysfunksjon og nevrologisk-mediert hypotensjon. (8)

1.4.2 Psykologiske forklaringsmodeller

De foreslåtte psykologiske etiologiene er kontroversielle. Generelt er depresjon og angst ansett som komorbide lidelser fremkalt av sykdommen, mens noen studier hevder at fatigue i CFS/ME kommer av depresjon. Andre studier har sett at store andeler av pasientene har komorbide psykiske sykdommer, som for eksempel dystymi. Dette er kriterier de oppfyller

etter de har blitt syke med CFS/ME, og man vet derfor ikke andelen som hadde psykiske sykdommer før den påviste CFS/ME-sykdommen. Søvnforstyrrelse har også vært foreslått som mulig årsak. En liten studie fant at CFS/ME-pasienter sov mindre, hadde lavere søvneffektivitet og mindre REM-søvn (*rapid eye movement*) enn kontrollgruppen. (8)

1.5 Formål med oppgaven

Til tross for at splittelsen i fagmiljøene oppsto på 70-tallet, har de 50 år etter ikke kommet til noen enighet. Dette har stor innvirkning på behandling, pasienter, pasientorganisasjoner og helsevesen(1). Jeg ønsker å studere denne splittelsen og se på forskjellene i de to respektive fagmiljøene. Jeg ønsker å undersøke om det finnes likheter i forskningen, og om det kan finnes en felles vei videre i forskningen på CFS/ME. Jeg skal gjøre dette gjennom å se på større kliniske forskningsartikler innenfor henholdsvis medisin og psykologi fra de siste ti årene.

2 Materiale og metode

Denne artikkelen er en litteraturstudie og har som hensikt å være en oversiktsartikkel. Jeg har hovedsakelig inkludert RCT-studier (*Randomized Controlled Trial*), som blir ansett som gullstandarden innen forskning. I sykdommer som CFS/ME som mangler spesifikke og sensitive biomarkører, og har begrensede muligheter for objektive endepunkter, og derfor må bruke selvrapportering som endepunkt, er det spesielt viktig med randomiserte og blindede kliniske studier med placebogruppe (9). Det finnes flere behandlinger som er støttet av systematiske reviews, hvor det støttende bevisgrunnlaget kommer fra små studier (10). Derfor ønsker jeg å se på kontrollerte kliniske studier med adekvat utvalgsstørrelse, for å øke sannsynligheten for høy intern, og spesielt høy ekstern validitet. Artiklene som ble inkludert i denne oversiktsartikkelen, har jeg kvalitetsvurdert. Sammendrag av disse vurderingene finnes under «7 Vedlegg». Denne artikkelen er ment for å belyse, diskutere og sammenligne et polarisert område innenfor et forskningsfelt som har vært splittet lenge.

2.1 Databaser

Jeg har søkt i databasene MEDLINE og PSYCINFO. Jeg valgte MEDLINE fordi det er en anerkjent database innen preklinisk og klinisk medisin, og PSYCINFO, fordi det er en anerkjent database innen psykologi og psykiatri. Begge disse databasene finnes i søkeplattformen OVID, som medførte at jeg kunne bruke det samme grensesnittet for å sette opp søkene mine. I MEDLINE brukes tesaurusen MeSH, som er en forkortelse for «Medical Subject Headings». CFS/ME har som nevnt tidligere mange benevnelser, og MeSH-termen

knyttet til sykdommen i denne databasen er «Chronic Fatigue Syndrome». MeSH-terminen inkluderte 24 benevnelser for CFS/ME, blant andre *postviral fatigue syndrome*, *myalgic encephalomyelitis* og SEID. Jeg valgte derfor å bare søke med MeSH-terminen. Jeg avgrenset tidlig søket ved å legge inn begrensningene «humans», «2010-2020» og «all adult (19 plus years)» i MEDLINE. Jeg la så inn begrensningen «RCT», da jeg ønsket å finne store kliniske kvalitetsstudier innenfor feltet og fikk et søk med 121 artikler.

Jeg la inn begrensningene «humans» og «2010-2020» og «Adulthood (all adults 18+)» i PSYCINFO. De bruker også MeSH-termer og jeg kunne da søke med samme MeSH-terminen: «Chronic Fatigue Syndrome». Jeg la også til begrensningene «clinical case study» OR (boolsk operator) «clinical trial», fordi det ikke var mulig å velge RCT som begrensning. Jeg fikk da til slutt et søk med 39 artikler. Søket mitt på PSYCINFO førte til betydelig færre artikler. Under utvelgingsprosessen var det mange studier som ikke ble inkludert på grunn av liten utvalgsstørrelse eller ble ekskludert på grunn av studiedesign. Det var også få RCT som oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. To av de få som oppfylte kravene kom fra samme forskningsgruppe som en av artiklene jeg allerede hadde inkludert. De hadde også samme intervensjon – *cognitive behavioural therapy* (CBT). For å få en større variasjon i artikler ekskluderte jeg derfor disse studiene, for å unngå overrepresentasjon av én forskningsgruppe. Jeg gjorde dette for å unngå en skjevhet i utvalget som potensielt kan øke evidensen for CBT og dermed kan svekke den interne og eksterne validiteten i artikkelen.

2.2 Inklusjons og eksklusjonskriterier

Populasjonen jeg ønsker å studere er CFS/ME-pasienter, både kvinner og menn, over 18 år, med en sertifisert diagnose, og de kan komme fra hvilket som helst land.

Inklusjonskriterier: CFS/ME, >18 år, RCT, *clinical trials*, *clinical case study*, 2010-2020, diagnose stilt ut i fra diagnosekriterier, utvalg ≥ 150 , både menn og kvinner

Eksklusjonskriterier: *adolescent*, *pediatric*, <18 år, *fibromyalgia*, IBS, andre sykdommer som del av studiet, åpne studier, post-hoc studier, pilotstudier, bare kvinner, bare menn

2.3 Aktive studier

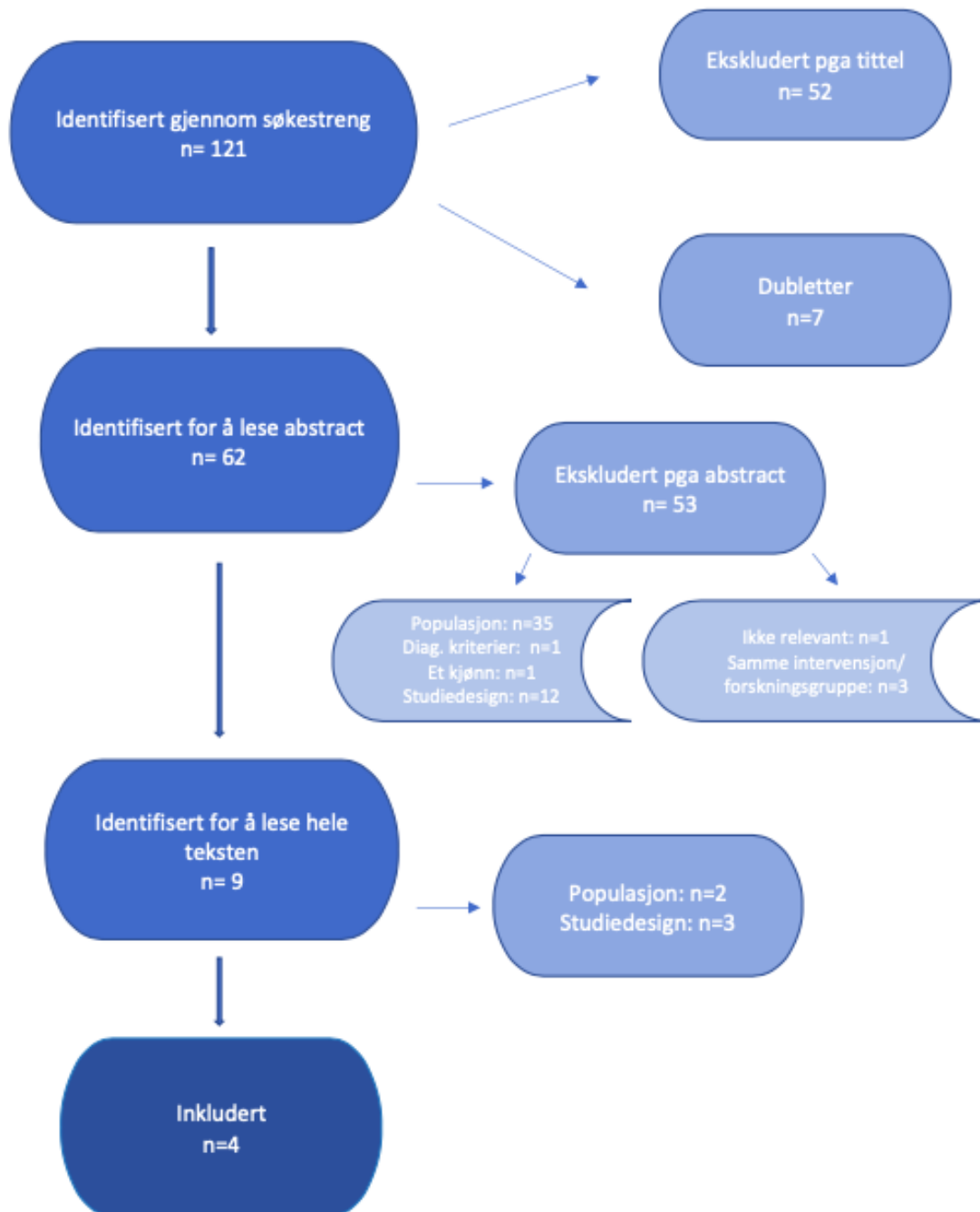
For å supplere søket mitt ønsket jeg å se hvor mange behandlingsstudier som for øyeblikket er aktive eller er planlagte. Jeg søkte på studier clinicaltrials.gov som rekrutterer eller skal rekruttere voksne (>18 år) personer med CFS/ME. Søket ble utført 20.05.21 med avgrensningene: Rekruttering: «Not yet recruiting», «Recruiting», «Enrolling by invitation», «Active, not recruiting», Alder: «Adult (18-64)», «Older (65+)», Sex: «all», Type studie: «Interventional (Clinical trial)». **Eksklusjonskriterie:** studier som ikke omhandler CFS/ME.

3 Resultater

3.1 Artikkelflytdiagram

3.1.1 MEDLINE

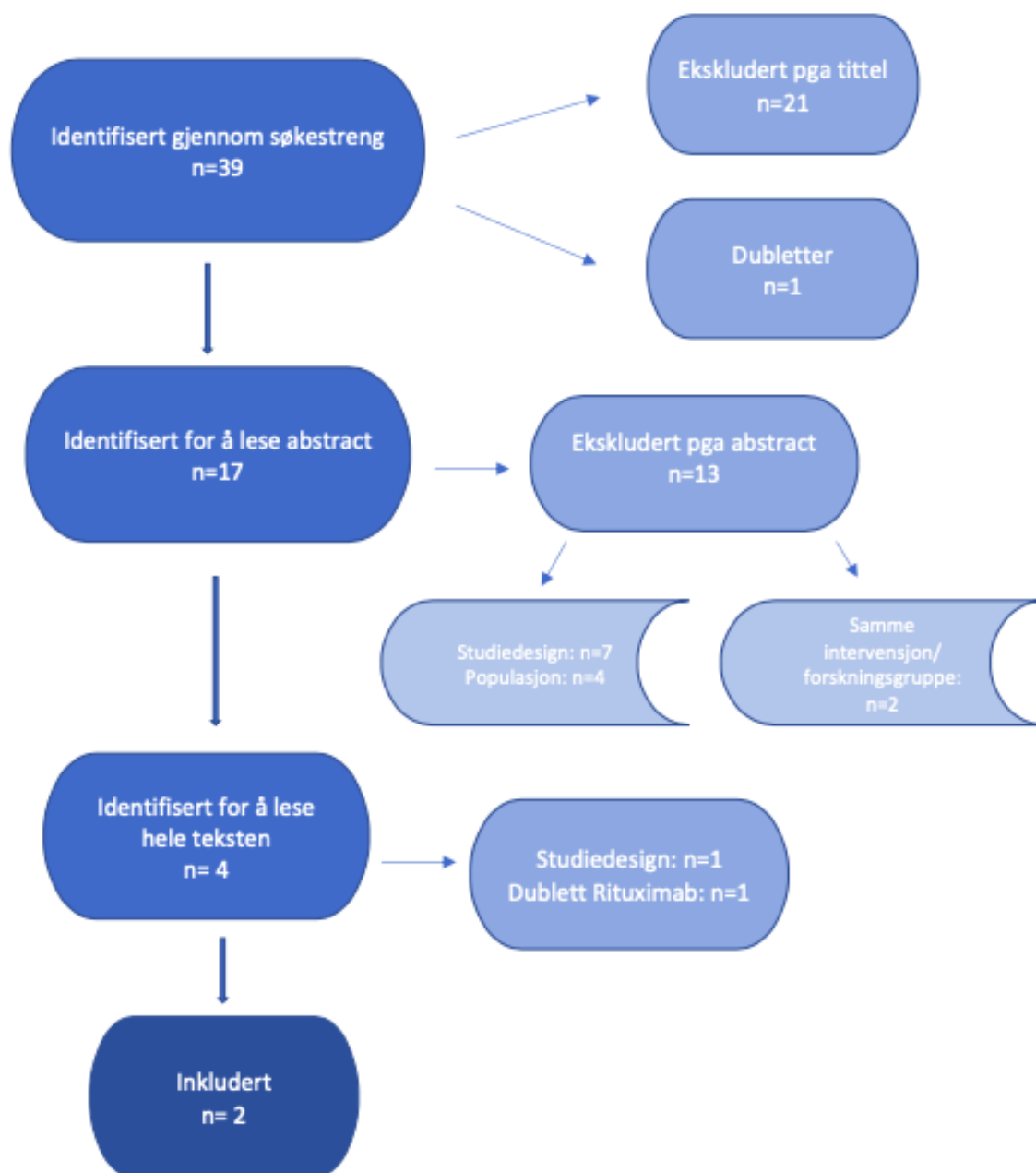
Søket ble gjennomført 10.03.21



Figur 1: Artikkelflytdiagram over utvelgelsesprosessen etter søket i databasen «MEDLINE»

3.1.2 PSYCINFO

Søket ble gjennomført 15.04.21



Figur 2: Artikkelflyttdiagram over utvelgelsesprosessen etter søket i databasen «PSYCINFO»

3.2 Kvalitetsvurdering

Studie	Rintatolimod	PACE	Rituximab	Rehab.	iCBT	GETSET
Design	RCT	RT-Evaluation	RCT	Pragmatisk-RCT	RCT	Pragmatisk-RCT
Intervensjon	Ampligen – TLR-3 Immitator	<ul style="list-style-type: none"> • GET • SMC • APT • CBT 	Rituximab-Monoklonal anti- CD20 antistoff	<ul style="list-style-type: none"> • Pragmatisk rehabilitering • Støttende samtale 	Internettbasert CBT <ul style="list-style-type: none"> • iCBT-on demand • iCBT-on protocol 	GES-guided graded exercise self-help
Land	USA	Storbritannia	Norge	Storbritannia	Nederland	Storbritannia
GRADE	Middels	Høy	Høy	Middels	Høy	Middels-lav
Database	MEDLINE	MEDLINE	MEDLINE	MEDLINE	PSYCINFO	PSYCINFO

Tabell 2: oversikt over kvalitetsvurderingene av de forskjellige studiene. Sammendrag av kvalitetsvurderingene av artiklene finnes under vedlegg.

3.3 MEDLINE

3.3.1 Rintamolimidstudien

A Double-Blind Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist

Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue syndrome er en RCT som har som formål å utforske effekten og tryggheten av Rintatolimodterapi hos ME/CFS med høy funksjonssvekkelse. Rintatolimod er en selektiv TLR3-agonist. (11) TLR3 tilhører *toll-like-receptor*-familien, som er viktig i immunsystemets gjenkjenning av patogener i kroppen og er del av førstelinjeforsvaret som aktiverer det medfødte immunsystemet (12). Denne studien er dobbel-blindet, placebo-kontrollert, randomisert og har inkludert pasienter fra tolv forskjellige kliniske institusjoner. Det ble inkludert 234 deltagere som har hatt diagnosen ME/CFS i eller over tolv måneder og har alvorlig funksjonssvekkelse. Pasientene ble delt inn i grupper ut i

fra tredemølleutholdenhet (≤ 9 minutter vs. > 9 minutter) og randomisert til enten å få Rintatolimod-behandling eller placebo. (11)

Primærutfallet for studien var endring i *exercise treadmill tolerance* (ETT) etter 40 uker. Deltagerne ble testet på både varighet og vertikal stigning på tredemøllen for å se på effekten av Rintatolimod-terapi. Deltagerne ble overvåket med EKG av en gruppe med spesialiserte fysioterapeuter mens de var på tredemøllen. Det var samme gruppe som overvåkte alle. Sekundære endepunkter inkluderte endring i medisineringsfor å behandle ME/CFS-symptomer, *Karnofsky Performance Score* (KPS) og vitalitets- og generell helseoppfatning-subskalaen fra SF 36-Health Survey (SF-36). Gjennomsnittsbaseline-ETT for Rintatolimod-pasientene var 583 sekunder, og i uke 40, hadde de økt gjennomsnitts-ETT med 108 sekunder (økning på 18.6%), til 691 sekunder. Gjennomsnittsbaseline-ETT for placebogruppa var 587 sekunder, og i uke 40 hadde de økt gjennomsnitts-ETT med 27 sekunder (økning på 4.6%) til 614 sekunder. Den placebojusterte, intragruppelle og intrapasient-økningen var henholdsvis 24,6% og 14.0%. (11)

Svakheter: Flere av forskerne har høye stillinger innen Hemispherx Biopharma, Inc., som finansierte og gjennomførte studien, og en av dem har andeler i selskapet (11). Dette utgjør en potensiell bias. Hemispherx Biopharma, Inc. er et amerikansk biofarmasøytisk selskap som har utviklet medikamentet Rintatolimod med virkestoffet de har utviklet og kalt Ampligen. Ampligen er et makromolekylært RNA som blir forsket på som medisin mot diverse krefttyper, virussykdommer og immunologiske sykdommer. (13) Et enkelt søk på clinicaltrials.gov (22.02.21), en database for private og offentlige støttede kliniske studier, viser 24 pågående, kommende eller nylig avsluttede studier på Rintatolimod/Ampligen. Det er blant annet flere studier på prostatakreft, brystkreft og COVID-19.

3.3.2 PACE-studien

Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial er en studie som har som formål å sammenligne *adaptive pacing therapy* (APT), *cognitive behaviour therapy* (CBT), *graded exercise therapy* (GET) sammen med *specialist medical care* (SMC) og så sammenligne disse forskjellige behandlingene opp mot SMC alene. (10)

SMC ble gitt av leger med spesialisterfaring innen CFS/ME. Behandlingen gikk ut på å forklare sykdommen til pasienten, generelle råd rundt sykdommen, råd til selvhjelp og symptomatisk farmakoterapi. Formålet med APT er å oppnå optimal tilpasning til

sykdommen. Denne tilpasningen skal oppnås ved å hjelpe pasienten å planlegge og regulere aktivitet for å redusere eller unngå fatigue, gjennomføre prioriterte aktiviteter og legge til rette for de beste omstendighetene for naturlig bedring. Formålet med CBT er å endre atferdsmessige og kognitive faktorer som er tenkt å forlenge/forverre sykdomsløpet. Formålet med GET er å hjelpe pasienten gradvis å returnere til passende fysisk aktivitet, reversere dekondisjonering og gjennom det redusere fatigue og nedsatt fysisk funksjon. (10)

De rekrutterte 641 deltagere fra seks spesialist-CFS-klinikker i England. Det primære utfallet var fatigue som ble målt med *Chalder Fatigue Questionnaire* (CBQ) og fysisk funksjon som ble målt med SF-36. Det var flere sekundære utfall, men en av de viktigste var om noen av behandlingene hadde alvorlig uheldige bivirkninger. Uheldige bivirkninger av CBT og GET har vært en bekymring for mange CFS/ME pasienter, og en av grunnene til at psykisk behandling ikke har vært ønskelig. (10) I de sluttjusterte modellene hadde deltagerne signifikant mindre fatigue og bedre fysisk funksjon etter CBT og GET enn de hadde av APT og SMC alene. Utfallene etter APT var ikke bedre enn etter SMC. Seriøse uheldige hendelser eller seriøs uheldig forverring var sjelden, som viste at kognitiv/ psykisk behandling ikke er skadelig for pasienten. Etter 52 uker var det flere deltagere i CBT- og GET-gruppene som svarte at de var i mye bedre eller veldig mye bedre helse enn i APT- og SMC-gruppene. Et mindretall (<9% i hver gruppe) svarte at de var i mye verre helse, men det var likt mellom de fire gruppene.

Svakheter: Resultatene gjelder bare pasienter som er henvist til sekundær behandling, så det kan bli vanskelig med ekstern validitet. SMC er ikke det samme som vanlig medisinsk behandling gitt av en allmennlege. SMC var ikke så nøye overvåket som de andre behandlingene, og de som fikk denne behandlingen alene, hadde flere timer. Primærutfallene var også subjektive og skjemaene fylt ut av pasientene selv. Dette kan medføre *recall*-bias eller forventningsbias. (10) Denne studien var en randomisert evalueringsstudie, og ikke en RCT. Blinding av deltagere og klinikere for behandlingssted var ikke mulig, og forskningsassistenter var heller ikke blindet. (10)

3.3.3 Rituximabstudien

B-lymphocyte depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue

Syndrome er en randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert studie. Det ble rekruttert 151 ME/CFS-pasienter fra fem sykehus i Norge. Pasientene måtte ha hatt sykdommen mellom 2-15 år. Formålet med studien var å evaluere effekten av monoklonal anti-CD20 antistoff Rituximab sammenlignet med placebo hos pasienter med ME/CFS. De ønsket å undersøke

om det fantes en assosiasjon mellom B-celledepleksjon og klinisk respons hos ME/CFS-pasienter. (9) Hovedmålet med B-celledepleksjonsterapi er å ødelegge B-celler som har en malign avstamning, eller B-celler som er produsert av autoimmune sykdomsceller hos pasienter med kreft eller autoimmun sykdom, samtidig som man opprettholder den beskyttende B-celleimmuniteten (14).

Primærutfall var sammenlagt responsrate (fatigue score ≥ 4.5 i ≥ 8 sammenhengende uker) og repeterte målinger på fatigue-score gjennom 24 måneder. Sekundære utfall inkluderte repeterte målinger av selvrapporert funksjon gjennom 24 måneder og forandring i målingene fra baseline til 18 måneder. De skulle rapportere på SF-36, *Fatigue Severity Scale* og nivå av fysisk aktivitet. Sammenlagt responsrate var 35.1% i placebo-gruppen og 26.0% i Rituximab-gruppen. Det var ingen ulikhet i fatigue-score gjennom 24 måneder mellom de to behandlingsgruppene eller noen av de sekundære utfallende. 20 pasienter (26.0%) i Rituximab-gruppen og 14 (18.9%) i placebogruppen hadde alvorlige uheldige hendelser. (9)

Svakheter: Noen deltagere ble inkludert etter at de selv eller pårørende hadde meldt dem til studien, noe som kan føre til seleksjonsbias. I tillegg ble selvrapportering brukt som mål for primærutfall, noe som kan medføre *recall*-bias. De inkluderte ikke pasienter med svært alvorlig grad av sykdom. Sykdommen er delt inn i fire grader i følge ICC. De som har svært alvorlig grad er sengeliggende hele dagen, pleietrengende, svært ømfintlig for sanseinntrykk og noen må ha sondenæring fordi de ikke er i stand til å svelge. (1) Det utelukker derfor en andel av sykdomsgruppen.

3.3.4 Rehabiliteringsstudien

Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomized controlled trial er en enkeltblindet, randomisert studie. Den har som formål å evaluere effektiviteten av hjemmebasert pragmatisk rehabilitering - et program som består av gradvis øking av aktivitet, som er utformet i samarbeid mellom pasient og terapeut, og støttende lytting – en tilnærming basert på ikke-førende rådgivning, i primærhelsetjenesten hos pasienter med CFS/ME. Studien inkluderte 296 pasienter fra 186 fastlegekontor i England, mellom 2005 og 2007.

De måtte oppfylle Oxford-diagnosekriteriene, score 70% eller mindre på SF-36 og fire eller mer på CFQ. Pragmatisk rehabilitering har elementer som ligner CBT og GET, men terapien må ikke gis av psykologer eller fysioterapeuter. Rehabiliteringsprogrammet oppfordrer pasientene til å normalisere sovemønsteret sitt og inkluderer avslapningsøvelser for å adressere de somatiske symptomene av angst. Rehabiliteringen inkluderer også et

element for å adressere konsentrasjons- og hukommelsesproblemene som mange pasienter erfarer. Støttende lytting er en terapi basert på ikke-førende rådgiving der terapeuten forsøker å lage et empatisk og validerende miljø slik at pasienten kan diskutere hens bekymringer og jobbe mot å løse problemer som pasienten velger å prioritere. (15)

Primærutfallet var prosentscore på SF-36 og CFQ. Sekundærutfall var angst og depresjon, målt med *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), og nivå av soveproblemer, målt med Jenkins et al. *Sleepscale*. De sammenlignet pragmatisk rehabilitering eller støttende lytting opp mot normal oppfølging fra fastlegen. Etter 20 uker hadde pasientene som var randomisert til pragmatisk rehabilitering signifikant forbedret fatigue, depresjon og søvn sammenlignet med kontrollgruppen. Pasienter som mottok støttende lytting hadde signifikant verre fysisk funksjon etter 20 uker sammenlignet med kontrollgruppen. Ved primærutfallet, som var etter 70 uker, var det ikke lenger en signifikant endring i fysisk funksjon hos de som hadde mottatt pragmatisk rehabilitering sammenlignet med kontrollgruppen.

Bedringen i fatigue var ikke lenger signifikant etter 70 uker, selv om mye av forbedringen i den pragmatiske gruppen tilsynelatende var vedlikeholdt. Etter 70 uker ga ikke støttende lytting noe signifikante forskjeller på noen av utfallene, sammenlignet med kontrollgruppen. Etter 70 uker hadde 11 pasienter (14%) tildelt pragmatisk rehabilitering og 6 pasienter (7%) tildelt fastlegebehandling under fire på CFQ, som vil si normal fatigue-score. 21% i rehabiliteringsgruppa hadde forbedret fysisk funksjon med 50% fra baseline, sammenlignet med 12% i fastlegegruppa. (15)

Svakheter: En pragmatisk studie er designet for å teste intervensjoner i hele spekteret av dagligdagse kliniske settinger, for å maksimere anvendbarhet og ekstern validitet, og problemstillingene handler om en intervensjon fungerer i det virkelige liv. Det som dog kan være vanskelig, er om en intervensjon som fungerer i for eksempel primærhelsetjenesten i ett land, er anvendbart i et annet land. En annen svakhet ved pragmatiske studier, er at de kan være ekstremt kostbare fordi de ofte har veldig store utvalg og deltagerne blir fulgt over veldig lang tid. (16) Med tanke på det økonomiske aspektet skriver Wearden et al. at de skulle ha med en kostnadseffektivitetsanalyse av behandlingene, men denne analysen skulle rapporteres separat, og ikke som en del av artikkelen (15). Dette er u hensiktsmessig fordi det hadde vært opplysende og kunne potensielt styrket studien.

3.4 PSYCINFO

3.4.1 iCBT-studien

Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial hadde som formål å teste effektiviteten av internett-basert kognitiv terapi for voksne med CFS (17). Dette var en studie om ble utført i Nederland mellom 2013-2015 med et utvalg på 240 CFS/ME-pasienter. De ble randomisert til tre grupper, en gruppe som fikk *internet based cognitiv therapy* (iCBT) med *feedback-on-demand*, en med protokoll-drevet iCBT, og en gruppe som sto på venteliste, altså som ikke skulle få noen behandling. Behandlingene varte i seks måneder, noe som var gjennomsnittet man måtte vente for å få rutinemessig klinisk behandling for CFS/ME i Nederland. (17)

I de statistiske analysene viste det seg noen forskjeller blant gruppene. Signifikant flere i ventelistegruppa hadde høyere utdanningsnivå enn *feedback-on-demand*-gruppen og signifikant flere i protokoll-drevet-gruppa rapportere lavere søvnkvalitet enn *feedback-on-demand*-gruppen. Begge gruppene som hadde fått iCBT hadde signifikant mindre fatigue enn kontrollgruppen. De rapporterte også mindre totalt funksjonstap (SIP8), mindre psykologisk stress (SCL-90), men de hadde ingen signifikant forbedring i fysisk funksjon/fungering (SF-36). Signifikant flere pasienter i protokoll-gruppa hadde fatigue-score i normalområdet (35%) enn i ventelistegruppa (15%). Det var ingen forskjell i noen av utfallsmålene ved sammenligning av de to iCBT- modellene. Det var overvekt av menn i studiet, men kovariatet kjønn utgjorde ingen forskjell på analysene. (17)

Placebo-gruppen fikk ingen behandling, noe som kan gjøre det vanskelig å sammenligne med iCBT. De skriver: “If face-to-face CBT was added as a third arm, the trial would have shifted towards an effectiveness trial” (17, s. 116), dog er det jo nettopp formålet til studien å teste effektiviteten av iCBT. Dette kunne de ha utdypet mer. De fikk bare testet ut effekten av behandlingen etter maks seks måneder, fordi den medisinske etiske komiteen anså det som uforsvarlig å la pasientene stå lengre på venteliste. Man vet derfor ikke noe om langtidsvirkningen av iCBT. Bare halvparten av deltagerne ble spurt om å rapportere uheldige hendelser, dog var det ikke større insidens av uheldige hendelser blant behandlingsgruppene sammenlignet med placebogruppen. (17)

3.4.2 GETSET-studien

Guided graded exercise self-help plus medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomized controlled trial har som formål å sammenligne effektiviteten og tryggheten av *guided graded exercise self-help* (GES)

sammen med SMC opp mot bare SMC alene. Dette er en pragmatisk, enkeltblindet, randomisert studie. Studien ble utført i England, og rekrutterte 211 deltagere mellom 2012 og 2014. Deltagerne måtte være diagnostisert med CFS ut i fra NICE-kriteriene. Pasienter i GES-gruppa fikk en *GES-booklet* som var basert på GET utviklet for PACE-studien og NICE-anbefalinger. Deltagerne hadde første økt av GET sammen med en fysioterapeut. De hadde så tre økter til hvor de kunne få veiledning over Skype eller telefon fra en fysioterapeut, og dette varte i åtte uker totalt. SMC ble gitt av leger med spesialisterfaring innenfor CFS. SMC innebar resepter eller medikamentråd for CFS-symptomer eller komorbide lidelser som insomni, smerte og depressive sykdommer. SMC ble ikke brukt som en sammenlignende intervensjon, men et tilbud når det var ønskelig/behov. (18)

Primærutfallet var forbedring i fysisk funksjon og fatigue målt med SF-36 og CFQ etter 12 uker. Det var flere sekundærutfall, blant annet måling av endring i generell helse, søvn, angst og depresjon. De ville også undersøke om GES ga seriøse uheldige, uheldige hendelser eller uheldige reaksjoner for pasientene. GES gitt sammen med SMC ga signifikant forbedring i fatigue og fysisk funksjon sammenlignet med SMC alene. Den største forbedringen i fysisk funksjon ble funnet hos de med minst fysisk funksjon ved baseline. Det var ikke mulig å sammenligne de to målene på seriøse uheldige hendelser/reaksjoner blant de to gruppene, fordi det var for få hendelser. Etter 12 uker hadde de i GES-gruppen signifikant bedre score på de sekundære utfallene enn kontrollgruppen. De scorete høyere på jobb og sosiale ferdigheter, depresjon og angst, men ikke på generelle fysiske symptom. (18)

Svakheter: Fysioterapeutene som fulgte GET-gruppa rapporterte at 43 (42%) fulgte GET fullstendig eller veldig bra, 31 (30%) middels bra og 30 (29%) så vidt/ikke i det hele tatt. Dette kan føre til en skjevhet i utvalget deres, noe som kan påvirke resultatene av intervensjonen. De kommenterer dette bare så vidt, og skriver at deres kvalitative studie skal adressere dette. Alle utfallene deres var basert på subjektive selv-utfylte skjemaer, noe som kan føre til en forventingsbias eller *recall*-bias. I tillegg er disse resultatene bare overførbare til pasienter som er diagnostisert med CFS i spesialisthelsetjenesten og henvist til terapi, fordi utvalget er rekruttert herfra. Dette svekke den eksterne validiteten. SMC ble ikke standardisert og innholdet ble ikke tatt opp, som kan være en metodisk svakhet. (18)

3.5 Demografiske beskrivelser

Studie	Rehabilitering	iCBT	GETSET	PACE	Rituximab	Rintatolimod
Deltagere	n= 295	n=240	n=211	n=640	n=151	n=234
Gjennomsnittsalder deltagere (år)	44.6 (SD11.4)	36.6 (SD12.8) 36.4 (SD12.4) 39.9 (SD12.9)	38.1 (SD11.1) 39.9 (SD12.9)	38 (SD12)	37.8 (SD 11.4) 35.5 (SD 11.2)	43.4 (SD 9.20) 43.5 (SD 10.5).
Median sykdomslengde*	7 år	4 år (7.8) 4.5 år (9.5) 6.5 år (7.8)	46 mnd. (3.83 år) 42 mnd. (3.5 år)	32 mnd. (2.67 år)	14,3% og 24,3% i 2-< 5 år, 58,4% og 59,5% i 5-> 10 år 27.3% og 16.2% i 10- 15 år.	9.6 år (SD 5.36) 9.7 år (SD 6.08)
Annet	11% non-ambulatorisk	65-71% i betalt jobb		16% medlem i en pasientforening	28.6% og 31.1% moderat, 31.2% og 28.4% moderat til alvorlig/ alvorlig**	Gjennomsnittsalder når de fikk CFS var 32.5 år (SD 9.32) og 34.6 år (SD 9.08)

Tabell 3: Oversikt over demografiske beskrivelser av pasienter inkludert i de forskjellige studiene i artiklene som er inkludert.

*Kan vært formulert som median symptomlengde eller median lengde av plager, spesifisert i den forklarende teksten tilhørende tabellen(neste avsnitt).

** Sykdomsgrad

I rehabiliteringsstudien ble 296 deltagere inkludert, gjennomsnittsalderen var 44.6 år (SD 11.4) og median sykdomslengde 7 år, og 11% var nonambulatorisk(19). I iCBT-studien ble 240 deltagere inkludert, gjennomsnittsalder var 36.6 år (SD 12.8), 36.4 år (SD12.4) og 39.9 år (SD12.9) for de tre forskjellige gruppene. Medianen av varighet av plager var 4 år (7.8), 4.5 år (9.5) og 6.5 år (7.8). Mellom 65-71% oppga å ha betalt jobb. (17) I GETSET-studien var

gjennomsnittsalder for GES-gruppa 38.1 år (SD 11.1) og kontrollgruppa 38.7 år (SD 12.7). Median sykdomslengde var henholdsvis 46 måneder og 42 måneder. (18) PACE-studien inkluderte 640 deltagere. Gjennomsnittsalder var 38 år (SD 12), og median av sykdomslengde var 32 måneder. 16% (n=105) var medlem i en ME-forening. (10) I Rituximab-studien ble 151 deltagere inkludert, og gjennomsnittsalder for Rituximab-gruppen var 37.8 år (SD 11.4) og 35.5 år (SD 11.2) i kontrollgruppen. Henholdsvis 14.3% og 24.3% hadde hatt sykdommen i 2-<5 år, 58.4% og 59.5% hadde hatt sykdommen i 5-<10 år og 27.3% og 16.2% hadde hatt sykdommen i 10-15 år. 28.6% og 31.1% anga en moderat sykdomsgrad, 31.2% og 28.4% anga en moderat til alvorlig/alvorlig sykdomsgrad. (9) I Rintatolimodstudien ble 234 deltakere inkludert og gjennomsnittsalderen for Rintatolimodgruppa var 43.4 år (SD 9.20) og kontrollgruppa 43.5 år (SD 10.5). Gjennomsnittslengde av CFS-symptomer var henholdsvis 9.6 år (SD 5.36) og 9.7 år (SD 6.08). Gjennomsnittsalder når de fikk CFS var 32.5 år (SD 9.32) og 34.6 år (SD 9.08)(11).

3.6 Aktive eller kommende studier

Tittel på studiet	Status	Design	Utvalg	Intervensjon	Blinding
<i>Treatment of CFS and Fibromyalgia With HRG 80 Red Ginseng</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=70 (estimert)	<i>Dietary Supplement: HRG 80 Red Ginseng</i>	Ingen
<i>Treatment of Fibromyalgia and CFS With Ribose, Ashwagandha, Rhodiola, Licorice, Schisandra and Green Tea Extract</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=70 (estimert)	<i>Dietary Supplement: Smart Energy System</i>	Ingen
<i>Effect of Probiotics in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)</i>	Rekrutterer	RCT	n=90 (estimert)	<i>Dietary Supplement: GutMagnific™ H. Dietary Supplement: GutMagnific™ L. Dietary Supplement: Placebo</i>	Trippel (<i>Participant, Care Provider, Investigator</i>)
<i>Analysis of Post-exertional Malaise Using a Two-day CPET in People With ME/CFS</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=180 (estimert)	<i>Other: Two-day cardiopulmonary exercise test</i>	Ingen
<i>A Trial of Solriamfetol in the Treatment of Myalgic</i>	Rekrutterer ikke enda	RCT	n=44 (estimert)	<i>Drug: Solriamfetol Oral Tablet [Sunosi]</i>	Trippel (<i>Participant, Care Provider, Investigator</i>)

<i>Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome</i>				<i>Drug: Placebo</i>	
<i>Assessment of N-Acetylcysteine as Therapy for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome</i>	Rekrutterer	RCT	n=90 (estimert)	<i>Drug: NAC 900mg/day Drug: NAC 3600mg/day Drug: NAC 0mg/day (Placebo)</i>	Dobbel (<i>Participant and Investigator</i>)
<i>Creatine Supplementation in Chronic Fatigue Syndrome</i>	Aktiv, rekrutterer ikke enda	RCT	n=60 (estimert)	<i>Dietary Supplement: Creatine Other: Placebo</i>	Dobbel (<i>Participant and careprovider</i>)
<i>Clinical Trial to Assess the Improvement of Fatigue, Sleep Problems, Anxiety / Depression, Neurovegetatives Alterations and Quality of Life After the Administration of ImmunoVita® in Chronic Fatigue Syndrome Patients</i>	Rekrutterer ikke enda	RCT	n= 60 (estimert)	<i>Dietary Supplement: Active Dietary Supplement: Placebo</i>	Trippel (<i>Participant, Care Provider, Investigator</i>)
<i>CBT Based Group Therapy for Patients With Chronic Fatigue Syndrome (CFS)</i>	Rekrutterer ikke enda	CT	n=80 (estimert)	<i>Behavioral: CBT-based group therapy for patients with chronic fatigue syndrome (CFS)</i>	Enkel (<i>Outcomes Assessor</i>)
<i>Research for pathophysiology for cancer related fatigue(CRF) and chronic fatigue (CFS/ME)</i>	Rekrutterer	RCT	n=150 (estimert)	<i>Dietary Supplement: Probiotics Dietary Supplement: Placebo</i>	Enkel (<i>Investigator</i>)
<i>Effectiveness of virtual SFCAMINA study</i>	Rekrutterer	RCT	n=480 (estimert)	<i>Behavioral: TAU + multicomponent treatment VIRTUAL SFCAMINA Behavioral: Treatment as Usual (TAU) Behavioral: TAU + Physiotherapy part of VIRTUAL FIBROWALK</i>	Enkel (<i>Outcomes Assessor</i>)

<i>The Comeback Study</i>	Rekrutterer	RCT	n=80 (estimert)	<i>Biological: Preprocessed thawed donor FMT Biological: Preprocessed thawed autologous FMT</i>	Firesidig <i>(Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)</i>
<i>Epigenetics of Post- exertional Malaise in Patients With ME/CFS</i>	Rekrutterer ikke enda	RCT	n=150 (estimert)	<i>Behavioral: Exercise Other: Mental Stress Test</i>	Single <i>(Outcomes Assessor)</i>
<i>The Exercise Response to Pharmacologic Cholinergic Stimulation in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome</i>	Innmelding ved invitasjon	RCT	n=50 (estimert)	<i>Drug: Pyridostigmine Bromide Drug: Placebo</i>	Trippel <i>(Participant, Care Provider, Investigator)</i>
<i>Intestinal Microbiota and Chronic Fatigue Syndrome</i>	Innmelding ved invitasjon	RCT	n=40 (estimert)	<i>Procedure: Faecal transplantation Procedure: Placebo faecal transplantation</i>	Firedobbel <i>(Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)</i>
<i>Cardiovascular Analysis of PEM</i>	Rekrutterer ikke enda	CT	n=80 (estimert)	<i>Procedure: Saline Infusion</i>	Enkel <i>(Participant)</i>
<i>Reducing Orthostatic Intolerance With Oral Rehydration in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients</i>	Aktiv, rekrutterer ikke	<i>Open label study</i>	n=45 (estimert)	<i>Drug: Normal Saline Dietary Supplement: Oral Rehydration Solution</i>	Ingen
<i>The Effect of Acupressure on Fatigue in Individuals With Chronic Fatigue Syndrome</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=38 (estimert)	<i>Other: Acupressure</i>	Ingen
<i>Central Mechanisms of Chronic Pain and Fatigue Subtitle: Functioning imaging of Brain and Spinal Cord</i>	Innmelding ved invitasjon	<i>Open label study</i>	n=200 (estimert)	<i>Device: A Peltier for Sensory testing Device: functional magnetic resonance imaging for Brain Neuroimaging Device: fMRI for Spinal Cord Neuroimaging</i>	Enkel <i>(deltager)</i>

<i>Treatment of Fibromyalgia With Recovery Factors</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=200 (estimert)	<i>Dietary Supplement: Recovery Factors</i>	Ingen
<i>Web-based Rehabilitation for Persistent Physical Symptoms.</i>	Rekrutterer	RCT	n=200 (estimert)	<i>Behavioral: Case formulation with web-program</i>	Dobbel (<i>Care Provider, Outcomes Assessor</i>)
<i>Tracking Peripheral Immune Cell Infiltration of the Brain in Central Inflammatory Disorders Using [Zr-89]Oxinate-4-labeled Leukocytes.</i>	Rekrutterer	<i>Open label study</i>	n=120 (estimert)	<i>Drug: [Zr-89]Oxine-labeled leukocytes PET/MR</i>	Ingen
<i>Assessment of Neuroinflammation in Central Inflammatory Disorders Using [F-18]DPA-714.</i>	Rekrutterer ikke enda	<i>Open label study</i>	n=120 (estimert)	<i>Drug: DPA-714 PET/MRI</i>	Ingen

Tabell 4: Oversikt over aktive og planlagte studier registrert i clinicaltrials.gov. Antall studier: 22.

Søketerm «CFS/ME» førte til 27 studier – ved gjennomgang var det 5 studier som ble ekskludert. (n= 22)

Søketerm «ME/CFS» førte til 26 studier – ved gjennomgang var det 20 dubletter til søket «CF/ME», og 6 ble ekskludert. (n= 0)

Søketerm «CFS» førte til 29 studier – ved gjennomgang var det 21 dubletter til søket «CFS/ME», og 8 ble ekskludert. (n= 0)

Søketerm «ME» førte til 37 studier – ved gjennomgang var det 6 dubletter til søket «CFS/ME» og 31 ble ekskludert. (n= 0)

Oversikt studiedesign:

- RCT: n= 12
- CT: n= 2
- *Open label study*: n= 8

4 Diskusjon

4.1 Konglekjertelen

Det kommer tydelig fram i disse studiene at det er forskjellige subgrupperinger innenfor sykdommen. Det kan være en av grunnene til at det har vært så vanskelig å finne en etiologi og en behandling for CFS/ME. Pasientgruppen er svært heterogen, noe som vises blant annet gjennom den store variasjonen mellom inndelingen av sykdomsgrader (1). Det er svært mange forskjellige diagnosekriterier, noe som kan forsterke heterogeniteten og som også kan være en grunn til at det er så mange forskjellige etiologihypoteser. Fluge et al. sin hypotese om at CFS/ME i en subgruppe av pasienter kan involvere en variant av en autoimmun sykdomsmekanisme som involverer B-lymfocytter, ble ikke støttet i studien deres. De skriver i diskusjonsdelen at deres mangel på funn burde gi et insentiv for videre forskning for å vurdere pasientsubgrupper og opplyse sykdomsmekanismer. De skriver også at selv om strenge inklusjonskriterier ble brukt i deres studie, skaper den usikre etiologien til CFS/ME og mangel på biomarkører en utilsiktet heterogenitet i pasientutvalget. (9) Jeg tror derfor et fokus på subgrupper innen sykdommen vil være en viktig innfallsvinkel for videre forskning på både etiologi og behandling, og for samarbeidet mellom psykiatrien og somatikken. Det er mulig det er flere forskjellige etiologier som fører til samme sykdom, eller som fører til de ulike subgrupperingene innenfor denne brede sykdomsbetegnelsen, og det er mulig de etiologiene kan være både fysiske og psykiske, eller en blanding av dem.

Renè Descartes (f.1596-d.1650) var interessert i sammenhengen mellom det psykiske og det fysiske. Et av hovedpunktene i hans filosofi er hans metafysiske dualisme. Han mente det var et skarpt skille mellom to grunnleggende og totalt forskjellige prinsipper i tilværelsen. Han kalte disse to prinsippene for «substanser». Det ene er «res extensa» - det som har utstrekning, og det andre «res cogitans» - det som tenker. Alt vi sanser, som den fysiske kroppen, er «res extensa». Menneskets evne til å tenke er «res cogitans». Slik mente Descartes at mennesket består av både kropp og sjel. Han mente også at det var en forbindelse mellom den materielle kroppen og den immaterielle sjelen (det tenkende). Han mente denne forbindelsen skjedde via en kjertel, kalt «glandula pinealis», som på norsk oversettes til konglekjertelen. (20)

Jeg lurer derfor på om det finnes en forbindelse, eller en «glandula pinealis» eller konglekjertel, mellom den somatiske og psykiske tilnærmingen til sykdommen CFS/ME. PACE-studien, som jeg fant gjennom den medisinske databasen MEDLINE, inkluderer både

psyken og somatikken. De har med APT, som er basert på konvolutt-teorien bak CFS/ME. Teorien anser sykdommen som en organisk prosess, som ikke er reversibel gjennom forandring i oppførsel, men som resulterer i en redusert og avgrenset (konvolutt) mengde tilgjengelig energi. (10) De regner dette som en medisinsk tilstand fordi det er en organisk prosess. SMC er en medisinsk behandling og som nevnt gitt av leger spesialisert i CFS/ME. GET bygger på en teori om at sykdommen er forårsaket av reversible fysiologiske forandringer av dekkondisjonering, og unngåelse av aktivitet (10). Dette er altså en blanding mellom psykologisk og medisinsk/fysisk tilnærming til sykdommen. Den siste intervensjonen, CBT, er en psykologisk behandling. Dog sier ikke PACE-studien noe om CFS/ME har en psykologisk eller medisinsk etiologi, fordi den er en behandlingsstudie. Det er i dag ingen evidensbasert medisinsk behandling for CFS/ME (1), så selv om SMC kalles en medisinsk behandling består den bare av symptomatisk farmakoterapi og generelle råd (10).

4.2 Rituximab

Det er mange foreslåtte immunologiske hypoteser som underliggende årsak til CFS/ME. (21) En av dem er B-cellesvekkelse. B-cellesvekkelse er mye forsket på, og en anerkjent teori bak autoimmune sykdommer. Gjennom konstant interaksjon mellom B-celler og et infeksiøst antigen, oppstår det en dysfunksjon av den immunologiske responsen som svekker forsvarsmekanismen mot autoreaktivitet. Det oppstår nye B-celler med autoreaktivitet og disse cellene blir ikke destruert i milten, men vedvarer i kroppen. Ved en ny infeksjon vil disse B-celle kunne produsere antistoff mot både mikroben og autoantigenene. CFS/ME er assosiert med en signifikant økning av antall B-celler med CD20+CD5+, som korrelerer med antistoffproduksjon og overekspresjon av CD21-markører, som er reseptorer for noen virus, blant annet EBV. (21)

Rituximab er et kimerisk muse/menneske-rekombinant monoklonal antistoff som binder seg til CD20, som blir brukt i B-celledeplesjonsterapi. Rituximab alene eller i kombinasjon med metotreksat eller cyclofosfamid, har vist seg terapeutisk i pasienter med reumatoid artritt og andre autoimmune sykdommer. (14) I forløpet til Rituximab-studiet ble det utført en liten RCT med 30 personer som ble randomisert, hvorav halvparten fikk Rituximab. Etter henholdsvis seks og tolv måneder, scorete gruppa som hadde fått Rituximab-behandling bedre på sekundærendepunktene enn placebo-gruppa. Det ble derfor gjennomført en ny åpen studie for å utforske dose-respons-forhold og for å få erfaring før en større RCT. Halvparten av pasientene rapporterte vesentlig forbedring i fysisk funksjon (SF-36) i 15-30

måneder etter behandlingsstart. De tolket den kliniske forbedringen i sammenheng med intervensjon av B-celledepleksjon, og deres hypotese var at CFS/ME i en subgruppe av pasienter kan være forårsaket av immunologisk dysfunksjon hvor B-lymfocytter spiller en rolle. (9)

Den randomiserte, dobbel-blindede placebokontrollerte studien som Fluge et al. utførte etter de to pilotstudiene, viste at pasienter med CFS/ME ikke hadde noen effekt av Rituximabbehandling gjennom 24-måneders oppfølging. Mangel på klinisk effekt av B-celledepleksjon svekker dermed grunnlaget B-lymfocytters rolle i CFS/ME. (9) Studien svekker da også den immunologiske teorien om B-cellesvekkelse og autoimmunitet, som er tenkt på grunn av observasjoner av økning av B-celler med CD20+CD5+ hos noen CFS/ME-pasienter (21). Studien svekker denne teorien fordi Rituximab er et antistoff som binder til CD20. En ville da postulert at Rituximab ville hatt effekt. Dette svekker også teorien om EBV som et agens som skaper infeksjon i kroppen, som en underliggende årsak til sykdommen (8, 21). Dette fordi B-celler med CD20+CD5+ produserer CD21-markører, som er reseptorer for blant annet EBV(8). Allikevel kan ikke en immunologisk årsak utelukkes, fordi CFS/ME-pasienter er en veldig heterogen sykdomsgruppe.

4.3 Rintatolimod

Forstyrrelse i sentralnervesystemet, gjennom immunologisk aktivering er en annen teori for etiologien til CFS/ME (8). Det er en del forskning som indikerer at patogener induserer uttrykk av cytokiner i CNS (21). I CNS spiller gliaceller, og spesielt mikroglia celler en viktig rolle i immunsystemet. En av hypotesene er at virus øker blod-hjerne-barrierens permeabilitet og aktiverer mikroglia gjennom TLR-3-signalisering. Mikroglia aktiverer så cytokiner, blant annet Interleukin-1-beta (IL-1b) som oppregulerer uttrykket til 5HTT, som er en serotonintransportør i astrocytter. Dette vil føre til reduksjon i ekstracellulært 5HT, som er en serotoninreseptor. Dette vil medføre inhibering i 5HT-signaliseringen, som da mulig induserer følelsen av fatigue. For å teste denne hypotesen har en virushermende syntetisk dobbeltrådet RNA blitt brukt i dyreforsøk. (22)

Rasjonale for å studere effekten Rintatolimod på CFS/ME-pasienter var basert på de antivirale og immunmodulerende egenskapene Rintatolimod har, i tillegg til egenskapen som induserer av interferon. Disse egenskapene er mediert gjennom at Rintatolimod imiterer en selektiv TLR-3-agonist i induksjonen av det medfødte immunforsvaret. TLR er en primordial transmembran *pattern recognition* reseptor (PRR), og den setter i gang alarmsystemer

gjennom å modulere cytokinkaskader. (11) Rintatolimod er et dobbeltrådet RNA og en aktiveringsligand for TLR-3 (11). Den er altså en TLR-3-agonist, og ikke en TLR-3-antagonist. Rintatolimod-terapi viste seg å ha effekt på pasienter med CFS/ME, både på forbedring i ETT og reduksjon i medisineringsforbruk for symptomlindring, i tillegg til andre sekundære utfall (11). Dette svekker teorien om at virus setter i gang en kaskade i CNS ved bruk av TLR-3 signalisering. Den hypotesen ble testet i et dyreforsøk med en imitator av et dobbeltrådet RNA (22), og Rintatolimod er òg en imitator av et dobbeltrådet RNA. Derfor ville det vært nærliggende å tro at sykdommen forverret seg ifølge hypotesen om forstyrrelse i sentralnervesystemet (8, 21, 22).

Dette er som sagt en veldig heterogen pasientgruppe, og et av inklusjonskriteriene for å være med i Rintatolimod-studien var Karnofsky Performance Score (KPS) på mellom 40-60, som vil si pasienter som har CFS/ME av en alvorlig eller svært alvorlig grad (1, 11). Dette vil si at denne terapien kan ha effekt for en subgruppe av CFS/ME-pasienter.

Virkningsmekanismen av Rintatolimod i CFS/ME-pasienter er ukjent (11). Dette gjenspeiler også rasjonale for å teste ut Rintatolimod som terapi for denne sykdommen. Det handlet om egenskapene til medikamentet, og var ikke en studie som så etter en immunologisk virkningsmekanisme for CFS/ME. Dette fremkommer også av diskusjonen til Strayer et al.: « [...], as well as the opportunity to develop synergistic combinations of rintatolimod and other agents to expand the therapeutic effect in this debilitating disease.” (11, s. 8)

Dette avspeiler studiens potensielle interessekonflikt, i og med at produsenten av Rintatolimod, Hemispherx Biopharma, Inc., nå kalt AIM Immunotech Inc., finansierte og gjennomførte studien selv. De så heller ikke på langtidseffekten av medikamentet. Deres primære endepunkt var etter 40 uker (11), som er en relativt kort tid sammenlignet med for eksempel det primære endepunktet til Rituximab-studien, som var etter 24 måneder (9). Hvis man ser nærmere på resultatene, er det ikke så stor økning i primærendepunkt, og ikke så stor forskjell mellom placebo- og Rintatolimod-gruppen. Etter 40 uker var den placebo-justerte, intra-gruppelle og intrapatientelle økningen i gjennomsnitts-ETT henholdsvis 24,6% hos Rintatolimodgruppa og 14,0% hos placebo-gruppa (11). Det er altså bare 10,5% som skiller de to gruppene. Likevel viser det effekt, og det hadde vært interessant å utforske mekanismene bak hvorfor det fungerer, og hvilken rolle det kan ha i etiologien og behandlingen av CFS/ME.

4.4 CBT

CBT er en form for psykoterapi. I psykoterapi bruker man psykologiske metoder for å behandle psykiske lidelser og problemer. Målet er bedre psykisk helse, i form av for eksempel bedring av symptomer, økt arbeidsevne, bedre mellommenneskelig kontakt eller bedring av kroppslig velvære. (23) I kognitiv terapi er fokuset at pasienten skal identifisere og korrigere forvrengte og mistilpassede oppfatninger. I atferdsterapi er fokuset å bruke tankeeksperiment eller ekte opplevelser for å redusere symptomtrykk og bedre funksjon. CBT inkluderer ofte undervisning, avslapningsøvelser, trening i mestringsevner, stresshåndtering og selvsikkerhetstrening. CBT er en evidensbasert behandling for flere psykiatriske lidelser, inkludert depresjon, generalisert angstlidelse (GAD), posttraumatisk lidelse, med fler. I tillegg har den vist god effekt mot flere medisinske tilstander, som insomni, røyking og ryggsmerte. (24)

CBT er anbefalt som behandling i Storbritannia. Anbefalingene bygger dog på små studier (10). PACE-studien som ble gjennomført i Storbritannia var en RCT med 641 deltagere. CBT blir brukt som behandling med bakgrunn i unngåelsesfrykt-teorien bak CFS/ME. Dette er en teori som anser sykdommen som reversibel, og at kognitive responser i form av frykt for å delta i aktiviteter, som gjør seg utslagsgivende i form av unngåelsesatferd, har en sammenheng med psykologiske prosesser for å forevige fatiguen. (10) Denne teorien er kjent som «Cognitive Behavioural Model» (CBM) (25). CBT i PACE-studien ble hovedsakelig utført av psykologer. PACE-studien viste at CBT sammen med SMC var en mer effektiv behandling enn bare SMC alene. (10) Dette styrker hypotesen om at CFS/ME kan ha en psykologisk etiologi (8), i og med at CBT er en evidensbasert behandling av flere psykiatriske lidelser (24). Til tross for dette, verken styrker eller svekker dette den originale kontroversen bak den psykologiske årsaksforklaringen, nemlig at det er vanskelig å vite hva som kom først av høna eller egget, altså psykisk sykdom har ført til fatigue, eller om fatigue har ført til psykisk sykdom (8). Dette er naturlig i denne sammenhengen, med tanke på at studien handler om behandlinger for CFS, og ikke forsker på etiologien bak sykdommen.

Likevel er et av de mest konsistente funnene hos CFS/ME-pasienter et høyt nivå av komorbide psykiske sykdommer, og spesielt depresjon og angst (26). Det var en studie som utførte en post-hoc-analyse på PACE-studien, med fokus på kognisjon, atferd og komorbide psykiske sykdommer. De fant at 14% av utvalget hadde CFS og en angstlidelse, 14% hadde CFS og en depresjonslidelse, og 18% hadde CFS og både angst- og psykiske sykdommer. (26) Uansett om det er en komorbid psykisk sykdom, eller om etiologien er psykologisk, vil pasienter som har både CFS/ME og en psykisk sykdom ha fordeler ved å få CBT-behandling

(8, 26). Styrken til PACE-datasettet for å utføre post-hoc-analyser om psykologiske sykdommer, var det store utvalget av CFS-pasienter som var med i studien (n=641). I tillegg hadde de gjennomgått grundige medisinske undersøkelser for å ekskludere komorbide medisinske tilstander og et psykiatrisk strukturert intervju. (26)

Det er flere pasientundersøkelser som rapporterer at CBT og GET kan være skadelig og at de heller anbefaler pacingterapi og SMC (10, 27). White et al. ønsket derfor å se etter evidens i studien sin for om CBT eller GET var skadelig. De ønsket også å sammenligne pacingterapi (APT) opp mot CBT og GET (10). Deltagerne ble spurt om forventning før behandling, og de hadde høye forventninger for GET og APT, men lave for CBT og SMC. I resultatene viste de seg at de fleste (82% eller mer) var fornøyd med APT, GET og CBT-behandlingen, mens færre var fornøyd med SMC-behandling (50%). Det kom også fram at det ikke var noen forskjell i alvorlige uheldige hendelser mellom de forskjellige behandlingsgruppene, og CBT-gruppen rapporterte litt færre uheldige hendelser enn APT- og SMC-gruppen. (10) Dette svekker grunnlaget til pasientundersøkelsene, om at CBT og GET er skadelig.

I en norsk brukerundersøkelse *Pasienterfaringer med ulike tiltak ved kronisk utmattelsessyndrom* (2009), ble 828 personer med diagnosen postviralt/ kronisk utmattelsessyndrom rekruttert (27). Resultatene fra undersøkelsen viste at 96% fant fullstendig skjerming og ro nyttig og 97% fant henholdsvis hvile og aktivitetstilpasning (nevnt som pacingterapi i denne artikkelen) nyttig. 57% av pasientene fant CBT nyttig, mens 7% oppga at det førte til forverring av symptomene. Gradert trening (nevnt i denne artikkelen som GET) kom verst ut i undersøkelsen, hvorav 78% opplevde forverring av denne formen for terapi, mens bare 13% opplevde den som nyttig. (27) 828 deltagere er et relativt stort utvalg, dog er det stor fare for utvalgsbias i denne undersøkelsen, da pasientene ble rekruttert gjennom to norske ME-foreninger: ME-foreningen og MENiN (27). De vil derfor ikke utgjøre et representativt utvalg som vil føre til svært lav ekstern validitet.

4.5 GET

I en 2016 Cochrane review av åtte randomiserte kontrollerte studier, viste GET seg å være mer effektiv i forbedring av både fatigue og fysisk funksjon sammenlignet med passiv behandling eller ingen behandling (18). Pasientene i GETSET-studien var pasienter med CFS som var rekruttert fra to spesialisthelseklinikker for CFS og sto på venteliste for å få terapi (18). De som var i iCBT-studien var også CFS/ME-pasienter som sto på venteliste for å få terapi, og kontrollgruppen var en ventelistegruppe, altså ingen behandling(17). Det kan

argumenteres med at en venteliste-kontrollgruppe ikke kontrollerer for non-spesifikke terapifaktorer og begrenser den eksterne validiteten, slik Janse et al. nevner i sin artikkel om iCBT(17). Dog kommer det fram i ME-foreningens egen brukerundersøkelse fra 2012 at over 50% ikke får medisinsk oppfølging eller er usikker om de får medisinsk oppfølging (28). Da vil både en studie som sammenligner behandling mot ingen behandling, og en behandling som har noe effekt, slik som GET (10, 18) være til nytte.

Ulempen med GET er at det må gis av spesialiserte terapeuter, og at det i tillegg er dyrt og intensivt. Tilgjengelighet til klinikkene kan også være en utfordring for pasientene. På dette grunnlaget ønsket Clark et al. å tilrettelegge for selvhjelps-GET, som de kaller GES, med rådgiving og veiledning av trente fysioterapeuter. (18) Grunnet at pasientbrukerundersøkelser både i Storbritannia og Norge viser at pasienter mener GET er skadelig eller kan gi forverring av symptomer (10, 18, 27, 28), ønsket Clark et al. i dette pragmatiske studiet å undersøke dette. Deres resultater, lik PACE-studien sine resultater (10), viste at GES hadde svært få alvorlige uheldige hendelser/reaksjoner. Noen av de seriøse uheldige hendelsene som ble rapportert var fall og skade av en arm som viste ingen brudd, vridning av et kne og nummenhet i en arm og fot. Det var for få hendelser i GES-gruppa og kontrollgruppa for å sammenligne de to gruppene. (18) En av styrkene til pragmatiske studier er at de inkluderer et stort utvalg og har stor sjanse for høy ekstern validitet (16). Disse resultatene sammen med resultatene fra PACE-studien, gir en god indikasjon på at GET ikke er skadelig for CFS/ME-pasienter, og disse resultatene er fra to RCT-studier (10, 18), som er gullstandarden innen forskning, sammenlignet med to subjektive brukerundersøkelser (27, 28).

Dette studiet, slik som iCBT-studiet inkluderer pasienter med CFS/ME som ikke har mulighet til å få behandling eller bli med på et forskningsprosjekt på et sykehus eller en klinikk (17). De kunne gi veiledning over Skype eller telefon, og dette var populært hos pasientene. Da slapp de utmattelsen ved å reise for å være med på intervensjonen.(18) Dette vil også være med å senke kostnadene for studien i og med at reise ikke trenger å være dekt. Det vil også mest sannsynlig senke utgiftene for behandlingen/ veiledning ved å gi den over telefon/ Skype. Dette var et av formålene med GETSET-studiet(18) og iCBT-studiet(17). De ønsket å se om terapi gitt over internett krevde mindre tid, slik at kostnadene for behandling ble mindre. Janse et al. så i sitt studie at CBT gitt over internett krevde mye mindre tid enn ansikt til ansikt. Gjennomsnitts-terapitid for protokollgruppa var 6 timer og 9 minutt, *demand-*gruppa 4 timer og 37 minutt og ansikt-til-ansikt rapportert i litteratur er 12 timer. (17)

4.6 iCBT

CBT fungerer best hos individer som er veldig motivert og setter pris på problemløsning som en tilnærming til sykdommen, fordi denne terapien innebærer at pasienten må lære seg selvrefleksjon. I denne terapiformen lærer pasienter kognitive- og atferdsferdigheter, og skal bruke dem i og utenfor terapisetting. (24) Denne terapiformen har vist seg å betydelig redusere alvorlighetsgrad av fatigue og fysisk funksjon hos pasienter med CFS/ME (17). Dette er dog en intensiv behandling, og behandlingsskapasiteten er begrenset (17).

Gjennomsnitts-behandlingstid for å starte med klinisk behandling rutinemessig i Nederland er seks måneder. Dette var grunnlaget Janse et. al hadde for å utføre en RCT for å evaluere effekten av iCBT for voksne med CFS. Det har tidligere vist god effekt hos ungdommer med CFS. (29)

Sammenlignet med placebogruppa viste iCBT seg å ha en signifikant større reduksjon i alvorlighetsgrad av fatigue, total svekkelse og psykologisk stress i behandlingsgruppene, og omtrent 40% i behandlingsgruppene rapporterte fatigue-scorer innenfor normalområdet. Dette er resultater som kan sammenlignes med studier som har testet effektivitet av internettbaserte intervensjoner for psykiske sykdommer som depresjon, post-traumatisk stresslidelse og angstlidelser. (17) De inkluderte bare pasienter som hadde alvorlig fatigue (35 \geq på *Checklist Individual Strength*) og som hadde alvorlig funksjonsnedsettelse (700 \geq på SIP8) (17). Denne reduksjonen i fatigue er dermed stor, for en gruppe som initialt hadde veldig lav funksjonsgrad og høy grad av fatigue. Dog ble de bare fulgt opp i seks måneder (17), så man kan dessverre ikke vite noe om langtidseffekten.

Internetbasert behandling er viktig for de pasientene som bor langt unna et behandlingssenter og for de pasientene som har så nedsatt funksjon at de ikke kan komme seg til sykehus. Disse pasientene er ekskludert i tre av de andre studiene i denne artikkelen. Rintatolimodstudiet hadde med i inklusjonskriteriene at deltagerne må være i stand til å gå på tredemølle to ganger i løpet av studien og i eksklusjonskriteriene sine: «inability to return to investigator site for scheduled infusions and evaluations» (11, Table S1). Selv om Rintatolimod-studien inkluderte pasienter med alvorlig og svært alvorlig grad av CFS/ME, ekskluderer de altså en andel av denne subgruppen. PACE-studien hadde med i eksklusjonskriterier sine: «unable to attend hospital appointments» (10, s.824), og ekskluderte altså og de samme pasientene. Rituximabstudiet ekskluderte de med svært alvorlig grad av CFS/ME (9), og ekskluderte derfor disse pasientene indirekte. I Norge, hvor det kan være svært lange reisedistanser til sykehus og behandlingssenter, og hvor det er økende trend i sentralisering av sykehuspolitikk (30), kan internetbasert behandling være det eneste reelle

behandlingstilbudet for mange.

Det er interessant å sammenligne effekten av CBT i PACE-studien, iCBT-studien og brukerundersøkelsen til Bjørkum et. al. I CBT er det som nevnt viktig at pasienten er veldig motivert (24), det vil si at innstilling og positiv forventning til behandlingen er viktig. I PACE-studien målte de forventning til behandling, hvorav 71% svarte at de synes CBT var en logisk behandling, og 54% følte seg trygg på behandlingen (10). Etter behandling var 82% fornøyd med behandlingen. Det må og nevnes at CBT ble gitt sammen med SMC, men bare 50% var fornøyd med SMC alene. 59% av de som fikk CBT forbedret fatigue-scoren sin med minst 2 poeng, og fysisk funksjon-score med minst 8 poeng etter 52 uker. (10) Altså samsvarte forventning og tilfredshet med behandlingen ganske godt, faktisk var flere fornøyd med behandlingen sammenlignet med forventningen. Resultatene etter behandlingen var også gode.

I iCBT-studiet ble CBT sammenlignet med venteliste, altså ingen behandling. Derfor var den ene eller andre formen for iCBT, de to behandlingsformene deltagerne kunne bli randomisert til (17), sammenlignet med PACE-studiet, hvor deltagerne kunne bli randomisert til GET, APT eller bare SMC (10). Dette blir de informert om før de samtykket til være med på studien. Dette kan dermed gi en indikasjon på at deltagerne var positive eller hadde positive forventninger til CBT som behandling. Dette kan dog også føre til en fare for selv-seleksjonsbias. De som fikk CBT hadde god effekt av behandlingen. 40% hadde fatiguescorer innen normalområdet etter behandling. (17) I brukerundersøkelsen svarte 56.9% at CBT var nyttig. Totalt i brukerundersøkelsen var det 828 deltagere, dog var det bare 311 som hadde prøvd CBT. Til sammenligning hadde 620 prøvd GET og 804 prøvd APT. (27) Resultatene fra opplevd nytting, kan være en indikasjon på at de få pasientene i brukerundersøkelsen som hadde prøvd CBT, hadde en positiv innstilling til behandlingen på forhånd.

ME-foreningen har selv utført en brukerundersøkelse i 2012. De rekrutterte deltagere gjennom Facebook-siden sin. I rekrutteringen tok de ikke utgangspunkt i diagnosekriterier, men henvendte seg til alle medlemmer som enten var medlem av deres forening, eller leste deres nettsider. (28) Det er overraskende at det er slik de valgte å rekruttere CFS/ME-pasienter til sin undersøkelse, når de kritiserer andre studier for å inkludere pasienter i henhold til Oxford-kriteriene, fordi ME-foreningen mener disse kriteriene er for brede (31). De har da selv valgt å ikke inkludere deltagere i henhold til kriterier i det hele tatt. I deres brukerundersøkelse var det 368 som hadde prøvd CBT. 2% opplevde stor forbedring og 13% opplevde forbedring. (28) Det er et ganske annerledes resultat, sammenlignet med brukerundersøkelsen fra 2009 utført av Bjørkum et al. (27). ME-foreningen er grunnleggende

skeptisk til CBT(31), og dette kan ha påvirket deltagerne i deres egen brukerundersøkelse, og formuleringer i spørreundersøkelsen de baserte rapporten sin på (28).

4.7 Pragmatisk rehabilitering

Som nevnt tidligere er det mange pasienter med CFS/ME som ikke har tilgang til behandling, enten fordi de ikke er noen tilbud i området eller fordi de er ute av stand til å delta på behandlingene, eller komme seg dit (15, 17, 18). CBT og GET er anbefalte behandlinger for CFS/ME i Storbritannia, men begge behandlinger må bli gitt av spesialiserte terapeuter. I 2001 ble pragmatisk rehabilitering foreslått som en ny, utdannende selvhjelpsbehandling for CFS/ME. Den har elementer av CBT og GET, men det kreves ikke spesialiserte terapeuter som CBT-terapeuter eller fysioterapeuter for å gi behandlingen. (15) Wearden et al. gjennomførte en stor pragmatisk studie for å se på effekten av pragmatisk rehabilitering og sammenligne det opp mot støttende lytting og SMC. De fant ingen signifikante funn for primære endepunkt for gruppa med pragmatisk behandling etter 70 uker. De fant også at støttende lytting, som var en sammenlignende behandling ikke var en effektiv behandling for pasienter med CFS/ME. (15)

Wearden et al. forventet ikke at støttende lytting kom til å ha et negativt utfall, fordi behandlinger som ligner støttende lytting er et vanlig tilbud i primærhelsetjenesten, og for pasienter hvor ingen annen behandling er tilgjengelig. Pasienter som hadde mottatt støttende lytting hadde signifikant verre fysisk funksjon etter 20 uker (intervensjonstiden), enn de som hadde mottatt SMC, og det hadde liten effekt på depresjon, angst, fatigue og søvn (15). En måte de tolket funnene på, var at hos pasienter med CFS/ME som har hatt sykdommen lenge eller har en alvorlig grad av sykdommen, kan støttende lytting distrahere pasientene fra å legge inn innsats i rehabiliteringen. Det blir skapt et rom hvor pasientens fokus ligger på vurdering av egne problemer, i stedet for fokus på rehabilitering. Dette kan også være en forklaring på hvorfor støttegrupper, selv om de er verdsatt av pasienter, ikke er assosiert med forbedring i fatigue eller fysisk funksjon. (19)

Selv om Wearden et al. sin pragmatiske studie ikke resulterte i signifikante funn i sitt primære endepunkt, er dette siste poenget om støttende lytting og pasientgrupper interessant. CBM for CFS/ME er en modell som bygger på «perpetuation» (25). Definisjonen på *perpetuation* er: «The act of causing something to continue, especially something harmful, or the fact of something harmful continuing» (32). Det virker som denne definisjonen både passer for å forklare CBM-modellen, funksjonen av støttende lytting og i forlengelse av det, en effekt støttegrupper eller pasientgrupper kan ha for CFS/ME. Denne sammenligningen

hadde neppe falt i god jord hos ME-foreningen, fordi de som nevnt er negativ til CBM-modellen og CBT (31). Det er anslått å være mellom 10.000-20.000 CFS/ME-pasienter i Norge i dag (1). ME-foreningen har 5586 medlemmer (33), og på Facebook-siden deres har de 13674 følgere (23.05.21). Dette kan gi en indikasjon på antallet støttespillere som er knyttet til pasientorganisasjonen. Pasientforeningen og støttespillerne utgjør mest sannsynlig en stor andel av CFS/ME-pasientene og miljøet rundt, og dette kan ha en negativ effekt, ved at de retter fokus på problemer knyttet til sykdommen, fremfor å fokusere på behandling og problemløsning.

4.8 Kritikk av CBT

Innenfor psykologisk forskning blir CBM kritisert av noen. Geraghty et al. har skrevet en review-artikkel som kritiserer CBM som teori for CFS/ME og CBT som behandling. (25) De mener at CBM eksisterer som en idealisert narrativ og dogmatisk modell som er favorisert av modellpromotører. De mener at de avdekker store svakheter, inkonsekvenser og motsetninger, både i det teoretiske grunnlaget, og forskning som forsøker å validere CBM. (25) De mener det er lite forskning for å støtte opp om modellen. Samtidig forsøker de å diskreditere større studier som for eksempel PACE-studien. De gjør dette gjennom blant annet å henvise til forskning som kritiserer funnene i PACE, og de henviser da blant annet til tidligere artikler de har skrevet selv. (25) De skriver også at de ikke har noen konkurrerende interesser. Dog har Dr. Geraghty mottatt stipend fra UK ME Association for å forske på behandlinger og pasienterfaringer, og Dr. Tuller har mottatt donasjoner fra ME/CFS-miljøet. (25) Pasientorganisasjoner er sterkt imot CBT og GET som behandling(25). Det er vanskelig å forestille seg at de hadde mottatt økonomisk støtte for å forske på teorier som pasientforeningene ikke støtter.

4.9 Samfunnspektivet

Gjennomsnittsalderen går fra 36.4 år til 44.6 år i de studiene som er inkludert. Median sykdomslengde eller median lengde av symptomer går fra 2.67 år til 9.7 år, hvis man utelukker Rituximab-studien som hadde delt inn median sykdomslengde i bolker. I Rituximab-studien hadde nesten 60% i hver av gruppene hatt sykdommen i 5-10 år. 11% i Rehabiliteringsstudien var non-ambulatoriske. Ved svært alvorlig grad er man sengeliggende hele døgnet og pleietrengende (1). Det kan da tolkes slik at de som er non-ambulatorisk har en svært alvorlig grad av sykdommen, og da mest trolig ikke er i jobb. I iCBT-studien angir 65-71% at de har en betalt jobb, altså er det en stor prosentandel av deltagerne som ikke jobber, og man vet

ikke om de som jobber har en gradert eller tilrettelagt stilling.

Rituximab-studien er utført i Norge med norske CFS/ME-pasienter. I studien er det ca. 30% som har en moderat grad av sykdom og ca. 30% som har en moderat til alvorlig/ alvorlig grad av sykdom. Som sagt i innledningen har pasienter med moderat grad et svært redusert aktivitetsnivå, og man er i stor grad bundet til huset. Ved alvorlig grad er man sengeliggende det meste av dagen og kan bare utføre lette svært lette aktiviteter (1). Det vil mest sannsynlig bety at de med moderat, alvorlig eller svært alvorlig grad av sykdom ikke er i arbeid. I ME-foreningens brukerundersøkelse svarte ca. 55% at de mottok arbeidsavklaringspenger, 25% var 100% ufør, ca. 5% jobbet fulltid og 10% jobbet deltid (28). Disse pasientene er unge mennesker i 30-40 årsalderen som mest sannsynlig har vært i 100% jobb før sykdomsdebut, og som mister mange år i arbeid. De får selv dårligere økonomi av dette, og de blir en økonomisk belastning for samfunnet.

Forskere i USA har gjort et estimat av det økonomiske tapet CFS/ME-pasienter utgjør for samfunnet. Produktiviteten i hjemmet er estimert til å falle med 37% og med 54% i jobben. Det er antatt at det finnes 1 million pasienter med CFS/ME i USA, og prevalensen er størst hos personer mellom 40-59 år. Det økonomiske tapet per individ er estimert til 20.000 dollar per år. Ettersom det er minst 1 million mennesker som har CFS/ME, overgår USAs nasjonale tap fra CFS/ME flere andre sykdommer, som for eksempel infeksjøs og parasittiske sykdommer (10 milliarder dollar), fordøyelsessykdommer (8.4 milliarder dollar) og nevrologiske sykdommer (6.4 milliarder dollar). Dette produktivitetsestimater inkluderer ikke helsekostnader for pasientene, eller den negative innvirkningen sykdommen har på individet eller familien rundt som kan komme av alvorlig svekkelse og redusert livskvalitet. (11)

Ut ifra den økonomiske byrden for samfunnet, pasienten selv og deres familier, og det stigma og store tap av livskvalitet denne sykdommen har for pasienten, er det viktig med forskning som kan belyse etiologien og skape gode behandlingsalternativer. Av de aktuelle eller planlagte studiene jeg fant på clinicaltrials.gov er over halvparten RCT-studier (12/22). Jeg ønsket ikke å ha så strenge eksklusjonskriterier på dette supplerende søket, for å undersøke hvor mange av de aktuelle/planlagte studiene som er RCT-studier. Jeg ble positivt overrasket av å se at det var så mange, sammenlignet med mine funn, som bare inkluderte 6 studier. Av de RCTene jeg fant i det supplerende søket hadde en tredjedel estimerte utvalg på ≥ 150 . Dette var også spennende å se, i og med at mange studier i min utvelgelsesprosess ikke ble inkludert fordi de hadde små utvalg. De andre utvalgene var heller ikke så små i dette søket: to hadde $n=90$, en $n=80$ og to $n=60$. Det minste utvalget var $n=40$. Dette var også en

positiv overraskelse, i mitt søk var det mange studier med svært små utvalg, med rundt n=20 eller mindre.

Som nevnt i forordet var jeg initialt interessert i å undersøke forbindelsen mellom GBA, FMT og psykisk sykdom. Derfor var det spennende å se at intervensjonen til to av RCTene i de aktuelle/planlagte studiene er kosttilskudd av probiotika. Det er vist at probiotika påvirker tarm-mikrobiota og kan redusere stress-indusert kortisolfrigjøring og angst- og depresjonsrelatert oppførsel (34). Det er vist en sammenheng mellom hypokortisolisme og CFS/ME (34). Jeg skriver mer om dette under «4.10 – Forbindelsen», og jeg har allerede diskutert angst og depresjon i sammenheng med CFS/ME. Den av de to studiene som har størst estimert utvalg av de to probiotika-studiene er *Research for pathophysiology for cancer related fatigue (CRF) and chronic fatigue (CFS/ME)*, og skal inkludere n=150 (estimert). Dette er en stor klinisk etiologistudie, og forhåpentligvis vil det føre til fremskritt innen forskningen. Det er også to RCTer som har FMT som intervensjon. Den med størst utvalgsstørrelse er *The COMEBACK study*, som skal inkludere n= 80 (estimert). Det er interessant at de respektive forskjellige studiene har to forskjellige innfalls(inngangs)-vinkler, som begge påvirker tarm-mikrobiotaen, og mulig GBA. Dette er spennende forskning, som mulig kan inkludere både psykologiske og medisinske årsaksforklaringer.

4.10 Forbindelsen

Som sagt er én tydelig forbindelse mellom det fysiske og psykiske i menneskekroppen nettopp forbindelsen mellom det enteriske nervesystemet (ENS) og sentralnervesystemet (CNS) (34). Denne forbindelsen kalles GBA. Den består av bidireksjonal kommunikasjon mellom ENS og CNS, og kobler emosjonelle og kognitive senter av hjernen, med perifere intestinale funksjoner. ENS blir av og til omtalt som «den andre hjernen», grunnet mangfoldet av nevronale celletyper og komplekse, integrerte kretser som ligner de i CNS (35). Rollen til GBA er å overvåke og integrere tarmfunksjoner og fasilitere kommunikasjon av kognitive, emosjonelle og energisenter i hjernen, med perifere intestinale funksjoner og mekanismer (35). Nyere forskning på feltet beskriver viktigheten av påvirkningen som tarm-mikrobiota har på denne kommunikasjonen (34, 35). Interaksjonen mellom tarm-mikrobiota og GBA virker også å være bidireksjonal, gjennom å signalisere gjennom nevrane, endokrine, immune og humorale forbindelser fra tarm-mikrobiota til hjernen, og fra hjernen til tarm-mikrobiota. (34)

Dette bidireksjonale kommunikasjonsnettverket inkluderer CNS – både hjernen og ryggmargen, det autonome nervesystemet, ENS og den nevoendokrine hypothalamus-

hypofyse-binyre-aksen (HPA) (34). HPA-aksen er regnet som den hovedefferende stressaksen som koordinerer organismens adaptive responser på alle mulige stressorer. Den er en del av det limbiske systemet som hovedsakelig er involvert i hukommelse og emosjonelle responser. (34) Dempningen av HPA-aksen er dokumentert i voksne CFS/ME-pasienter, med markerte bevis om systemisk hypokortisolisme (34). Kortisol er et viktig stresshormon som affiserer mange organer i kroppen, inkludert hjernen (21). Årsaken til hypokortisolisme hos CFS/ME-pasienter er fortsatt uklar (21). Nylig har to meta-analyser funnet at kortisol-oppvåkningsrespons er det vanligste funnet i følelsen av fatigue, og kan være relevant i patofysiologien til PEM (21). Det kunne da vært interessant å forske på om det er noen sammenheng mellom GBA-forstyrrelse hos CFS/ME-pasienter, som fører til dempning av HPA-aksen og hypokortisolisme.

Den enteriske mikrobiotaen er distribuert i den gastrointestinale (GI) trakten, og selv om hvert individs mikrobiotaprofil er unik, er forekomst og distribusjon i innvollene relativ lik blant friske individer (34). Dette symbiotiske forholdet kan føre til risiko for å utvikle en sykdom, hvis kommunikasjonen mellom mikrobene og organsystemene er i uorden (35). Ubalanse eller uorden i mikrobiota er assosiert med flere sykdommer som overvekt, type II diabetes, nonalkoholisk leversykdom, dyslipidemi og hjernesykdom (35). Det finnes nå forskning som viser rollen mikrobiota har i psykiske sykdommer som angst og depresjonslidelser (34). In-vivo studier på dyr har vist at mikrobiota påvirker stressreaktivitet og angstlignende oppførsel, og regulerer idealverdi (set point) for HPA-aktivitet (34). Dette er interessant med tanke på at komorbiditet som angst og depresjon er så vanlig blant CFS/ME pasienter (26), i tillegg til de tenkte psykologiske årsaksforklaringene (8). Det har også blitt rapportert hukommelses-dysfunksjon i dyrestudier, mulig tilskrevet økt uttrykk av *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), som er en viktig faktor i hukommelse (34). Dette er interessant, da et vanlig tilleggssymptom hos pasienter med CFS/ME er kognitive symptomer, som for eksempel svekket hukommelse og dårlig korttidsminne(1).

Dysbiosis kan skje i funksjonelle GI-lidelser, som er sterkt assosiert med stemningslidelser og er forbundet med en forstyrrelse i GBA. Det har kommet forskning som viser at både hjerne-tarm og tarm-hjerne-forstyrrelser forekommer, hvorav tarm-hjerne-forstyrrelse er mest vanlig i irritabel tarm syndrom (IBS). (34) IBS er forbundet med stressrelaterte psykiske sykdommer, inkludert alvorlig depresjon og angst, og er nå anerkjent som en forstyrrelse i GBA. Tarmmikrobiotabehandling har vist seg å forbedre stressrelaterte GI-sykdommer. (35) IBS er et vanlig tilleggssymptom til CFS/ME (1), så denne koblingen mellom psykiske sykdommer og IBS, og at mange CFS/ME-pasienter har begge deler er

interessant, med tanke på at IBS nå er anerkjent som en GBA-forstyrrelse (35). Det er en rekke tilstander som har overlappende symptombilde med CFS/ME, og IBS er en av dem. Som det kommer fram i den nasjonale veilederen for CFS/ME: «Mange pasienter tilfredsstillter kriteriene for flere av disse tilstandene, og det diskuteres om de er forskjellig uttrykk for samme tilstand eller komorbide tilstander» (1, s. 17). Det hadde vært interessant å utforske om GBA-dysfunksjon eller en GBA-forstyrrelse kan være en mulig etiologi for en subgruppe av CFS/ME-pasienter. Mulig er dette det nærmeste jeg kommer å finne konglekjertelen, fordi jeg har ikke funnet noen tydelig sammenheng mellom somatikken og psyken i artiklene som er inkludert i denne artikkelen, selv om flere av artiklene inneholder innslag av både psykologi og medisin.

4.11 Styrker og svakheter

Denne artikkelen har ingen konkurrerende interesser som forfatteren selv er klar over. Det er mulig at inklusjons- og eksklusjonskriteriene var for strenge, i og med at det bare ble inkludert seks artikler totalt. Det var bare jeg alene som utførte litteratursøket og gjennomførte utvelgelsesprosessen av artiklene. Dette kan ufrivillig ha ført til seleksjonsbias eller *cherry picking*. Jeg har forsøkt å jobbe aktivt for å unngå dette, det var derfor jeg blant annet underveis valgte å ikke inkludere studier fra samme forskningsgruppe. Dette kan i seg selv anees som en svakhet, i og med at det ikke var et av eksklusjonskriteriene på forhånd. Denne artikkelen har belyst at det finnes få nye og større kliniske behandlingsstudier for CFS/ME. Den viser at forskningen bak sykdommen ikke er så splittet som antatt, og at det tyder på at det er pasientforeningene som fremmer denne splittelsen og fremmer den biomedisinske årsaksforklaringen. Artikkelen fremhever også samfunnsperspektivet i sammenheng med sykdommen, og den sannsynlige store økonomiske kostnaden denne pasientgruppen utgjør.

5 Oppsummering

Litteratursøket mitt førte bare til fire artikler fra MEDLINE og to artikler fra PSYCINFO. Hovedårsaken til at mange studier ble ekskludert var fordi de var pilotstudier eller hadde veldig små utvalg. Den andre årsaken, spesielt i PSYCINFO, var at det var få artikler som hadde riktig studiedesign. CFS/ME-etologien er fortsatt omdiskutert, og få av studiene som ble inkludert handlet om etiologi. Heterogeniteten innad i sykdommen virker som en utfordring både med tanke på forskning på etiologi og behandling, videre forsknings burde fokusere på subgrupperinger innad i sykdommen. For å kunne tilby bedre behandling til denne pasientgruppen bør det forskes for å finne en bedre forståelse av etiologien. Slik blir det

også lettere å legge til rette for gode studier, og klare inklusjonskriterier som for eksempel spesifikke biomarkører.

Jeg trodde det kom til å være et klarere skille mellom hvilke artikler som studerte medisinske/somatiske behandlinger eller etiologier og hvilke som studerte psykiatriske behandlinger eller etiologier. Flere av artiklene inkludert i denne artikkelen hadde elementer av både medisin og psykologi. Jeg fikk inntrykk av at det ikke var så stor splittelse i forskningen som antatt. Jeg fikk i stedet et inntrykk av at forskerne forsøker å samarbeide for å finne en felles vei videre, og en av de veiene kan for eksempel være GBA. Mulig er konglekjertelen nettopp dette samarbeidet mellom det psykologiske forskningsmiljøet og det medisinske forskningsmiljøet, og at det er dit de er på vei. Det er sterke føringer fra pasientforeningene, som fremmer den biomedisinske modellen. Det virker som det er de som er pådrivere for skillet mellom somatikken og psykiatrien innenfor CFS/ME. Deres meninger og holdninger kan påvirke forskningen og gjøre det vanskelig for både behandlingsstudier og etiologistudier, om de bare ønsker å bli med på studier som støtter deres egen hypotese.

Flesteparten av deltagerne i de studiene som ble inkludert var unge personer i 30-40 årsalderen. Median sykdomslengde var mellom omtrentlig 3 og 10 år. Mange av disse pasientene vil derfor mest sannsynlig være arbeidsufør eller motta arbeidsavklaringspenger over en lengre periode. De vil utgjøre en stor økonomisk byrde for samfunnet, både gjennom tapt produktivitet i hjemmet og på jobben, i tillegg til medisinske kostnader. Dette er en viktig grunn til å fortsette å forske på etiologi og behandling for denne pasientgruppen. For øyeblikket er det 22 aktive eller planlagte studier på CFS/ME. 12 av de er RCTer med relativt store utvalg, og flere av dem studerer FMT og probiotika.

5.1 Konklusjon

Jeg fant at det fra 2010-2020 finnes relativt få store kvalitetsstudier på behandlingsmetoder for CFS/ME. Etter søket mitt ble det bare inkludert 4 studier fra MEDLINE og 2 fra PSYCINFO. Miljøet er ikke så splittet mellom somatikken og psykiatrien som først antatt. Det virker som det er pasientforeningene som fremmer denne splittelsen. I begge forskningsbaser virker det som heterogeniteten innad i sykdommen er utfordrende. Funnene mine understreker behovet for mer forskning på subgrupper innenfor sykdommen, og større kliniske studier for å forske både på etiologi og behandlingsalternativer.

6 Kilder

1. Rehabilitering og sjeldne tilstander A. Nasjonal veileder, Pasienter med CFS/ME: Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg. Helsedirektoratet; 2014, oppdatert 2015.
2. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue S, Board on the Health of Select P, Institute of M. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2015 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2015.
3. Parish JG. Early outbreaks of 'epidemic neuromyasthenia'. *Postgrad Med J*. 1978;54(637):711-7.
4. McEvedy CP, Beard AW. Concept of benign myalgic encephalomyelitis. *Br Med J*. 1970;1(5687):11-5.
5. Ramsay AM. 'Epidemic neuromyasthenia'; 1955-1978. *Postgraduate Medical Journal*. 1978;54(637):718.
6. Ramsay AM, Association ME. Myalgic Encephalomyelitis and Postviral Fatigue States: The Saga of Royal Free Disease: Gower Medical for the Myalgic Encephalomyelitis Association; 1988.
7. Holmes GP. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of internal medicine*. 1988;108(3):387-9.
8. Gluckman SJ. Clinical features and diagnosis of myalgic encephalomyelitis: UpToDate; 2020 [updated 07.09.21; cited 2021 21.04.21]. clinical decision support resource].
9. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(9):585-93.
10. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*. 2011;377(9768):823-36.
11. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue Syndrome. *PLOS ONE*. 2012;7(3):e31334.
12. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(7):499-511.
13. Immunotech A. About AIM Immunotech 2021 [Available from: <https://aimimmuno.com/company/>].
14. Clark EA, Ledbetter JA. How does B cell depletion therapy work, and how can it be improved? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(suppl 4):iv77.
15. Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1777.
16. Patsopoulos NA. A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(2):217-24.
17. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2018;212(2):112-8.
18. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10092):363-73.

19. Wearden AJ, Emsley R. Mediators of the effects on fatigue of pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2013;81(5):831-8.
20. Martinsen V. *Filosofi: en innføring*. Oslo: Kontekst; 1991. 156 s. 21 cm p.
21. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):91.
22. Noda M, Ifuku M, Hossain MS, Katafuchi T. Glial Activation and Expression of the Serotonin Transporter in Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9(589).
23. Skre IB. Psykoterapi [Artikkel]. 2019 [updated 10.10.19; cited 2021 02.05.21]. Available from: <https://sml.snl.no/psykoterapi>.
24. Lebow J. Overview of psychotherapies UpToDate: UpToDate; 2019 [updated 21.04.21; cited 2021 02.05.21].
25. Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. *Health Psychol Open*. 2019;6(1):2055102919838907-.
26. Cella M, White PD, Sharpe M, Chalder T. Cognitions, behaviours and co-morbid psychiatric diagnoses in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*. 2013;43(2):375-80.
27. Bjørkum T, Wang CE. Pasienterfaringer med ulike tiltak ved kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2009.
28. Bringsli GJ, Gilje A, Gets Wold BK. ME-syke i Norge - Fortsatt bortgjemt? Brukerundersøkelse. *Norges ME-forening*; 2013 12.05.13.
29. Strayer DR, Young D, Mitchell WM. Effect of disease duration in a randomized Phase III trial of rintatolimod, an immune modulator for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240403.
30. Helse, Omsorgs D. Nasjonal helse- og sykehusplan 2020-2023 (kortversjon). In: omsorgsdepartementet Ho, editor.: Regjeringen; 2019. p. 44.
31. ME-foreningen. Kognitiv atferdsterapi og gradert trening: Norges ME-forening; 2021 [cited 2021 06.05.21]. Available from: <https://www.me-foreningen.no/om-me/behandling-og-pleie/kognitiv-adferdsterapi-og-gradert-trening/>.
32. Perpetuation [Dictionary]. *Cambridge Dictionary*: Cambridge University Press; 2021 [cited 2021 23.05.21]. Available from: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/perpetuation>.
33. Rodriguez A-C. Medlemmer, Norges ME-forening. In: McClure-Hattrem S, editor. Communication per mail ed2021.
34. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
35. Kuwahara A, Matsuda K, Kuwahara Y, Asano S, Inui T, Marunaka Y. Microbiota-gut-brain axis: enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system. *Biomedical Research*. 2020;41(5):199-216.

7 Vedlegg

Sammendrag av kunnskapsevalueringene av de inkluderte artiklene.

7.1 Vedlegg 1: Rintatolimodstudiet

Referanse:		Design: RCT	
Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue Syndrome. PLOS ONE. 2012;7(3):e31334.		Dokumentasjonsnivå	lav
		GRADE	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligne forandring i ET, samtidig medikamentbruk og andre livskvalitetsparametre inkludert trygghetsparametre hos pasienter med CFS/ME som ble behandlet med Rintatolimod sammenlignet med placebo.	Fase III dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie Rekruttering deltakere Inklusjonskriterier: - Holmes kriteria - Fukada kriteria - diagnose i minst 12 mnd - baseline KPS-score av 40-60 - Evne til å gå på en tredemølle minst to ganger i 12 uker - euthyroid - negativ anti dsDNA, negativ revmatoid faktor og normal senkning Ekksklusjonskriterier - manglende evne til å møte opp på klinikken for å få infusjoner og oppfølging - medisinsk tilstand som kan gjøre det vanskelig å tolke resultatene - gravide eller ammende kvinner - tidligere deltagelse med ampligen Datagrunnlaget: 234 pasienter med CFS/ME fra 12 senter Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert) Viktige konfunderende faktorer Statistiske metoder: SAS programvare • Alle var tosidig. • ANCOVA • 2 sample t-test • tohalet kjikvadrattest • Shapiro- Wilk test Randomiseringsprosedyre: pasienter ble stratifisert ut i fra tredemøllertoleranse (<9 min vs >9 min) og randomisert til å få rintatolimod eller placebo	Primære endepunktet – validert metode. ET på tredemølle med EKG monitorering (utført av spesialiserte fysioterapeuter) Sekundære endepunkt – validerte metoder • Endring i bruk av samtidig medisiner • KPS • Activities of daily life (ADL) • Vitality and General Health Perceptions subscaled av SF-36 Primære: Gjennomsnittsbaseline-ET for Rintatolimodpasientene (n=91) var 583 sekunder, og i uke 40, hadde de økt gjennomsnittsbaseline-ET med 108 sekunder (økning på 18.6%), til 691 sekunder. Gjennomsnittsbaseline-ET for placebogruppa(n=101) var 587 sekunder, og i uke 40 hadde de økt gjennomsnittsbaseline-ET med 27 sekunder (økning på 4.6%) til 614 sekunder. Den placebojusterte, intragruppe og intrapatient økningen var henholdsvis 21.3% (p = 0.047) Sekundære: Rintatolimodbehandling var assosiert med signifikant reduksjon i medisiner etter 40 uker sammenlignet med placebo (p= 0.0048) Trygghetsparametre: Frekvensen i alvorlige uheldige hendelser var ikke signifikant forskjellig mellom de to gruppene.	Sjekkliste: • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Ja • Kan resultatene overføres til praksis. Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Vanskelig å si, dette nevner de ikke noe om i studien. De er støttet av en kommersiell entitet, så deres økonomiske svar ville hatt stor sjanse for bias. Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Gode resultater på både primære og sekundære endepunkter og ingen utslag på uheldige hendelser sammenlignet med placebogruppen Svakhet: Det var bare CFS/ME pasienter med alvorlig grad som ble inkludert. Mulig kilde til Bias at Hemisphere Biopharma, Inc. en kommersiell entitet, finansierte og gjennomførte studiet. Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? De viser til egen litteratur og til annen litteratur som mulig indirekte støtter funnene. Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Delvis, de begrunner det med at en mulig etiologi for SCF/ME er virologisk, og at ampligen har fungert mot virologiske sykdommer tidligere.
Konklusjon			
Rintatolimod framkalte objektive forbedringer i ET og reduksjon i CFS/ME-relaterte samtidig medikamentbruk i tillegg til andre sekundære utfall.			
Land			
USA			
År datainnsamling			
1998- 2004			

7.2 Vedlegg 2: PACE-studiet

Referanse: White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. The Lancet. 2011;377(9768):823-36.		Design: CT	
		Dokumentasjonsnivå	høy
		GRADE	høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Sammenligne a APT, CBT og GET sammen SMC opp mot SMC alene.</p> <p>Se etter bevis for fordeler og ulemper av de ulike behandlingene.</p> <p>Sammenligne APT opp mot CBT og GET.</p>	<p>Parallell, 4-gruppers, multisenter randomisert studie.</p> <p>Rekruttering: 641 deltagere fra 6 spesialist CFS-klinikker</p> <p>Inklusjon: pasientene med CFS etter oxford-kriteriene eller London- criteria for ME. >6 på Chalder fatigue questionnaire, <=65 på SF-36</p> <p>Eksklusjon: <18 år, risiko for selvskadning, ikke kunne komme seg til sykehuset, ikke kunne snakke/ lese engelsk, medisinske årsaker som gjorde det uforsvarlig å være med, vært med i en PACE-trial for sin sykdom tidligere, annen medisinsk eller psykiatrisk diagnose.</p> <p>To uavhengige og blindet klinikere vurderte en randomisert valgt andel av opptakene. De så på terapitype, adherence til manualen (7-points Likert scale) og terapeutisk allianse mellom pasient og behandler (Likert scale). De noterte og når maskering hadde feilet.</p> <p>10 behandlingsmøter eller 3 SMC-møter adekvat behandling for per- protokoll analyse</p>	<p>Primære endepunkt - validerte metoder: Chalder fatigue questionnaire (Likert scoring 0, 1, 2, 3; range 0-33, lavest score = minst fatigue) og short-form- 36 physical function subscale (versjon 2; range 0-100; høyeste score er best funksjon)</p> <p>Det ble på forhånd kartlagt forventning til de forskjellige behandlingene. Deltakerne hadde høye forventninger til APT og GET, men lavere for CBT og SMC.</p> <p>De fleste var fornøyd med behandlingen de fikk >=82%, bortsett fra SMC som bare hadde 50%.</p> <p>I de sluttjusterte modellene hadde deltagerne mindre fatigue og bedre fysisk funksjon etter CBT og GET enn de hadde av APT og SMC alene.</p> <p>→ Utfallene etter APT var ikke bedre enn etter SMC.</p> <p>Forbedring minst 2 poeng for fatigue og 8 poeng i fysisk funksjon etter 52 uker</p> <ul style="list-style-type: none"> • 42% i APT-gruppa • 59% i CBT-gruppa • 61% i GET-gruppa • 45% i SMC- gruppa <p>→ signifikante p- verdier</p> <p>Innen normalverdier for begge primære endepunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16% i APT-gruppa • 30% i CBT- gruppa • 28% i GET-gruppa • 15% i SMC- gruppa <p>→ signifikante p- verdier.</p> <p>Sekundære endepunkt - validerte metoder: ikke-seriøse uheldige hendelser var vanlige, mens seriøse uheldige hendelser eller seriøs uheldig forverring eller seriøs uheldig reaksjon var sjelden. Ingen forskjell mellom gruppene på sekundære utfall: work and social adjustment scale, 6-min walking test, Jenkins sleep scale, HADS depression scale, HADS anxiety scale, CFS symptom count, poor concentration or memory, postexertional malaise.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? ja. Det var ingen forskjell innad i gruppene på hvor mange som falt ut. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? De var ikke blindet for lokasjon, og studiepersonellet var ikke blindet for behandling. • Var gruppene like ved starten? ja • Ble gruppene behandlet likt? ja • Hva er resultatene? Hvis man bruker CBT og GET i tillegg til SMC så man større suksess i reduksjon i fatigue og forbedring i fysisk funksjon enn APT og SMC alene. • Kan resultatene overføres til praksis. ja • Ble alle utfallsmål vurdert? ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? De skal relativt kost-effektivitet av behandlingene, deres moderatører og mediatorer <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke Liten andel som falt ut, høy andel av aksept for behandlingene, bruk av manual- definerte behandlinger gitt av kompetente klinikere, høy andel av fornøyde deltager, adherence til manualene og terapeutisk allianse.</p> <p>Svakhet Ekskluderte pasienter som ikke kom seg til sykehus. Resultatene gjelder pasienter som er henvist til sekundær behandling. SMC er ikke det samme som medisinsk behandling gitt av en allmennlege - SMC var ikke så nøye monitorert som de andre behandlingene, og de som fikk denne behandlingen alene hadde flere timer. Forskningsmedhjelpere kunne ikke være blindet. Primære utfall var subjektive og rated av deltakerne.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? ja</p>
Konklusjon	<p>Etter 52 uker var det flere deltagere i CBT og GET gruppa som svarte at de var i mye bedre eller veldig mye bedre helse enn i APT og SMC gruppa.</p> <p>Hvis man bruker CBT og GET i tillegg til SMC så man større suksess i reduksjon i fatigue og forbedring i fysisk funksjon enn APT og SMC alene.</p>		
Land	<p>Det ble brukt longitudinale regresjonsmodeller for å sammenligne alene med andre behandlinger, APT med CBT og APT med GET.</p>		
År data innsamling	<p>De statistiske analysene ble gjort med Stata versjon 10, SAS versjon 9.1 og SPSS versjon 18.</p>		

7.3 Vedlegg 3: Rituximabstudiet

Referanse: Fluge, Øystein, Ingrid G. Rekeland, Katarina Lien, Hanne Thürmer, Petter C. Borchgrevink, Christoph Schäfer, Kari Sørland, <i>et al.</i> "B-Lymphocyte Depletion in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome." <i>Annals of Internal Medicine</i> 170, no. 9 (2019/05/07 2019): 585-93. https://doi.org/10.7326/M18-1451 . https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M18-1451 .		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	middels
		GRADE	høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Evaluere effekten av monoklonal anti-CD20 antistoff rituximab versus placebo i pasienter med ME/CFS for å verifisere eller avkrefte assosiasjon mellom B-celle depleksjon og klinisk respons i pasienter med ME/ CFS.</p>	<p>Randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet, multisenterstudie</p> <p>Rekruttering deltagere: Pasienter meldte seg selv eller behandlere meldte dem, etter 2011 pilot-studien ble publisert i 2011</p> <p>Inklusjons-/ eksklusjonskriterier: Inklusjons: Pasienter med ME/ CFS diagnostisert ut i fra Canadian consensus criteria, alder 18-65, sykdomsvarighet minst 2 år og under 15 år. Eksklusjon: pasienter med veldig alvorlig sykdom</p>	<p>Primært utfall – validerte metoder:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fatigue Severity Scale Modified Depaul Questionnaire <p>To primære endepunkt: forskjell mellom behandlingsgruppene på fatiguescore gjennom 24 mnd og total responsrate (score over 4.5 i minst 8 mnd)</p> <p>Gjentatte målinger av fatigue-score var ikke signifikant annerledes mellom behandlingsgrupper under oppfølgingen ($P=0.80$)</p> <p>Forskjellen i gjennomsnitts fatigue-score mellom placebo- gruppen og rituximab- gruppen var 0.02 (95% KI, -0.27- 0.31)</p> <p>Breslow- Day testen viste homogenitet av OR mellom studiesentrene ($P=0.54$), og Mantel-Haenzel common odds ratio estimat var 0.65 (KI, 0.32 til 1.30; $P=0.22$)</p> <p>Sekundært utfall - validerte metoder:</p> <ul style="list-style-type: none"> SF- 36 HADS <p>Gruppene var ikke signifikant forskjellige i gjentatte målinger av SF-36-PF (Forskjell i gjennomsnittsscore mellom placebogruppen og rituximabgruppen: -0.41 [KI, -7.73- 6.92]; $P=0.67$), Funksjonsnivå: -0.21% eller SF-36-PCS eller fatigue severity scale: -0.25).</p> <p>Generelt: i løpet av 24 måneder med oppfølging hadde begge grupper liten men signifikant forbedring over tid i gjennomsnitt selv- rapportert for alle outcome- variabler og for nivå av fysisk aktivitet.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> Er formålet med studien klart formulert? ja Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? ja Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? ja Ble deltakere/studiepersonell blindet mtp gruppetilhørighet? ja Var gruppene like ved starten? ja Ble gruppene behandlet likt? ja Hva er resultatene? Ingen endring i utfall mellom de to gruppene. Kan resultatene overføres til praksis. Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ikke vurdert. <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: Stort utvalg. Studiet deres belyser viktigheten av randomiserte og blindete kliniske studier med en placebogruppe, spesielt i sykdommer som mangler spesifikke og sensitive biomarkører, har begrenset med muligheter for objektive endepunkt og må belage seg på selvrapporтерings-symptomscorer.</p> <p>Svakhet: Mulighet for å melde seg på selv til studiet – fare for seleksjonsbias og bruk av selvrapportering som primære endepunkt – fare for recall- bias</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Delvis, de viser til annen litteratur om Rituximab, men ikke om Rituximab og CFS/ME.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? etiologien for sykdommen er fortsatt ukjent, så da er det vanskelig å si, men ut ifra tidligere forsknings på Rituximab, så ja.</p>
Konklusjon	<p>Randomiseringsprosedyre: Ekstern gruppe (Smerud Medical Research International) randomiserte pasientene 1:1 om de fikk Rituximab eller placebo. Tildeling av behandling var skjult for deltagere og studiepersonellet.</p> <p>Intervensjon: Induksjonsbehandling: 2 infusjoner med rituximab 500 mg/m² av kroppsmasseareal (maks 1000 mg) med to ukers mellomrom. Opprettholdelsesfase: 500 mg Rituximab etter 3, 6, 9 og 12 mnd.</p>		
Land			
Norge			
År data innsamling	Datagrunnlaget: 151 pasienter, 18-65 år, med ME/CFS i følge Canadian consensus criteria og sykdomslengde 2-15 år.		
2014-2017	<p>Statistiske metoder: SPSS, versjon 35 og Graphpad Prism, versjon 7</p> <ul style="list-style-type: none"> generell lineær modell for gjentatte målinger for primær og sekundærtutfall Greenhouse-Gesser korreksjoner Alle tester var tosidete og signifikansnivået ble satt til 0.05 For de primære endepunktene ble det brukt en Bonferroni- justering – marginalt nivå av 0.025 		

7.4 Vedlegg 4: Rehabiliteringsstudiet

Referanse:		Design: RCT	
Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. BMJ. 2010;340:c1777.		Dokumentasjonsnivå	middels
		GRADE	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Evaluerer effektiviteten av hjemmebasert pragmatisk rehabilitering et program som består av gradvis økning av aktivitet, som er utformet i samarbeid mellom pasient og terapeut, og støttende lytting – en tilnærming basert på ikke-førende rådgivning, i primærhelsetjenesten hos pasienter med CFS/ME.</p>	<p>Rekruttering deltakere: 296 pasienter, fra 186 fastlegekontor i England. Fastlegene refererte i overensstemmelse med en kort diagnostisk protokoll og sjekklister, som inkluderte en liste med eksklusjonstester.</p> <p>Inklusjon: Oxford-diagnosekriteriene, score 70% <= på SF-36 og 4 >= på Chalder Fatigue Score.</p> <p>Eksklusjon: oppfylle diagnosekriteriene for antisosial, borderline eller paranoide personlighetsforstyrrelser, aktive suicidale tanker/ planer, ikke kunne lese/ skrive engelsk, under behandling for systematisk psykologiske terapier for CFS/ME eller har fått pragmatisk rehabilitering det siste året.</p> <p>Randomiseringsprosedyre: Datagenererte randomiserte permuerte blokker. Pasientene ble randomisert ut i fra om de var nonambulatorisk og om de oppfylte London ME-kriteriene.</p> <p>Intervensjon: Pragmatisk rehabilitering eller støttende lytting, sammenlignet opp mot fastlegebehandling.</p> <p>Datagrunnlaget: 296 pasienter, fra 186 fastlegekontor i England med CFS/ME diagnostisert ut i fra Oxford-kriteriene</p> <p>Endepunkt: validerte metoder Primært endepunkt var prosentscore på SF-36 og Chalder Fatigue Scale etter 70 uker. Sekundært endepunkt var angst og depresjon, målt med HADS, og nivå av søvnproblemer, målt med Jenkins Et al. Sleepscale.</p>	<p>Primært endepunkt: Rett etter behandling (20 uker) hadde pasienter som var tildelt pragmatisk rehabilitering signifikant forbedret fatigue (effekt estimat -1.18, 95% konfidensintervall -2.18 til -0.18; P=0.021), men ikke fysisk funksjon (-0.18, 95% KI -5.88 til +5.52; P=0.950) sammenlignet med pasienter i kontrollgruppa. Etter 70 uker var det ikke lenger signifikante funn i rehabiliteringsgruppen sammenlignet med kontrollgruppa (-1.00, 95% KI, -2.10 til +0.11; P= 0.076 og +2.57, 95% CI 3.90 til +9.03 P=0.435). Etter 20 uker hadde pasienter som var tildelt støttende lytting dårligere fysisk funksjon enn de som var i kontrollgruppa. (-7.54, 95% KI -12.76 til -2.33; P= 0.005) og ingen forskjell i fatigue. Etter 70 uker var det ingen signifikante forskjeller mellom de som hadde mottatt støttende lytting og kontrollgruppa.</p> <p>Sekundærutfall: 88 (29.7%) hadde en angst eller depresjons-lidelse. Pasientene i rehabiliteringsgruppen hadde signifikant forbedret depresjonsskala og soveskala etter 20 uker, men dette var ikke lenger signifikant etter 70 uker. Pasienter som hadde mottatt støttende lytting hadde liten effekt på depresjon, angst og søvn.</p> <p>Generelt: 33 pasienter (11%) var nonambulatorisk og 92 (31%) oppfylte ME-kriteriene. Topp 3 medisinske komorbiditeter var: muskel- og skjelettlidelser (21.3%), GI-problemer inkludert IBS (5.2%) og kardiovaskulære sykdommer (13.9%).</p>	<p>Sjekklister:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei, det var flere som var lost- to follow up både ved 20 uker og 70 uker fordi de ikke hadde svart. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Deltakerne ble det, men ikke personellet. • Var gruppene like ved starten? Nei, noen fylte ME-diagnosekriteriene og andre ikke. I tillegg var det få eksklusjonskriterier, i og med at det var et pragmatisk studie. • Ble gruppene behandlet likt? Nei, de hadde forskjellige intervensjoner. • Kan resultatene overføres til praksis Ja dette er et pragmatisk studie. • Ble alle utfallsmål vurdert? ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Nei, det var ikke så store utfall i dette studiet <p>Hva diskuterer forfatterne som. Styrke: Stor pragmatisk, inkluderende primærhelsetudie. Lærte opp sykepleiere til å gi behandling, som øker sjansen for generalisering av funnene. Samme sykepleiere som ga begge behandlingene, øker øker sjansen for å determinere effektiviteten av terapiene framfor terapeutene. Terapeutene oppnå stor grad av adheranse til behandlingen, som gjør sammenligning av behandlingene lettere. Lav frafallsrate, og høy follow-up rate. Tolkningen av funnene er støttet opp av inklusjonen av en sammenlignende arm (støttende lytting) og en kontrollarm (fastlegebehandling)</p> <p>Svakhet Pragmatisk rehabilitering var mindre effektiv i dette studiet enn i en tidligere spesialisthelsetjenestestudie, og proporsjonene av pasienter som hadde forbedre fatigue og fysisk funksjon var mindre.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, de viser til et studie på spesialisthelsetjenestenivå som innebar pragmatisk rehabilitering, og de viser til studier som støtter oppunder at CBT og GET er effektive behandlinger for CFS/ME.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? Ja mtp tidligere studier, men det er et ny behandlingsmetode, så vanskelig å si</p>
Konklusjon			
<p>For pasienter med CFS/ME i primærhelsetjenesten hadde pragmatisk rehabilitering effekt på fatigue og fysisk funksjon etter 20 uker sammenlignet med behandling som vanlig hos fastlegen, men hadde ikke lenger signifikant effekt etter 70 uker. Støttende lytting er ikke effektivt som behandling for CFS/ME.</p>			
Land			
Storbritannia			
Ar datainnsamling			
2005-2007			

7.5 Vedlegg 5: iCBT-studiet

Referanse: Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. The British Journal of Psychiatry. 2018;212(2):112-8.		Design: RCT	
		Dokumentasjonsnivå	middels
		GRADE	middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Teste effektiviteten av internettbasert kognitiv atferdsterapi (iCBT) for voksne med chronic fatigue syndrome</p>	<p>Effektiviteten av iCBT ble determinert gjennom et tre-arm parallell randomisert forsøk.</p> <p>Randomiseringen: ble gjort med to versjoner av iCBT og en venteliste. Baselineutfall ble sammenlignet med utfall etter 6 mnd.</p> <p>Intervensjon: En iCBT behandling med feedback- on demand og en behandling med protokoll- drevet iCBT</p>	<p>Forskjell mellom grupper:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant flere i ventelistegruppen som hadde høyere utdanningsnivå ($P=0.0022$) enn feedback- on- demandgruppen • Signifikant flere i protokoll-drevet-gruppen rapporterte om uforfriskende søvn enn feedback- on demandgruppen ($P=0.0125$) <p>De som fulgte protokoll-drevet iCBT var signifikant mindre fatigued enn de i ventelista. De rapporterte også mindre total funksjonstap (SIP8), mindre psykologisk stress (SCL-90) men ingen signifikant forbedring i fysisk funksjon/fungering (SF-36). signifikant flere pasienter i protokoll-gruppen hadde fatigue-score i normalområdet (35%) enn ventelistegruppen (15%), ($P=0.0021$; $NNT=4.7$).</p> <p>Pasientene som var i on-demand gruppen var signifikant mindre fatigued enn de i vente-gruppen. De hadde også totalt mindre funksjonssvikt, signifikant bedring i fysisk funksjon og mindre psykologisk stress ($P=0.0001$; $NNT=3.6$)</p> <p>Kovariat kjønn utgjorde ingen forskjell på analysene.</p> <p>Det var ingen forskjell i noen av utfallsmålene ved sammenligning av de to iCBT- modellene.</p> <p>Ingen seriøse uheldige hendelser/ utfall ble meldt. uheldige hendelser ble meldt. 11% i protokoll- gruppen, 18% i on-demand gruppen og 26% i kontroll-gruppen.</p> <p>90.3% av intervensjonene ble levert i følge protokollen. med en interrater reliability (Cohens Kappa) på 0.96.</p> <p>Post- hoc analysene viste at CFQ og SAS var signifikant redusert og aktivitetsnivå signifikant økt etter iCBT-behandling sammenlignet med ventelisten.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? nei, det var 6 lost to follow- up • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? ja • Var gruppene like ved starten? ja • Ble gruppene behandlet likt? nei, det var forskjellige behandlinger. • Kan resultatene overføres til praksis? ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja? • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? De hadde ikke nok midler til å utføre kost/effektivitet ilt studie. <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: første RCT til å rapportere effektiviteten av iCBT for voksne med CFS. Resultater som ligner de som er funnet ved iCBT prøvd ut på psykiske sykdommer som depresjon, PTSD og angst. Reduksjon i terapi-tid for terapeutene sammenlignet med face-to-face eller telefonbehandling. Trygg behandling, ingen alvorlige uheldige hendelser.</p> <p>Svakhet: Bare 50% av pasientene svarte på spørsmålet om uheldige hendelser, og spørsmålet ble ikke implementert før halvveis i behandlingen. Effekt bare evaluert 6 mnd post-randomisering. En stor andel av pasientene fulgte ikke behandlingsplan akkurat som de skulle, kan ha med strenge kriterier å gjøre.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? delvis, de viser til andre lidelser, men deres forsøk er det første innen dette fagfeltet.</p> <p>Har resultatene plausible forklaringer? ja</p>
Konklusjon	<p>Populasjon: 240 pasienter som ble referert til the Expert Center for Chronic Fatigue.</p> <p>Inklusjon: >18 år</p> <ul style="list-style-type: none"> • >=35 på fatigue subscale av CIS (Checklist Individual Strength) >=700 på SIP8 (Sickness Impact Profile 8) • snakke, skrive og lese nederlandsk • bruke en pc og internettilgang <p>Ekksklusjon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • være involvert i juridiske prosedyrer om trygdekrav grunnet funksjonshemming • være med i annen CFS- forskning <p>Statistiske metoder: IBM SPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANCOVA ble brukt både på primære og sekundære utfall - uavhengig t-tester, kji-kvadrat tester og mann-whitney u-tester for undersøke potensielle forskjeller mellom alle studieforhold <p>Primær utfall: validert - CIS Sekundære utfall: validert SIP8, SF-36, SCL-90, uheldige hendelser (adverse events)</p>		
Land	Nederland		
År datainnsamling	2013-2015		

7.6 Vedlegg 6: GETSET-studiet

Referanse:		Design: RCT	
Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. The Lancet. 2017;390(10092):363-73.		Dokumentasjonsnivå	høy
		GRADE	Middels-lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligne effektiviteten og tryggheten av guided graded exercise self-help (GES) sammen med SMC med SMC alene	<p>Pragmatisk randomisert kontrollert studie</p> <p>Rekruttering av deltagere: Rekruttering ble gjort fra to spesialistklinikker for CFS/ME i England</p> <p>Inklusjon: Diagnostisert etter NICE-kriteriene. Strukturert psykiatrisk intervju for å ekskludere psykiatriske komorbide lidelser eller inkluderende. Eksklusjon: <18 år, aktuelle suicidale tanker eller inkluderende komorbide psykiatriske lidelser, hadde lest GES-manualen tidligere, mottatt GET-behandling tidligere, ikke kunne snakke eller lese engelsk adekvat, eller hadde fysiske kontraindikasjoner for å trene.</p> <p>Randomiseringsprosedyre: De ble randomisert til GES pluss SMC eller SMC alene av King's College London Clinical Trials Unit, uavhengig av studiegruppa. Det ble gjort blokkrandomisering ut i fra score på HADS-depresjons og angstskala og fysisk funksjon ut i fra SF-36 subskala.</p>	<p>Primære endepunkt: Pasienter som fikk GES 4.2 poeng (95% KI 2.3-6.1; p<0.0001) lavere på CFQ og 6.3 poeng (1.8-10; p=0.006) høyere på SF-36 PF skalaen sammenlignet med de som bare fikk SMC. Dobbeltså mange i GES-gruppen forbedret scoren sin på SF-36 med mer enn 8 poeng, sammenlignet med kontrollgruppen, og flere deltagere i GES-gruppen forbedret CFQ-scoren sin med minst 3 poeng, sammenlignet med kontrollgruppen.</p> <p>Ikke seriøse uheldige hendelser ble rapportert av ca. ¼ i begge gruppene, og det var ingen forskjell på rapporteringen mellom gruppene. Det var uvanlig med seriøse uheldige hendelser. Ingen seriøse uheldige reaksjoner ble rapportert.</p> <p>Sekundære endepunkt: Etter 12 uker hadde pasienter i GES-gruppa bedre utfall for jobb og sosial tilpasning, depresjon og angst, men ikke for generelle fysiske symptom.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? Ja • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprose-dyre? Ja • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Nei, det var flere som ble lost- to- follow up • Ble deltakere/studiepersonell blindet mtp gruppetilhørighet? Ja • Var gruppene like ved starten? Ja • Ble gruppene behandlet likt? Ja • Kan resultatene overføres til praksis. Ja, det er et pragmatisk studie. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Kostnadseffektivt i og med at det er delvis egen og hjemmebehandling. <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke Største studiet med selvhjelpintervensjon for CFS og funnene er støttet av et liten frafallsrate (12 [6%] av 211) fra oppfølgingen. Mulighet til å gi GET-sessions ansikt til ansikt, over telefon og over Skype. Selvrapporterte primære utfall, som forhindrer observasjonsbias.</p> <p>Svakhet SMC var ikke standardisert, og innholdet ble ikke ettergått. Resultatene er bare overførbare til pasienter med CFS som er diagnostisert i spesialisthelsetjenesten og henvist til terapi. Flere pasienter ble ikke gjort rede for i GES-gruppen. Det var bare to fysioterapeutgrupper, så estimer av den intragruppelle korrelasjonskoeffisient kan være unøyaktig. 25% av GES-gruppa fikk 3 eller mindre veiledningstimer, og fulgte da ikke protokollen. Alle utfall var selvrapportert, som kan føre til forventningsbias</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Vanskelig å si, da etiologien for sykdommen er ukjent.</p>
Konklusjon			
GES er en trygg intervensjon som kanskje kan redusere fatigue og, kanskje, men i mindre omfang, bedre fysisk funksjon for pasienter med CFS.			
Land			
England	Intervensjon: guided graded exercise self-help (GES)		
År data innsamling			
2012-2014	<p>Datagrunnlaget: 211 pasienter med CFS/ME diagnostisert ut i fra NICE-kriteriene</p> <p>Primære endepunkt- validert: SF-36 og Chalder Fatigue Scale målt etter 12 uker. Sekundære endepunkt - validert: selv-vurdert CGI-score: forandring i fra baseline i generell helse (CGI-health) og i chronic fatigue syndrome (CGI-CFS), angst, depresjon, generell helse, global funksjon (WSAS) og fysisk aktivitet.</p>		

