

Kronisk utmattelsessyndrom - et søk etter effekt- og årsaksstudier av Kenny De Meirleir

Notat fra Kunnskapscenteret
Juni 2011

 kunnskapscenteret

Hovedfunn: På oppdrag fra Helsedirektoratet har vi søkt i relevante databaser etter publikasjoner der professor Kenny De Meirleir er forfatter. Vi identifiserte 107 publikasjoner som var utgitt i perioden fra januar 2000 til januar 2011, og vi vurderte at 13 av disse publikasjonene tilfredstilte våre inklusjonskriterier. • Vi inkluderte to studier om effekt av behandling som ikke gir grunnlag for å trekke noen konklusjoner. • Vi inkluderte 11 kasus-kontrollstudier om mulige biomarkører, årsaks- og risikoforhold, men disse studiene gir ikke grunnlag for å si noe sikkert om årsaker til kronisk utmattelsessyndrom. Ingen av studiene vi inkluderte ga grunnlag til å si noe om effekt av behandling. De inkluderte observasjonsstudiene er tematisk relatert. Dels viser resultatene økt forekomst av aktive infeksjoner blant de med kronisk utmattelsessyndrom, og dels peker resultatene på uregelmessigheter i pasientenes immunrespons. Det er viktig å understreke at resultatene som presenteres i dette notatet har viktige begrensinger sammenlignet med resultatene som presenteres i fullstendige kunnskapsoversikter. Siden bare publikasjoner av De Meirleir ble vurdert for inklusjon, (fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-415-6

Juni 2011

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) har vi eksempelvis ikke vurdert om funnene til De Meirleir og medarbeidere er konsistente med funn som er rapportert av andre forskningsgrupper. Det er viktig å skille enkeltstående funn fra de generelle, og det kan derfor være behov for en systematisk og grundig gjennomgang av publikasjoner om årsak- og risikoforhold ved kronisk utmattelsessyndrom.

Tittel	Kronisk utmattelsessyndrom - et søk etter effekt og årsaksstudier av Kenny De Meirleir
English title	Chronic fatigue syndrom – a search for effect and causal studies written by Kenny De Meirleir
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Brurberg, Kjetil Gundro, <i>prosjektleder</i> Fønhus, Marita Sporstøl, <i>forsker</i> Kirkehei, Ingvild, <i>forskningsbibliotekar</i> Larun, Lillebeth, <i>prosjektkoordinator</i>
ISBN	978-82-8121-415-6
Prosjektnummer	900
Publikasjonstype	Notat
Antall sider	21 (30 inkludert vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord	Kronisk utmattelsessyndrom, ME, CFS, De Meirleir
Sitering	Brurberg KG, Fønhus MS, Kirkehei I, Larun L. Kronisk utmattelsessyndrom - et søk etter effekt- og årsaksstudier av Kenny De Meirleir. 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 Helsedirektoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Barbara Baumgarten-Austrheim, Kurt Hanevik, Hanne Thürmer, Ingvild von Mehren 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 notatet.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2011

Hovedfunn

På oppdrag fra Helsedirektoratet har vi søkt i relevante databaser etter publikasjoner der professor Kenny De Meirleir er forfatter. Vi identifiserte 107 publikasjoner som var utgitt i perioden fra januar 2000 til januar 2011, og vi vurderte at 13 av disse publikasjonene tilfredstilte våre inklusjonskriterier.

- Vi inkluderte to studier om effekt av behandling som ikke gir grunnlag for å trekke noen konklusjoner.
- Vi inkluderte 11 kasus-kontrollstudier om mulige biomarkører, årsaks- og risikoforhold, men disse studiene gir ikke grunnlag for å si noe sikkert om årsaker til kronisk utmattelsessyndrom.

Ingen av studiene vi inkluderte ga grunnlag til å si noe om effekt av behandling. De inkluderte observasjonsstudiene er tematisk relatert. Dels viser resultatene økt forekomst av aktive infeksjoner blant de med kronisk utmattelsessyndrom, og dels peker resultatene på uregelmessigheter i pasientenes immunrespons.

Det er viktig å understreke at resultatene som presenteres i dette notatet har viktige begrensinger sammenlignet med resultatene som presenteres i fullstendige kunnskapsoversikter. Siden bare publikasjoner av De Meirleir ble vurdert for inklusjon, har vi eksempelvis ikke vurdert om funnene til De Meirleir og medarbeidere er konsistente med funn som er rapportert av andre forskningsgrupper. Det er viktig å skille enkeltstående funn fra de generelle, og det kan derfor være behov for en systematisk og grundig gjennomgang av publikasjoner om årsak- og risikoforhold ved kronisk utmattelsessyndrom.

Tittel:

Kronisk utmattelsessyndrom - et søk etter effekt og årsaksstudier av Kenny De Meirleir

Publikasjonstype:

Notat

Svarer ikke på alt:

- Ingen systematiske søk
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet i januar 2011

Key messages (English)

The Norwegian Knowledge Centre for Health Services was commissioned by the Norwegian Directorate of Health to review scientific publications written by Professor Kenny De Meirleir. A search in relevant databases revealed 107 publications published between January 2000 and January 2011, and we considered 13 of these publications to fulfill our predefined inclusion criteria.

- We included two studies about the effects of treatment, but they did not provide a basis for drawing any conclusions.
- We included eleven case-control studies of possible biomarkers, cause and risk factors. Some of the studies reported interesting results, but did not provide a basis for drawing firm conclusions about the causes for chronic fatigue syndrome.

The studies we included did not provide a basis to draw conclusion about the effect of interventions. The included observational studies are thematically related, showing increased prevalence of active infections in patients with chronic fatigue syndrome, and do also point to possible irregularities in the patient's immune response.

It is important to emphasize that the results presented here has important limitations compared with the results presented in systematic reviews. As only publications by De Meirleir were considered for inclusion, we have not assessed whether the findings of De Meirleir and co-workers are consistent with findings reported by other research groups. There may be a need for a systematic and thorough review of publications on the causes and risk factors associated with chronic fatigue syndrome

Title:

Chronic fatigue syndrom – a search for effect and causal studies written by Kenny De Meirleir

Type of publication:

Memorandum

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: January 2011

Innhold

HOVEDFUNN	2
KEY MESSAGES (ENGLISH)	3
INNHold	4
FORORD	5
INNLEDNING	6
METODE	7
RESULTAT	8
Litteratursøk	8
Publikasjoner om effekt av behandling med K. De Meirleir på forfatterlisten	9
Publikasjoner om årsak, risiko og biomarkører med K. De Meirleir på forfatterlisten	10
DISKUSJON	15
KONKLUSJON	17
Videre forskning	17
REFERANSER	18
VEDLEGG	22
Vedlegg 1: Litteratursøk	22
Vedlegg 2: Sjekkliste for kasus-kontrollstudier	23
Vedlegg 3: Inkluderte studier	24
Vedlegg 4: Ekskluderte artikler	29

Forord

Dette oppdraget ble bestilt av Helsedirektoratet desember 2010 og er utført våren 2011. Kunnskapssenteret har utarbeidet et sammendrag av utvalgte publikasjoner der professor Kenny De Meirleir inngår på forfatterlisten. De Meirleir har forsket på og behandlet personer med kronisk utmattelsessyndrom i en årrekke. Hans behandlingsmetoder trekkes ofte frem i debatten om hva slags behandling som bør tilbys de med kronisk utmattelsessyndrom i Norge, og Helsedirektoratet ønsket derfor en separat gjennomgang av De Meirleirs publikasjoner. Vi begrenset oss til å inkludere studier om effekt av behandling og studier som undersøkte biomarkører, årsaks- eller risikoforhold.

I tillegg til dette notatet har vi utarbeidet en hasteoversikt om effekt av behandling, et notat om diagnosekriterier og et notat om pågående kliniske studier.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Marita S. Fønhus, Kunnskapssenteret
- Lillebeth Larun, Kunnskapssenteret
- Ingvild Kirkehei, Kunnskapssenteret
- Kjetil G. Brurberg, 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, pasientenes behov og behandlers egne kliniske erfaringer

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Seksjonsleder

Kjetil G. Brurberg
Prosjektleder

Innledning

Hovedsymptomet på kronisk utmattelsessyndrom er langvarig utmattelse (over seks måneders varighet) som reduserer aktivitetsdeltakelse eller deltakelsesnivå. Tilleggsplager som sår hals, søvnforstyrrelser, svimmelhet, feberfølelse, endret avførmingsmønster, overfølsomhet for sanseintrykk samt ledd- og/eller muskelsmerter er en del av sykdomsbildet (1).

Mange fagfolk mener at kronisk utmattelsessyndrom må forstås som en sykdom med sammensatte årsaker der både biologiske, psykologiske og sosiale forhold kan spille viktige roller (1). Årsaksforholdene er imidlertid usikre og omdiskutert, og det er derfor vanskelig å utvikle målrettede og effektive behandlingsstrategier. Oppsummert forskning viser at personer med kronisk utmattelsessyndrom kan ha nytte av kognitiv adferdsterapi (1).

Noen fageksperter og enkeltpersoner er negative til bruken av kognitiv terapi fordi de tolker dette som en forståelse av kronisk utmattelsessyndrom som en psykisk lidelse. De ønsker økt fokus på behandling av biologiske avvik og argumenterer for at behandlingsstrategier med velkjente biologiske virkningsmekanismer, for eksempel antibiotika og ernæringstilskudd, vil kunne hjelpe mange med kronisk utmattelsessyndrom.

Professor Kenny De Meirleir har forsket på og behandlet personer med kronisk utmattelsessyndrom i en årrekke, og han er registrert med en lang rekke vitenskapelige publikasjoner. Hans behandlingsmetoder trekkes ofte frem i debatten om hva slags behandling som bør tilbys de med kronisk utmattelsessyndrom i Norge, og Helsedirektoratet ønsket derfor en separat gjennomgang av De Meirleirs publikasjoner. Vi begrenset oss til å inkludere studier om effekt av behandling og studier som undersøkte biomarkører, årsaks- eller risikoforhold.

Metode

Vi søkte utelukkende etter publikasjoner der Kenny De Meirleir var listet blant forfatterne. Vi søkte etter publikasjoner registrert i AMED, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, ISI Web of Knowledge og Cochrane Central i perioden fra 1. januar 2000 til 28. januar 2011. Alle søk ble planlagt og utført av forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei. Fullstendig søkestrategi er gjengitt i vedlegg 1. I tilfeller der vi kun identifiserte sammendrag søkte vi etter publiserte fullversjoner av studien ved bruk av PubMed og ISI Web of Knowledge.

Titler og sammendrag ble gjennomgått av to personer (Fønhus og Brurberg) uavhengig av hverandre og vurdert opp mot forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. Avhengig av om problemstillingen var effekt av behandling eller årsak, risiko og biomarkører, benyttet vi to sett inklusjonskriterier (PICO^a):

Inklusjonskriterier for studier om effekt av behandling

- Studiedesign: randomiserte eller ikke-randomiserte kontrollerte forsøk
- Populasjon: deltakere med kronisk utmattelsessyndrom
- Intervensjon: alle intervensjoner er relevant
- Sammenligning: annen virksom behandling, placebo eller ingen behandling
- Utfall: kliniske utfall som helsereelatert livskvalitet, grad av utmattelse

Inklusjonskriterier for studier om årsak, risiko og biomarkører

- Studiedesign: prospektive eller retrospektive kohorter eller kaskontrollstudier
- Populasjon: alle
- Eksposisjon: biomarkør eller potensielle årsaker til sykdom
- Sammenligning: ingen eksposisjon
- Utfall: kronisk utmattelsessyndrom

Publikasjoner som vi oppfattet som relevante på bakgrunn av tittel og sammendrag ble innhentet i fulltekst og vurdert opp mot våre inklusjonskriterier. Publikasjoner som tilfredsstilte inklusjonskriteriene ble vurdert med tanke på risiko for metodiske skjevheter. Risikoen for systematiske feil og skjevheter ved hjelp av Cochrane Collaborations *Risk of Bias*-verktøy (2). For kaskontrollstudier fylte vi også ut sjekklister for kvalitetsvurdering som vist i vedlegg 2. Vi grupperte inkluderte studier etter tematikk og oppsummerte dem i tabeller og løpende tekst.

^a PICO er et akronym som viser til de engelske begrepene Population, Intervention, Comparison, and Outcome.

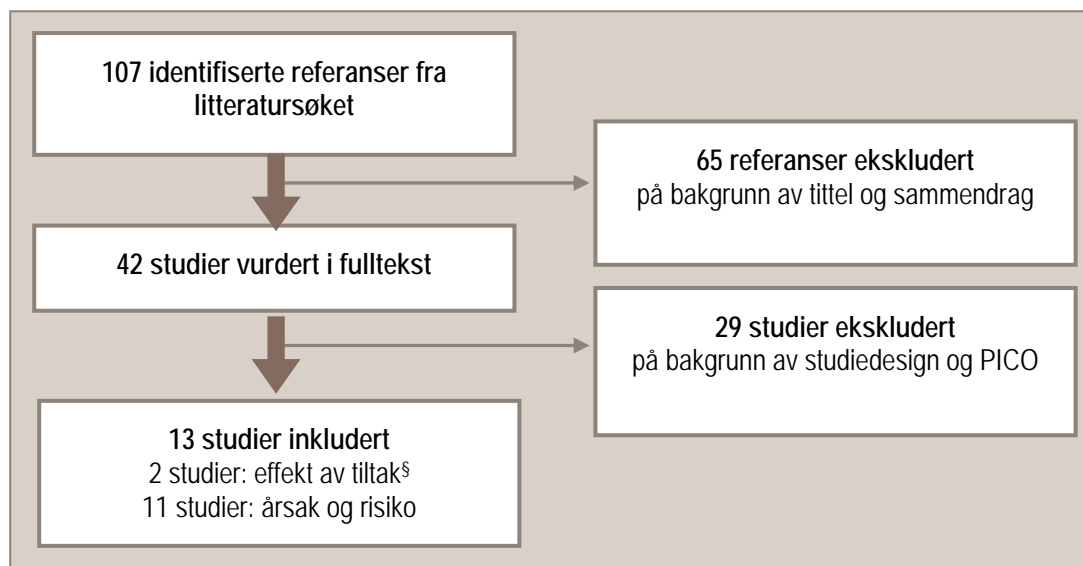
Resultat

Litteratursøk

Vårt litteratursøk genererte 107 unike treff. Etter gjennomgang av titler og sammendrag ekskluderte vi 65 artikler fordi vi mente at de ikke tilfredsstilte våre inklusjonskriterier. De resterende 42 publikasjonene hentet vi inn i fulltekst for videre vurdering. Etter gjennomgang av fulltekstartikler ekskluderte vi ytterligere 30 publikasjoner. De 13 studiene som ble inkludert og de 29 studiene som ble ekskludert på dette trinnet er nærmere beskrevet i vedlegg 3 og 4. Figur 1 viser flytskjema over seleksjonsprosessen.

To av de inkluderte publikasjonene omhandlet effekt av behandling (3;4), mens de resterende ti studiene fokuserte på årsak, risiko og mulige sykdomsmarkører. Siden vi brukte ulike inklusjons- og eksklusjonskriterier for de to valgte vi å presentere resultatene separat.

Figur1: Flytskjema som oppsummerer de ulike trinnene i seleksjonsprosessen



[§] Én av de inkluderte studiene om effekt av behandling ble bare identifisert i form av et konferansesammendrag.

Publikasjoner om effekt av behandling med K. De Meirleir på forfatterlisten

Vi identifiserte to studier om effekt av tiltak, hvorav den ene studien bare ble beskrevet i et konferansesammendrag.

Behandling med acclodyne

Vi identifiserte et konferansesammendrag som omhandlet en studie der 90 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom ble randomisert til behandling med acclodyne som et kosttilskudd utvunnet av slyngsøtvier eller placebo (3). De som fikk acclodyne viste bedring i symptomscore og Insulin Growth Factor (IGF-1) nivå sammenlignet med placebo. Sammendraget inneholdt for lite informasjon til at vi kunne vurdere risiko for skjevheter (tabell 1). Vi var i kontakt med forfatterne som bekreftet at resultatene ikke er publisert i fullformat, og vi kan dermed ikke gjengi detaljer om studiens resultater eller studiens interne validitet utover det som står beskrevet i sammendraget.

Hyperbar oksygenbehandling (HBOT)

Vi identifiserte et ikke-randomisert klinisk kontrollert forsøk om effekt av hyperbar oksygenbehandling (Tabell 1). Deltakerne ble trukket ut fra et register og inndeling i grupper ble gjort på bakgrunn av om de hadde mykoplasmainfeksjon eller ikke. Etter behandling ble pasientene fulgt opp i én måned, og variansanalyser (ANOVA) viste at behandlingen hadde liten eller ingen effekt på pasientenes egenopplevde livskvalitet (MFI, GHQ og SF-36).

Tabell 1 Oversikt over publikasjoner som omhandler effekt av behandling og der Kenny De Meirleir inngår på forfatterlisten

Studie Årstall Design	Diagnose- kriterier (N)	Tiltak og kontroll	Utfall	RoB
De Becker 2001 (3) RCT	CDC 1988 or CDC 1994 (N=90)	Gr1: Acclodyne Gr2: Placebo	<i>Primært:</i> Clinical global impression scale (CGI) <i>Sekundært:</i> IGF-1, IGFBP-3, RNase-L ratio, GHQ-30, POMS, SF-36 og SCL-90	Uklar risiko for metodiske feilkilder [§]
Van Hoof 2003 (4) CCT	CDC 1994 (N=29)	Gr1: HBOT (MP+) Gr2: HBOT (MP-)	Multidimensional fatigue index (MFI), General Health Questionnaire (GHQ) og SF-36	Høy risiko for metodiske feilkilder

N: antall inkluderte pasienter i studien, **RCT:** randomisert kontrollert forsøk, **CCT:** ikke-randomisert klinisk kontrollert forsøk, **IGF-1:** Insulin Growth Factor-1 ; **IGFBP-3:** IGF Binding Protein 3, **RoB:** risiko for metodiske skjevheter

§Vurdert på bakgrunn av konferanseabstrakt, fulltekst ikke tilgjengelig

Publikasjoner om årsak, risiko og biomarkører med K. De Meirleir på forfatterlisten

Vi inkluderte i alt 11 kasus-kontrollstudier som omhandlet potensielle biomarkører og årsaksforhold ved kronisk utmattelsessyndrom. Alle de inkluderte studiene er beskrevet i vedlegg 3. De 11 studiene fordelte seg på ulike temaer, og én studie undersøkte potensielle utløsende årsaker til kronisk utmattelsessyndrom (5). Studien omfattet 1546 personer som var diagnostisert med kronisk utmattelsessyndrom etter CDC 1994 kriteriene (6) og 301 som hadde symptomer på utmattelse, men som ikke tilfredsstilte de diagnostiske kriteriene til kronisk utmattelsessyndrom. I den aktuelle kasus-kontrollstudien ble ulike infeksjoner, blodoverføring og vaksinerings trukket frem som hendelser som kunne utløse kronisk utmattelsessyndrom, men vår vurdering av metodisk kvalitet viste at resultatene var svært utsatt for metodiske feilkilder. Mangel på kontroll med mulige forvekslingsfaktorer (confoundere) kan trekkes frem som et eksempel på metodiske utfordringer ved studien.

Mykoplasma

Mykoplasma er en gruppe bakterier som mangler cellevegg, og navnet viser til bakterienes sopplignende karakteristikk (Gresk *mykos* = sopp). Vi identifiserte flere studier som undersøkte om det er en sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom og mykoplasmainfeksjoner, blant annet to kasus-kontrollstudier som sammenlignet konsentrasjonen av mykoplasma-DNA i blodprøver fra personer med kronisk utmattelsessyndrom og friske kontroller (7;8). Den ene av disse studiene var utført i Europa og viste økt konsentrasjon av mykoplasma-DNA blant personer med kronisk utmattelsessyndrom sammenlignet med friske kontroller (69 % versus 6 %) (8). Tilsvarende tall ble også rapportert i den amerikanske studien (51 % versus 7 %) hvilket tilsvarer OR = 13,8 med 95 % KI fra 5,8 til 32,9 og $p < 0,001$ (7).

I en tredje studie benyttet forfatterne immunofenotyping av leukocytter (hvite blodceller) til å sammenligne immunaktivitet blant de med kronisk utmattelsessyndrom som testet henholdsvis positivt og negativt for mykoplasma (9). Kort forklart er dette en teknikk som benyttes for å studere hvilke proteiner som uttrykkes i celler. For eksempel er CD5 og CD25 to transmembranproteiner som typisk er tilstedeværende hos hvite blodceller (CD25 er en IL-2 reseptor og CD5 er lymfocyttantigen 1). Forhøyet nivå av CD5-positive B-celler er forbundet med økt risiko for blant annet diabetes, autoimmune sykdommer og noen blodkrefttyper, mens CD25-positive celler er aktiverte T-celler og B-celler. I studien til Nijs og medarbeidere (9) ble det vist at de med kronisk utmattelsessyndrom viste økning i CD25-positive celler uavhengig av om de testet positivt eller negativt for mykoplasma. Demed kronisk utmattelsessyndrom som testet negativt for mykoplasma viste i tillegg forhøyet nivå av CD5+ B-celler.

Tabell 2 Kasus-kontrollstudier som omhandler mykoplasmafunn hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom og som er publisert med Kenny De Meirleir på forfatterlisten

Studie	Sammenligning	Hovedresultat/eksposisjon	RoB
Nicholson 2003 (7)	Gr1: CFS ^s (n=100) Gr2: Friske kontrollere (n=100)	Mykoplasma påvist hos 51 av 100 med CFS og 7 av 100 friske kontrollere	Høy
Nijs 2002 (8)	Gr1: CFS ^s (n=261) Gr2: Friske kontrollere (n=36)	Mykoplasma påvist hos 179 av 261 med CFS og 2 av 36 friske kontrollere	Høy
Nijs 2003 (9)	Gr1: CFS _{myko-} (n=55) Gr2: CFS _{myko+} (n=131) Gr3: Friske kontrollere (n=35)	Hos de med CFS var immunreaktiviteten større enn hos friske kontrollere, uavhengig av om de var positive eller negative for myko- plasmaprøver	Høy

CFS: kronisk utmattelsessyndrom, **RoB:** Risiko for metodiske skjvhet

Andre infeksjoner

Foruten å undersøke mykoplasma gjennomførte Nicholson og medarbeidere Polymerase Chain Reaction (PCR)-testing av blodprøver med tanke på å påvise *Chlamydia pneumoniae* og herpesvirus (HHV-6) hos 100 personer med kronisk utmattelsessyndrom. Disse hadde, sammenlignet med en like stor gruppe friske kontrollere, forhøyet plasmakonsentrasjon av genmateriale fra *Chlamydia pneumoniae* (OR = 8,6 med 95 % KI fra 1,0 til 71,1; $p < 0,01$) og humant herpesvirus HHV-6 (OR = 4,5 med 95 % KI fra 2,0 til 10,2; $p < 0,001$). (7).

Nicholson og medarbeidere baserte seg på blodprøver. I en nyere studie benyttet forfatterne vevsprøver fra magesekk og tolvfingertarm til å måle viral belastning (antall virale kopier per million celler) for herpesvirusene HHV-7 HHV-6 og EBV (Epstein-Barr virus, også kalt HHV-4) og parvovirus B19 blant de med kronisk utmattelsessyndrom og en kontrollgruppe (10). Forfatterne observerte ingen forskjell mellom de med kronisk utmattelsessyndrom og friske kontrollere når det gjaldt HHV-6. For HHV-7 og EBV observerte forfatterne en trend mot høyere virusbelastning blant personer med kronisk utmattelsessyndrom enn blant kontrolldeltakerne, men uten at forskjellene mellom gruppene nådde statistisk signifikans. For parvovirus B19 var andelen B19-positive celler høyere blant de med kronisk utmattelsessyndrom (~40 %) enn i kontrollgruppen (~14 %), og denne gruppeforskjellen var statistisk signifikant med $p=0,008$ (10).

Mange med kronisk utmattelsessyndrom plages av nevrologiske symptomer som kognitive avvik (1). Disse symptomene kan blant annet ligne konsekvensene av metabolsk acidose forårsaket av forhøyede laktatnivåer (melkesyre). Basert på denne likheten ble det gjennomført en studie der forfatterne undersøkte avføringsprøver fra personer med kronisk utmattelsessyndrom. Nivået av Gram positive anaerobe mikroorganismer (bakteriere med et tykkere peptidoglykanlag i celleveggen) ble deretter sammenlignet med nivået som ble målt i en gruppe personer uten kronisk utmattelsessyndrom (11). Studien viste at gjennomsnittlig antall levedyktige melke-

syreproduserende *Enterococcus* og *Streptococcus spp.* var høyere for de med kronisk utmattelsessyndrom (henholdsvis $3,5 \times 10^7$ og $9,8 \times 10^7$ cfu/L) enn for deltakerne i kontrollgruppen (henholdsvis $5,0 \times 10^6$ og $8,9 \times 10^4$ cfu/L). Dette er bakterier som blant annet produserer D-laktat, en form for melkesyre som mennesker ikke har gode enzymsystemer for å kunne bryte ned.

Nijs og medarbeidere undersøkte en gruppe personer med kronisk utmattelsessyndrom som ble delt i to undergrupper basert på en histaminprovokasjonstest. Personer med kronisk utmattelsessyndrom ble kategorisert som negative (n=64) eller positive (n=73) i forhold til bronkial hyperrespons (BHR). De to gruppene ble deretter sammenlignet med en gruppe friske kontroller (n=27) ut fra resultater av immunofenotype (12). Resultatet viste at gruppen med BHR-positive hadde økt immunaktivitet sammenlignet med friske kontroller, mens BHR-negative bare skilte seg fra kontrollgruppen ved en større andel CD25+ (aktiverte) celler (12).

Tabell3 Kasus-kontrollstudier med Kenny de Meirleir på forfatterlisten som omhandler sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom og infeksjoner

Studie	Sammenligning	Hovedresultat/eksposisjon	RoB
Nicholson 2003 (7)	Gr1: CFS (n=100) Gr2: Friske kontroller (n=100)	Økt forekomst av <i>Chlamydia pneumoniae</i> og herpesvirus (HHV-6) blant de med CFS enn blant friske kontroller	Høy
Fremont 2009 (10)	Gr1: CFS (n=48) Gr2: Friske kontroller (n=35)	Parvovirus B19 DNA påvist hos 40 % av de med CFS og 15 % av kontrollene. Ingen forskjell for HHV-6, HHV-7 eller EBV	Høy
Sheedy 2009 (11)	Gr1: CFS (n=108) Gr2: Friske kontroller (n=177)	<i>Enterococcus</i> og <i>Streptococcus spp</i> observeres hyppigere i avføringsprøver fra personer med CFS enn blant de i kontrollgruppen.	Høy
Nijs 2003 (12)	Gr1: CFS _{BHR-} (n=64) Gr2: CFS _{BHR+} (n=73) Gr3: Friske kontroller (n=27)	Immunofenotype viste mange avvik mellom de med CFS og friske kontroller som var BHR-positive, men få forskjeller mellom de med CFS og friske kontroller som var BHR-negative	Høy

BHR: bronkial provokasjonstest, **CFS:** kronisk utmattelsessyndrom, **EBV:** Epstein-Barr virus (et herpesvirus), **RoB:** Risiko for metodiske skjevheter, HHV: herpesvirus

Ribonuklease L

Arvematerialet til mange virus består av RNA og formerer seg ved å utnytte vertscellens RNA-kodingsapparat slik at infiserte celler uttrykker proteiner som er nødvendig for at viruset skal kunne formere seg videre og infisere flere celler. Ribonuklease L (RNase L) er et enzym som ved aktivering bidrar til degradering av RNA inne i kroppens celler og er således et enzym som utgjør en viktig del av cellenes naturlige beskyttelse mot virusinfeksjoner. Det er fremsatt hypoteser om at personer med kronisk utmattelsessyndrom kan være utsatt for feilreguleringer i cellenes bekjempelse av virusangrep. Det er blant annet foreslått at dette kan henge sammen med en

form for RNase L med lav molekylvekt i blodceller hos personer med kronisk utmattelsessyndrom.

Vi identifiserte én kasus-kontrollstudie som målte nivået av den lavmolekylære varianten (37-kDa) av RNase L hos de med kronisk utmattelsessyndrom sammenlignet med ulike kontrollgrupper (13). Proteinet ble funnet hos 50 av 57 personer med kronisk utmattelsessyndrom og blant 15 av 53 friske kontroller. Forskjellen mellom kasus og kontroll var dermed statistisk signifikant ($p < 0,01$). Forholdet mellom RNase L- 37 kDa og 80 kDa protein, også kalt RNase L-ratio viste en verdi større enn 0,05 for 41 av 57 med kronisk utmattelsessyndrom sammenlignet med 3 av 53 kontroller.

I én studie ble RNase L-ratio blant personer med kronisk utmattelsessyndrom sammenlignet for de som viste positive prøver versus de som viste negative prøver for mykoplasma (14). Data baserte seg på samme pasientmaterialet som en annen inkludert studie (8), og viste signifikant høyere RNase-L ratio for de som testet positivt for mykoplasma sammenlignet med de som testet negativt for mykoplasma ($p = 0,016$). Nijs og medarbeidere gjennomførte også målinger av RNase-L ratio for de med kronisk utmattelsessyndrom som testet henholdsvis negativt (BHR-) og positivt (BHR+) på histamin bronkoprovokasjonstest^b. Forfatterne registrerte en trend til lavere gjennomsnittlig RNase-L-ratio for de som var BHR-positive, men gruppeforskjellen nådde ikke statistisk signifikans i forfatterens analyser ($p = 0,06$).

Tabell 4 RNase L som biomarkør for kronisk utmattelsessyndrom. Publikasjoner der Ken-ny De Meirleir inngår på forfatterlisten

Studie	Sammenligning	Hovedresultat/ eksposisjon	RoB
De Meirleir 2000 (13)	Gr1: CFS (n=57) Gr2: Friske kontroller (n=28) Gr3: Depresjon (n=14) Gr4: Fibromyalgi (n=11)	37-kDa bindingsprotein identifisert hos 50 av 57 med CFS og 15 av 53 kontroller	Høy
Nijs 2003 (14)	Gr1: CFS _{mykoplasma-} (n=55) Gr2: CFS _{mykoplasma+} (n=131)	RNase-L ratio høyere for personer med CFS som testet positivt for mykoplasma	Høy
Nijs 2003 (12)	Gr1: CFS _{BHR-} (n=40) Gr2: CFS _{BHR+} (n=40)	RNase-L ratio ikke statistisk signifikant forskjellig, men trend til høyere ratio i BHR- ($p = 0,06$)	Høy

BHR: bronkial provokasjonstest, **CFS:** kronisk utmattelsessyndrom, **RoB:** Risiko for metodiske skjevheter

^b Bronkoprovokasjonstest måler følsomheten til luftveiene overfor kjente triggerfaktorer. Testen kan for eksempel utføres ved innånding av histamin i aerosolform med påfølgende monitorering av respirasjonsparametre.

C/T (rs763780) polymorfisme

Kronisk utmattelsessyndrom settes ofte i sammenheng med kronisk immunaktivering og andre immunologiske dysfunksjoner. Th17 er en type T-celle som er involvert i mange inflammatoriske og autoimmune prosesser, og IL-17F er et proinflammatorisk cytokin som skilles ut av Th17-celler. IL-17F finnes imidlertid også i en annen variant, His161Arg, som ikke evner å aktivere cytokinproduksjonen og som gir en viss beskyttelse mot den proinflammatoriske virkningen til IL-17F.

Vi identifiserte én studie som undersøkte en mulig sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom og nivået av His161Arg varianten av IL-17F (15). Studien omfattet 89 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom og 56 friske kontroller. Resultatene viste lavere forekomst av His161Arg varianten blant de med kronisk utmattelsessyndrom enn blant friske kontroller (OR = 4,05 med 95 % KI fra 1,60 til 10,26). Forfatterne konkluderte at Th17 og mangelen på naturlig beskyttelse gjennom His161Arg kan være knyttet til utvikling av kronisk utmattelsessymptom (15).

Tabell5 Kasus-kontrollstudie om mulig sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom og C/T polymorfisme publisert med Kenny De Meirleir på forfatterlisten

Studie	Sammenligning	Hovedresultat/eksposisjon	RoB
Metzger 2008 (15)	Gr1:CFS (n=89) Gr2: Friske kontroller (n=56)	8 av 89 med CFS og 16 av 56 kontroller hadde CT eller CC genotyper [§]	Høy

CFS: kronisk utmattelsessyndrom **RoB:** Risiko for metodiske skjevheter

[§]CT og CC genotypene koder for to varianter av cytokinet IL-17F med ulik funksjon

Hypermobilitet

Vi identifiserte én kasus kontrollstudie som undersøkte forekomst av hypermobilitet blant personer med kronisk utmattelsessyndrom (n=68) og friske kontroller (n=69). Resultatene viste at forekomsten av hypermobilitet (definert som score > 4) var høyere for de med kronisk utmattelsessyndrom (14 av 69) enn for kontrollpasientene (3 av 68) med p<0,004 (16).

Tabell6 Kasus-kontrollstudie om mulig sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom og hypermobilitet publisert med Kenny De Meirleir på forfatterlisten

Studie	Sammenligning	Hovedresultat/eksposisjon	RoB
Nijs 2006 (16)	Gr1:CFS (n=69) Gr2: Friske kontroller (n=68)	14 av 69 med CFS og 3 av 68 kontroller diagnostisert med hypermobilitet	Høy

CFS: kronisk utmattelsessyndrom **RoB:** Risiko for metodiske skjevheter

Diskusjon

I dette notatet har vi omtalt publikasjoner forfattet av De Meirleir om effekt av behandling samt årsaks- og risikoforhold knyttet til kronisk utmattelsessyndrom. Vi fant to kontrollerte forsøk om effekt av behandling (en RCT og en CCT), og 11 kasus-kontrollstudier som undersøkte sammenheng mellom biologiske markører og kronisk utmattelsessyndrom. Slike studier er interessante av flere grunner. For det første kan påvisning av sykdomsspesifikke biologiske markører bidra til sikrere og mer enhetlig diagnostikk. I tillegg kan avklaring av årsaker til sykdom åpne for utvikling av nye og målrettede behandlingstiltak.

Studiene vi inkluderte i dette notatet omhandlet i det vesentligste en mulig sammenheng mellom kronisk utmattelsessyndrom, infeksjonssykdom og endringer i immunaktivitet. De med kronisk utmattelsessyndrom hadde blant annet økt forekomst av mykoplasmainfeksjoner og enkelte virusinfeksjoner samt endringer i tarmflora sammenlignet med friske kontroller. Disse resultatene er interessante, men det er viktig å understreke at studiene vi refererer er små kasus-kontrollstudier. Et fellestrekk ved studiene var at kasus og kontrollgruppene var dårlig beskrevet, og det var i liten grad kontrollert for aktuelle forvekslingsfaktorer (confoundere). Resultatene vi refererer er derfor svært utsatt for metodiske feilkilder. RNase-L ratio^c ble trukket frem som en mulig biomarkør i flere studier, men også disse studiene har for lav styrke til å kunne trekke konklusjoner.

I arbeidet med dette notatet søkte vi utelukkende etter vitenskapelige publikasjoner med én bestemt person på forfatterlisten, og det er derfor vanskelig å vurdere generaliserbarheten til resultatene. Det hadde vært interessant å utforske dette videre gjennom utvidede litteratursøk for å se om resultatene som rapporteres i studiene til De Meirleir og medarbeidere er reproduisert av andre uavhengige forskningsgrupper. Siden de diagnostiske kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom er symptomatiske er det særdeles viktig å få bekreftet funn i flere uavhengige populasjoner.

Studiene vi inkluderte på spørsmålet om årsak og risiko til sykdom hadde kasus-kontrolldesign. Kasus-kontrollstudier kan gi svar på spørsmål om det er en sammenheng mellom potensielle årsaksfaktorer og forekomst av sykdom, men evner i

^{cc} Forholdstall mellom mengde RNase-L med høy og lav molekylvekt

liten grad å bekrefte at en eventuell sammenheng skyldes at faktoren er årsak til eller følge av sykdom, eller om det er andre faktorer som forklarer en mulig samvariasjon. Kasus-kontrollstudier er derfor uegnet til å vurdere effekt av nye behandlingsmetoder. På generelt grunnlag kan vi derfor si at en ikke bør ta i bruk nye behandlingstiltak basert på funn i kasus-kontrollstudier.

Vårt søk etter klinisk kontrollerte forsøk om effekt av tiltak resulterte i funn av to studier. Et konferanseabstrakt publisert i 2001 antydte en viss effekt av kosttilskuddet acclydine, men inneholdt svært begrenset informasjon. Et randomisert kontrollert forsøk om effekten av acclydine for deltakere med kronisk utmattelsessyndrom publisert av en annen forskningsgruppe konkluderte med at acclydine hadde liten eller ingen effekt for de med kronisk utmattelsessyndrom (17). Denne studien var lite utsatt for metodiske feilkilder og viste motstridende resultater sammenlignet med konferanseabstraktet som var utgangspunktet for det manuelle søket (3). Foruten studien om acclydine identifiserte vi en klinisk kontrollert studie om effekt av hyperbar oksygenbehandling for personer med kronisk utmattelsessyndrom og samtidig mykoplasmainfeksjon. Studien var svært utsatt for metodiske feilkilder. Den viste at hyperbar oksygenbehandling hadde liten eller ingen effekt på pasientenes funksjonelle status (4).

Innføring av nye behandlingsmetoder er ingen ny utfordring for helsevesenet, og det er bred enighet om at randomiserte kontrollerte studier utgjør en gullstandard for å teste effekt av nye behandlingsmetoder (2). Vi har mange eksempler på behandlingsmetoder som er tatt i bruk på grunn av gode intensjoner og antatt nytte, men som senere har vist seg å være uten effekt eller i verste fall skadelige for pasientene. For å sikre et forsvarlig helsetilbud bør vi følgelig sørge for at effekten av nye behandlingsmetoder testes ut før de eventuelt innlemmes som en fast del av et offentlig helsetilbud.

Konklusjon

Vår gjennomgang av professor Kenny De Meirleirs publikasjoner i vitenskapelige tidsskrifter etter 2000 ledet til flere funn som antyder at personer med kronisk utmattelsessyndrom muligens kan være mer utsatt for infeksjoner, endringer i tarmflora og forhøyet immunaktivitet enn friske kontroller. Disse resultatene er interessante, men er forbundet med stor usikkerhet. Resultatene i dette notatet alene kan vanskelig benyttes til å argumentere for rutinemessig å ta i bruk spesifikke behandlingsstrategier.

Videre forskning

Det er av interesse å undersøke om resultatene som er presentert i dette notatet på grunnlag av studier publisert av De Meirleir er bekreftet av andre forskningsgrupper. Videre er det nødvendig å gjennomføre randomiserte kontrollerte forsøk før nye behandlingsstrategier eventuelt blir tatt i bruk i helsetjenesten.

Referanser

1. Wyller VB, Bjørneklett A, Festvåg L, Follestad I, Malt U, Malterud K, et al. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 09 - 2006).
2. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. [Oppdatert mars 2011; lest 13.april.2011]. Tilgjengelig fra: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>
3. De Becker P, Nijs J, Van Hoof E, McGregor N, De Meirleir K. A double-blind, placebo-controlled study of acetylsalicylic acid in combination with amino acids in patients with chronic fatigue syndrome. AHMF Proceedings, "Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome 'The Medical Practitioners' Challenge in 2001". Alison Hunter Memorial Foundation, 2001.
4. Van Hoof E, Coomans D, De Becker P, Meeusen R, Cluydts R, De Meirleir K. Hyperbaric therapy in chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(3):37-49.
5. De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. Possible triggers and mode of onset of chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2002;10(2):3-18.
6. 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(953):059.
7. Nicolson GL, Nasralla M, De Meirleir K, Gan R, Haier J. Evidence for bacterial (Mycoplasma, Chlamydia) and viral (HHV-6) co-infections in chronic fatigue syndrome patients. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(2):7-19.
8. Nijs J, Nicolson GL, De Becker P, Coomans D, De Meirleir K. High prevalence of Mycoplasma infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34(3):209-14.
9. Nijs J, Coomans D, Nicolson GL, De BP, Christian D, De Meirleir K. Immunophenotyping predictive of mycoplasma infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(2):51-69.
10. Fremont M, Metzger K, Rady H, Hulstaert J, De Meirleir K. Detection of Herpesviruses and Parvovirus B19 in Gastric and Intestinal Mucosa of Chronic Fatigue Syndrome Patients. *In Vivo* 2009;23(2):209-13.
11. Sheedy JR, Wettenhall REH, Scanlon D, Gooley PR, Lewis DP, McGregor N, et al. Increased D-Lactic Acid Intestinal Bacteria in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *In Vivo* 2009;23(4):621-8.

12. Nijs J, De Becker P, De Meirleir K, Demanet C, Vincken W, Schuermans D, et al. Associations between bronchial hyperresponsiveness and immune cell parameters in patients with chronic fatigue syndrome. *Chest* 2003;123(4):998-1007.
13. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demette E, et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108(2):99-105.
14. Nijs J, De MK, Coomans D, De BP, Nicolson GL. Deregulation of the 2,5A synthetase RNase L antiviral pathway by *Mycoplasma* spp. in subsets of chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(2):37-50.
15. Metzger K, Fremont M, Roelant C, De Meirleir K. Lower frequency of IL-17F sequence variant (His161Arg) in chronic fatigue syndrome patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;376(1):231-3.
16. Nijs J, Aerts A, De Meirleir K. Generalized joint hypermobility is more common in chronic fatigue syndrome than in healthy control subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2006;29(1):32-9.
17. The GK, Bleijenberg G, van der Meer JW. The effect of aclydine in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2007;2(5):e19.
18. Baschetti R, De BP, De MK. Chronic fatigue syndrome, decreased exercise capacity, and adrenal insufficiency [2] (multiple letters). *Arch Intern Med* 2001;161(12):1558-9.
19. De MK, Patarca-Montero R. Multidisciplinary innovations in research, theory and clinical practice: Introduction. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000;6(3-4):1.
20. De Meirleir K, McGregor N. Chronic fatigue syndrome guidelines. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(1):1-6.
21. De Meirleir K, McGregor N. Lyme disease in US ME/CFS patients: A psychiatric data analysis related to the apathy construct. *J Chronic Fatigue Syndr* 2008;14(4):1-4.
22. De Meirleir K, Suhadolnik RJ, Lebleu B, Englebienne P. Antiviral pathway activation in chronic fatigue syndrome and acute infection. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1420-1.
23. De Meirleir K, De Becker P. Chronic fatigue syndrome - The reply. *Am J Med* 2000;109(3):258.
24. Demette E, Bastide L, D'Haese A, De Smet K, De Meirleir K, Tiev KP, et al. Ribonuclease L proteolysis in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients. *J Biol Chem* 2002;277(38):35746-51.
25. DeBecker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, DeMeirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome (vol 160, pg 3270, 2000). *Arch Intern Med* 2001;161(16):2051-2.
26. De Becker P, De Meirleir K. Chronic fatigue syndrome, decreased exercise capacity, and adrenal insufficiency - In reply. *Arch Intern Med* 2001;161(12):1559.
27. Englebienne P, Verhas M, Herst CV, De Meirleir K. Type I interferons induce proteins susceptible to act as thyroid receptor (TR) corepressors and to signal the TR for destruction by the proteasome: possible etiology for unexplained chronic fatigue. *Med Hypotheses* 2003;60(2):175-80.
28. Fremont M, Vaeyens F, Herst CV, De Meirleir K, Englebienne P. Antiviral pathway deregulation of chronic fatigue syndrome induces nitric oxide production in immune cells that precludes a resolution of the inflammatory response. *J Chronic Fatigue Syndr* 2006;13(4):17-28.

29. Fremont M, El Bakkouri K, Vaeyens F, Herst CV, De Meirleir K, Englebienne P. 2',5'-Oligoadenylate size is critical to protect RNase L against proteolytic cleavage in chronic fatigue syndrome. *Exp Mol Pathol* 2005;78(3):239-46.
30. Fremont M, Vaeyens F, Herst CV, De Meirleir K, Englebienne P. 37-kilodalton/83-kilodalton RNase L isoform ratio in peripheral blood mononuclear cells: Analytical performance and relevance for chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(10):1259-60.
31. Javierre C, Alegre J, Ventura JL, Garcia-Quintana A, Segura R, Suarez A, et al. Physiological responses to arm and leg exercise in women patients with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2007;14(1):43-53.
32. Lombardi VC, Redelman D, White DC, Fremont M, DeMeirleir K, Peterson D, et al. Serum cytokine and chemokine profiles of individuals with myalgic encephalomyelitis (ME) reveal distinct pathogen associated signatures. *Cytokine* 2008;43(3):245.
33. Meeus M, Nijs J, McGregor N, Meeusen R, De Schutrer G, Truijien S, et al. Unravelling intracellular immune dysfunctions in chronic fatigue syndrome: Interactions between protein kinase R activity, RNase L cleavage and elastase activity, and their clinical relevance. *In Vivo* 2008;22(1):115-21.
34. Nicolson GL, Nasralla MY, Franco AR, De Meirleir K, Nicolson NL, Ngwenya R, et al. Role of mycoplasmal infections in fatigue illnesses: chronic fatigue and fibromyalgia syndromes, Gulf War illness and rheumatoid arthritis. *J Chronic Fatigue Syndr* 2000;6(3/4):23-39.
35. Nijs J, De Meirleir K. Oxidative stress might reduce essential fatty acids in erythrocyte membranes of chronic fatigue syndrome patients. *Nutr Neurosci* 2004;7(4):251-3.
36. Nijs J, Demanet C, McGregor NR, De BP, Verhas M, Englebienne P, et al. Monitoring a hypothetical channelopathy in chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(1):117-33.
37. Nijs J, De MK. Enterovirus related myopathy in a subset of chronic fatigue syndrome? *J Chronic Fatigue Syndr* 2004;12(2):67-73.
38. Nijs J, De Meirleir K, Truyen S. Hypermobility in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary observations. *J Musculoskeletal Pain* 2004;12(1):9-17.
39. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, De Schutter G, Van Hoof E, et al. Chronic fatigue syndrome: Exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(10):1647-54.
40. Nijs J, Vanherberghen K, Duquet W, De Meirleir K. Chronic fatigue syndrome: Lack of association between pain-related fear of movement and exercise capacity and disability. *Phys Ther* 2004;84(8):696-705.
41. Roelens S, Herst CV, D'Haese A, De SK, Fremont M, De MK, et al. G-Actin cleavage parallels 2-5A-dependent RNase L cleavage in peripheral blood mononuclear cells - relevance to a possible serum-based screening test for dysregulations in the 2-5A pathway. *J Chronic Fatigue Syndr* 2001;8(3-4):63-82.
42. Shetzline SE, Martinand-Mari C, Reichenbach NL, Buletic Z, Lebleu B, Pfleiderer W, et al. Structural and functional features of the 37-kDa 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22(4):443-56.
43. Van Hoof E, Coomans D, De Becker R, De Meirleir K, Cluydts R. Hyperbaric oxygen therapy for chronic systemic infections in chronic fatigue syndrome. *Int J Psychophysiol* 2002;45(1-2):82-3.

44. Van Hoof E, Coomans D, Cluydts R, De Meirleir K. Correlation of immunologic parameters to psychological variables in chronic fatigue syndrome. *Int J Psychophysiol* 2002;45(1-2):71.
45. Van Hoof E, De Becker P, Lapp C, Cluydts R, De Meirleir K. Defining the occurrence and influence of alpha-delta sleep in chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2007;333(2):78-84.
46. Van HB, Vanthuyne S, Neerinckx E, De Meirleir K, De Becker P, Komaroff AL, et al. Chronic fatigue syndrome [2] (multiple letters). *Am J Med* 2000;109(3):257-9.

Vedlegg

Vedlegg 1: Litteratursøk

AMED, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO

Ovid AMED (Allied and Complementary Medicine) 1985 to January 2011

Ovid EMBASE 1980 to 2011 Week 03

Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE 1948 to Present

Ovid PsycINFO 1806 to January Week 4 2011 Søketreff 1058

Dato: 28.1.2011

Søketreff: 144

Alle kilder ble søkt samtidig i Ovid

1. (de meirleir k* or demeirleir k* or demerleir k* or de merleir k*).au.
2. Remove duplicates from 1

Cinahl

AU de meirleir k* or AU demeirleir k*

Limiters - Exclude MEDLINE records

ISI Web of Knowledge (Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index, Arts & Humanities Citation Index)

Author=(de meirleir k* or demeirleir k* or de merleir k* or demerleir k*)

Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All Years

Cochrane Central

Author: "De meirleir" or demeirleir

Vedlegg 2: Sjekkliste for kasus-kontrollstudier

Sjekkliste for kasus-kontrollstudier*		Ja	Uklart	Nei
1	Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenliknbare befolkningsgrupper?			
<i>Kommentar:</i>				
2	Er gruppene (kasus og kontroll) sammenliknbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer (konfundere)?			
<i>Kommentar:</i>				
3	Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert?			
<i>Kommentar:</i>				
4	Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden?			
<i>Kommentar:</i>				
5	Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse?			
<i>Kommentar:</i>				
6	Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen?			
<i>Kommentar:</i>				
7	Var den som målte eksposisjonen blindet mht. hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det ev. noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)?			
<i>Kommentar:</i>				
8	Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper?			
<i>Kommentar:</i>				

*Basert på User's Guides for an article about harm. Guyatt G, Rennie D, Mead MO, Cook DJ. User's guides to the medical literature, a manual for evidence-based clinical practice. Sec ed. 2008 American Medical Association. The McGraw-Hill Companies, Inc.

Vedlegg 3: Inkluderte studier

Studier om effekt av behandling

De Becker et al (2001) A double-blind, placebo-controlled study of Acclidine in combination with amino acids in patients with chronic fatigue syndrome (Only abstract available)	
Design:	Randomized controlled trial
Patients:	All patients diagnosed with CFS according to CDC 1988 and/or 1994 criteria (n=90)
Intervention:	250 mg four times a day in combination with amino acids first four weeks. Then, 250 mg acclidine twice a day + amino acids for the subsequent four weeks
Comparison:	Placebo
Outcome:	<i>Primary outcome:</i> Clinical global impression scale (CGI) <i>Secondary outcome:</i> IGF1, IGFBP3 RNase-L ratio, GHQ-30, POMS, SF-36 og SCL-90
Results:	The authors reported increased IGF-1 levels in the active group at week 4 and 8 ($p < 0,0002$). 54 % of patients in the acclidine group reported symptom improvements as compared to 16 % in the control group.
RoB	The risk of bias was scored "unclear" as methodological details are not available in the abstract
Notes	Only an abstract is available and it is not possible to assess risk of bias. A manual search after a complete manuscript led to identification of one randomized trial with low risk of bias showing conflicting results.

Van Hoof et al (2003) Hyperbaric therapy in chronic fatigue syndrome	
Design:	Non-randomized clinically controlled trial
Patients:	Patients were diagnosed with CFS according to CDC 1994 criteria, and divided in two groups: Group 1: CFS patients testing positive for Mycoplasma sp. (n=15) (mean age 35,3 years) Group 2: CFS patients with no evidence of Mycoplasma (n=14) (mean age 48,9 years)
Intervention:	Hyperbaric oxygen treatment given to all patients two hours a day for one week, and patients breathed 100 % O ₂ through a face mask. We did not find information regarding the actual atmospheric pressure at which O ₂ was inhaled.
Comparison:	All patients received treatments, and comparisons were made across the two populations (mycoplasma positive and mycoplasma negative)
Outcome:	SF-36, General Health Questionnaire (GHQ-30), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). Outcome measured short-termed (after one week active treatment) and long-termed (one month follow-up)
Results:	ANOVA did not reveal significant differences in treatment effect between the two groups except from the Role-Physical ($p=0,079$) and Bodily Pain ($p=0,01$) dimensions of SF-36.
RoB	High risk of bias due to lack of randomization and possible confounding due to differences between the comparison groups.

Studier om årsaks- og risikoforhold

De Becker et al (2002) Possible triggers and mode of onset of chronic fatigue syndrome	
Design:	Case control
Patients	Group 1: Patients diagnosed with CFS according to CDC 1994 criteria (n=1546) Group 2: Fatigued non-CFS patients (n=301)
Comparison:	The two groups were compared with respect on exposure a large number of potential onset parameters (infections, insect bites, surgery, pain etc.) before the onset of disease
Results:	CFS patients were more likely to have acute onset (OR=6,2 with 95 % CI fra 4,9 til 7,8 and p < 0,001) viral like infection (OR = 1,7 with 95% CI from 1,3-2,2 and p < 0,001).

De Meirleir et al (2000) A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome	
Design:	Case control
Patients:	Group 1: CFS according to CDC-criteria (n=58); 82 % females and 37 years on average Group 2: Healthy controls (n=28); 71 % females and 31 years on average Group 3: Depression (n=14); 71 % females and 39 years on average Group 4: Fibromyalgia (n=11); 82 % females and 42 years on average
Comparison:	Groups were compared with respect on the level of 2-5A binding protein in peripheral blood nuclear cells (PBMC) extracts as relative amounts of 37, 40 and 80 kDa 2-5A binding protein in four groups compared using Mann-Whitney U-test.
Results:	50 of 57 CFS patients were characterized by a 37 kDa 2-5A binding protein band whereas the corresponding numbers for the control groups were 9 /28 (healthy), 2/14 (depressed), and 4/11

Fremont et al (2009) Detection of Herpesviruses and Parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 criteria (n = 48); 78 % females 37 years on average Group 2: Healthy controls (n = 35); 66 % females 46 years on average
Comparison:	Biopsy specimens were taken in the gastric antrum and in the duodenum and viral load (HHV-6, HHV-7, EBV, and Parvovirus B19), was determined using real time PCR and compared across the two groups.
Results:	High loads of HHV-7 DNA were detected in most CFS and control biopsies. EBV and HHV-6 were detected in 15-30% of all biopsies. Parvovirus B19 DNA was detected in 40% of the patients versus less than 15% of the controls.

Metzger et al (2008) Lower frequency of IL-17F sequence variant (His161Arg) in chronic fatigue syndrome patients	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 criteria (n = 89); 79 % females 40 yo in average Group 2: Healthy controls (n = 56); 70 % females 37 yo in average
Comparison:	Genomic DNA was extracted from whole blood and analysis of rs763780 polymorphism was performed and compared across the two groups.
Results:	The authors found lower prevalence of the His161Arg variant among CFS patients compared to healthy controls. Eight of 89 patients have a CT genotype (9%) versus 14/56 controls (25%). None of the CFS patients had the CC genotype compared to 2/56 controls (3.6%). In total 29 % of the controls had CC or CT genotype versus 9 % of the CFS patients (OR = 4.05, p = 0.0018).

Nicolson et al (2003) Evidence for bacterial (<i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i>) and viral (HHV -6) co-infections in chronic fatigue syndrome patients	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 criteria (n=100); 72 % females 18-66 years (avg = 39.7) Group 2: Healthy controls (n=100); 69 % females 21-58 years (avg = 34.6)
Comparison:	Subjects blood was collected and tested for mycoplasma, HHV-6 and chlamydia infections by forensic PCR, and the prevalence of infections was compared across the two patient groups.
Results:	CFS patients showed high prevalence of one of four <i>Mycoplasma</i> species (OR = 13.8, 95%CI 5.8-32.9, P < 0.001) and often showed evidence of co-infections with different <i>Mycoplasma</i> species, <i>Chlamydia pneumoniae</i> (OR = 8.6, 95%CI 1.0-71.1, P < 0.01) and/or active Human Herpes Virus-6 (HHV -6) (OR = 4.5, 95%CL 2.0-10.2, P < 0.001). We found that 8% of the CFS patients showed evidence of <i>C. pneumoniae</i> and 31 % of active HHV -6 infections.

Nijs et al (2002) High prevalence of <i>Mycoplasma</i> infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four <i>Mycoplasma</i> species in blood of chronic fatigue syndrome patients	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 criteria (n=261); 83.5 % females 18-64 years (avg = 36.4) Group 2: Healthy controls (n=36); 63.9 % females 22-54 years (avg =34.6)
Comparison:	Subjects blood was collected and tested for mycoplasma infections. Pearson chi-square test was used to compare prevalence across the two groups.
Results:	<i>Mycoplasma</i> was found in 179 (68.6 %) of CFS patients and 2 (5.5 %) of healthy controls, reflecting a statistically significant difference (p < 0.001)

Nijs et al (2003) Associations between bronchial hyperresponsiveness and immune cell parameters in patients with chronic fatigue syndrome	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS + bronchial hyperresponsiveness(n=73); 86.3 % females 16-64 years (avg = 37.6) Group 2: CFS - bronchial hyperresponsiveness(n=64); 81.3 % females 23–63 years (avg = 38.7) Group 3: Healthy controls (n=27); 81.5 % females 20-58 years (avg = 36.3)
Comparison:	Comparison 1: Blood was collected from participants and subjected to immunophenotyping, and results from immunophenotyping were compared across the three groups. Comparison 2: RNase-L ratio was determined and compared for BHR- versus BHR+ patients
Results:	When it comes to immunophenotyping, BHR+ patients differ most from the control group with eight differences in the immunophenotype profile in the cell count analysis and seven differences in the percentage distribution profile. BHR- patients only differed from the control subjects in CD25 count and in the percentage of CD25 cells. There were no differences in the RNase L ratio between BHR- and BHR + CFS patients

Nijs et al (2003) Immunophenotyping predictive of mycoplasma infection in patients with chronic fatigue syndrome?	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS + mycoplasma (n=131); 86.3 % females 35.7 years in average Group 2: CFS – mycoplasma (n=55); 90.9 % females 36.2 years in average Group 3: Healthy controls (n=35); 74.3 % females 34.2 years in average
Comparison:	Blood was collected from participants and subjected to immunophenotyping, and results from immunophenotyping were compared across the three groups.
Results:	Mycoplasma positive as well as mycoplasma negative patients presented with significantly elevated CD25+ (activated) cells as compared with group 3 and mycoplasma negative had increased levels of CD5+ B-cells. The authors conclude that the results confirm immune activation among CFS patients, but that this activation does not appear to be specific for mycoplasma-infected CFS patients
Note	Possible overlap in patient material in the study above

Nijs et al (2003) Deregulation of the 2,5A synthetase RNase L antiviral pathway by mycoplasma spp. In subsets of chronic fatigue syndrome	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS + mycoplasma (n=131); 86.3 % females 35.7 years in average Group 2: CFS – mycoplasma (n=55); 90.9 % females 36.2 years in average Demographic data only reported for pooled groups (mean age 35.8 and 87.6 % females), but the population sample is most likely identical to the previous publication.
Comparison:	Blood samples were collected, and RNase-L ratio was determined and compared for myco- versus myco+ patients
Results:	CFS-patients testing positive for mycoplasma presented with elevated RBNase L ratio compared to non-infected patients (p = 0,016).

Nijs et al (2006) Generalized joint hypermobility is more common in chronic fatigue syndrome than in healthy control subjects	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 (n=68); 82.4 % females 38.4 years in average Group 2: Healthy controls (n=69); 82.6 % females 37.9 years in average
Comparison:	Generalized joint hypermobility was assessed by using Beighton score (a 0 to 9 scale). One point allocated for the ability to perform each of following tests unilaterally and 2 points if bilateral: passive dorsiflexion of the fifth finger of 90 deg or more; passive apposition of the thumb to the flexor aspects of the forearm; hyperextension of the elbow of 10 deg or more; and hyperextension of the knee of 10 deg or more. An additional point was given when the patient was able to perform a forward flexion of the trunk, with the knees straight, so that the palms of the hands rested easily on the floor. Patients were considered hypermobile if they scored 4 or more.
Results:	Compared with the healthy volunteers (4.3%, 3/68), significantly more patients with CFS (20.6%, 14/69) fulfilled the criteria for generalized joint hypermobility (Fisher exact test, $P < .004$)

Sheedy et al (2009) Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with chronic fatigue syndrome	
Design:	Case control
Patients	Group 1: CFS according to CDC 1994 criteria (n=108) Group 2: Healthy controls (n=177)
Comparison:	The first morning bowel motion was collected in a faecal container. Facultative anaerobic organisms were identified using standard criteria. Three organisms were used for the metabolic profile study. These were <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922), <i>Enterococcus faecalis</i> (<i>E. faecalis</i>) and <i>Streptococcus sanguinis</i> (<i>S. sanguinis</i>). Mean viable counts of faecal aerobes were compared across the two groups.
Results:	The study reports significant differences in the number of total aerobes as well as significant differences in the Gram negative to Gram positive ratio.
Note	Demographic data was not presented

Vedlegg 4: Ekskluderte artikler

Study (ref)	Cause for exclusion of study
Baschetti (18)	Correspondence, not a research article
De Meirleir (19-21)	Editorials, not research articles
De Meirleir (22;23)	Correspondence, not a research articles
Demettre (24)	Micromolucular study investigating the properties of a 37-kDa binding polypeptide accumulating in peripheral blood mononuclear cell from CFS patients
De Becker (25)	Erratum
De Becker (26)	Correspondence, not a research article
Englebienne (27)	Narrativ review and background article
Fremont (28)	All included patients diagnosed with CFS-ME, blood samples classified into 4 groups according to the levels of 37-kDa RNase L. Cross-sectional and hypothesis generating study investigating possible correlations between different microbiological interactions and molecular pathways, subclinical.
Fremont (29)	All included patients diagnosed with CFS-ME. Cross-sectional and hypothesis generating study investigating possible correlations between different microbiological interactions and molecular pathways, subclinical.
Fremont (30)	Correspondence, not a research article
Javierre (31)	This study includes 85 women with CFS and a control group of 15 healthy but sedentary subjects. The study examines physiological response to exercise, and is a study of symptoms rather than a study of causative explanations or biomarkers.
Lombardi (32)	Conference abstract published in 2008. We performed manual searches in order to identify other publications or presentations of these results, but without success. In the abstract the authors conclude that ytokine and chemokine patterns in subgroups of CFS/ME can be used diagnostically as serum biomarkers to stratify patients for appropriate anti-inflammatory, antimicrobial and antiviral therapeutic. We consider that the abstract too sparse information about methods and results to justify inclusion. Authors contacted.
Meeus (33)	Sixteen patients with CFS filled in a battery of questionnaires and underwent veneous blood sampling for analysis of immunologic abnormalities. The study search for potential correlations between different immune parameters or between immune parameters and various self-reported outcomes (symptoms), subclinical.
Nicholson (34)	Narrativ review, no systematic litterature search
Nijs 2004	Correspondence

(35)	
Nijs 2003 (36)	Monitoring of a previously suggested channelopathy. The study includes 27 CFS patients and 20 healthy controls. Measurements of body potassium, RNase L-ratio and immunophenotyping are presented, but the authors are primarily focusing on the correlation between biochemistry and immunophenotyping in CFS patients.
Nijs (37)	Narrativ review, no systematic litterature search
Nijs (38)	Cross sectional study of patients with a CFS-ME diagnosis exploring the possibility for correlations between different symptoms such as hypermobility, pain severity and activity limitations.
Nijs (39)	This study includes 16 patients with CFS and examines the potential relationship between immune parameters and exercise performance. Subclinical
Nijs (40)	Cross sectional study of patients with CFS-ME, correlation between pain related fear of movement (TSK-DV questionnaire) and exercise capacity and disability (CFS-APQ questionnaire and exercise capacity).
Roelens (41)	Biochemical study investigating the possibility that 37 kDa 2-5A BP observed in CFS patients is produced by proteolytic cleavage of the 80-kDa monomeric enzyme.
Shetzline (42)	A study of the biochemical relationship between 80-kDa RNase L from healthy controls and 37-kDa RNase L from CFS patients. The results showed that th 37-kDa RNase L shares structural and functional features with the native 80-kDa RNase L
Van Hoof (43)	Conference abstract, the study was later published as a complete research article and is included (4).
Van Hoof (44)	All included patients diagnosed with CFS-ME. Cross sectional study exploring a possible correlation between immune parameters and symptoms (e.g. SF-36). Only conference abstract available.
Van Hoof (45)	This study includes 48 patients with CFS and explores the potential relationship between immune parameters, subjective complaints and sleep parameters.
VanHoudenhove (46)	Correspondence, not a research article