

Kronisk utmattelsessyndrom - pågående kliniske studier

Notat fra Kunnskapssenteret
Juni 2011

 kunnskapssenteret

Hovedfunn: Formålet med notatet var å finne norske pågående kliniske forsøk om effekt av ulike tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom. • Vi søkte etter pågående kliniske studier i WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) og International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal i mars 2011. • Vi identifiserte 45 protokoller for pågående kliniske studier om effekt av tiltak for kronisk utmattelsessyndrom – seks norske, ni engelske, 12 nederlandske, 14 amerikanske, tre australske og én belgisk studie. De fleste omhandler farmakologiske eller atferds- og holdningsrettede tiltak. Fire protokoller henviste til norske randomiserte kontrollerte forsøk, to om farmakologisk behandling (klonidin og rituximab) og to om effekt av atferds- og holdningsrettede tiltak. • Det er nyttig å samle og sammenlikne pågående kliniske studier for å se om den nåværende forskningsaktiviteten dekker de eventuelle kunnskapshull som er avdekket for ulike tiltak og utfallsmål i systematiske oversikter. Klinisk forskning på behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom pågår,

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN978-82-8121-418-7

Juni 2011

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) og antallet studier initiert i Norge er høyt sammenliknet med øvrige europeiske land. Av de 45 registrerte forskningsprotokollene for kliniske pågående studier, er seks norske.

Tittel Kronisk utmattelsessyndrom - pågående kliniske studier
English title Chronic fatigue syndrome - ongoing clinical research studies
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig Magne Nylenna, direktør
Forfattere Fønhus, Marita Sporstøl, *prosjektleder*
Larun, Lillebeth, *prosjektkoordinator*
Brurberg, Kjetil Gundro, *forsker*
Kirkehei, Ingvild, *forskningsbibliotekar*

ISBN 978-82-8121-418-7

Prosjektnummer 900
Publikasjonstype Notat
Antall sider 12 (23 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver Helsedirektoratet, avdeling for rehabilitering og sjeldne tilstander v/
Lisbeth Myhre og Bodil Stokke

Nøkkelord Kronisk utmattelsessyndrom, ME, CFS, kliniske studier
Sitering Fønhus MS, Larun L, Brurberg KG, Kirkehei I. Kronisk utmattelsessyndrom-pågående kliniske studier. Notat fra Kunnskapssenteret 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Barbara Baumgarten-Austrheim, Kurt Hanevik , Hanne Thürmer, Ingvil Sæterdal og Signe Flottorp for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2011

Hovedfunn

Formålet med notatet var å finne norske pågående kliniske forsøk om effekt av ulike tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom.

Vi søkte etter pågående kliniske studier i WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) og International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal i mars 2011.

Vi identifiserte 45 protokoller for pågående kliniske studier om effekt av tiltak for kronisk utmattelsessyndrom – seks norske, ni engelske, 12 nederlandske, 14 amerikanske, tre australske og én belgisk studie. De fleste omhandler farmakologiske eller atferds- og holdningsrettede tiltak. Fire protokoller henviste til norske randomiserte kontrollerte forsøk, to om farmakologisk behandling (klonidin og rituximab) og to om effekt av atferds- og holdningsrettede tiltak.

Det er nyttig å samle og sammenlikne pågående kliniske studier for å se om den nåværende forskningsaktiviteten dekker de eventuelle kunnskapshull som er avdekket for ulike tiltak og utfallsmål i systematiske oversikter. Klinisk forskning på behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom pågår, og antallet studier initiert i Norge er høyt sammenliknet med øvrige europeiske land. Av de 45 registrerte forskningsprotokollene for kliniske pågående studier, er seks norske.

Tittel:

Kronisk utmattelsessyndrom-
pågående kliniske studier

Publikasjonstype:

Notat

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Mars, 2011.

Key messages (English)

The main purpose of the rapid review was to identify ongoing Norwegian clinical trials assessing effects of different types of interventions for people with chronic fatigue syndrome.

We searched for ongoing clinical trials in the WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal in March 2011.

We identified 45 registered protocols of clinical studies on the effect of treatment for chronic fatigue syndrome – six Norwegian, 12 Dutch, 14 American, nine English, three Australian, and one Belgian. The interventions were mainly pharmacological or behavioural and attitude-related. Four protocols referred to Norwegian randomised controlled trials, two about pharmacological treatment (clonidine and rituximab) and two about behavioural- and attitude-related interventions.

It is useful to assemble ongoing clinical studies to see if current research activity covers any knowledge gaps identified for different types of interventions and outcomes in systematic reviews. There is ongoing clinical research on treatment interventions for people with chronic fatigue syndrome, and the number of studies initiated in Norway is high compared to other European countries. Of the 45 registered research protocols for ongoing clinical studies, are six Norwegian.

Title:

Chronic fatigue syndrome-ongoing clinical research studies

Type of publication:

Memorandum

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: March 2011.

Innhold

HOVEDFUNN	2
KEY MESSAGES (ENGLISH)	3
INNHold	4
FORORD	5
INNLEDNING	6
METODE	7
Litteratursøking	7
Inklusjonskriterier	7
Dataauthenting og presentasjon	7
RESULTATER	8
Identifikasjon og presentasjon av pågående kliniske studier	8
DISKUSJON	10
Styrker og svakheter	10
KONKLUSJON	11
Behov for videre forskning	11
REFERANSER	12
VEDLEGG	13
Vedlegg 1. Søkestrategi pågående kliniske studier	13
Vedlegg 2. Protokoller for pågående kliniske studier om effekt av tiltak for kronisk utmattelsessyndrom (per 4. mars 2011)	14
Vedlegg 3. Inkluderte pågående kliniske forsøk om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i Norge	19
Vedlegg 4. Ekskluderte kliniske studier om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i Norge	23

Forord

Dette oppdraget ble bestilt av Helsedirektoratet desember 2010 og er utført våren 2011. Kunnskapssenteret har utarbeidet et notat om pågående kliniske studier om kronisk utmattelsessyndrom.

I tillegg til dette notatet har vi utarbeidet oppdatert en hurtigoversikt om tiltak for behandling rehabilitering, pleie og omsorg av personer med kronisk utmattelsessyndrom, et notat om diagnosekriterier og et notat om forskning publisert i vitenskapelige tidsskrift med professor Kenny de Meirleir på forfatterlisten.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Lillebeth Larun, Kunnskapssenteret
- Kjetil Gundro Brurberg, Kunnskapssenteret
- Ingvild Kirkehei, Kunnskapssenteret
- Marita Sporstøl Fønhus, Kunnskapssenteret (prosjektleder)

Eksterne og interne fagfeller: Barbara Baumgarten-Austrheim, Kurt Hanevik, Hanne Thürmer, Ingvil Sæterdal og Signe Flottorp

Dette notatet er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon sees i sammenheng med andre relevante forhold som pasientenes behov og behandlers kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Seksjonsleder

Marita Sporstøl Fønhus
Prosjektleder

Innledning

I Norge er det anslagsvis 10.-20.000 personer som har diagnosen kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) i henhold til en befolkningsprevalens på 0,2 til 0,4 % (1). Langvarig utmattelse (over seks måneders varighet) som reduserer aktivitetsdeltakelsen eller deltakelsesnivået er hovedsymptomet. De vanligste tilleggssymptomene er svekket hukommelse og nedsatt konsentrasjon, sår hals, muskel- og leddsmerter, hodepine og søvnforstyrrelser (2).

Det er nyttig å samle og beskrive pågående kliniske studier for å se om forskningsaktiviteten dekker de eventuelle kunnskapshull som er avdekket for ulike tiltak og utfallsmål i systematiske oversikter.

For å finne ut hvor stor forskningsaktiviteten er, og dermed hva slags spørsmål vi kan forvente oss å få besvart de nærmeste årene, har vi identifisert både internasjonale og norske pågående kliniske studier om effekt av tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom.

Metode

Litteratursøking

For å identifisere pågående kliniske studier søkte vi i WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) og i International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal. (vedlegg 1). Søkene var brede og alle forskningsprotokoller som nevnte kronisk utmattelsessyndrom ble vurdert. For å tallfeste den internasjonale forskningsaktiviteten, hadde vi i første omgang ingen begrensninger på studiedesign eller land. Vi tok med alle forskningsprotokoller som undersøkte effekten av tiltak rettet mot personer med kronisk utmattelsessyndrom. Til sist identifiserte vi de norske protokollene blant disse og beskrev de som tilfredsstilte inklusjonskriteriene.

Inklusjonskriterier

Studiedesign:	Randomiserte kontrollerte forsøk (RCT) og klinisk kontrollerte forsøk (CCT) utført i Norge
Populasjon:	Personer med diagnosen kronisk utmattelsessyndrom
Tiltak:	Alle behandlingstiltak
Sammenlikning:	Placebo (narremedisin), ingen tiltak, andre tiltak
Utfall:	Alle utfall

Dataauthenting og presentasjon

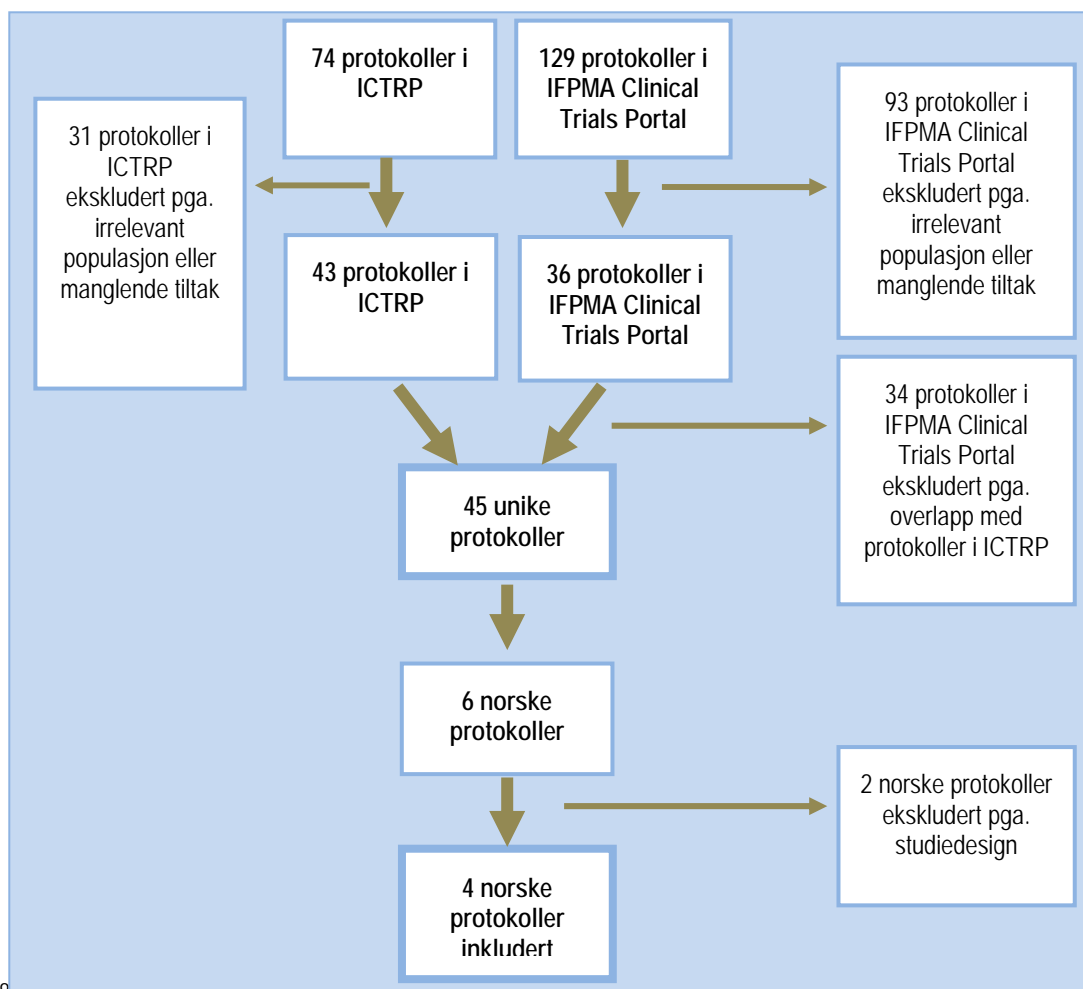
To personer gjennomgikk søketreffene fra ICTRP databasen og IFPMA Clinical Trials Portal uavhengig av hverandre. Norske pågående kliniske forsøk ble valgt ut i henhold til inklusjonskriteriene. Vi kontaktet de oppgitte kontaktpersonene for de pågående kliniske forsøkene i Norge for å sjekke at informasjonen som var innehentet var korrekt oversatt og gjengitt.

Resultater

Identifikasjon og presentasjon av pågående kliniske studier

Søk etter pågående kliniske studier resulterte i 74 forskningsprotokoller i ICTRP databasen og 129 forskningsprotokoller i IFPMA Clinical Trials Portal (figur 1). Ved nærmere gjennomgang av overlapp mellom databasene og innholdet i protokollene fant vi 45 unike protokoller for kliniske studier som undersøker effekter av ulike behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom. De 45 internasjonale protokollene er nærmere beskrevet i vedlegg 1. En stor andel omhandler farmakologiske tiltak (16 protokoller) og atferds- og holdningsrettede tiltak (13 protokoller). Av de 25 protokollene som oppgir hvilke sett av diagnosekriterier de anvender for å inkludere deltakere med kronisk utmattelsessyndrom er Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1994 kriteriene (3) de mest brukte (23 protokoller).

Figur 1. Utvelgelse av protokoller for pågående norske kliniske forsøk



Av de 45 unike forskningsprotokollene var seks norske, 12 nederlandske, 14 amerikanske, ni engelske, tre australske og en belgisk. Det betyr at per 4. mars 2011 står Norge for ca 13 % av de registrerte kliniske studiene på kronisk utmattelsessyndrom og 100 % av den pågående nordiske forskningsaktiviteten som er registrert i ICTRP og IFPMA Clinical Trials Portal.

To norske forskningsprotokoller ble ekskluderte på bakgrunn av studiedesign (pasientserier) (vedlegg 5), mens de fire norske protokollene som tilfredsstilte inklusjonskriteriene er presentert i tabell 1 og vedlegg 4. Det er til sammen forventet 420 deltakere til de fire igangsatte norske kliniske forsøkene. Et av forsøkene er rettet mot ungdom (4) mens tre er rettet mot voksne (5-7) (tabell 1 og vedlegg 4). Blant de fire norske pågående kliniske forsøkene er to av tiltakene farmakologiske (4;7) og to atferd- og holdningsrettet (5;6). Alle de norske pågående kliniske forsøkene har utmattelse som et av sine utfallsmål, i tillegg til andre relevante utfall.

Tabell 1. Pågående norske randomiserte kontrollerte forsøk (4 RCT, n=420)

Studieprotokoll (ref) (sted)	Populasjon	Tiltak (sammenligning)	Utfall
The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial (4) (Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus)	Ungdom med kronisk utmattelsessyndrom (Spesifikke sett av diagnosekriterier ikke oppgitt)	Klonidine (placebo)	Antall skritt pr dag, utmattelse, smerte, autonome symptomer, livskvalitet, funksjonshemming, skoledeltakelse, kognitiv funksjon, hjerterytme, blodtrykk og autonomisk kontroll ved "head-up tilt-test", hormonnivåer og mikrobiologiske analyser
Survey and Cognitive Behaviour Therapy (CBT) Treatment of Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encefalomyelitis (CFS/ME) Patients (5) (St Olavs Hospital, Trondheim)	Voksne med kronisk utmattelsessyndrom (CDC 1994 kriterier (Fukuda), men nye utredninger skal suppleres med skåringer i forhold til Canadakriteriene og Oxford 1991 kriteriene)	Individuell kognitiv atferdsterapi med gradert aktivitetsøkning (venteliste)	Psykisk og fysisk funksjon, utmattelse, kondisjon, smerte, mekanisk trykkømheter, negativ affekt, subjektive helseplager, nevropsykologiske parametre og avspenningsevne
Giardia Induced Fatigue and Functional Gastrointestinal Diseases (6) (Haukeland universitetssykehus)	Voksne med kronisk utmattelsessyndrom (Spesifikke sett av diagnosekriterier ikke oppgitt)	Kognitiv atferdsterapi (psykoedukasjon)	Utmattelse
Drug Intervention in Chronic Fatigue Syndrome (7) (Haukeland universitetssykehus)	Voksne med kronisk utmattelsessyndrom (CDC 1994 kriterier (Fukuda))	Rituximab (placebo)	Symptomlindring

Diskusjon

For raskere å kunne utvikle målrettede og effektive behandlingsstrategier for personer med kronisk utmattelsessyndrom er det nødvendig å stimulere til forskningsaktivitet av høy kvalitet. Vi ser ut i fra dette notatet at det er høy forskningsaktivitet med tanke på kliniske studier som ser på effekt av tiltak, både her i Norge og internasjonalt. Klinisk forskning på behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom pågår, og antallet studier initiert i Norge er høyt sammenliknet med øvrige europeiske land. Av de 45 registrerte forskningsprotokollene for kliniske pågående studier er seks norske.

Styrker og svakheter

Vårt mandat var å identifisere pågående kliniske studier på effekt av tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom. Det er nyttig å samle og sammenlikne pågående kliniske studier for å se om forskningsaktiviteten dekker de eventuelle kunnskapshull som er avdekket for visse typer tiltak og utfallsmål i systematiske oversikter. Vi synliggjør hva som er igangsatt og dermed hva vi kan forvente å få svar på i den nærmeste fremtid. Ved å beskrive pågående forskning, kan man bidra til å redusere publikasjonsskjevheter. Det vil da si at forskningsstudier med negative funn eller ingen funn i forhold til hypoteser forhåpentligvis vil være lettere å finne i fremtiden da disse studiene er meget viktige å identifisere for å kunne få et nyansert og kunnskapsbasert bilde av effektene av ulike tiltak. Det er vel så viktig, både økonomisk som medisinsk, at tiltak som ikke har effekt blir dokumentert og publisert.

Konklusjon

Klinisk forskning på behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom pågår, og antallet studier initiert i Norge er høyt sammenliknet med øvrige europeiske land. Av de 45 registrerte forskningsprotokollene for kliniske pågående studier, er 6 norske, og dette utgjør 100 % av den nordiske kliniske forskningsaktiviteten på effekt av tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom. Fire av de identifiserte protokollene refererte til norske pågående randomiserte kontrollerte forsøk der to omhandler kognitiv adferdsterapi mens de to andre omhandler henholdsvis effekt av klonidine og rituximab.

Behov for videre forskning

Det vil være av stor betydning å identifisere forskningsaktiviteten på og avdekke kunnskapshullene for spørsmål knyttet til diagnostisering og årsakssammenhenger i tillegg til effekt av tiltak.

Referanser

1. Jason LA, Porter N, Brown M, Anderson V, Brown A, Hunnell J, et al. CFS: A Review of Epidemiology and Natural History Studies. *Bull IACFS ME* 2009;17(3):88-106.
2. Fønhus M, Larun L, Brurberg K. Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom (Notat). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
3. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe SE, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121(12):953-9.
4. The Norwegian study of chronic fatigue syndrome in adolescents: Pathophysiology and intervention trial. NCT01040429. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 3 Jun 2010; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01040429>
5. Survey and cognitive behaviour therapy (CBT) treatment of chronic fatigue syndrome/ myalgic encefalomyelitis (CFS/ME) patients. NCT00920777. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 12 Jun 2009; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920777>
6. Giardia induced fatigue and functional gastrointestinal diseases. NCT00860236. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 22 Apr 2009; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00860236>
7. Drug intervention in chronic fatigue syndrome. NCT00848692. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 1 Sep 2009; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00848692>
8. B-cell depletion using the monoclonal anti-CD20 antibody Rituximab in very severe chronic fatigue syndrome. NCT01156922. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 1 Mar 2010; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01156922>
9. B-cell depletion using the monoclonal anti-CD20 antibody Rituximab in chronic fatigue syndrome. NCT01156909. *ClinicalTrials.gov*. [Oppdatert 2 Jul 2010; Lest 10 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01156909>

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategi pågående kliniske studier

Det ble søkt etter pågående kliniske studier i følgende databaser:

WHO's International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) <http://apps.who.int/trialsearch/>.

Denne database innhenter data fra Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ClinicalTrials.gov, ISRCTN, Chinese Clinical Trial Registry, Clinical Trials Registry - India, Clinical Research Information Service - Republic of Korea, German Clinical Trials Register, Iranian Registry of Clinical Trials, Japan Primary Registries Network, Pan African Clinical Trial Registry, Sri Lanka Clinical Trials Registry og The Netherlands National Trial Register.

Vi søkte 4. mars 2011 i Advanced Search "Condition" med følgende søkeord: "chronic fatigue syndrome" or "myalgic encephalomyelitis" or "myalgic encephalopathy" or "cfs". Under feltet "recruitment status" haket vi av for "all".
Antall treff: 74

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) Clinical Trials Portal

<http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>.

Denne databasen samler data fra ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials og Japan Pharmaceutical Information Center.

Vi søkte 3. mars 2011 i Clinical Trial Advanced Search i "Terms to search for" med følgende søkeord "chronic fatigue syndrome" og haket av for "use synonyms". Under feltet "recruitment status" haket vi av for "all clinical trials".

Antall treff: 129

Vedlegg 2. Protokoller for pågående kliniske studier om effekt av tiltak for kronisk utmattelsessyndrom (per 4. mars 2011)

Rekrutteringssatus (land)	ID-nummer	Offentlig tittel	Registreringsdato	Tiltak (diagnosekriterier)
1. Rekrutterer (Norge)	NCT01156909	B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome	02/07/2010	Farmakologisk (Rituximab)
2. Rekrutterer (Norge)	NCT01156922	B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Very Severe Chronic Fatigue Syndrome	02/07/2010	Farmakologisk (Rituximab) (patients severely affected by chronic fatigue syndrome, in WHO performance status III or IV)
3. Rekrutterer ikke (Belgia)	NCT01154647	Pain Inhibition in Patients With Rheumatoid Arthritis and Central Sensitivity Syndromes	28/06/2010	Farmakologisk (citalopram, intravenøst) (CDC 1994 kriterier)
4. Rekrutterer ikke (USA)	NCT01108549	Treatment of Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia With D-ribose- a Multicenter Study	16/04/2010	Kosttilskudd (ribose) (CDC 1994 kriterier)
5. Rekrutterer (USA)	NCT01071044	Chronic Fatigue Syndrome	17/02/2010	Farmakologisk (Lisdexamfetamine Dimesylate) (Subjects must meet consensus criteria for chronic fatigue syndrome)
6. Rekrutterer ikke (USA)	NCT01046370	A Pilot Study of Amygdala Retraining Program in Patients With Chronic Fatigue Syndrome, Chronic Fatigue and Fibromyalgia	11/01/2010	Atferd (Amygdala Retraining Program) (CDC 1994 kriterier)
7. Rekrutterer (Norge)	NCT01040429	The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial	28/12/2009	Farmakologisk (Clonidine)
8. Rekrutterer ikke (USA)	NCT00983502	Pilot Study of Alternative Treatments of Unexplained Chronic Fatigue	22/09/2009	Medisinsk personells faglige spesialisering (Integrative Medicine, Naturopath Doctors, Chronic Fatigue Specialists)
9. Rekrutterer ikke (USA)	NCT00977171	Study To Assess The Clinical Benefit Of Droxidopa In Subjects With Chronic Fatigue Syndrome	11/09/2009	Farmakologisk (Droxidopa) (CDC 1994 kriterier)
10. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR1914	Ambulatory feedback on physical activity to CFS patients.	17/07/2009	Fysisk trening (distribution of ambulatory feedback on the physical activity level by using of a microcomputer of

Rekrutteringsstatus (land)	ID-nummer	Offentlig tittel	Registreringsdato	Tiltak (diagnosekriterier)
				pocket size (PDA) and an accelerometer) (CDC 1994 kriterier)
11. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 89726128	Home Orthostatic Training in Chronic Fatigue Syndrome	22/06/2009	Rehabilitering (Home Orthostatic Training in Chronic Fatigue Syndrome)
12. Rekrutterer ikke (Norge)	NCT00920777	Survey and Cognitive Behavior Therapy (CBT) Treatment of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) Patients	12/06/2009	Atferd (Cognitive Behavior Therapy) (CDC1994 kriterier)
13. Rekrutterer (USA)	NCT00997451	Fatigue Self-Management in Primary Care	28/03/2009	Atferd (Cognitive-behavioral self-management)
14. Rekrutterer ikke (Norge)	NCT00860236	Giardia Induced Fatigue and Functional Gastrointestinal Diseases	11/03/2009	Atferds og holdning (Psycoeducation/counseling, Behavioral: Cognitive behavioural therapy)
15. Rekrutterer (Nederland)	ISRCTN 77567702	Chronic fatigue syndrome (CFS): cognitive behavioural therapy or rehabilitation?	27/02/2009	Atferd (Cognitive behavioural therapy) (CDC1994 kriterier og CIS-fatigue questionnaire)
16. Rekrutterer ikke (Norge)	NCT00848692	Drug Intervention in Chronic Fatigue Syndrome	19/02/2009	Farmakologisk (Rituximab) (CDC1994 kriterier)
17. Rekrutterer (Nederland)	NTR1660	The effect of self-instructions in the treatment of patients with Chronic Fatigue Syndrome type Idiopathic Chronic Fatigue (CFS-ICF) : a randomised controlled study	05/02/2009	Selvhjelp (a self help booklet with exercises, supported by email contact with a therapist) (CIS- fatigue score of and/or CDC 1994 symptoms)
18. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR1513	Ambulatory activity-based feedback (ABF)	29/10/2008	Fysisk trening (distribution of ambulant feedback on the physical activity level by using a microcomputer of pocket size and a accelerometer)
19. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR1296	Voluit Leven A training in the art of living	24/04/2008	Atferd (preventive training based on Acceptance and Commitment Therapy)
20. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR1223	Effects of a minimal cognitive behaviour therapy (CBT) intervention for patients with chronic fatigue syndrome (CFS) in primary care: a randomised controlled trial - a first step towards stepped care-	29/02/2008	Atferd (cognitive behaviour Therapy) (CDC 1994 kriterier)

Rekrutteringsstatus (land)	ID-nummer	Offentlig tittel	Registreringsdato	Tiltak (diagnosekriterier)
21. Rekrutterer ikke (Nederland)	ISRCTN 59878666	Efficacy of web-based cognitive behavioural treatment for adolescents with the Chronic Fatigue Syndrome	29/10/2007	Aferd (web-based cognitive behavioural treatment)
22. Rekrutterer (USA)	NCT00540254	Behavioural Insomnia Therapy With Chronic Fatigue Syndrome	03/10/2007	Aferd (cognitive behavioural treatment) (CDC 1994 kriterier)
23. Rekrutterer (Australia)	ACTRN 12607000377437	The use of a natural medicine, Sadenolsylmethionine (SAM-e) in the treatment of Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome	17/07/2007	Kosttilskudd (S-Adenosylmethionine)
24. Rekrutterer ikke (USA)	NCT00498485	Use of Xyrem to Improve Sleep in Chronic Fatigue Syndrome	02/07/2007	Farmakologisk (Xyrem)
25. Rekrutterer ikke (USA)	NCT00478465	Valganciclovir (Valcyte) for Chronic Fatigue Syndrome Patients Who Have Elevated Antibody Titers Against Human Herpes Virus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV)	23/05/2007	Farmakologisk (Valganciclovir (Valcyte)) (CDC 1994 kriterier)
26. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 59388875	Family focused cognitive behaviour therapy versus behaviourally oriented psychoeducation for chronic fatigue syndrome in 11 to 18 year olds: a randomised controlled treatment trial	22/05/2007	Aferd (Family focused cognitive behaviour therapy versus behaviourally oriented psychoeducation)
27. Rekrutterer (Australia)	ACTRN 12607000268448	Evaluation of an Online Fatigue Self management Group Intervention for Adults with Chronic Neurological Conditions	18/05/2007	Selvhjelp (Online Fatigue Self management)
28. Rekrutterer ikke (USA)	NCT00468013	A Computer-Based Intervention for Medically Unexplained Physical Symptoms	27/04/2007	Selvhjelp (Resilience Building Exercises, Journaling)
29. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 03090939	A comparison of high cocoa solid with absent cocoa solid chocolate in patients with chronic fatigue syndrome in a double blind randomised controlled trial	26/01/2007	Kosttilskudd (high cocoa solid (high polyphenol chocolate)) (CDC 1994 kriterier)
30. Rekrutterer (USA)	NCT00375973	Double Blind Trial of Duloxetine in Chronic Fatigue Syndrome	12/09/2006	Farmakologisk (Duloxetine) (CDC 1994 kriterier)
31. Rekrutterer ikke (Nederland)	ISRCTN 31632033/ NTR618	The efficacy and predicting variables of a multidisciplinary disability resolution (MDR) program for CFS patients receiving long term disability benefits from income protection insurers.	07/03/2006	Multi (multidisciplinary disability resolution (MDR) program)
32. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR570	The effectiveness of Self-instructions in the treatment of patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS): a randomised controlled study	20/01/2006	Selvhjelp (Self-instructions) (CDC 1994 kriterier)
33. Rekrutterer	ACTRN	The difference between resistance	17/11/2005	Fysisk trening

Rekrutteringss tatus (land)	ID- numme r	Offentlig tittel	Registre- ringsdato	Tiltak (diagnosekriterier)
ikke (Australia)	126050 007536 51	and aerobic training on physical and perceived outcomes in adolescents with chronic fatigue syndrome. A pilot study		(difference between resistance and aerobic training)
34. Rekrutterer (USA)	NCT002 15813	Study of Ampligen in Chronic Fatigue Syndrome	16/09/2005	Farmakologisk (Ampligen) (CDC 1988/1994 kriterier)
35. Rekrutterer ikke (USA)	NCT002 15800	The Study of the Safety and Efficacy of Ampligen in Chronic Fatigue Syndrome	16/09/2005	Farmakologisk (Ampligen) (CDC 1988 kriterier)
36. Rekrutterer ikke (Nederland)	ISRCTN 772716 61 /NTR16 7	The effect of Acclidine on fatigue and functional status in patients with chronic fatigue syndrome	01/09/2005	Farmakologisk (Acclidine) (CDC 1994 kriterier)
37. Rekrutterer ikke (Nederland)	NTR209	The effect of ondansetron, a 5-HT ₃ receptor antagonist, on fatigue severity and functional impairment in CFS-patients	31/08/2005	Farmakologisk (ondansetron) (CDC 1994 kriterier)
38. Rekrutterer (USA)	NCT005 98585	Use of Sildenafil (Viagra) to Alter Fatigue, Functional Status and Impaired Cerebral Blood Flow in Patients With CFS	31/08/2005	Farmakologisk (Sildenafil (Viagra)) (CDC 1994 kriterier)
39. Rekrutterer (Nederland)	NTR737	The effectiveness of cognitive behavioural therapy in groups for patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS): a randomized controlled study	21/07/2005	Atferd (of cognitive behavioural therapy in groups) (CDC 1994 kriterier)
40. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 314552 43	Healthcare Evaluation and Assessment of Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS)	14/07/2005	Multi (MultiConvergent Therapy (MCT), relaxation) (CDC 1994 kriterier)
41. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 475642 12	Randomised double-blind cross- over trial of proglumide in patients with chronic pain and/or fatigue	30/09/2004	Farmakologisk (proglumide)
42. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 212884 17	Family Focused Cognitive Behavioural Therapy for Adolescents with Chronic Fatigue Syndrome (CFS)	23/01/2004	Atferd (Family Focused Cognitive Behavioural Therapy)
43. Rekrutterer (Storbritannia)	ISRCTN 542850 94	A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise, as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis or encephalopathy	22/05/2003	Multi (adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise) (Oxford 1991 kriterier)

Rekrutteringss tatus (land)	ID- numme r	Offentlig tittel	Registre- ringsdato	Tiltak (diagnosekriterier)
Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 374610 58	Cognitive behavioural therapy (CBT) in Chronic Fatigue Syndrome (CFS): A randomised controlled trial of an outpatient group program	25/04/2003	Atferd (Cognitive Behavioural Therapy)
45. Rekrutterer ikke (Storbritannia)	ISRCTN 741566 10	A randomised controlled trial of nurse facilitated self-help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome. The FINE trial (Fatigue Intervention by Nurses Evaluation)	18/05/2001	Rehabilitering (pragmatic rehabilitation, delivered at home by nurses) (Oxford 1991 kriterier (CDC1994 inntil 2005))

Vedlegg 3. Inkluderte pågående kliniske forsøk om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i Norge

Prosjekttittel (offisiell tittel) (referanse)	Registrerings- informasjon	Sted (status) (prosjektleder)	Studietype, studiedesign	Populasjon, forventet antall (diagnosekriterier)	Tiltak vs. sammenlikning	Utfallsmål (tidsramme, måleverktøy)
<p>“The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial”</p> <p>(“The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents: Pathophysiology and Intervention Trial”)</p> <p>(4)</p>	<p>Registreringsdato: 28. desember 2009</p> <p>Sist oppdatert: 3. juni 2010</p> <p>Studiestart i februar 2010, forventes avsluttet i våren 2012*</p> <p>www.clinicaltrials.gov</p> <p>(Registreringsnr: NCT01040429)</p>	<p>Barneklubben, Oslo universitetssykehus</p> <p>(rekrutterer deltakere)</p> <p>(Vegard Bruun Wyller vegard.bruun.wyller@rikshospitalet.no)</p>	<p>Tiltaksstudie</p> <p>Allokering: randomisert</p> <p>Kontroll: placebokontroll</p> <p>Endepunktsklassifisering: effektivitetsstudie</p> <p>Intervensjonsmodell: Parallell gruppetildeling</p> <p>Maskering: dobbelblind (deltakere, pårørende, forskere og utfallsmåler)</p> <p>Hovedhensikt: behandling</p>	<p>Ungdommer med kronisk utmattelsessyndrom (3 eller flere måneder med pågående eller konstant tilbakevendende utmattelse som fører til funksjonshemming i den grad at det hemmer normal skolefremmøte)</p> <p>Alder: 12-18 år</p> <p>Forventet antall deltakere: 120 (inkluderer kontroll)</p> <p>(Spesifikke sett av diagnosekriterier ikke oppgitt)</p>	<p>Farmakologisk behandling (fase II): Klonidine kapsler</p> <p>(Uke 1-8: 25 mikrogram (1 kapsel) 2 ganger per dag for de under 35 kilo og 50 mikrogram (2 kapsler) 2 ganger per dag for de over 35 kilo. I siste uke (uke 9) halveres doseringen)</p> <p>vs.</p> <p>placebo sammenlikning: laktosekapsler</p> <p>(uke 1-8: 1 kapsel 2 ganger per dag for de under 35 kilo og 2 kapsler 2 ganger per dag for de over 35 kilo. I siste uke (uke 9) halveres doseringen)</p>	<p><u>Primære utfallsmål:</u> Gjennomsnittlig antall steg per dag i løpet av 1 uke (tidsramme: 8 uker etter inkludering)</p> <p><u>Sekundære utfallsmål:</u> Utmattelse (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Smerte (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Autonome symptomer (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Livskvalitet (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Funksjonshemming (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Skolefremmøte (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Gjennomsnittlig antall steg per dag i løpet av 1 uke (tidsramme: 30 uker etter inkludering) Kognitiv funksjon (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Blodtrykk og hjerterytme ved head-up tilt-test (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Autonom kontroll ved head-up tilt-test (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering)</p>

Prosjekttittel (offisiell tittel) (referanse)	Registrerings- informasjon	Sted (status) (prosjektleder)	Studietype, studiedesign	Populasjon, forventet antall (diagnosekriterier)	Tiltak vs. sammenlikning	Utfallsmål (tidsramme, måleverktøy)
						Hormonnivåer (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering) Mikrobiologiske analyser (tidsramme: 8 og 30 uker etter inkludering)
<p>"Survey and Cognitive Behaviour Therapy (CBT) Treatment of Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) Patients"</p> <p>("A RCT Study on the Effect of Short and Long Cognitive Behaviour Therapy (CBT) in CFS/ME Patients")</p> <p>(5)</p>	<p>Registreringsdato: 12. juni 2009</p> <p>Sist oppdatert: 12. juni 2009</p> <p>Studiestart i mai 2009, forventes avsluttet i mars 2012*</p> <p>www.clinicaltrials.gov</p> <p>(Registreringsnr: NCT00920777)</p>	<p>St. Olavs Hospital, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet</p> <p>(rekrutterer deltakere*)</p> <p>(Egil Fors egil.a.fors@ntnu.no)</p>	<p>Tiltaksstudie</p> <p>Allokering: randomisert</p> <p>Kontroll: ventelistegruppe</p> <p>Endepunktsklassifisering: effektivitetsstudie</p> <p>Intervensjonsmodell: parallell gruppetildeling</p> <p>Maskering: ublindet</p> <p>Hovedhensikt: behandling</p>	<p>Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom</p> <p>Alder: 18-62 år</p> <p>Forventet antall deltakere: 230* (inkluderer kontrollen)</p> <p>(CDC 1994 kriterier (Fukuda), men nye utredninger skal suppleres med skåringer i forhold til Canadakriteriene og Oxford 1991 kriteriene*)</p>	<p>Individuell kognitiv atferdsterapi med gradert aktivitetsøkning (kort behandling (8 uker))*</p> <p>vs.</p> <p>individuell kognitiv atferdsterapi med gradert aktivitetsøkning med lang behandling (16 uker)**</p> <p>vs.</p> <p>kontroll (venteliste) (venter 16 uker, for deretter å motta 8 uker behandling)</p>	<p><u>Primære utfallsmål:</u></p> <p>Psykisk og fysisk funksjon (målt ved bruk av SF-36). Suksesskriterier er målt ved >10 poengs forbedring av psykisk og fysisk funksjon</p> <p>Utmattelse (operasjonalisert med Chalders Fatigue Skala (skåring 0-3 med 11 punkter, maks utmattelse = 33))*</p> <p><u>Sekundære utfallsmål:</u></p> <p>Kondisjon VO₂ maks målt med Åstrands test *</p> <p>Smerte (NRS) *</p> <p>Mekanisk trykkømhets (tenderpunkter)*</p> <p>Negativ affekt (HADS)*</p> <p>Subjektive helseplager (SCL-90 og SHC)*</p> <p>Det registreres baselinemål, blant annet nevropsykologiske parametre og avspenningsevne (GFM-52) som kan være prediktorer for hovedutfallsmålene*</p> <p>Totalt suksessmål i behandlingsstudien vil være bedret fysisk og mental funksjon og redusert utmattelse på den korte CBT intervensjon i forhold til en kontrollgruppe, samt minst like god effekt av</p>

Prosjekttittel (offisiell tittel) (referanse)	Registrerings- informasjon	Sted (status) (prosjektleder)	Studietype, studiedesign	Populasjon, forventet antall (diagnosekriterier)	Tiltak vs. sammenlikning	Utfallsmål (tidsramme, måleverktøy)
						kort som standard, individuell CBT. Den korte CBT intervensjonen vil da være mest kostnadseffektiv* (tidsramme: utfall er målt ved siste behandlingssesjon, 8 uker etter fullført behandling og 1 år etter behandling)
" Giardia Induced Fatigue and Functional Gastrointestinal Diseases"	Registreringsdato: 11. mars 2009 Sist oppdatert: 22. april 2009	Seksjon for infeksjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus (rekrutterer ikke lenger deltakere) (Kurt Hanevik)	Tiltaksstudie Allokering: randomisert Kontroll: aktiv kontroll	Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom (problemer med utmattelse i alle grader etter Giardiainfeksjon)	Kognitiv atferdsterapi (fase IV) (4 dagers intensiv trening i forståelse og atferdsforandringer)	<u>Primære utfallsmål:</u> Utmattelse (minimum 6 poengs forbedring i "Chalder Fatigue scale score" (Tidsramme: 6 måneder))
("Chronic Fatigue Syndrome and Abdominal Symptoms After Giardia Infection: Clinical Evaluation, Biomarkers, Risk Factors and the Effect of Intervention")	Studiestart i mars 2009, forventes avsluttet i desember 2010 (www.clinicaltrials.gov) (Registreringsnr: NCT00860236)		Endepunktsklassifisering: effektivitetsstudie Intervensjonsmodell: Parallell gruppetildeling Maskering: ublindet Hovedhensikt: behandling	Alder: 18 år og eldre Forventet antall deltakere: 40 (ble ikke oppnådd, noe færre deltakere enn forventet*) (Spesifikke sett av diagnosekriterier ikke oppgitt)	vs. psykoedukasjon (fase IV) (2 dagers undervisning i sykdomsmekanismer og mestringsstrategier)	
(6)						
"Drug Intervention in Chronic Fatigue Syndrome"	Registreringsdato: 19. februar 2009 Sist oppdatert: 1. september 2009	Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland univeritetssykehus (rekrutterer ikke lenger deltakere) (Olav Mella olav.mella@helse- bergen.no)	Tiltaksstudie Allokering: randomisert Kontroll: placebokontroll Endepunktsklassifisering: effektivitetsstudie	Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom Alder: 18-60 år Forventet antall deltakere: 30	Farmakologisk behandling (fase II-III): Rituximab (2 infusjoner à 500 mg/m ² (maksimum 1000 mg) gitt med 2 ukers mellomrom	<u>Primære utfallsmål:</u> Symptomlindring, sammenliknet med utgangspunktet, som måles med standardiserte selvrapporteringer og livskvalitetsskjemaer (tidsramme: 3 måneder etter tiltaket er gitt) <u>Sekundære utfallsmål:</u> Symptomlindring, sammenliknet med utgangspunktet, som måles med standardiserte selvrapporteringer og livskvalitetsskjemaer
("B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti- CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-blind,	Studiestart i juni 2008, forventes avsluttet i juni 2010		Intervensjonsmodell: Parallell gruppetildeling	(CDC 1994 kriterier (Fukuda))	vs. saltløsning (0,9 %	

Prosjekttittel (offisiell tittel) (referanse)	Registrerings- informasjon	Sted (status) (prosjektleder)	Studietype, studiedesign	Populasjon, forventet antall (diagnosekriterier)	Tiltak vs. sammenlikning	Utfallsmål (tidsramme, måleverktøy)
Placebo-controlled Study") (7)	www.clinicaltrials.gov (Registreringsnr: NCT00848692)		Maskering: dobbelblind (deltakere, pårørende, forskere og utfallsmåler) Hovedhensikt: behandling		nartriumklorid) (placebo) (2 infusjoner med saltvann (0,9 % nartriumklorid) gitt med 2 ukers mellomrom	(tidsramme: 2, 4, 6, 8,10,12 måneder etter tiltaket er gitt) I tillegg til anførte endepunkter er det også respons uavhengig av når den måtte komme etter intervensjonen*

*Basert på kontaktpersonens opplysninger
PMID, PubMed Identification

Vedlegg 4. Ekskluderte kliniske studier om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i Norge

”B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Very Severe Chronic Fatigue Syndrome”

Haukeland universitetssykehus (8)

Populasjon: Voksne med kronisk utmattelsessyndrom
Tiltak: Farmakologisk (Rituximab)
Sammenlikning: Historisk kontroll
Utfall: Symptomforbedring (selvrapporteringer og livskvalitet)
Studiedesign: Pasientserie

”B-cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome”

Haukeland universitetssykehus (9)

Populasjon: Voksne med kronisk utmattelsessyndrom
Tiltak: Farmakologisk (Rituximab)
Sammenlikning: Historisk kontroll
Utfall: Symptomforbedring (selvrapporteringer og livskvalitet)
Studiedesign: Pasientserie