

Behandling av kronisk utmattelses- syndrom CFS/ME

Notat fra Kunnskapssenteret

Hurtigoversikt

Juni 2011

 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Hovedsymptomet ved kronisk utmattelsessyndrom er langvarig utmattelse som ikke er et resultat av pågående belastning eller kan forklares av andre diagnoser. Pasientene har tilleggssymptomer som sår hals, søvnforstyrrelser, svimmelhet, overfølsomhet for sanseinntrykk samt muskel- og leddsmerter.

Oppdrag: Kunnskapssenteret fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet å sammenfatte effekt av behandling, rehabilitering, pleie og omsorg for personer med kronisk utmattelsessyndrom. **Hovedfunn:**

- Deltagelse i arbeidsliv og skole: Kognitiv atferdsterapi gir muligens noe økning i arbeidslivsdeltakelse sammenlignet med standard behandling.
- Utmattelse: Kognitiv atferdsterapi eller treningsbehandling gir trolig mindre utmattelse sammenlignet med henholdsvis standard behandling eller avspenning og tøyning. Det er begrenset med tilgjengelig dokumentasjon om effekt av farmakologisk behandling på grad av utmattelse.
- Livskvalitet: Kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre livskvalitet sammenlignet med standard behandling eller annen psykoterapi. Det er usikkert om treningsbehandling sammenlignet med avspenning og/eller

(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 978-82-8121-416-3

Juni 2011

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) tøyning påvirker helse relatert livskvalitet. I beste fall kan treningsbehandling ha stor positiv effekt, i verste fall kan treningsbehandling ha liten eller ingen innvirkning på livskvalitet. • Kvaliteten på dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan trekke konklusjoner om effekt av kosttilskudd og alternativ behandling. • Det er behov for å oppsummere effekter av tiltak innen pleie og omsorg samt rehabilitering.

Tittel	Behandling av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME
English title	Treatment of chronic fatigue syndrome CFS/ME
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, <i>direktør</i>
Forfattere	Larun, Lillebeth, <i>prosjektleder</i> Brurberg, Kjetil Gundro, <i>forsker</i> Fønhus, Marita Sporstøl, <i>forsker</i> Kirkehei, Ingvild, <i>forskningsbibliotekar</i>
ISBN	978-82-8121-416-3
ISSN	1890-1298
Prosjektnummer	900
Publikasjonstype	Hurtigoversikt
Antall sider	32 (63 inkludert vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet, avdeling for rehabilitering og sjeldne tilstander v/ Lisbeth Myhre og Bodil Stokke
Nøkkelord	Kronisk utmattelsessyndrom, CFS, ME, myalgisk encefalopati, behandling
Sitering	Larun L, Brurberg KG, Fønhus MS, Kirkehei I. Behandling av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME. Rapid Review from Kunnskapssenteret – 2011. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 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, 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

Bakgrunn

Hovedsymptomet ved kronisk utmattelsessyndrom er langvarig utmattelse som ikke er et resultat av pågående belastning eller kan forklares av andre diagnoser. Pasientene har tilleggssymptomer som sår hals, søvnforstyrrelser, svimmelhet, overfølsomhet for sanseintrykk samt muskel- og leddsmarter.

Oppdrag

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet å sammenfatte effekt av behandling, rehabilitering, pleie og omsorg for personer med kronisk utmattelsessyndrom.

Hovedfunn

- *Deltagelse i arbeidsliv og skole:* Kognitiv atferdsterapi gir muligens noe økning i arbeidslivsdeltakelse sammenlignet med standard behandling.
- *Utmattelse:* Kognitiv atferdsterapi eller treningsbehandling gir trolig mindre utmattelse sammenlignet med henholdsvis standard behandling eller avspenning og tøyning. Det er begrenset med tilgjengelig dokumentasjon om effekt av farmakologisk behandling på grad av utmattelse.
- *Livskvalitet:* Kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre livskvalitet sammenlignet med standard behandling eller annen psykoterapi. Det er usikkert om treningsbehandling sammenlignet med avspenning og/eller tøyning påvirker helse relatert livskvalitet. I beste fall kan treningsbehandling ha stor positiv effekt, i verste fall kan treningsbehandling ha liten eller ingen innvirkning på livskvalitet.
- Kvaliteten på dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan trekke konklusjoner om effekt av kosttilskudd og alternativ behandling.
- Det er behov for å oppsummere effekter av tiltak innen pleie og omsorg samt rehabilitering.

Tittel:

Behandling av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME

Publikasjonstype:

Hurtigoversikt

En hurtigoversikt er resultatet av å sammenfatte forskningsbasert kunnskap

- med kort tidsfrist og
- med mindre omfattende metode enn ved systematisk kunnskaps-oppsummering.

Svarer ikke på alt:

- Ikke omfattende søkestrategi
- Søk i få litteraturlaser
- Ingen gradering av studienes kvalitet
- Ikke vurdert av ekstern fagfelle
- Enkel intern kvalitetssjekk av prosjektplan og sluttprodukt
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapssenteret på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter systematiske oversikter ble avsluttet februar 2011.

Sammendrag

Bakgrunn

I Norge er det anslagsvis 10.- til 20.000 innbyggere som har diagnosen kronisk utmattelsessyndrom, i forhold til en befolkningsprevalens på 0,2 til 0,4 %. Diagnosen kronisk utmattelsessyndrom stilles på grunnlag av ulike sett med diagnosekriterier, som alle har til felles at spesifikke diagnoser som kan gi kronisk utmattelse skal utelukkes. Kjernesymptomet er vedvarende utmattelse som reduserer aktivitetsdeltagelse. Tilleggssymptomer som svekket hukkommelse og nedsatt konsentrasjon, sår hals, muskel- og leddsmerter, hodepine og søvnforstyrrelser opptrer gjerne samtidig. Dette kan gi store funksjonstap, og enkelte blir sengeliggende.

Kunnskapssenteret har fått i oppdrag fra Helsedirektoratet å utarbeide en oppdatert oversikt om behandling, rehabilitering, pleie og omsorg av de som har kronisk utmattelsessyndrom. Samtidig har vi utarbeidet tre separate notater om henholdsvis diagnosekriterier, pågående kliniske studier og publisert forskning med professor Kenny De Meirleir på forfatterlisten.

Metode

Søk etter systematiske oversikter om effekt av tiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom ble gjennomført i februar 2011, og vi søkte i følgende databaser: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessments Database, MEDLINE, PsycINFO, AMED, EMBASE, CINAHL, SveMed og BMJ Clinical Evidence. Hvis vi identifiserte flere systematiske oversikter om samme tiltak inkluderte vi den nyeste systematiske oversikten av høyest kvalitet. Vurdering av metodisk kvalitet, dataauthenting og vurdering av samlet dokumentasjonskvalitet ble gjort av to personer uavhengig av hverandre. Vi vurderte effekt i henhold til tre forhåndsdefinerte utfallsmål: arbeidslivsdeltakelse, utmattelse og helserelatert livskvalitet.

Resultat

Vi identifiserte fem systematiske oversikter og hentet data fra 35 oppsummerte primærstudier med til sammen 2474 deltakere:

Tilbake til arbeid eller skole

En oversikt rapporterer fra to små primærstudier som målte effekt av kognitiv behandling med vektlegging av aktivitetsøkning sammenlignet med standard oppfølging. Gjennom en 12 måneders oppfølgingsperiode viste den ene primærstudien økt arbeidsdeltakelse i gruppen som fikk kognitiv behandling (RR=3,2 med 95 % KI fra 1,5 til 6,8). I den andre primærstudien ble antall fraværsdager registrert og det rapporteres om ingen forskjell mellom de to gruppene (MD=4,4 dager med 95 % KI -50,1 til 58,8). Kvaliteten på dokumentasjonen er henholdsvis lav og svært lav.

Utmattelse

I en av oversiktene rapporteres det fra ni primærstudier at kognitiv atferdsterapi sammenlignet med standard behandling (seks primærstudier) eller andre psykoterapier (fire primærstudier) trolig gir lavere grad av utmattelse både på kortere og lengre sikt (12 måneders oppfølging). Dokumentasjonen er av middels kvalitet. I en annen oversikt, oppsummert fra sju ulike primærstudier, er det vist at ulike typer treningsbehandling sammenlignet med avspenning og tøyning trolig gir lavere grad av utmattelse rett etter at tiltaket ble avsluttet. Langtidseffekt (12 måneder) av treningsbehandling på utmattelse er rapportert for én primærstudie og viser ingen signifikant effekt. Kvaliteten på dokumentasjonen er henholdsvis middels og lav. En tredje oversikt rapporterer resultater fra fire primærstudier for ulike farmakologiske behandlinger. Ingen av de farmakologiske behandlingene er rapportert til å være mer effektive enn placebo/narremedisin, og det er rapportert om bivirkninger.

Helserelatert livskvalitet

Fra en av oversiktene rapporteres det fra én primærstudie om at kognitiv adferdsterapi sammenlignet med standard behandling eller andre former for psykoterapi muligens fører til litt bedre livskvalitet (EuroQol). Effekten så ut til å vedvare seks måneder etter endt behandling (MD 8,0 poeng med 95 % KI 0,7 til 15,3). Vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. En oversiktsartikkel om treningsbehandling inkluderer fem primærstudier og konkluderer med at treningsbehandling ikke fører til statistisk signifikante kortsiktige (12-15 uker) (MD 7,1 poeng med 95 % KI -0,5 til 14,6) eller langsiktige (52 uker) (MD 9,0 poeng med 95 % -1,0 til 19,0) endringer i livskvalitet (SF-36 fysisk funksjon). Konfidensintervallene er vide og strekker seg fra stor positiv til null effekt – med en tendens som går klart i favør av treningsbehandling. Vi kan derfor ikke se bort fra at treningsbehandling kan ha positiv virkning på livskvalitet.

Behov for mer kunnskap

Når det gjelder ikke-farmakologiske kosttilskudd og alternativ behandling er kvaliteten på dokumentasjonen for lav til at det lar seg gjøre å konkludere om tiltakene påvirker utfallsmålene tilbake til skole/ arbeid, utmattelse eller livskvalitet. Vi fant ingen systematiske oversikter som omhandler aktivitetsavpasning, avspenning eller pleie- og omsorgstiltak. Vi fant heller ingen systematiske oversikter som omhandler de aller sykeste eller barn og unge.

Diskusjon

Når det gjelder spørsmålet om effekt av kognitiv adferdsterapi og gradert treningsterapi ser vi samme bilde som i Kunnskapscenterets rapport "Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME)" fra 2006. Begge behandlingsformene kan trolig bidra til redusert utmattelse og kanskje også bedret livskvalitet. Det finnes mindre dokumentasjon på om disse behandlingsformene påvirker arbeidslivsdeltakelse. Når det gjelder farmakologisk behandling, immunterapi, kosttilskudd og alternativ behandling konkluderer 2006-rapporten med at effekten er usikker, og i tiden som er gått siden 2006 ser det ikke ut til å ha tilkommet forskningsbasert dokumentasjon som bidrar til å endre disse konklusjonene. Det er imidlertid viktig å understreke at denne rapporten baserer seg på publiserte oversiktsartikler, og som en konsekvens av dette har vi ikke fanget opp primærstudier som er publisert i tiden som er gått etter at forfatterne av de ulike oversiktartiklene avsluttet sine søk.

Primærstudiene inkludert i oversiktene som vi refererer til i denne rapporten har benyttet ulike sett av diagnosekriterier, blant annet Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1994 kriterier, Oxford 1991 kriterier og Australske 1990 kriterier. Bruk av diagnosekriterier kan i prinsippet bidra til å definere selekterte og mer homogene pasientgrupper, og det er dermed en mulighet for at målt behandlingseffekt vil variere mellom studier som har benyttet ulike diagnosekriterier. Foreløpig ser vi ingen klare tegn til at dette er tilfelle, men etter hvert som flere studier tilkommer vil det være mulig å gjennomføre mer omfattende analyser rundt sammenhenger mellom målt effekt og de ulike settene av diagnosekriterier. Uansett er det viktig å være klar over at ingen av de inkluderte oversiktene omfatter de aller sykeste eller barn og unge.

Konklusjon

Kognitiv adferdsterapi og gradert treningsterapi har trolig positiv effekt for personer med kronisk utmattelsessyndrom. For andre tiltak, enkeltstående så vel som sammensatte, er dokumentasjonen av svært lav kvalitet eller også helt fraværende. Dette betyr at vi trenger mer forskning før vi kan trekke sikre konklusjoner om effekt.

Key messages (English)

Background

Chronic fatigue syndrome is characterized by disabling fatigue that is not associated with work load or other medical diagnosis. Patients also present with concurrent symptoms such as sore throat, sleep disturbances, dizziness, increased sensitivity (e.g. light and sound) and muscle and joint pain, and headaches.

Commission

The Norwegian Knowledge Centre for Health Services was commissioned by the Norwegian Directorate of Health to review the current evidence related to effect of treatment, rehabilitation and care for people with chronic fatigue syndrome.

Main findings

- *Work and school participation:* cognitive behavioural therapy may be associated with some improvements in work and school participation.
- *Fatigue:* cognitive behavioural therapy or exercise therapy is likely to reduce fatigue compared to usual care or relaxation/ straining. With regard to pharmacological treatment, the quality of evidence is in general very limited.
- *Quality of life:* cognitive behavioural therapy is likely to improve the quality of life compared with standard care or other psychotherapies. The effect of exercise therapy is not statistically significant compared to standard treatment. The effect of exercise therapy is not statistically significant. But the effect estimate is uncertain. In the best case, exercise therapy is associated with large positive effects, worst case exercise therapy is associated with a small or no difference in quality of life.
- The quality of evidence is too poor or lacking to allow conclusion regarding the effect of dietary supplements and alternative treatment.
- There is a need to review clinical effectiveness studies on care as well as rehabilitation.

Title:

Treatment of chronic fatigue syndrome CFS/ME

Type of publication:

Rapid review

A rapid review is a review that makes use of less comprehensive methods than a systematic review due to limited time-frame, e.g. less comprehensive search strategy, search in fewer databases, no grading of the quality of selected studies, no external peer review, and simpler quality check of both project plan and final manuscript.

Doesn't answer everything:

- Limited search strategy
 - Search in few databases
 - No grading of study quality
 - No recommendations
-

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for systematic reviews:
February, 2011

Executive summary (English)

Background

Based on a prevalence of 0.2 to 0.4 %, there are approximately 10000 to 200000 residents with chronic fatigue syndrome in Norway. Chronic fatigue syndrome is diagnosed on the basis of different sets of diagnostic criteria, which have in common that other diagnosis be associated with chronic fatigue should be excluded. The main symptom is persistent fatigue which reduces activity level and participation. Concurrent symptoms such as impaired memory, loss of concentration, sore throat, muscle and joint pains, headaches and sleep disturbances often appear. These symptoms can result in severe functional disability, and some patients are bed-ridden.

The Norwegian Knowledge Centre for Health Services was commissioned by the Norwegian Directorate of Health to prepare an updated an overview of evidence regarding treatment, rehabilitation, and care of those who have chronic fatigue syndrome. Moreover, we publish three separate memoranda regarding: diagnostic criteria, ongoing published trials and research published in scientific journals the last ten years with Professor Kenny De Meirleir on the list of authors.

Method

Searches for systematic reviews on the effect of treatment for patients with chronic fatigue syndrome were completed in February 2011. We searched the following databases: Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessments Database, MEDLINE, PsycINFO, Amed, EMBASE , CINAHL, Sve-Med and BMJ Clinical Evidence. If we identified several systematic reviews on the same topic, we included the most recent systematic review with the highest quality. Assessment of methodological quality, data extraction and assessment of the overall quality of the evidence was done independently by two authors. We evaluated treatment effect with respect on three pre-defined outcomes: employment status, fatigue, and health-related quality of life.

Results

We have synthesised results from five systematic reviews summarising 35 relevant primary studies with a total of 2474 participants:

Back to work or school

One systematic review included two small primary studies reporting "back to school or work". Both primary studies measured the effect of cognitive behavioural therapy (CBT) focusing on increased activity versus standard treatment during a 12-month follow-up period. One study showed increased employment status in the CBT group (RR=3.2, 95 % CI 1.5 to 6.8). Results reported from the other study show no difference in the recorded days of absence from work between the CBT and the control group (MD = 4.4 days, 95% CI -50.1 to 58.8). The quality of the evidence was assessed as respectively low and very low.

Fatigue

One systematic review included nine primary studies and reported that cognitive behavioural therapy (CBT) in short and long term (12-month follow-up) as compared to standard treatment (six primary studies) or other forms of psychotherapy (four primary studies) was likely to contribute to less fatigue. The quality of this evidence is moderate. Another systematic review included data from seven primary studies showing that graded exercise therapy is likely to decrease level of fatigue compared to relaxation and stretching (moderate quality evidence). The review cites one primary study reporting long-term effect (52 weeks) of exercise therapy on fatigue, showing no statistically significant differences between the exercise and control groups (low quality evidence). A third systematic review reports results from four primary studies of various pharmacological treatments. None of the pharmacological treatments are more effective than placebo measured on the level of fatigue, and adverse effects are reported.

Health-related quality of life

One systematic review cites one primary study measuring compares cognitive behaviour therapy (CBT) with standard treatment or other forms of psychotherapy and shows a slight improvement in quality of life (EuroQol). The effect lasted six months after treatment (MD 8.0 points, 95% CI 0.7 to 15.3). The quality of the evidence is low. One systematic review looking at exercise therapy included five primary studies, and concluded that exercise therapy does not lead to statistically significant changes in quality of life (SF-36 physical function) at short-term (12-15 weeks) (MD 7.1 points 95% CI -0.5 to 14.6) or at long-term (52 weeks) (MD 9.0 points, 95% CI -1.0 to 19.0). However, the confidence intervals are wide ranging from a large positive effect to no effect. Thus, the effectiveness of exercise therapy is uncertain, and we can't out-rule a positive effect of exercise therapy on health-related quality of life.

Need for more evidence

In the case of non-pharmacological supplements and alternative therapy, the quality of the evidence is too poor to allow firm conclusions. We did not find systematic reviews examining

the effect of care or rehabilitation, about the most seriously ill people with chronic fatigue syndrome nor children and adolescents.

Discussion

With regard to the effects of cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy, our results correspond well to what was presented in the report: "Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME)" (translated to English: "Diagnosis and treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME)) from 2006. Both strategies may contribute to reduced fatigue and may perhaps increase quality of life, but less is known about how cognitive behaviour therapy and exercise therapy effect on employment status. For drug therapy, immunotherapy, nutritional supplements and alternative therapies the 2006 report conclude that evidence is lacking, and it does not seem to have accumulated evidence in the mean time that contribute to changes in these conclusions. It should be emphasized that the current report is based on other systematic reviews, and as a consequence, we have not included primary studies published after the search dates reported in the reviews we are citing.

The primary studies we refer to in this report have used different sets of diagnostic criteria, including the Centre for Disease Control and Prevention (CDC) 1994 criteria, Oxford 1991 criteria, and Australian 1990 criteria. Theoretically, diagnostic criteria can help us define selected and more homogeneous groups of patients, and there is a possibility that treatment effect will vary between studies using different sets of diagnostic criteria. Currently we see no signs that this is the case, but as more studies become available, it will be possible to conduct more comprehensive analysis concerning the relationship between the use of different sets of diagnostic criteria and observed treatment effect. None of the studies includes severely ill patients or children and young people.

Conclusion

Cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy is likely to be effective for people with chronic fatigue syndrome. For other treatment strategies the quality of evidence is very low or even non-existing implying that more research is needed before we can make firm conclusions about treatment effect.

Innhold

SAMMENDRAG	3
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	7
INNHold	10
FORORD	11
PROBLEMSTILLING	12
INNLEDNING	13
METODE	14
Litteratursøk	14
Inklusjonskriterier	14
Eksklusjonskriterier	15
Artikkelutvelging	15
Dataanalyse	15
RESULTAT	17
Kunnskapsgrunnlaget	17
Effekt av tiltak på deltagelse i arbeidsliv eller skole	19
Effekt av tiltak på utmattelse	20
Effekt av tiltak på livskvalitet	22
DISKUSJON	25
Hovedfunn	25
Styrker og svakheter	25
Annen forskning	26
KONKLUSJON	29
Behov for videre forskning	29
REFERANSER	30
VEDLEGG	33
Vedlegg 1. Søkestrategi systematiske oversikter	33
Vedlegg 2. Oversikt over ekskluderte referanser	37
Vedlegg 3. Oversikt over inkluderte systematiske oversikter	39
Vedlegg 4. Sjekkliste for metodisk kvalitet for systematisk oversikt	46
Vedlegg 5. GRADE Evidence profile	49
Vedlegg 6. Begrepsforklaringer og forkortelser	61

Forord

Dette oppdraget ble bestilt av Helsedirektoratet desember 2010 og er utført våren 2011. Kunnskapssenteret har systematisk fremskaffet forskning om effekter av kognitiv atferdsterapi, treningsbehandling, farmakologisk behandling, endring av kosthold, alternativ behandling, aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering og/eller pleie- og omsorgstiltak hos personer med kronisk utmattelsessyndrom.

I tillegg til denne hurtigoversikten har vi utarbeidet et notat om diagnosekriterier, et notat om pågående kliniske studier og et notat om forskning publisert i vitenskapelige tidsskrift med professor Kenny de Meirleir på forfatterlisten.

Prosjektgruppen har bestått av:

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

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

Denne oversikten 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

Lillebeth Larun
Prosjektleder

Problemstilling

Den foreliggende hurtigoversikten har følgende problemstilling:

Er kognitiv atferdsterapi, treningsbehandling, farmakologisk behandling (inkludert antibiotika), endring av kosthold, alternativ behandling, aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering og/eller pleie- og omsorgstiltak effektive tiltak for å redusere utmattelse, bedre helse relatert livskvalitet og for å komme tilbake til skole/arbeid for personer med kronisk utmattelsessyndrom?

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). Det foreligger ikke data som med sikkerhet kan si om forekomsten av nye tilfeller er stabil, økende eller i nedgang. Yngre mennesker rammes oftest, og den gjennomsnittlige debutalderen er 35 år (2).

Personer med kronisk utmattelsessyndrom har alvorlige utmattelsesplager som reduserer aktivitetsdeltagelse. Tilleggssymptomer inkluderer svekket hukommelse og nedsatt konsentrasjon, sår hals, muskel- og leddsmerter, hodepine og søvnforstyrrelser. Dette kan gi stort funksjonstap, og enkelte blir sengeliggende (3). Diagnosen kronisk utmattelsessyndrom stilles på grunnlag av ulike sett av diagnosekriterier, som alle har til felles at spesifikke diagnoser som kan gi kronisk utmattelse skal utelukkes (4). De som har kronisk utmattelsessyndrom har behov for rask diagnostisk avklaring, individuelt tilpassede behandlingsopplegg, tverrfaglig funksjonsvurdering som grunnlag for rådgiving om trygdemedisinske rettigheter og faste ansvarspersoner å forholde seg til i kommunehelsetjenesten og i NAV (2).

Helsedirektoratet har fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å utarbeide en oppdatert kunnskapsoversikt om diagnostisering, behandling, rehabilitering, pleie- og omsorg av de som har kronisk utmattelsessyndrom (5). Helsedirektoratet har gitt bestillingen videre som et hasteoppdrag til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Kunnskapssenterets gjennomgang består av fire separate deler, en hurtigoversikt og tre notater (4;6;7). Hensikten med hurtigoversikten er å gi en oppdatert oversikt over forskningsbasert kunnskap om effekt av behandlingstiltak og bygger videre på rapporten om diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom utgitt av Kunnskapssenteret i 2006 (3). Videre vil vi publisere et notat som presenterer og oppsummerer ulike sett av diagnosekriterier som benyttes i forbindelse med diagnostisering av kronisk utmattelsessyndrom (4) og et notat som viser en oversikt over pågående kliniske studier (7). Etter ønske fra Helsedirektoratet har vi også utarbeidet et eget notat om forskning publisert i vitenskapelige tidsskrift med professor Kenny de Meirleir på forfatterlisten (6).

Metode

Litteratursøk

For å finne systematiske oversikter om effekt av tiltak søkte vi i Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessments database, MEDLINE, PsycINFO, AMED, EMBASE, CINAHL og SveMed. Søket inneholdt emneord og tekstord for kronisk utmattelsessyndrom kombinert med søkefilter for systematiske oversikter og ble avgrenset til publikasjonsår f.o.m. 2005. Vi gjorde også et søk på behandling av kronisk utmattelsessyndrom i BMJ Clinical Evidence og gjennomgikk referanser vi fikk fra eksperter. Søket etter systematiske oversikter ble avsluttet februar 2011 og fullstendig søkestrategi er vist i vedlegg 1.

Inklusjonskriterier

- Studiedesign:** Systematiske oversikter over randomiserte og kontrollerte forsøk. For hvert tiltak vil den systematiske oversikten med høyest metodisk kvalitet, nyeste søkedato og flest inkluderte primærstudier inkluderes.
- Populasjon:** Personer med diagnosen kronisk utmattelsessyndrom i henhold til Oxford 1991 kriteriene (8), Centres for Disease Control and Prevention (CDC) 1994 kriteriene (9), Canadakriteriene (10) eller andre sett av diagnosekriterier.
- Tiltak:** Kognitiv atferdsterapi, treningsbehandling, farmakologisk behandling (for eksempel antibiotika), kosthold, alternativ behandling, aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering og/eller pleie- og omsorgstiltak.
- Sammenlikning:** Standard behandling eller annen intervensjon
- Utfall:**
- Utmattelse målt med et verktøy (f.eks. Fatigue Scale (FS) (11) eller the Fatigue Severity Scale (FSS) (12))
 - Livskvalitet (QoL) målt med et verktøy (f.eks. Quality of Life Scale (13) eller the Short Form Health Survey (SF-36) (14))
 - Tilbake til arbeid eller skole målt med egenrapporterte eller objektive parametre
- Språk:** Engelsk og skandinaviske språk

Eksklusjonskriterier

Vi ekskluderte publikasjoner som ikke omhandlet effekt av kognitiv atferdsterapi, treningsbehandling, farmakologisk behandling, kosthold, alternativ behandling, aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering og/eller pleie- og omsorgstiltak for personer med kronisk. For tiltak som var dekket av Kunnskapssenterets rapport fra 2006 (3) ekskluderte vi systematiske oversikter hvor litteratursøket var eldre enn i Kunnskapssenterets rapport. For tiltakene aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering eller pleie- og omsorgstiltak ekskluderte vi systematiske oversikter publisert før 2005.

Artikkelutvelging

To personer vurderte uavhengig av hverandre titler og sammendrag i referanselisten fra litteratursøket i henhold til inklusjonskriteriene. Alle publikasjoner vurdert som mulig relevante ble bestilt i fulltekst. To personer vurderte, uavhengig av hverandre, om fulltekstartiklene tilfredstilte inklusjonskriteriene. Ved uenighet ble en tredje forfatter involvert.

Vi vurderte den metodiske kvaliteten på de inkluderte oversikter i henhold Kunnskapssenterets sjekkliste (vedlegg 4). Dette innebærer å vurdere om problemstillingen er klart definert i form av et eller flere velstrukturerte spørsmål (spørsmål 3 i sjekklisten), om litteratursøket er tilfredsstillende utført (spørsmål 1 og 2), om det ble sikret mot systematiske skjevheter i seleksjonsprosessen (spørsmål 4), om risiko for skjevheter (RoB) i inkluderte primærstudier er tilfredsstillende vurdert (spørsmål 5 og 6) og om resultatene er sammenstilt på en fornuftig måte (spørsmål 7, 8 og 9). Fønhus og Brurberg vurderte artikler som omhandlet treningsbehandling, for å unngå interessekonflikt.

Hvis vi identifiserte systematiske oversikter med overlappende innhold (samme spørsmål og stor overlapp i inkluderte primærstudier), benyttet vi den mest oppdaterte oversikten av høyest metodisk kvalitet. For å dekke flest mulig tiltak inkluderte vi også systematiske oversikter av moderat og mangelfull kvalitet.

Dataanalyse

Systematiske oversikter over effekt av tiltak

Vi trakk ut data om oversiktens tema, årstall for publikasjon, dato for siste litteratursøk, antall og design av primærstudier som var inkludert, antall deltakere i de inkluderte studiene, tiltak, sammenlignende tiltak, utfall, samt resultater. Vi gjennomgikk de inkluderte oversiktene og samlet resultater som var relevante for vår problemstilling. Deretter sammenstilte vi data i tekst og tabeller i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok (15). Vi benyttet gjennomsnittsforskjell (MD) eller standardisert gjennomsnittsforskjell (SMD) for å presentere kontinuerlige utfallsmål, mens vi brukte relativ risiko (RR) eller odds ratio (OR) i kombi-

nasjon med absolutte effektmål for å presentere dikotome utfall. I de oversiktene med overlappende primærstudier rapporterte vi data fra den med høyest kvalitet og av nyere dato.

Ved hjelp av verktøyet GRADE¹ gjorde vi en samlet vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert enkelt utfall/endepunkt. Der hvor GRADE var gjort av forfatterne av oversiktene brukte vi deres vurderinger, ellers gjorde vi våre egne vurderinger. GRADE vurderingene angir hvor stor tillit vi har til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Kort oppsummert vurderte vi studiekvalitet², konsistens, presisjon, direktet, (grad av samsvar mellom studiedeltakere, intervensjon og endepunkt i primærstudiene sammenlignet med de personer, tiltak og endepunkt vi egentlig er interessert i) og rapporteringsskjøvheter. Andre vurderinger inkluderer om det er sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, om det er en dose/responseeffekt og mulig effekt av forvekslingsfaktorer. Resultatet er en kategorisering av utfall/endepunkt med hensyn til den tilliten vi har til effektestimaterne:

- Høy: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaterne .
- Middels: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaterne. Videre forskning kan også endre estimatet.
- Lav: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre effektestimaterne.
- Svært lav: Effektestimaterne er veldig usikkert.

For detaljer om GRADE- systemet henviser vi til publikasjoner av GRADE Working Group (16) og Guyatt et. al (17).

¹Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation <http://www.gradeworkinggroup.org/>

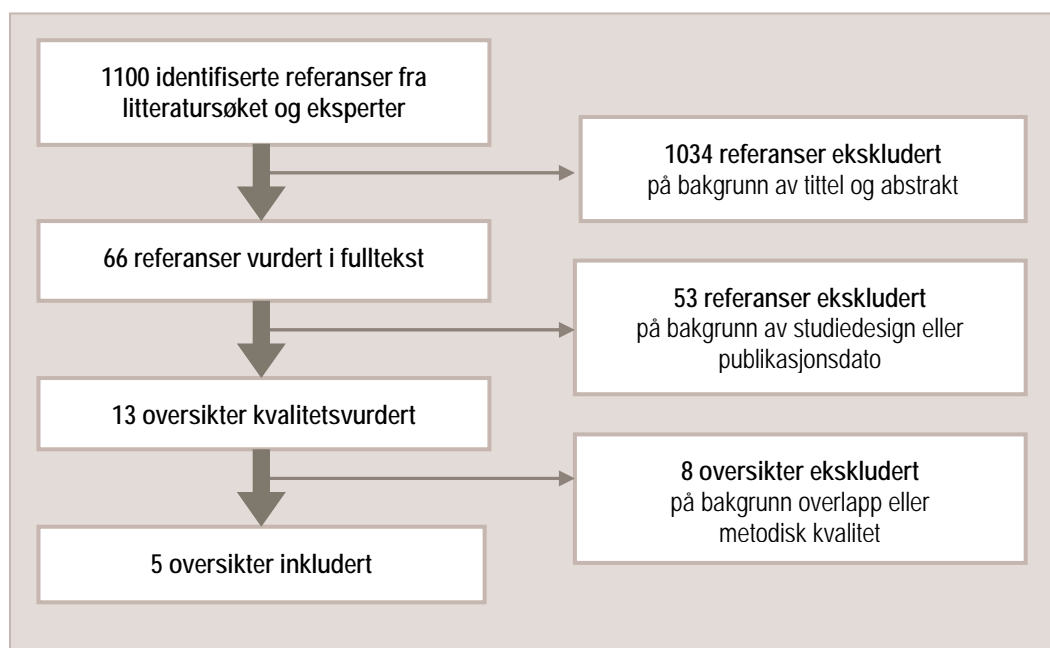
² Vi har ikke selv vurdert primærstudienes kvalitet, men baserer våre vurderinger på kvalitetsvurderinger som ble rapportert i de inkluderte oversiktsartiklene

Resultat

Kunnskapsgrunnet

Vårt litteratursøk resulterte i 1100 unike referanser. Gjennomgang av titler og sammendrag viste at mange referanser ikke var relevante, for eksempel fordi artiklene ikke omhandlet kronisk utmattelsessyndrom eller fordi artiklene hadde andre studiedesign enn våre inklusjonskriterier. Dersom vi var i tvil om en publikasjon tilfredsstilte våre seleksjonskriterier ble den innhentet i fulltekst.

Figur 1. Flytskjema som beskriver utvelgelse av systematiske oversikter.



Totalt innhentet vi 66 referanser i fulltekst (figur 1), og 53 av disse ble ekskludert fordi de ikke tilfredsstilte våre inklusjonskriterier (vedlegg 2). To av referansene var protokoller registrert i Cochrane Library (8;18). Vi vurderte den metodiske kvaliteten på de gjenværende 13 oversiktene ved hjelp av Kunnskapscenterets sjekklister for systematiske oversikter (vedlegg 4) hvorpå ytterligere åtte oversikter ble ekskludert grunnet metodisk kvalitet og/eller overlapp med andre systematiske oversikter.

Figur 2. Resultatet av vår kvalitetsvurdering av inkluderte systematiske oversikter i henhold til sjekkliste (vedlegg 4)

	Klar spørsmålstilling PICO ¹	Tilfredsstillende litteratursøk	Valgt seleksjonsprosess	RoB ² i inkluderte primærstudier	Sammenstilling	Metodisk kvalitet
Taylor 2005/06	+	?	?	-	?	Mangelfull
Reid 2008	+	?	?	+	?	Moderat
Price 2009	+	+	+	+	+	Høy
Porter 2010	+	+	+	+	-	Moderat
Larun 2011	+	+	+	+	+	Høy

¹PICO (Akronym som henviser til om spørsmålet er klart definert, fra engelsk: Population Intervention Comparison, Outcome), ²RoB (Akronym som henviser til risiko for systematiske skjevheter i inkluderte primærstudier, fra engelsk: Risk of Bias)

+ (Vi vurderte at dette punktet var tilstrekkelig beskrevet og tilfredsstillende utført i den aktuelle systematiske oversikten)

? (Vi vurderte at dette punktet ikke var tilstrekkelig beskrevet i den aktuelle systematiske oversikten)

- (Vi vurderte at den aktuelle systematiske oversikten hadde alvorlige metodiske mangler på dette punktet)

Totalt inkluderte vi fem systematiske oversikter som er beskrevet i detalj i vedlegg 3. To av oversiktene ble vurdert til å være av høy metodisk kvalitet, to var av moderat kvalitet, mens en var mangelfull (figur 2). Fra de inkluderte oversiktene oppsummerer vi til sammen 35 primærstudier med i alt 2474 deltakere (tabell 1) med kronisk utmattelsessyndrom. De 35 primærstudiene rapporterte at de benyttet ulike diagnosekriterier, blant annet CDC 1994 (9), Oxford 1991 (19), Australske 1990 (20) og CDC 1988 (21). To primærstudier omhandler effekter av tiltak for å komme tilbake til arbeid eller skole, 23 omhandler effekter av tiltak for å redusere utmattelse og 19 omhandler effekter av tiltak på helserelatert livskvalitet.

Tabell 1. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter*

Oversikt (ref)	Metodisk kvalitet	Primærstudier (deltakere)	Diagnosekriterier**	Intervensjon (type)
Taylor 2006 (22)	Mangelfull	N=1 (47)	CDC 1994, Oxford 1991	Rehabiliteringsprogram med psykologiske, psykososiale, fysiske eller adferdsrettede tiltak som hadde endring av deltagelse i arbeidslivet eller skolearbeidsstatus som utfallsmål
Reid 2007 (23)	Moderat	N=5 (472)	CDC1994, Australske 1990, Oxford 1991, CDC1988	Farmakologisk behandling (antidepressiver, kortikosteroider og immunoterapi)
Price 2008 (24)	Høy	N=11 (1043)	CDC 1994, Australske 1990, Oxford 1991, annet	Kognitiv adferdsterapi (CBT) som prøver å påvirke tanker eller forestillinger, samt adferdsresponsen på symptomer og sykdom, f. eks hvile, søvn og aktivitet
Porter 2010 (25)	Moderat	N=11 (543)	CDC 1994, Oxford 1991, CDC 1988	Alternativ medisin (akupunktur, biofeedback, homeopati, osteopati, diverse kosttilskudd, generelle kosttilskudd, antioksidantpollen og mineraler)
Larun 2011 (26)	Høy	N=7 (369)	CDC1994, Oxford 1991	Treningsbehandling (GET, anaerob, qigong)

* Fra hver oversikt har vi kun angitt primærstudier som rapporterer resultater som var relevante for vår problemstilling

** Ingen av oversiktene benyttet seleksjonskriterier som baserte seg på hvilke sett av diagnosekriterier som ble benyttet i de inkluderte primærstudiene

Effekt av tiltak på deltagelse i arbeidsliv eller skole

I Price 2008 (24) rapporteres effekt av kognitiv adferdsterapi på deltagelse i arbeidsliv eller skole. Den systematiske oversikten omfatter to relevante primærstudier, og i alt 121 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom. Vi identifiserte ingen systematiske oversikter hvor forfatterne inkluderer primærstudier som rapporterte effekt av treningsbehandling, farmakologisk behandling, kostholdstiltak, alternativ behandling, aktivitetsavpasning, avspenningstiltak eller pleie- og omsorgstiltak på utfallet deltagelse i arbeidsliv eller skole.

Kognitiv adferdsterapi

Kognitiv adferdsterapi som behandlingstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom gir muligens noe økt arbeidsdeltakelse (22). I en av oversiktens to inkluderte primærstudier for utfallet "deltakelse i arbeidsliv eller skole", ble 60 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom randomisert til en kognitiv atferdsterapigruppe (60 min per uke i 16 uker) med vektlegging av aktivitetsøkning eller til en gruppe som fikk standard oppfølging hos allmennpraktiker (kontrollgruppe). I alt 19 av de 30 som fikk kognitiv atferdsterapi og 6 av 30 i kontrollgruppen fikk økt arbeidsdeltakelse etter 12 måneder (RR=3,17 med 95 % KI fra 1,47 til 6,81).

I følge forfatterne av oversikten var det i den andre inkluderte primærstudien (61 deltakere) ingen signifikante forskjeller i registrerte fraværsdager når de sammenlignet kognitiv atferdsterapi³ med standard oppfølging hos allmennpraktiker 12 måneder etter behandlingsoppstart (MD 4,35 med 95 % KI -50,06 til 58,76). Den samlede dokumentasjonen er av henholdsvis lav og svært lav kvalitet for disse tiltakene. Dette skyldes i hovedsak at oversikten har få inkluderte primærstudier og få deltakere, som nærmere beskrevet i vedlegg 5A.

Tabell 2. Effekten av ulike tiltak for utfallet deltakelse i arbeidsliv eller på skole

Tiltak (ref) Primærstudier (deltakere)	Sammenligning	Effektestimert (95% KI)	Kvalitet på dokumentasjon
Kognitiv atferdsterapi (24)			
1 RCT (60) fraværsdager	Standard behandling	RR 3,17 (1,47 til 6,81)*	⊕⊕○○ LAV
1 RCT (61) arbeidsstatus	Standard behandling	MD 4,35 (-50,06 til 58,76)	⊕○○○ SVÆRT LAV

RCT (randomisert kontrollert forsøk) MD (gjennomsnittsforskjell) RR (relativ risiko) KI (konfidensintervall)

*p < 0,05

Effekt av tiltak på utmattelse

Gjennom oversiktene til Price 2008, Larun 2011 og Reid 2007 (23;24;26) rapporterer vi resultater fra 23 primærstudier om effekter av kognitiv adferdsterapi, treningsbehandling og farmakologisk behandling på grad av utmattelse. De 23 primærstudiene omfatter i alt 1490 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom. Ingen av de inkluderte oversiktene har rapportert fra primærstudier som ser på effekter av kostholdstiltak, alternativ behandling, aktivitetsavpassning, avspenning, rehabilitering eller pleie- og omsorgstiltak på grad av utmattelse.

Kognitiv adferdsterapi

Kognitiv atferdsterapi gir trolig litt mindre grad av utmattelse sammenlignet med standard oppfølging i primærhelsetjenesten for personer med kronisk utmattelsessyndrom. Price og medarbeidere 2008 (24) sammenstilte til sammen syv primærstudier der deltakerne (til sammen 433 personer) ble randomisert til kognitiv adferdsterapi eller vanlig oppfølging i primærhelsetjenesten (seks uker til åtte måneders tiltaksperiode). Seks av disse primærstudiene, med totalt 373 deltakere, er oppsummert (tabell 3). Siden primærstudiene benyttet ulike verktøy for å måle grad av utmattelse ble resultatene presentert i standardisert form, og de viste mindre grad av utmattelse i gruppen som fikk tilbud om kognitiv adferdsterapi målt

³ 5-7 timer á 30 minutter i løpet av fire måneder

umiddelbart etter avsluttet behandling (SMD -0,39 med 95 % KI -0,60 til 0,19) i følge forfatterne av oversikten (24). Fire av primærstudiene er rapportert med utfallet utmattelse en til syv måneder etter endt behandling, og også her rapporteres det om en signifikant forskjell i favør av kognitiv atferdsterapi (SMD -0,47 med 95 % KI -0,69 til -0,25). Videre har Price et. al 2008 (24) oppsummert fire primærstudier med til sammen 313 deltakere som sammenlikner kognitiv atferdsterapi med andre former for psykoterapi, som undervisning og rådgivning. Forfatteren rapporterer om en positiv effekt av kognitiv atferdsterapi både rett etter avsluttet behandling (SMD -0,43 med 95 % KI -0,65 til -0,20) og én til seks måneder etter endt behandling (SMD -0,47 med 95 % KI -0,83 til -0,11). For sammenligning av kognitiv atferdsterapi mot standard oppfølging eller andre former for psykoterapi vurderte vi at dokumentasjonen var av middels kvalitet (vedlegg 5B).

Treningsbehandling

Treningsbehandling gir trolig litt mindre utmattelse sammenlignet med avspenning og/eller tøyning for personer med kronisk utmattelsessyndrom. Fra den systematiske oversikten til Larun og medarbeidere 2011 (26), oppsummeres det fra fire primærstudier (220 deltakere) at ulike typer treningsbehandlingsprogram av 12 ukers varighet fører til lavere grad av utmattelse målt med 'Fatigue Questionnaire - long version' rett etter endt behandlingsperiode sammenlignet med avspenning og/eller tøyning (MD -5,09 med 95 % KI -8,97 til -1,40). Samme tendens ble vist i en primærstudie med 66 deltakere som målte utmattelse med 'Fatigue Questionnaire - short version' (MD -5,40 med 95 % KI -7,03 til -3,77) rett etter 12 uker med treningsbehandling versus standard behandling i samme oversikt (26). Videre rapporterer oversikten (26) resultater fra en primærstudie med 31 deltakere som sammenliknet et 15 ukers treningsprogram med Qigong med venteliste og en annen primærstudie med 51 deltakere som sammenliknet et 52 ukers anaerobt aktivitetsterapiprogram med avspenningsbehandling. Forfatterne av oversikten konkluderer at de to sistnevnte treningsprogrammene ikke gir en signifikant endring i utfallet utmattelse (tabell 2). Forfatterne av oversiktsartikkelen om treningsbehandling hadde benyttet GRADE, og deres vurderinger viste at kvaliteten på dokumentasjonen varierte fra middels til lav kvalitet (26).

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling har muligens liten eller ingen innvirkning på utmattelse sammenlignet med placebo. I en oversikt av Reid og medarbeidere 2007 (23) oppsummerer forfatterne to primærstudier med 243 deltakere hvor fluoxetine (antidepressiver) ikke synes å være mer effektivt enn placebo/narremedisin. I en annen primærstudie oppsummert i samme oversikt, med 100 deltakere, konkluderer forfatterne av oversikten med at en kombinasjon av hydrokortison med fludrokortison (kortikosteroider) ikke ser ut til å være mer effektivt enn placebo. Videre rapporterer forfatterne resultater fra primærstudier som evaluerer effekten av immunterapi (immunglobulin G) som versus placebo/narremedisin. En av disse primærstudiene (30 deltakere) viser, i følge forfatterne av oversikten, at immunglobulin G ikke ser ut til å være mer effektivt enn placebo med tanke på å redusere graden av utmattelse. Det ble fra sistnevnte primærstudie rapportert om alvorlige bivirkninger i tiltaksgruppen. Reid og med-

arbeidere 2007 vurderte den samlede kvaliteten på dokumentasjonen til å variere mellom moderat og svært lav kvalitet for de ulike sammenligningene (23) (tabell 3).

Tabell 3. Effekten av ulike tiltak på utmattelse

Tiltak (ref) Primærstudier (deltakere) Spesifisering	Sammenligning	Resultat (95% KI)	Kvalitet på dokumentasjon
Kognitiv atferdsterapi (24)			
6 RCT (373)	Standard behandling	SMD -0,39 (-0,60 til -0,19)*	⊕⊕⊕○ MODERAT
4 RCT (313)	Andre psykoterapier	SMD -0,43 (-0,65 til -0,20)*	⊕⊕⊕○ MODERAT
1 RCT (36)	Trening	MD - 2,52 (- 7,34 til 2,30)	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (27)	Andre tiltak	MD -7,12 (-12,83 til -1,14)*	⊕○○○ SVÆRT LAV
Treningsbehandling (26)			
4 RCT (220)	Avspenning og tøying	MD -5,09 (-8,79 til -1,40)*	⊕⊕⊕○ MODERAT
1 RCT (66)	Avspenning og tøying	MD -5,40 (-7,03 til -3,77)*	⊕⊕○○ LAV
1 RCT (31) Qigong	Venteliste	MD -0,33 (-0,94 til 0,24)	⊕⊕○○ LAV
1 RCT (51)	Avspenning	MD 0,15 (-0,54 til 0,84)	⊕⊕○○ LAV
Farmakologisk behandling (23)			
2 RCT (243) fluoxetine	Placebo	Ikke mer effektivt ¹	⊕⊕⊕○ MODERAT
1 RCT (100) hydro- og fludro-kortison	Placebo	Ikke mer effektivt ²	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (30) immunglobulin G	Placebo	Ikke mer effektivt ³	⊕⊕○○ LAV

RCT (randomisert kontrollert forsøk) MD (gjennomsnittsforskjell) SMD (standardisert gjennomsnittsforskjell)
 KI (konfidensintervall); *p < 0,05
¹17 % i tiltaksgruppen og 4 % i placebo rapporterte bivirkninger som skjelving og svette
²3 personer i tiltaksgruppen trakk seg pga bivirkning
³Det ble rapportert om alvorlige bivirkninger i både tiltaks- og placebogruppen

Effekt av tiltak på livskvalitet

Av alle primærstudier systematisk oppsummert av Price 2008, Larun 2011, Taylor 2006 og Porter 2010 (22;24-26), ble 19 rapportert med resultater for utfallet "livskvalitet" for tiltakene kognitiv adferdsterapi, treningsbehandling og farmakologisk behandling, og er inkludert her. De 19 primærstudiene inkluderte totalt 1135 deltakere. Ingen av de systematiske oversiktene inkluderte dette utfallet for tiltakene: farmakologisk behandling, aktivitetsavpasning, avspenning, rehabilitering eller pleie og omsorg.

Kognitiv atferdsterapi

Kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre livskvalitet sammenlignet med standard behandling eller andre psykoterapier for personer med kronisk utmattelsessyndrom. En pri-

mærstudie med 184 deltakere som fikk kognitiv atferdsterapi⁴ sammenlignet med standard oppfølging viste, i følge Price og medarbeideres oversikt (24), ingen signifikant forskjell mellom hvor mange som oppnådde en signifikant bedre 'Karnofsky score' rett etter endt behandlingsperiode (OR 1,2 med 95 % KI 0,6 til 2,5). Målt med Euro-Qol scoret imidlertid personer som fikk kognitiv terapi bedre enn kontrollgruppen seks måneder etter endt behandling (MD 8,0 poeng med 95 % KI 0,7 til 15,3). I den samme primærstudien ble effekt av kognitiv atferdsterapi sammenlignet med effekt av gruppebasert veiledning, og resultatene viste, i følge forfatterne av oversiktsartikkelen, at kognitiv terapi ga bedre livskvalitet målt med EuroQol rett etter endt behandling (MD 10,0 med 95 % KI 3,4 til 16,6), og at denne forskjellen vedvarte også et halvt år etter endt behandling (MD 13,0 med 95 % KI 5,5 til 20,5). Vi vurderte dokumentasjonene til å være av lav kvalitet (vedlegg 5C).

Treningsbehandling

Vi er usikre på om treningsterapi sammenlignet med avspenning påvirker helserelatert livskvalitet for personer med kronisk utmattelsessyndrom. Fem primærstudier med 237 deltakere ble oppsummert av Larun og medarbeidere 2011 (26) og vurdert effekten på helserelatert livskvalitet etter 12 ukers treningsbehandling. Fire av de fem primærstudiene, med til sammen 193 deltakere, viste, i følge forfatterne av oversikten (26), liten eller ingen forskjell mellom trenings- og kontrollgruppen målt på den fysiske funksjonskalaen av SF-36 (MD -7,1 med KI 95 % -14,6 til 0,5) (14). Den siste primærstudien (44 deltakere) i denne oversikten, med livskvalitet som utfall, ble av forfatterne av oversikten vist å ha en ikke-signifikant gruppeforskjell målt på 'Quality of Life Scale' 52 uker etter behandling (MD -9,0 med KI 95 -19,0 til 1,0). Forskjellen mellom treningsterapi og kontroll er ikke statistisk signifikant, men stor usikkerhet knyttet til størrelsen på effektestimater. Konfidensintervallene viser at treningsbehandling i bestefall har en positiv effekt på helserelatert livskvalitet. I verste fall vil treningsbehandling ha liten eller ingen innvirkning på livskvalitet. Forfatterne av oversiktsartikkelen om treningsbehandling benyttet GRADE, og deres vurderinger viste at dokumentasjonen var av middels til lav kvalitet (26).

Kosthold og alternativ behandling

Porter og medarbeidere 2008 (25) oppsummerer syv primærstudier med til sammen 230 deltakere for utfallet "livskvalitet". Forfatterne av oversikten rapporterer resultater fra ulike ikke farmakologiske kosttilskudd, men rapporterer ingen effektestimater. Porter og medarbeidere sammenfatter også tre primærstudier (255 deltakere) som, ifølge oversiktsforfatterne, viser effekt av ulike former for alternativ behandling (tabell 4), men resultatene ble ikke oppgitt i form av effektestimater og konfidensintervall. Dokumentasjonene er gjennomgående av svært lav kvalitet som gjør det umulig å konkludere, mye på grunn av høy risiko for systema-

⁴ 16 timer á 60 minutter i løpet av åtte måneder

tiske feil i inkluderte primærstudier, få og små tilgjengelige primærstudier og mangelfull resultatpresentasjon (vedlegg 5C).

Rehabilitering

Det er usikkert om rehabilitering (se vedlegg 3 for beskrivelse av tiltak) sammenliknet med venteliste påvirker livskvalitet. I den systematiske oversikten til Taylor 2006 (22) rapporteres resultater fra én primærstudie (47 deltakere) som sammenlignet integrert lokalbasert rehabilitering med venteliste for utfallet ”livskvalitet”. Forfatteren av oversikten rapporterer om en bedring i livskvalitet etter 12 måneders oppfølging, men ingen tallverdier ble oppgitt. Dokumentasjonen er av svært lav kvalitet grunnet få deltakere, manglende blinding og utilfredsstillende resultatpresentasjon (vedlegg 5C).

Tabell 4. Effekt av ulike tiltak på livskvalitet

Tiltak (ref) Primærstudier (deltakere)	Sammenligning	Resultat (95% KI)	Kvalitet på dokumentasjon
Kognitiv atferdsterapi (24)			
1 RCT (184)	Standard behandling	MD 8,00 (0,68 til 15,32) ^{1*}	⊕⊕○○ LAV
1 RCT (124)	Andre psykoterapier	MD 10,00 (3,43 til 16,57) ^{1*}	⊕⊕○○ LAV
Treningsbehandling (26)			
4 RCT (193)	Avspenning og tøyning	MD -7,06 (-14,60 til 0,47) ²	⊕⊕⊕○ MODERAT
1 RCT (44)	Avspenning	MD -9,00 (-19,00 til 1,00) ²	⊕⊕○○ LAV
Ikke-farmakologiske kosttilskudd (25)			
4 RCT (132) Diverse	Ikke oppgitt	+ ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (22) Antioksidantpollen	Placebo	<> ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (42) Generelle	Placebo	<> ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (34) Magnesium	Placebo	+ ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
Alternativ behandling (25)			
1 RCT (99) Akupunktur	Ikke oppgitt	+ ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (92) Biofeedback	Ingen behandling	+ ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (64) Homeopati	Ikke oppgitt	<> ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
1 RCT (58) Osteopati	Ingen behandling	+ ³	⊕○○○ SVÆRT LAV
Rehabilitering (22)			
1 RCT (47) lokal rehab.	venteliste	bedre	⊕⊕○○ SVÆRT LAV

RCT (randomisert kontrollert forsøk) MD (gjennomsnittsforskjell) KI (konfidensintervall)

*p < 0,05; ¹Målt med EuroQol; ²Målt med SF-36 (14)

³Oversiktsforfatterne klassifiserte effekten som positiv (+), negativ (-) eller uklar (<>). De definerte effekten som positiv hvis tiltaket viste signifikant bedring vs kontroll og negativ hvis kontrollgruppen viste størst bedring. Ingen effektestimater ble oppgitt.

Diskusjon

Hovedfunn

Hensikten med denne hurtigoversikten har vært å fremskaffe et kunnskapsgrunnlag for å vurdere hvilke behandlingstiltak som har effekt for personer som har diagnosen kronisk utmattelsesyndrom med henblikk på utfallene arbeids- og skoledeltakelse, livskvalitet eller grad av utmattelse. De fem inkluderte oversiktene er publisert mellom 2005 og 2011 og omfatter data fra 35 primærstudier med 2474 deltagere. De omhandler effekt av kognitiv atferdsterapi, treningsterapi, farmakologisk behandling, rehabilitering samt komplementær og alternativ medisin. Vi fant ingen systematiske oversikter om effekt av aktivitetsavpasning, avspenning eller pleie- og omsorgstiltak. Ingen av de inkluderte studiene omhandlet barn og unge eller de aller sykeste med diagnosen kroniske utmattelsessyndrom.

Vi fant at kognitiv atferdsterapi muligens gir noe økt *deltakelse i arbeidsliv og skole*, men vi fant ingen data om hvordan andre behandlingsformer påvirker dette utfallet. Sammenliknet med standard oppfølging gir kognitiv atferdsterapi eller treningsbehandling muligens litt mindre *utmattelse*. Farmakologiske behandlingstiltak har muligens liten eller ingen innvirkning på *utmattelse*. Behandling i form av kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre *livskvalitet* sammenliknet med vanlig oppfølging, mens vi er usikre på i hvor stor grad treningsbehandling påvirker helse relatert livskvalitet. Når det gjelder effekt av komplementær og alternativ medisin er dokumentasjonsstyrken for lav til at vi kan trekke konklusjoner.

Styrker og svakheter

Vi har valgt å basere vår rapport på eksisterende systematiske oversikter da denne fremgangsmetoden er en tidseffektiv måte å oppsummere forskning på, spesielt på omfattende felt der vi er interessert i å undersøke effekt av mange former for behandling. På fagfelt med stor forskningsaktivitet er det imidlertid viktig å være klar over at det er en risiko for at oversiktsartikler utdateres vet at det tilkommer nye primærstudier som bidrar til å endre kunnskapsbildet. Noen av oversiktene vi har inkludert i denne rapporten er av eldre dato, og det kunne vært hensiktsmessig å gjennomføre nye litteratursøk med henblikk på å identifisere eventuelle nye primærstudier. En annen utfordring som gjør seg gjeldende i en oversikt over oversikter er at vi generelt sett ikke har anledning til å innhente primærstudiene som de ulike oversiktsartiklene baserer seg på. Dette er vanligvis ikke problematisk så lenge de inkluderte

oversiktene er av høy metodisk kvalitet, for en god oversiktartikkel inneholder vanligvis den informasjonen vi er interessert i. Det kan derfor argumenteres for at vi burde ekskludert oversiktsartikler av mangelfull kvalitet, men for å kunne gi et fullstendig bilde av kunnskapsgrunnlaget har vi likevel valgt å inkludere en oversikt med lav metodisk kvalitet fordi det ikke finnes nyere og bedre systematisk oppsummert forskning.

Under utarbeidelsen av denne rapporten søkte vi utelukkende etter systematiske oversikter publisert fra og med 2005, og vi fant da ingen oversikter som omhandlet effekt av aktivitetsavpassning, avspenning, eller pleie- og omsorgstiltak. Det er mulig at det finnes systematiske oversikter om effekt av disse tiltakene publisert før 2005, men siden disse oversiktene etter alt å dømme vil være utdaterte er det behov for å søke etter primærstudier og lage systematiske oversikter dersom vi ønsker klare svar på effekt av disse tiltakene. Det samme gjelder effekt av tiltak blant de aller sykeste samt blant barn og unge med kronisk utmattelsessyndrom, for vi har ikke identifisert systematiske oversikter som søker å besvare spørsmål om effekt av tiltak blant disse pasientgruppene.

I primærstudier som omhandler kronisk utmattelsessyndrom er det en utfordring at det i dag benyttes ulike sett av diagnosekriterier, og det er vanskelig å vurdere om primærstudier som bruker ett spesifikt sett med diagnosekriterier er sammenlignbare med primærstudier som benytter andre sett med diagnosekriterier. Bruk av ulike diagnosekriterier kan – men trenger ikke – føre til en observert endring i behandlingseffekt. Denne problematikken blir ekstra tydelig når primærstudier sammenstilles i oversiktsartikler, men gode systematiske oversikter kan bidra til å kaste nytt lys over om og hvordan ulike diagnosekriterier manifesterer seg i endret behandlingseffekt. I en systematisk oversikt kan man ved hjelp av statistiske metoder sammenligne behandlingseffekt på tvers av antatt forskjellige populasjoner, for deretter å se effekten varierer mellom de populasjonene. På utfallene vi rapporterer i denne oversiktene har vi generelt for få oppsummerte primærstudier til å kunne vurdere om effekt varierer mellom ulike sett av diagnosekriterier.

For å vurdere om forskningen vi har inkludert om effekt av tiltak var av høy, middels eller lav kvalitet har vi valgt å benytte GRADE. En av de store fordelene ved bruk av GRADE er at vurderingen som gjøres er transparent. Det er dermed enkelt å ettergå de vurderinger vi har gjort når vi har vurdert kvaliteten på dokumentasjonen for hvert enkelt utfall. For noen behandlingsstrategier og utfall vurderte vi dokumentasjonen til å være av middels kvalitet, men i de fleste tilfeller endte vi opp med å konkludere med svært lav eller lav kvalitet på dokumentasjonen. Dette betyr at det er behov for mer forskning, og at videre forskning med stor sannsynlighet forskning vil påvirke vår tillit til effektestimaterne.

Annen forskning

Vi fant at kognitiv atferdsterapi gir muligens noe økt *deltakelse i arbeidsliv og skole*, men vi fant ingen data om hvordan andre behandlingsformer påvirker dette utfallet. Sammenliknet

med standard oppfølging gir kognitiv atferdsterapi eller treningsbehandling muligens litt mindre *utmattelse*. Farmakologiske behandlingstiltak har muligens liten eller ingen innvirkning på *utmattelse*. Behandling i form av kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre *livskvalitet* sammenlignet med vanlig oppfølging, mens treningsbehandling trolig ikke gir bedre helserelatert livskvalitet. Når det gjelder effekt av komplementær og alternativ medisin er kvaliteten på dokumentasjonen for lav til at vi kan trekke konklusjoner.

I denne oversikten over oversikten viser vi at kognitiv atferdsterapi og treningsterapi trolig har effekt på noen utfall, mens dokumentasjonen vi fant for effekt av andre tiltak var av så lav kvalitet at vi i liten grad kan konkludere om hvorvidt tiltakene har effekt eller ikke. En tidligere oversikt har også sett på effekt av mange ulike intervensjoner og kommet til tilsvarende konklusjoner (27). Oversiktsartikkelen til Chambers og medarbeidere konkluderte med at kognitiv atferdsterapi og treningsterapi kunne se ut til å ha effekt, mens det var manglende dokumentasjon eller for liten effekt for andre behandlingsformer som kosttilskudd, farmakologiske, komplementære og alternative tiltak (27). Denne oversikten inkluderer også ikke-randomiserte kontrollerte forsøk (27).

På tross av at dokumentasjon av middels kvalitet indikerer at kognitiv atferdsterapi kan ha effekt for personer med kronisk utmattelsessyndrom er det behov for flere primærstudier. Vi registrerer at det er høy pågående forskningsaktivitet i Norge (7). Det pågår også en evalueringstudie av et mestringskurs på Ullevål Universitetssykehus (28) der hensikten er å skaffe innsikt og forståelse for hvilke forventninger deltakerne har til mestringskurset. Evalueringstudien søker også å besvare hvilke områder som må forbedres for at deltakerne skal klare å mestre sin sykdom.

Treningsbehandling (herunder treningsterapi, gradert treningsterapi, anaerob aktivitetsterapi og qigong) gir trolig litt mindre utmattelse, mens en fokusgruppestudie beskriver symptomforverring som følge av uhensiktsmessig fysisk aktivitet (26). Dette kan se ut som motsetninger, men kan ivaretas gjennom grundig kartlegging av pasientens energinivå, f.eks. ved hjelp av ”konvolutt-metoden” (29) eller Nijs ”selvregulerende aktivitetsavpasning” (30) som utgangspunkt for målrettet fysisk aktivitet. Når utgangspunkt er kartlagt kan en, på samme måte som ved annen fysisk aktivitet, gradvis begynne forsiktig økning innenfor den enkeltes kapasitet. Tilsvarende funn bekreftes i et nylig publisert randomisert kontrollert forsøk av White og medarbeidere, som blant annet har undersøkt langtidseffekten av gradert treningsbehandling (31). I en firearmet studie med 641 deltagere ble effekten av standard medisinsk behandling i andrelinjetjenesten (”specialist medical care, SMC”) alene eller i tillegg til aktivitetsavpasning (”adaptive pacing therapy, APT”), kognitiv terapi (CBT) eller gradert treningsterapi (GET) undersøkt (31). Etter 52 uker fant man at GET og CBT gitt sammen med SMC gav noe mindre utmattelse og bedre fysisk funksjon. APT i tillegg til SMC viste ingen forskjell i forhold til SMC alene (31). En annen fersk systematisk oversikt bekrefter også at fysisk aktivitet alene eller i kombinasjon med kognitiv terapi kan redusere utmattelse (32). Det kan

være verdt å nevne at en oppdatert versjon av Edmonds og medarbeideres Cochrane-oversikt om effekt av treningsbehandling fra 2004 er under planlegging (33).

Forskningsdokumentasjonen som ser på effekt av farmakologisk behandling har gjennomgående lav kvalitet, og ingen av de primærstudiene som evaluerer farmakologiske tiltak i den inkluderte oversikten fra 2007 synes å være effektive. En annen oversikt som ser på effekt av antidepressiver konkluderer med at tilgjengelige data ikke støtter en sikker konklusjon om bruk av antidepressiver ved kronisk utmattelsessyndrom (34). En annen oversikt konkluderer med at ingen farmakologisk behandling har overbevisende effekt, og at medikamentell behandling tvert imot synes å gi flere bivirkninger i forhold til placebo (35). Vi har ikke identifisert noen systematiske oversikter rundt bruk av antibiotika og antiviral behandling i forhold til våre utfallsmål. Én oversikt viste effekt av immunterapi (immunglobulin G) på utmattelse, men behandling så ut til å være forbundet med store bivirkninger (23). Mangelen på primærstudier om effekt av antibiotika og immunterapi er spesielt interessant sett i lys av at enkelte med kronisk utmattelsessyndrom i Norge mottar slik behandling.

Dokumentasjonen på effektene av endring av kosthold samt komplementær og alternativ behandling er også av svært lav kvalitet for de utfallene vi har studert. Dette stemmer overens med resultatene i en tidligere publisert oversikt (27), men på dette feltet kan vi vente nye og oppdaterte systematiske oversikter i nær fremtid. Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin (NAFKAM) har utarbeidet to systematiske oversikter - én om komplementær og alternativ medisin som er innsendt til BMC Complementary and Alternative Medicine og én om tradisjonell kinesisk medisin og akupunktur som er innsendt til The Journal of Complementary and Alternative Medicine (36). Videre er det registrert en protokoll for en Cochrane-oversikt hvor en forskergruppe vil undersøke effektene av akupunktur for personer med kronisk utmattelsessyndrom (8).

Konklusjon

- *Deltagelse i arbeidsliv og skole:* Kognitiv atferdsterapi gir muligens noe økning i arbeidslivsdeltakelse sammenlignet med standard behandling.
- *Utmattelse:* Kognitiv atferdsterapi eller treningsbehandling gir trolig litt mindre grad av utmattelse sammenlignet med henholdsvis standard behandling eller avspenning og tøyning.
- *Livskvalitet:* Kognitiv atferdsterapi gir muligens litt bedre livskvalitet sammenlignet med standard behandling eller annen psykoterapi. Vi er usikre på om treningsbehandling sammenlignet med avspenning og/eller tøyning påvirker helse relatert livskvalitet. I beste fall kan treningsbehandling ha stor positiv effekt, i verste fall kan treningsbehandling ha liten eller ingen innvirkning på livskvalitet.

Dokumentasjonen er generelt sett for mangelfull til at vi kan trekke konklusjoner om effekt av farmakologiske tiltak, kosttilskudd samt komplementær og alternativ behandling for alle utfallsmålene. Vi fant ingen oppdaterte oversikter om effekt av pleie og omsorg samt rehabiliteringstiltak for personer med kronisk utmattelsessyndrom.

Behov for videre forskning

På noen områder identifiserte vi bare oversikter av eldre dato eller oversikter med moderat eller mangelfull metodisk kvalitet. På noen områder, deriblant rehabilitering, farmakologiske tiltak samt pleie- og omsorgstiltak, er det behov for nye og oppdaterte systematiske oversikter på effekt av tiltak.

Det er behov for flere primærstudier som ser på effekt av tiltak blant de aller sykeste pasientene samt barn og unge med kronisk utmattelsessyndrom

Kvaliteten på dokumentasjonen er i de fleste tilfeller gradert til lav eller svært lav hvilket betyr at vi i liten grad kan avgjøre om et tiltak virker eller ikke, noe som tilsier at det er behov for nye og gode primærstudier.

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. En modell for et fremtidig tilbud til pasienter med kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) i Helse Bergen og primærhelsetjenesten. Bergen: Helse Bergen, Haukeland Universitetssjukehus; 2010.
3. 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.)
4. Fønhus M, Larun L, Brurberg K. Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom (Notat). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
5. Myhre L, Stokke B. CSF/ME. Ønsker oppdatering av tidligere systematisk oppsummering fra 2006, effekt av tiltak for diagnostisering, behandling, rehabilitering, pleie-og omsorg for pasientgruppen. Bestilling fra HDir, avdeling for rehabilitering og sjeldne tilstander, 11.01.2011.
6. Brurberg K, Fønhus M, Larun L. Kronisk utmattelsessyndrom - et søk etter effekt- og årsaksstudier av Kenny de Meirleir (Notat). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
7. Fønhus M, Larun L, Brurberg K, Kirkehei I. Kronisk utmattelsessyndrom- pågående kliniske studier (Notat). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
8. Zhang W, Liu Z, Wu T, Peng W. Acupuncture for chronic fatigue syndrome (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD006010. DOI: 10.1002/14651858.
9. 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.
10. Carruthers BM, van de Sande MI. Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners. An Overview of the Canadian Consensus Document. Carruthers and van den Sande: 2005 [Lest 22 Jun 2011]
Tilgjengelig fra: http://sacfs.asn.au/download/consensus_overview_me_cfs.pdf
11. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37(6):147-53.

12. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 2011;46:1121-3.
13. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, validity and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:60.
14. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). *Med Care* 1992;30:473-83.
15. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2. utgave. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten; 2009.
16. GRADE Working Group. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE). [Lest 21 Mar 2011]
Tilgjengelig fra: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
17. Guyatt GH, Oxman AA, Kunz R, Vist GE, Falch-Ytter Y, Scunemann HJ. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *Br Med J* 2008;336(7651):995-8.
18. Hard K, Rikhards HE, Haque MS, Ward C. Pharmacological treatments for chronic fatigue syndrome in adults (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006813. DOI: 10.1002/14651858.
19. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84(2):118-21.
20. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153(9):522-8.
21. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108(3):387-9.
22. Taylor RR. Rehabilitation Programs for Individuals with Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *J Chronic Fatigue Syndr* 2006;13(1):41-55.
23. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clinical Evidence* [Online]. [Oppdatert 28 Aug 2008; Lest 5 May 2011]
Tilgjengelig fra: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1101/1101.jsp>
24. Price JR, Mitcell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD001027. DOI: 10.1002/14651858.
25. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med* 2010;16(3):235-49.
26. Larun L, Malterud K. Treningsbehandling ved kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011;3(131):231-6.
27. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *J R Soc Med* 2006;99(10):506-20.

28. Stormorken E. Mestringskurs for personer med myalgisk encefalopati (ME) - en evalueringsstudie av et eksisterende helsetjenestetilbud. Oslo univeristetssykehus [Oppdatert 26 Aug 2009; Lest 22 Jun 2011]
Tilgjengelig fra:
http://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/prosjekterirek/prosjektregister/prosjekt?p_document_id=14889&p_parent_id=22264&lan=2
29. Jason L, Muldowney K, Torres-Harding S. The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J* 2008;56(5):189-95.
30. Nijs J, Paul L, Wallman K. Chronic fatigue syndrome: An approach combining self-management with graded exercise to avoid exacerbations. *J Rehabil Med* 2008;40:241-7.
31. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011;377(9768):823-36.
32. Pixterhuis I. Fysisk aktivitet som behandling for Myalgisk Encefalopati. *Ergoteraputen* 2011;(1):1-9.
33. Edmonds M, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003200. DOI: 10.1002/14651858.
34. Pae C-U, Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Luyten P, Serreti A. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(10):1561-70.
35. Van Houdenhove B, Pae C-P, Luyten P. Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(2):215-23.
36. Personlig meddelse fra Terje Alræk (NAFKAM, Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin). E-post mars 2011.

Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategi systematiske oversikter

Følgende kilder ble søkt samtidig i Ovid:

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 3 2011 Søketreff 1058

Dato: 20.1.2011

Søketreff: 1058

1. Fatigue Syndrome, Chronic/ or Fatigue/ or Asthenia/ or Neurasthenia/	CFS/ME
2. 1 use prmz	
3. Chronic Fatigue Syndrome/ or ASTHENIA/ or NEURASTHENIA/	
4. 3 use emez	
5. Chronic Fatigue Syndrome/ or exp Fatigue/ or ASTHENIA/ or NEURASTHENIA/	
6. 5 use psych	
7. Chronic Fatigue Syndrome/ or exp Fatigue/	
8. 7 use amed	
9. (chronic fatigue* or fatigue syndrome* or infectious mononucleos* or postviral fatigue syndrome* or chronic fatigue-fibromyalgia syndrome* or myalgic encephalomyelit* or royal free disease* or neurasthenic neuroses or akureyri disease or atypical poliomyelitis or benign myalgic encephalomyelitis or CFIDS or CFS or (chronic adj4 mononucleos*) or epidemic neuromyasthenia or iceland disease or post infectious encephalomyelitis or PVFS or (perspective adj4 asthenia) or neurasthenic syndrome* or neurataxia or neuroasthenia or (neuromuscular adj6 fatigue)).tw.	
10. or/2,4,6,8-9	
11. meta analysis.pt. or (metaanal* or meta-anal*).mp,fc.	Systematiske oversikter
12. ((systematic or evidence*) adj2 (review* or overview*)).mp.	
13. ((critical* adj2 review*) and effect*).tw.	
14. ((medline or pubmed) and review*).tw,pt. or ((database* or systematic*) adj2 search*).tw.	

15. or/11-14 [Systematiske oversikter alle baser]	
16. (2005* or 2006* or 2007* or 2008* or 2009* or 2010* or 2011*).ed,em,dp,up.	Publisering- eller databaseregistrering 2005-2011
17. 10 and 15 and 16	
18. remove duplicates from 17	Søketreff: 1058

CINAHL

Dato: 28.1.2011

Søketreff: 22

- S18 S15 or S17 Limiters - Exclude MEDLINE records
- S17 S9 and S13 Limiters - Published Date from: 20050101-20110231
- S15 S9 and S13 and S14
- S14 EM 2005 or EM 2006 or EM 2007 or EM 2008 or EM 2009 or EM 2010 or EM 2011
- S13 S10 or S11 or S12
- S12 TI (systematic review* or metaanal* or meta-anal* or (review* and (pubmed or embase medline or psycinfo or cinahl)) or (database search*) or (systematic search*)) or AB (systematic review* or metaanal* or meta-anal* or (review* and (pubmed or embase medline or psycinfo or cinahl)) or (database search*) or (systematic search*))
- S11 (MH "Meta Analysis")
- S10 (MH "Systematic Review")
- S9 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8
- S8 TI ((perspective and asthenia) or neurasthenic syndrome* or neurataxia or neuroasthenia or (neuromuscular and fatigue)) or AB ((perspective and asthenia) or neurasthenic syndrome* or neurataxia or neuroasthenia or (neuromuscular and fatigue))
- S7 TI (chronic mononucleos* or epidemic neuromyasthenia or iceland disease or post infectious encephalomyelitis or PVFS) or AB (chronic mononucleos* or epidemic neuromyasthenia or iceland disease or post infectious encephalomyelitis or PVFS)
- S6 TI (akureyri disease or atypical poliomyelitis or benign myalgic encephalomyelitis or CFIDS or CFS) or AB (akureyri disease or atypical poliomyelitis or benign myalgic encephalomyelitis or CFIDS or CFS)
- S5 TI (infectious mononucleos* or postviral fatigue syndrome* or chronic fatigue-fibromyalgia syndrome* or myalgic encephalomyelit* or royal free disease* or neurasthenic neuroses) or AB (infectious mononucleos* or postviral fatigue syndrome* or chronic fatigue-fibromyalgia syndrome* or myalgic encephalomyelit* or royal free disease* or neurasthenic neuroses)
- S4 TI (chronic fatigue* or fatigue syndrome*) or AB (chronic fatigue* or fatigue syndrome*)
- S3 (MH "Asthenia")
- S2 (MH "Fatigue")
- S1 (MH "Fatigue Syndrome, Chronic")

Cochrane Library

Dato: 28.1.2011

Søketreff: Cochrane Database of Systematic Reviews 17, DARE 29, HTA 7

- #1 MeSH descriptor Fatigue Syndrome, Chronic explode all trees
- #2 MeSH descriptor Fatigue, this term only
- #3 MeSH descriptor Asthenia explode all trees
- #4 MeSH descriptor Neurasthenia explode all trees
- #5 (chronic next fatigue*) or (fatigue next syndrome*):ti,ab,kw
- #6 ((chronic next fatigue*) or (fatigue next syndrome*) or (infectious next mononucleos*) or (post-viral next fatigue next syndrome*) or (chronic next fatigue-fibromyalgia next syndrome*) or (myalgic next encephalomyelit*) or (royal next free next disease*))
- #7 ((infectious next mononucleos*) or (postviral next fatigue next syndrome*) or (chronic next fatigue-fibromyalgia next syndrome*)):ti,ab,kw
- #8 ((myalgic next encephalomyelit*) or (royal next free next disease*)):ti,ab,kw
- #9 ((neurasthenic next neuroses) or (akureyri next disease) or (atypical next poliomyelitis) or (benign next myalgic next encephalomyelitis)):ti,ab,kw
- #10 (CFIDS or CFS or (chronic near/4 mononucleos*) or (epidemic next neuromyasthenia) or (iceland next disease) or (post next infectious next encephalomyelitis) or PVFS or (perspective near/4 asthenia) or (neurasthenic next syndrome*)):ti,ab,kw
- #11 (neurataxia or neuroasthenia or (neuromuscular near/6 fatigue)):ti,ab,kw
- #12 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11), from 2005 to 2011

CRD Databases

Dato: 28.1.2011

Søketreff: DARE 44, HTA 6

- #1 MeSH Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE 1 2 3 4
- #2 "chronic fatigue" OR "fatigue syndrome"
- #3 "infectious mononucleos*"
- #4 "postviral fatigue syndrome*" OR "chronic fatigue-fibromyalgia syndrome*" OR "myalgic encephalomyelit*"
- #5 "royal free disease*" OR "neurasthenic neuroses" OR "akureyri disease" OR "atypical poliomyelitis" OR "myalgic encephalomyelitis" OR CFIDS OR CFS OR "chronic mononucleos*"
- #6 "epidemic neuromyasthenia" OR "iceland disease" OR "post infectious encephalomyelitis" OR PVFS OR "perspective asthenia" OR "neurasthenic syndrome*" OR neurataxia OR neuroasthenia OR "neuromuscular fatigue"
- #7 MeSH Fatigue EXPLODE 1 2 3 4
- #8 MeSH Asthenia EXPLODE 1 2 3 4
- #9 MeSH Neurasthenia EXPLODE 1 2 3 4
- #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9
- #11 #10 RESTRICT YR 2005 2011

SveMed

Dato: 28.1.2011

Søketreff publisert fom 2005: 5

S3 Explodesökning på Fatigue-Syndrome, Chronic

S4 kronisk utmattelsessyndrom

S6 cfs\$

S7 me.tt.

S8 S3 or S4 or S6 or S7 avgrenset til oversiktsartikler

BMJ Clinical Evidence søkt via BMJ Best Practice

Dato: 4.2.2011

Tilstand: "chronic fatigue syndrome".

"Behandling" - "evidence": "What are the effects of treatments for chronic fatigue syndrome?"

Vedlegg 2. Oversikt over ekskluderte referanser

Forfatter	Eksklusjonsgrunn
Adams, 2009	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, med litteratursøk frem til 2008, men ingen inkluderte primærstudier
Anbu, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Barlow, 2004	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket er frem til senest 2004
Bushnell, 2009	Ikke en studie om effekt av tiltak
Cairns, 2005	En systematisk oversikt, men litteratursøket er frem til 2003, inneholder ikke primært primærstudier om effekt av tiltak
Catalan, 2010	Ikke publisert HTA, bare en protokoll
Chambers, 2006	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, med litteratursøk frem til 2005, men Reid 2007 senere litteratursøk
Chen, 2008	En oversikt som ikke er systematisk
Cho, 2005	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av placebotiltak
Clark, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Cockshell, 2010	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Davenport, 2010	En oversikt som ikke er systematisk
de Lange, 2009	Et brev til redaktør av et tidsskrift
Dinos, 2009	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Dittner, 2004	Er ikke en tiltaksstudie, og publisert i 2004
Drachler, 2009	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Edmonds, 2004	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket er frem til 2003/2004
Gaab, 2005	En bokomtale
Garralda, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Glozier, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Griffith, 2008	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Hempel, 2007	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Jason, 2006	Et diagnoseverktøy for barn, ikke en systematisk oversikt eller tiltaksstudie
Joyce, 1998	En oversikt over oversikter og litteratursøket var frem til 1996
Joyce, 1996	En systematisk oversikt, men litteratursøket er frem til 1996 og inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Kindlon, 2009	Et BMJ-brev
Kisely, 2002	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2000
Knoop, 2010	En oversikt som ikke er systematisk
Krupp, 1991	En oversikt som ikke er systematisk
Larun, 2007	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Levine, 2002	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2001

Forfatter	Ekksklusjonsgrunn
Luyten, 2008	En oversikt som ikke er systematisk
Malouff, 2008	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, med litteratursøk frem til 2007, men Price 2008 har høyere metodisk kvalitet og senere litteratursøk
Maquet, 2006	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2004
Meeus, 2007	En systematisk oversikt, men litteratursøket var frem til 2004 og inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Mehendale, 2002	Publisert før 2005
Mota, 2006	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2003
Mulrow, 2001	Publisert før 2005
National Horizon Scanning Centre, 2009	Kun en prosjektregistrering
Nijs, 2009	Oppsummering av en systematisk oversikt, inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Pae, 2009	En oversikt som ikke er systematisk
Parker, 2001	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 1999
Pedersen, 2006	Systematisk oversikt med primærstudier om effekt av tiltak, med litteratursøk frem til 2006, men Larun 2011 og Pinxterhuis 2011 har høyere metodisk kvalitet og senere litteratursøk
Prins, 2006	En oversikt som ikke er systematisk
Pinxterhuis 2011	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men Larun 2011 høyere metodisk kvalitet
Ranjith, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Reeves, 2003	Publisert før 2005
Rimes, 2005	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2004
Ross, 2004	En systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, men litteratursøket var frem til 2001
Ross, 2001	Publisert før 2005
Shepard, 2005	En oversikt som ikke er systematisk
Taylor 2005	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak av mangelfull kvalitet. Med hensyn på utfall vi er interessert i rapporterer Taylor samme primærstudie som Price 2008 som er av høyere metodisk kvalitet
Twisk, 2009	En oversikt som ikke er systematisk
van Geelen, 2007	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
van Houdenhove, 2010	En oversikt som ikke er systematisk
van Houdenhove, 2008	En oversikt som ikke er systematisk
Wallace, 1991	Publisert før 2005
Wang, 2008	Systematisk oversikt over primærstudier om effekt av tiltak, med litteratursøk frem til 2006, men Porter 2010 har høyere metodisk kvalitet og senere litteratursøk
Wearden, 2006	En oversikt som ikke er systematisk
Whitehead, 2009	En systematisk oversikt, men inneholder ikke primærstudier om effekt av tiltak
Whiting, 2001	Publisert før 2005

Vedlegg 3. Oversikt over inkluderte systematiske oversikter

Taylor 2006 "Rehabilitation programs for Individuals with Chronic fatigue Syndrome: A review" (22)	
Metodisk kvalitet	Lav
Problemstilling	Hva er effekten av rehabiliteringsprogram for pasienter med kronisk utmattelsessyndrom?
Studiedesign	Oversikt som inkluderer eksperimentelle (RCT og andre kliniske primærstudier) og observasjonsprimærstudier (prospektive, longitudinelle, retrospektive, tverrsnitt)
Populasjon	Deltakere som tilfredsstilte publiserte kriterier for CFS diagnose.
Tiltak	Rehabiliteringsprogram med psykologiske, psykososiale, fysiske eller adferdsrettede tiltak. For utfallet livskvalitet ble tiltaket integrert lokalbasert rehabilitering (Community-Based Rehabilitation) med to stadier testet mot venteliste. Stadium 1: målorientering, gruppeopplæring i sykdomsmestring med hjelp fra en psykolog og en likemann med diagnosen kronisk utmattelsessyndrom. Stadium 2: rådgivning på tomannshånd mellom likemenn som bestod av målsetting, selvstøttetrening og et fokus på ressurstilgang.
Sammenligning	Ikke spesifisert
Inkluderte primærstudier	Oversikten inneholder 1 RCT, 2 CCT, 3 ikke-kontrollerte primærstudier med totalt 245 deltakere. CDC 1994 og Oxford 1991 diagnosekriterier er benyttet. Vi har inkludert en RCT med til sammen 47 deltakere med kronisk utmattelsessyndrom.
Resultat	Livskvalitet I en studie (Taylor, 2004, RCT, n=47, CDC 1994 kriterier) av moderat metodisk kvalitet i følge forfatterne av oversikten, ser integrert lokalbasert rehabilitering over en 12 måneders behandlingsperiode (med 8 gruppemøter annenhver uke) ut til å gi bedre effekt enn venteliste etter 12 måneders oppfølgingstid, men det kan ikke konkluderes noe. Ikke oppgitt tallverdier, dokumentasjonen har lav kvalitet.
Oppsummering	Funn fra forskning om effekten av rehabiliteringsprogram på livskvalitet virker lovende, men det er ikke mulig å trekke noen sikre konklusjoner grunnet svak metodisk kvalitet på oversikten.
Notater	Siste søk ble utført juli 2004 Kun RCTer er presentert her

Reid 2007 "Chronic fatigue syndrome" fra Clinical Evidence (23)

Metodisk kvalitet	Moderat
Problemstilling	Hva er effekten av ulike tiltak for kronisk utmattelsessyndrom?
Studiedesign	Oversikt som har brukt systematiske oversikter for å identifisere randomiserte kontrollerte forsøk (RCT). Der hvor det ikke har vært systematiske oversikter har de identifisert enkeltstående RCTer.
Populasjon	Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom.
Tiltak	Antidepressiver, kortikosteroider, utvidet/forlenget hvile, galantamine og immunoterapi
Sammenligning	Placebo eller annet medikament.
Inkluderte primærstudier	Oversikten omfatter mange problemstillinger, og der vi har funnet nyere systematiske oversikter, har vi brukt disse. Vi har dermed inkludert i alt 5 med 472 deltakere av i alt 36 primærstudier med totalt 3289 deltakere diagnostisert med følgende sett av diagnosekriterier: CDC 1994, Oxford 1991, Australske 1990, CDC 1988 og annet.
Resultat	<p><u>Antidepressiver</u></p> <p>Utmattelse I følge to primærstudier (Vercoulen 1996, RCT, n=107 og Wearden 1998, RCT, n=136, Oxford 1991 kriterier) ser <i>fluoxetine</i> ikke ut til å være mer effektivt enn placebo etter en behandlingsvarighet på 8-12 uker. Begge studiene rapporterte om økt frafall i fluoxetinegruppen (17 % og 36 %) vs. placebogruppen (4 % og 24 %). Dokumentasjonen har moderat kvalitet.</p> <p><u>Kortikosteroider</u></p> <p>Utmattelse I en studie (Blockmans, 2003, RCT, n=100, CDC 1994), hvor de kombinerer <i>hydrokortison</i> med <i>fludrokortison</i>, ser man ikke mer effekt enn placebo etter tre måneders behandling. To personer i tiltaksgruppen trakk seg pga. bivirkninger. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p><u>Utvidet/langvarig hvile</u> Det ble ikke identifisert noen primærstudier som undersøkte utvidet/langvarig hvile.</p> <p><u>Immunoterapi/immunmodulerende behandling</u></p> <p>Utmattelse I en studie (Peterson 1990, RCT, n=30, CDC 1988 kriterier) synes ikke <i>immunglobulin G</i> å være mer effektiv enn placebo etter en seks måneders tiltaksperiode. Aften rapporterte tarmproblemer, 23 hodepine, seks smerter og 10 feber. Dokumentasjonen har lav kvalitet.</p> <p>Livskvalitet I en studie (Vollmer-Conna 1997, RCT, n=99, Australske 1990 kriterier) synes ikke <i>immunglobulin G</i> å være mer effektivt enn placebo etter en seks måneders tiltaksperiode. Ingen statistisk signifikant forskjell mellom tiltaksgruppen og placebo i hyppigheten av bivirkninger. Dokumentasjonen har lav kvalitet.</p>
Oppsummering	Vi vet ikke hvor effektive antidepressiver og kortikosteroider er i behandling av kronisk utmattelsessyndrom. Antidepressiver kan vurderes hos personer med stemningslidelser, spesielt trisykliske antidepressiver (clomiprami) ser ut til å ha potensiell effekt grunnet deres smertedempende effekt. En stor studie har funnet at galantamin ikke er bedre enn placebo i å forbedre symptomer knyttet til kronisk utmattelsessyndrom. Selv om det finnes noe forskningsbevis på at immunoterapi kan forbedre symptomer sammenliknet med placebo, er det assosiert med betydelige bivirkninger, og bør derfor ikke tilbys i behandlingen av kronisk utmattelsessyndrom
Notater	Siste søk ble utført september 2007. Rapporten ser også på CBT, treningsbehandling, kostholdstilskudd, nattlysolje, homeopati, magnesium og nicotid adenine dinucleotide (NAD+). Disse er ikke rapportert her da det er brukt nyere systematiske oversikter for å belyse disse problemstillingene.

Price 2009 Cognitive behaviour therapy for chornic fatigue syndrome in adults (Review) "(24)

Metodisk kvalitet	Høy
Problemstilling	Hva er effekten av kognitiv adferdsterapi for voksne med kronisk utmattelsessyndrom på utmattelse?
Studie design	Systematisk oversikt som inkluderer randomiserte kontrollerte forsøk (RCT)
Populasjon	Deltakere over 16 år med kronisk utmattelsessyndrom diagnostisert med ulike kriterier
Tiltak	Kognitiv adferdsterapi (CBT) hvor behandlingen: 1) prøver å endre tanker eller oppfatninger rundt symptomer og sykdom, samt forsøker å endre adferdsrespons på symptomer og sykdom, f. eks hvile, søvn og aktivitet 2) er godt beskrevet 3) ikke er begrenset av behandlingsvarighet, antall timer, varighet mellom timene 4) kunne være individuell eller i gruppe
Sammenligning	Standard behandling, immunologisk behandling, farmakologisk behandling, andre tiltak som ikke er kognitiv adferdsterapi (f.eks. rådgiving og avspenning, trening gitt som enkeltstående tiltak, komplementær og alternativ medisin og kosttilskudd)
Inkluderte primærstudier	15 primærstudier inkludert med totalt (n=1374, kun n=1043 møtte inklusjonskriteriene). Vi inkluderte 11 RCTer (n=1043, hvorav n=586 for rapporterte effektestimater). CDC 1994, Oxford 1991 og Australske 1990 diagnosekriterier ble benyttet. I tillegg brukte to primærstudier Chalder fatigue Scale som måleinstrument for inklusjon og en studie Dutch CIS.
Resultat	Utmattelse Seks primærstudier ¹ (Huibers 2004, n=63, CDC 1994 kriterier; O'Dowd 2000, n=89, CDC 1994 kriterier; Prins 2001, n=138, CDC 1994 kriterier; Barret 1992, n=28, Australske 1990 kriterier; Strang 2002, n=38, CDC 1994 kriterier og Surawy 2005, n=17, Oxford 1991 kriterier) viste statistisk signifikant effekt i favør av CBT sammenlignet med standard behandling (SMD -0,39, 95 % KI -0,60 til -0,19) rett etter behandling (tiltaksperiodene varierte mellom seks uker til åtte måneder). Moderat kvalitet på dokumentasjonen (GRADE). En til syv måneders etter endt tiltaksperiode viste fire primærstudier ¹ (Huibers 2004, n=62, O'Dowd 2004, n=83, Prins 2001 n=125, Sharpe 1993, n=60) at det fortsatt var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i favør av CBT (SMD -0,47, 95 % KI -0,69 til -0,25). Moderat kvalitet på dokumentasjonen (GRADE). Fire primærstudier ¹ (Barret 1992, n=27, Australske 1990 kriterier; Deale 1996, n=53, (kriterier ikke oppgitt); O'Dowd 2000, n=95, CDC 1994 kriterier og Prins 2001, n=138, CDC 1994 kriterier) fant statistisk signifikant effekt i favør av CBT sammenlignet med andre psykoterapi-former rett etter behandling (9 uker til åtte måneders tiltaksperiode) (SMD-0,43; 95 % KI -0,65 til -0,20). Høy kvalitet på dokumentasjonen (GRADE). Etter en til seks måneders oppfølging viste fire primærstudier ¹ (Deale 1996, n=53, (kriterier ikke oppgitt); O'Dowd 2000, n=88, CDC 1994 kriterier; Prins 2001, n=116, CDC 1994 kriterier og King 1999, n=37, (kriterier ikke oppgitt)) at det fremdeles var en statistisk signifikant forbedring (SMD -0,47; 95 % KI -0,83 til -0,11). Moderat kvalitet på dokumentasjonen (GRADE). CBT sammenliknet med trening (Ridsdale 2004 ¹ , n=36, CDC 1994 kriterier) ga ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (MD-2,52; 95 % KI -7,34 til 2,30) rett etter behandling (tre måneder). Dokumentasjonen har lav kvalitet (GRADE). CBT kombinerte med andre tiltak , (Stevens 1999 ¹ , n=27, CDC 1994 kriterier) hadde en signifikant endring i favør av CBT rett etter behandling (ni ukers varighet) (MD -7,12; 95 % KI -12,83 til -1,41), dokumentasjonen har svært lav kvalitet (GRADE). Helserelatert livskvalitet CBT sammenliknet med standard behandling (Prins 2001 ¹ , n=184, CDC 1994 kriterier) ga ingen signifikant endring (OR 1,19; 95 % KI 0,58 til 2,46) etter behandling (åtte måneders tiltaksperiode), dokumentasjonen har lav kvalitet (GRADE). Etter 14 måneders oppfølging (Prins 2001 ¹ , n=125), var det en statistisk signifikant forbedring (MD 8,00; 95 % KI 0,68 til 15,31), dokumentasjonen har lav kvalitet (GRADE). CBT sammenlignet med andre psykoterapier , (Prins 2001 ¹ , n=125, CDC 1994 kriterier) resulterte i en statistisk signifikant forbedring rett etter behandling (åtte måneders varighet) (MD 10,00; 95 % KI 3,43 til 16,57) og etter 6 måneders oppfølging (Prins 2001, n=116, CDC 1994 kriterier) (MD 13,00; 95 % KI 5,48 til 20,52). Dokumentasjonen har lav kvalitet (GRADE).

Tilbake til skole/arbeid:

To primærstudier hadde dette utfallsmålet med høy metodisk kvalitet ¹ (Huibers 2004, n=61, CDC 1994 kriterier og Sharpe 1993, n=60, Oxford 1991 kriterier). Den ene (Huibers 2004, n=61) viste ingen statistisk signifikant endring i favør av CBT på antall fraværsdager i løpet av en 12 måneders oppfølgingstid (åtte måneder etter at det 4 måneders lange tiltaket ble avsluttet) (MD 4,35; 95 % KI -50,06 til 58,76), dokumentasjonen har svært lav kvalitet (GRADE), mens den andre (Sharpe 1993, n=60) viste statistisk signifikant økning i arbeidsstatus i løpet av 12 måneder (ca åtte måneder etter at det 16 ukers lange tiltaket ble avsluttet) (RR 3,17, 95 % 1,47 til 6,81), dokumentasjonen har lav kvalitet (GRADE).

Oppsummering CBT er effektiv i å redusere utmattelse etter behandling sammenlignet med vanlig behandling og kanskje i forhold til andre psykoterapier. Se 1 figur for oppsummering av risiko for systematiske feil i de inkluderte studiene.

Notater Siste søk ble utført mars 2008.

¹ Risiko for systematiske skjevheter på de inkluderte primærstudiene slik det er vurdert av forfatterne Price et al. er lagt ved under

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Barrett 1992	?	?	-	?	?	-
Deale 1997	+	+	?	+	?	?
Huibers 2004	+	+	+	-	?	-
Jason 2007	+	?	-	-	?	-
Lloyd 1993	+	?	?	+	?	-
O'Dowd 2006	?	+	?	+	+	?
Prins 2001	?	+	?	-	?	-
Ridsdale 2001	+	+	+	?	?	?
Ridsdale 2004	?	+	?	?	?	?
Russell 2001	?	?	-	?	?	-
Sharpe 1996	+	+	?	+	?	?
Stevens 1999	?	?	-	?	?	-
Strang 2002	?	?	-	?	?	-
Surawy 2005	?	?	-	?	?	?
Whitehead 2002	?	?	+	-	-	-

Porter 2010 "Alternative Medical Interventions Used in the Treatment and management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia" (25)

Metodisk kvalitet	Moderat
Problemstilling	Å gi en oversikt over forskning på effekten av komplementær og alternativ medisin (KAM) for pasienter med kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi
Studiedesign	Systematisk oversikt som inkluderer randomiserte kontrollerte forsøk (RCT) og klinisk kontrollerte forsøk (CCT)
Populasjon	Deltakere med kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi diagnostisert med ulike kriterier
Tiltak	KAM tiltak i henhold til NCCAMs definisjon (bl.a akupunktur, hydroterapi, biofeedback, kiropraktikk, elektromagnetisme, hypnose, massasje, meditasjon, musikkterapi, osteopati, generelle kosttilskudd, urter, homeopati, vitaminer og mineraler)
Sammenligning	Andre tiltak, narretiltak, placebo, vanlig behandling eller venteliste
Inkluderte primærstudier	27 primærstudier (med 1171 deltakere), blanding av RCTer og CCTer omhandler kronisk utmattelsessyndrom. Elleve av studiene (med 543 deltakere) rapporterer utfall som er inkludert i rapporten. Diagnosekriterier brukt er CDC 1994 kriterier, Oxford 1991 kriterier eller CDC 1988 kriterier. I tillegg har noen primærstudier ikke oppgitt hvilke kriterier som er brukt og noen har benyttet andre kriterier eller definisjoner for sykdom
Resultat	<p><u>Komplementær eller alternativ behandling (KAM) for utfallet livskvalitet</u></p> <p>En studie (og Yui 2007, RCT, n=99, CDC 1994 kriterier) med svært lav metodisk kvalitet, viste en samlet effekt i favør¹ av akupunktur for utfallsmålene fysisk funksjon og livskvalitet. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En studie (Al-Haggard 2006, RCT, n=92, CDC 1994 kriterier) med lav metodisk kvalitet viste en effekt i favør¹ av biofeedback på fysisk funksjon og livskvalitet. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En studie (Perrin 1998, CCT, n=58, CDC 1994 kriterier) med svært lav metodisk kvalitet viste samlet effekt i favør¹ av osteopati på fysisk og psykisk funksjon samt livskvalitet. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>Ingen primærstudier funnet på elektromagnetisme, kiropraktikk, massasje og meditasjon for utfallsmålet livskvalitet</p> <p><u>Ikke-farmakologiske kosttilskudd for utfallet livskvalitet</u></p> <p>Fire primærstudier (Behan 1990, RCT, fettsyrer, n=39; Warren 1999, RCT, fettsyrer, n=59, Oxford 1991 kriterier; Kaslow 1989, RCT, LEFAC, n=15, CDC 1988 kriterier og Plioplys 1997, CCT, L-Carnitine, n= 28, CDC 1988 kriterier) med lav metodisk kvalitet vurderte ulike kosttilskudd på fysisk og psykisk funksjon samt livskvalitet og fant ikke effekt eller usikker effekt¹. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En studie (Ockerman 2000, RCT, n=22) av moderat metodisk kvalitet fant ikke effekt eller usikker effekt på fysisk og psykisk funksjon samt livskvalitet etter behandling med antioksidantpollen sammenliknet med placebo. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En studie (Awdry 1996, RCT, n=64, Oxford 1991 kriterier), med lav metodisk kvalitet fant ikke effekt eller usikker effekt¹ på livskvalitet etter homeopatibehandling versus placebo. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En studie (Martin 1994, RCT, n=42) av lav metodisk kvalitet, viser ingen effekt eller usikker effekt¹ av generelle kosttilskudd på fysisk funksjon og livskvalitet. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p> <p>En liten studie (Cox 1991, RCT, n=34) med god metodisk kvalitet, viser samlet effekt i favør¹ av magnesiumtilskudd på fysisk funksjon og livskvalitet, men det kan ikke konkluderes noe. Dokumentasjonen har svært lav kvalitet.</p>

Ingen primærstudier er funnet på *hydroterapi, elektromagnetisme, hypnoterapi og musikkterapi*

Oppsummering Grunnet metodiske svakheter og variasjon i resultater kan det ikke trekkes konklusjoner for noen av tiltakene, men akupunktur og ulike typer meditasjon virker mest lovende. Det bør også forskes mer på ulike typer kosttilskudd

Notater Siste søk ble utført april 2007.
Utfall presentert slik de er i tabellen fra artikkelen. Se under.
NB! Varigheten på tiltakene som er rapportert og måletidspunkt for utfallene er ikke oppgitt i denne oversikten.

¹Utfallene ble gruppert i følgende kategorier: laboratorietest resultater, fysisk funksjon, psykisk funksjon og livskvalitet. Studiene ble kategorisert som å ha "overall positiv eller negativ effekt. Effekten var positiv (+) hvis gruppen som fikk KAM viste en signifikant større bedring enn sammenligningsgruppen. Resultatene ble merket som negative (-) hvis sammenligningsgruppen viste større bedring enn Gruppen som fikk KAM. Hvis det ikke var noen statistisk forskjell mellom gruppene (<->) ble dette klassifisert som ingen forskjell (dvs. "null" eller "ambiguous")

Larun 2011	Treningshandling ved kronisk utmattelsessyndrom (26)
Metodisk kvalitet	Høy
Problemstilling	Hva er effekten av treningsbehandling for pasienter med kronisk utmattelsessyndrom på utmattelse, smerte og helserelatert livskvalitet?
Studiedesign	Systematisk oversikt som inkluderer randomiserte kontrollerte forsøk (RCT)
Populasjon	Deltakere over 18 år med kronisk utmattelsessyndrom diagnostisert med ulike kriterier, med tilstrekkelig funksjonsnivå til komme seg til trening og testing.
Tiltak	Treningsterapi; aerob, anaerob og mind-body treningsmetoder
Sammenligning	Avspenning, bevegelsestrening, standard behandling, venteliste.
Inkluderte primærstudier	7 randomiserte kontrollerte forsøk med totalt 403 deltakere fra fem vestlige land, diagnostisert med CDC 1994 (Fukuda) eller Oxford 1991 kriterier.
Resultat	<p>Utmattelse</p> <p>Fire primærstudier (Fulcher 1997, n=57, Oxford 1991 kriterier; Moss-Morris 2005, n=43, CDC 1994 kriterier; Wallman 2004 n=61, CDC 1994 kriterier og Wearden 1998, n=59, Oxford 1991 kriterier) målte utmattelse med Chalder Fatigue Scale (poeng fra 0 til 14) og viste en gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene på 5,09 poeng (95 % KI: -8,79 til -1,40) rett etter et 12 ukers treningsbehandlingsprogram, som var statistisk signifikant. En studie (Powell 2001, n=66) som brukte kortversjon av Chalders skala (poeng fra 0 til 11), rapporterte en statistisk signifikant forskjell på -5,40 (95 % KI: -7,03 til -3,77) rett etter et 12 ukers treningsbehandlingsprogram. Dokumentasjonen har moderat til lav kvalitet.</p> <p>En studie (Dybwad 2007, n=31, CDC 1994 kriterier) som brukte Fatigue Severity Scale (poeng fra 1 til 7, totalt ni spørsmål) ga etter et 15 ukers Qigong treningsbehandlingsprogram en ikke-signifikant forskjell på -0,33 (95 % KI: -0,94 til 0,28). En annen studie (Jason 2007, n=51, CDC 1994 kriterier) viste etter et 12 måneders anaerob treningsaktivitetsprogram en ikke-signifikant forskjell på 0,15 (95% KI:-0,54 til 0,84). Dokumentasjonen har lav til moderat kvalitet.</p> <p>Smerte</p> <p>To primærstudier (Dybwad 2007, n=31 og Jason 2007, n=43) som målte smerte, fant en ikke-signifikant forskjell mellom gruppene på -0,97 (95 % KI: - 2,44 til 0,50) på Brief Inventory Scale (poeng fra 0 til 40) og -0,51 (95 % KI: -2,22 til 1,20) på VAS (poeng fra 0 til 10) rett etter henholdsvis 15 ukers Qigong og 52 ukers anaerob treningsprogram. Dokumentasjonen har lav kvalitet.</p> <p>Helserelatert livskvalitet</p> <p>Helserelatert livskvalitetmålt med SF-36, fysisk funksjon (poeng fra 0 til 100) viste i fire primærstudier (Dybwad 2007, n=31; Fulcher 1997, n=57; Moss-Morris 2005, n=43 og Powell 2001, n=64, Oxford 1991 kriterier) en ikke-signifikant gjennomsnittlig forskjell på -7,06 (95 % KI: -14,60 til 0,47) rett etter et 12-15 ukers treningsbehandlingsprogram. Dokumentasjonen har moderat til lav kvalitet.</p> <p>En studie (Jason 2007, n=51) fant en ikke-signifikant forskjell mellom gruppene på -9 (95 % KI: -19 til 1) målt med Quality of Life (poeng fra 1 til 112) rett etter 52 uker med treningsbehandlingsprogram. Dokumentasjonen har lav kvalitet</p> <p>Bivirkninger</p> <p>Det er ikke rapportert om bivirkninger i inkluderte primærstudier. Frafall varierer mellom 6 og 32 %. Frafallet i primærstudier med tilpasset trening er lavest, mens frafallet i studien med lengst oppfølgingstid er høyest.</p>
Oppsummering	Treningsbehandling kan gi lavere grad av utmattelse, analysen viser usikker effekt når det gjelder smerte og helserelatert livskvalitet. Dokumentasjonen har moderat til lav kvalitet (GRADE).
Notater	Siste søk ble utført september 2009.

Vedlegg 4. Sjekkliste for metodisk kvalitet for systematisk oversikt

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar:</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar:</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke primærstudier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar:</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av primærstudier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar:</i>				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar:</i>				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar:</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
<i>Kommentar:</i>				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
<i>Kommentar:</i>				
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
<i>Kommentar:</i>				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
<i>Kommentar:</i>				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Hjelpeliste:

Del 1 omhandler innhenting av data og er de første seks spørsmål. Tema er søk, inklusjon og vurdering av validitet til de inkluderte studiene i oversikten. Hvis "uklart" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 1-6 bør det vurderes om kvaliteten skal nedgraderes til middels/moderat. Hvis "nei" er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6 er det sannsynlig at den metodiske kvaliteten på oversikten er mangelfull.

Del 2 omhandler analyse av data og finnes i spørsmål 7-9. Her er tema kombinerings av data fra flere primærstudier og analysen av funnene i studiene. Hvis "uklart" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 7-9, er oversikten av mangelfull, eller i beste fall, moderat kvalitet. Hvis "nei" blir brukt på spørsmål 8 er det sannsynlig at oversikten er mangelfull (selv om det er ja på spørsmålene 7 og 9).

Vurderingskategoriene er: Høy – Middels/moderat – Mangelfull

Samlet kvalitetsvurdering av oversikten

Høy kvalitet

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels/
moderat kvalitet

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.

Lav kvalitet
sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er
diens konklusjon kan forandres.

Brukes hvis få eller ingen kriterier i
tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at stu-

Hjelpespørsmål til spørsmål 2 om søk

Underspørsmål 1, 2 og 3 besvares:

1. Rapportering
2. Antall databaser
3. Søkestrategi

1. Rapportering

Er søkeprosessen rapportert slik at søke(ne) kan etterprøves og/eller oppdateres?

Gir oversikten opplysninger om:

- fullstendig søkestrategi eller termer søkt på
- navn på hvilke databaser som er søkt
- databaseleverandør
- databasens tidsspenn
- dato for når søkene ble utført

- eventuelle begrensninger som ble gjort

2. Antall databaser

Ble et relevant utvalg databaser og eventuelt andre kilder som nettsteder og referanselister søkt?

3. Søkestretegi*

- **Fra spørsmål til strategi**
Gjenspeiler strategien(e) oversiktens spørsmål (relevante deler av PICO + relevant metodefilter)?
- **Operatorer**
Forekommer det feil bruk av operatorer mellom de ulike søkekonseptene (mellom P og I) og/eller innen de ulike søkekategoriene (innen P og innen I) (f.eks: AND, OR, ADJ, NEXT, NEAR, NOT)?
- **Indekstermer** (MeSH eller andre)
Er relevante indekstermer utelatt og/eller er irrelevante blitt brukt?
- **Tekstord og trunkering**
Er relevante tekstord, synonymer eller tekstordvarianter utelatt og/eller er irrelevante blitt brukt? Er trunkering brukt riktig/optimalt?
- **Stavemåte og syntaks**
Forekommer det stavefeil, syntaksfeil i forhold til databasen, eller feil linjenummer?
- **Avgrensninger**
Forekommer det uberettigete avgrensninger og/eller er eventuelle berettigete avgrensninger utelatt?
- **Tilpassing**
Er søkestrategien tilpasset alle databasene som det er søkt i?

Konklusjon spørsmål 2:

- Dersom en strategi vurderes til tilfredsstillende ut i fra en faglig og skjønnsmessig vurdering av punktene over, vil sjekklistas spørsmål kunne besvares med **Ja**.
- Dersom en strategi vurderes til utilfredsstillende ut i fra en faglig og skjønnsmessig vurdering av punktene over, vil sjekklistas spørsmål måtte besvares med **Nei**.
- Dersom søket ikke er rapportert vil sjekklistas spørsmål måtte besvares med **Uklart**.
- Dersom søket ikke er rapportert, men det henvises til hvor strategien(e) kan skaffes fra, bør sjekklistas spørsmål besvares med **Uklart** dersom den ikke innhentes.

*Sampson M, McGowan J, Lefebvre C, Moher D, Grimshaw J. PRESS: Peer Review of Electronic Search Strategies. Ottawa: Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008

Vedlegg 5. GRADE Evidence profile

A: Tilbake til jobb og skole

Question: Should CBT *versus standard treatment* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality
							CBT	control	Relative (95 % CI)	Absolute	
Employment status: days of registered absenteeism (follow-up 12 months; Better indicated by lower values)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	very serious ²	none	33	28	-	MD 4.35 higher (50.06 lower to 58.76 higher)	⊕○○○ VERY LOW
Employment status: improvement (follow-up 12 months)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	19/30 (63.3 %)	6/30 (20 %)	RR 3.17 (1.47 to 6.18)	434 more per 1000 (from 94 more to 1036 more)	⊕⊕○○ LOW

¹ Only one study is available

² Few participant and very wide confidence limits

B: Utmattelse

Question: Should *CBT versus standard treatment* be used for CFS Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality
							CBT	control	Relative (95 % CI)	Absolute	
Fatigue at post-treatment (Better indicated by lower values)											
6	randomised trials	no serious limitations ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	180	193	-	SMD 0.39 lower (0.6 to 0.19 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Fatigue at follow up 2 to 6 months post treatment (short/medium term) (Better indicated by lower values)											
4	randomised trials	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ³	serious ²	none	160	170	-	SMD 0.47 lower (0.69 to 0.25 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE

¹ High risk of bias in some of the included studies

² Broad confidence interval crossing effect size of 0.5 (from small to moderate effect).

³ Follow up period varies from 2 to 6 months post treatment, but no heterogeneity identified.

Question: Should *CBT versus other psychological interventions* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality
							CBT	Other psycholog. interv	Relative (95% CI)	Absolute	
Fatigue at post-treatment (Better indicated by lower values)											
4	RCT	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	149	164	-	SMD 0.43 lower (0.65 to 0.20 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE
Fatigue at 1-6 month follow up (Better indicated by lower values)											
4	RCT	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	142	152	-	SMD 0.47 lower (0.83 to 0.11 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE

¹ High risk of bias in some of the included studies

Question: Should *CBT versus exercise* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		Quality
							CBT	exercise	Relative (95 % CI)	Absolute	
Fatigue at post-treatment measured on Chalder fatigue score (Better indicated by lower values)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	very serious ²	none	15	21	-	MD 2.52 lower (7.34 lower to 2.3 higher)	⊕○○○ VERY LOW

¹ Only one study is available

² Few participants and wide confidence interval

Question: Should *CBT combined with other interventions* versus standard care be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2008

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	CBT combined with other interventions	control	Absolute	Quality
Fatigue at post-treatment measured on POMS scale (Better indicated by lower values)										
1	RCT	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	very serious ³	none	12	15	MD 7.12 lower (12.83 to 1.41 lower)	⊕○○○ VERY LOW

¹ Unclear if allocation concealment and allocation were blinded.

² Only one study available

³ Few participants (n=27)

C: Livskvalitet

Kognitiv adfersterapi

Question: Should CBT versus standard care be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		
							CBT	Std. care	Relative (95% CI)	Absolute	
Overall Quality of Life at post treatment (No. with significantlt improved Karnofsky score)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	20/93 (21.5%)	17/91 (18.7%)	OR 1.19 (0.58 to 2.46)	28 more per 1000 (from 69 fewer to 174 more)	⊕⊕○○ LOW
Overall Quality of Life at follow up (short/medium term) (follow-up 14 months; Better indicated by lower values)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	55	75	-	MD 8.00 higher (from 0.68 to 15.31 higher)	⊕⊕○○ LOW

¹ Only one study is available

² Few participants and wide confidence intervals

Question: Should CBT versus other psychological interventions be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Price 2009

Quality assessment							Summary of findings				Quality
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect		
							CBT	other psychological interventions	Relative (95% CI)	Absolute	
Overall quality of life at post treatment (follow-up 8 months; Better indicated by higher values)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	59	65	-	MD 10 higher (3.43 to 16.57 higher)	⊕⊕○○ LOW
Overall quality of life at follow up (short term) (follow-up 6 months; Better indicated by higher values)											
1	RCT	no serious limitations	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	55	61	-	MD 13 higher (5.48 to 20.52 higher)	⊕⊕○○ LOW

¹ Only one study available

²Few participants and relatively wide confidence limits

Komplimentær- og alternativ behandling

Question: Should *acupuncture* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect	Quality
							acupuncture	control		
Quality of Life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials	serious ²	serious ³	very serious ^{4,5}	very serious ⁶	none	99 ⁷	0	Positive overall effect as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if control group showed greater improvement than CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects (i.e., null or ambiguous).

² No blinding and drop outs not reported (Jadad score 1)

³ Only one study available

⁴ Type of QoL-assessment not stated

⁵ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁶ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals were given, and it is therefore not possible to assess imprecision based on the review article alone.

⁷ n=99 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Question: Should *Biofeedback* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect	Quality
							Biofeedback	control		
Quality of life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials	no serious limitations ²	serious ³	very serious ^{4,5}	very serious ⁶	none	92 ⁷	0	Positive overall effect as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects

² No blinding. Jadad score 3

³ Only one study available

⁴ Type of QoL-assessment not stated in the review

⁵ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁶ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals were given, and it is therefore not possible to assess imprecision based on the review article alone.

⁷ n=99 in total, the size of respectively the intervention and control group was not stated in the review

Question: Should *Osteopathy* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect	Quality
							Osteopathy	control		
Quality of Life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials	very serious ²	serious ³	very serious ⁴	very serious ^{1,5}	none	58 ⁶	0	Positive overall effect as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects

² Non-randomised controlled trial

³ Only one study is available

⁴ Type of QoL-assessment not stated

⁵ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals was given, and it is therefore not possible to assess imprecision

based on the review article alone.

⁶ n=58 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Question: Should *Dietary supplements* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect	Quality
							Dietary supplements	control		
Quality of Life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)										
4	randomised trials	serious ²	serious ³	very serious ^{4,5}	very serious ⁶	none	132 ⁷	0	Two RCT showed positive overall effect of fatty acids, One inconclusive RCT of LEFAC, One CCT of L-Carnitine showing overall positive results	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects (i.e., null or ambiguous).

² One non-randomised controlled trial and three RCT with jadad scores at 3, 3, and 4

³ Few studies available

⁴ Type of QoL-assessment not stated

⁵ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁶ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals was given, and it is therefore not possible to assess imprecision based on the review article alone.

⁷ n=132 in total, the size of respectively the intervention and control group was not stated in the review

Question: Should Antioxidant pollen be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients		Effect	Quality
							Antioxidant pollen & control			
Quality of Life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials	no serious limitations	serious ²	very serious ³	very serious ^{1,4}	none	22 ⁵		Inconclusive results as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects

² One study

³ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁴ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals was given, and it is therefore not possible to assess imprecision

based on the review article alone.

⁵ n=22 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Question: Should *Homeopathy* be used for CFS? **Author(s):** LL, KGB and MSF **Bibliography:** Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings		
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients	Effect	Quality
Quality of life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)									
1	randomised trials	serious ²	serious ³	serious ⁴	very serious ^{5,6}	none	64 ⁷	Inconclusive results as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects

² Withdrawals not mentioned. Jadad score 2

³ One study

⁴ Not stated which instrument that was used for QoL-assessment

⁵ Results presented as positive, negative or no overall effect. No effect estimate or confidence intervals was given, and it is therefore not possible to assess imprecision based on the review article alone.

⁶ 64 participants

⁷ n=64 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Question: Should *General dietary supplement* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings		
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients	Effect	Quality
Quality of life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)									
1	randomised trials	no serious limitations	serious ²	very serious ^{3,4}	very serious ^{1,5}	none	42 ⁶	Inconclusive results as assessed by the review authors ¹	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects (i.e., null or ambiguous).

² One study

³ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁴ Type of QoL-assessment not stated

⁵ Few participants

⁶ n=42 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Question: Should *Magnesium supplement* be used for CFS? Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Porter 2010

Quality assessment							Summary of findings		
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients	Effect	Quality
Quality of life (measured with: Positive, negative or no overall effect ¹ ; Better indicated by lower values)									
1	randomised trials	no serious limitations	serious ²	very serious ^{3,4}	very serious ^{1,5}	none	34 ⁶	Positive overall effect as assessed by the review authors	⊕○○○ VERY LOW

¹ Results presented with positive or negative overall effect. The effect was considered positive if the CAM intervention showed significantly greater improvement than the comparison group. Results were indicated as negative if the control group showed greater improvement than the CAM group. When no statistically differences occurred, this was classified as showing no differential effects (i.e., null or ambiguous).

² One study

³ Overall effect was based on an overall judgment of QoL and physical functioning, not QoL alone

⁴ Type of QoL-assessment not stated

⁵ Few participants

⁶ n=34 in total, the size of respectively the intervention and control group was not mentioned

Rehabilitating

Question: Should Work related rehabilitation be used for CFS Author(s): LL, KGB and MSF Bibliography: Taylor 2006

Quality assessment							Summary of findings		
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	No of patients	Effect	Quality
Quality of life (follow-up median 1 years; questionnaire)									
1	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none	47	Positive effect, but no estimates are provided	⊕○○○ VERY LOW

¹ Not blinded

² One study

³ 47 participants

Vedlegg 6. Begrepsforklaringer og forkortelser

CBT	Kognitiv atferdsterapi. Dette er en behandlingsmetode der pasienten og behandleren sammen forsøker å identifisere og endre uhensiktsmessige tanker, holdninger og atferd som fører til følelsesmessig utmattelse. Behandlingen kan blant annet omfatte rollespill, avspenningsøvelser samtalebehandling og gradvis tilvenning til angstfremkallende situasjoner.
CCT	Klinisk kontrollert forsøk (controlled clinical trial). Studie hvor man undersøker effekten av et helserelatert tiltak ved å sammenligne resultatene fra tiltaksgruppen med resultatene fra en kontrollgruppe.
CFS/ME	Kronisk utmattelsessyndrom (chronic fatigue syndrome)/ myalgisk encefalopati.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom primærstudier) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).
KI	Konfidensintervall. Statistisk uttrykk for feilmargin fra frekvensstatistikk. Det angir intervallet som med en spesifisert sannsynlighet (vanligvis 95 %) inneholder den "sanne" verdien av variabelen man har målt. Presisjonen på resultatet angis som ytterpunktene for et intervall, f.eks. når man skriver $10,5 \pm 0,5$ (95 % KI), så betyr dette at målingen var 10,5, og at konfidensintervallet strekker seg fra 10,0 til 11,0. Jo smalere intervall, desto større presisjon.
Klinisk forsøk	Studie hvor man aktivt prøver ut et tiltak. Klinisk forsøk er en paraplydefinisjon på en rekke helserelaterte forsøk, enten de er kontrollerte eller ikke-kontrollerte primærstudier (med eller uten kontrollgruppe).
Klinisk signifikant	Et resultat (f.eks. behandlingseffekt) som er stort nok til å ha praktisk betydning for pasienter og helsepersonell. Det er ikke det samme som statistisk signifikant. Vurdering av klinisk signifikans tar hensyn til faktorer som størrelsen på behandlingseffekten, alvorlighetsgrad av lidelsen, bivirkninger av behandlingen samt kostnader.
Kvalitet på dokumentasjon	En rangering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget som uttrykker i hvilken grad en kan stole på konklusjonene. Instrumentet GRADE brukes ofte for dette formålet.

Metodisk kvalitet	Vurdering av den helhetlige kvaliteten av en studie. Dette gjøres ved å vurdere studiens design, instrumenter, resultater osv. Sjekklister benyttes ofte til dette formålet.
OR	Odds ratio. Ratioen mellom odds for en hendelse i en gruppe og odds for en hendelse i en annen gruppe. I primærstudier av behandlingseffekt er oddsen i behandlingsgruppen vanligvis delt på odds i kontrollgruppen. En odds ratio på 1 indikerer at det ikke er forskjell mellom gruppene. For uheldige utfall indikerer en odds ratio som er mindre enn 1, at tiltaket var effektivt når det gjelder å redusere risikoen for utfallet. Når risikoen er liten, så er odds ratio veldig lik risk ratio.
PICO	For å skape klarhet om hvilke spørsmål vi skal besvare, er det viktig å strukturere eller dele opp spørsmålene. Vi kaller gjerne denne prosessen for å utarbeide et PICO-spørsmål. Her står P for populasjon (Population), I for tiltak (Intervention), C for sammenlikning (Comparison) og O for utfall (Outcome). PICO er spesielt egnet ved vurdering av effektspørsmål.
RCT	Randomisert kontrollert forsøk (randomized controlled trial). Et studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordeling av deltakere til de to (eller flere) gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdoms-spesifikke variabler samt konfunder-variabler.
RoB	Risiko for systematiske feil (Risk of Bias) er et sett av kriterier som brukes for å gjøre en kritisk vurdering av kjente kilder til systematiske feil. Disse er bl.a. generering av randomiseringssekvens, skjult fordeling til grupper og blinding, samt vurdering av ufullstendig data eller manglende rapportering om utfallsmålene. Når vi oppsummerer primærstudier, vurderer vi altså risiko for systematiske feil for hvert enkelt av de viktigste utfallene.
RR	Relativ risiko (relative risk). Forholdet mellom risikoen i to grupper. I tiltaksprimærstudier er dette risikoen i tiltaksgruppen delt på risikoen i kontrollgruppen. En relativ risiko på 1 indikerer at det ikke er forskjell på de to gruppene. For uønskede utfall indikerer en relativ risiko < 1 at tiltaket er effektivt for å redusere risikoen for dette utfallet.
SD	Standardavvik (standard deviation). Et mål for spredning eller fordeling av et sett med observasjoner. Beregnes som gjennomsnittlige avvik fra gjennomsnittet i utvalget.
SMD	Standardisert gjennomsnittlig forskjell (<i>standardised mean difference</i>). Forskjellen mellom to estimerte gjennomsnitt delt på et estimat for

standardavviket. Det brukes for å kombinere resultater fra primærstudier som bruker ulike måter å måle det samme begrepet på, f.eks. mental helse. Ved å uttrykke effektene som en standardisert verdi, kan resultatene kombineres da de ikke refererer til en bestemt skala. Standardisert gjennomsnittlig forskjell er noen ganger referert til som en d-indeks.

SR

Systematisk oversikt (systematic review). En oversikt over et klart definert forskningsspørsmål. Oversikten bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å innsamle og analyse data fra studiene som er inkludert i oversikten. Statistiske metoder (meta-analyser) vil i noen tilfeller bli brukt for å analysere og oppsummere resultatene fra de inkluderte studiene. I andre tilfeller skjer oppsummering uten bruk av statistiske metoder.

Statistisk signifikant

Et resultat som det er usannsynlig er fremkommet ved tilfeldigheter. Den sedvanlige grense for denne vurderingen er at resultatet, eller mer ekstreme resultater, ville forekomme med en sannsynlighet mindre enn 5 % hvis nullhypotesen var sann. Statistiske tester gir en p-verdi som brukes for å vurdere dette.

Systematisk skjevhet

Systematiske feil (bias) som kan påvirke resultatene i en studie. Det finnes ulike typer i primærstudier om effekten av tiltak i helsetjenesten:

- Seleksjons - eller utvalgsskjevhet (selection bias): systematiske skjevheter mellom gruppene som blir sammenliknet.
- Eksposisjonsskjevhet (exposure bias): systematiske skjevheter i hvordan tiltaket blir gitt
- Utøverskjevhet (performance bias): eksposisjon av andre faktorer enn tiltaket av interesse
- Frafallsskjevhet (attrition bias): frafall eller eksklusjon av personer som ble rekruttert til forsøket
- Måleskjevhet (detection bias): systematisk skjevhet i hvordan utfallsmål ble målt eller vurdert
- Hukommelsesskjevhet (recall bias): skjevhet som oppstår fra feiltakelser i forhold til å huske hendelser. Feiltakelser kan skje pga. manglende hukommelse, vurdering av hendelser i etterkant og endret oppfatning. Slik skjevhet er en trussel mot validiteten av retrospektive primærstudier
- Rapporteringsskjevhet (reporting bias): systematiske oversikter kan også være særlig påvirket av skjevheter i relevante data som er tilgjengelige fra inkluderte primærstudier. I tillegg kan en publisert artikkel presentere en skjevt sett med resultater (f.eks. kun utfall eller subgrupper hvor statistisk signifikante resultater fremkom)
- Publikasjonsskjevhet (publication bias): skjevhet som oppstår når kun en del av alle relevante data er tilgjengelig. Publikasjon av forskning kan være avhengig av retning og egenskaper ved resultatene. Primærstudier hvor et tiltak ikke finnes å være effektivt, publiseres ikke alltid. På grunn av dette kan systematiske oversikter, som ikke inkluderer upubliserte primærstudier, overestimere effekten av et tiltak