


# Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom / myalgisk encefalopati (CFS/ME)

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9–2006



**k** Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Da Unni var 16 år, utviklet hun over natten en opplevelse av energisvikt i hele kroppen. Musklene tålte ikke anstrengelser, plagene ble verre av trening og utmattelsen vedvarte uforholdsmessig lenge etterpå. Hun fikk problemer med konsentrasjon og hukommelse. Også mentalt arbeid er vanskelig. Noen uker før hadde hun et infeksjonslignende sykdomsbilde. Det er ingen spesiell psykisk eller fysisk sykdomsbelastning i familien. Unni har hatt tendens til irritabel tarm og neseblødning ved belastninger. Ellers har barndom og oppvekst vært uten alvorlige sykdommer. Unni hadde god kontakt med jevnaldrende og drev med sport på fritiden. Utmattelsen har medført store problemer med å gjennomføre skole og senere studier. Unni sier at både humøret, livskvaliteten og den sosiale aktiviteten hennes er blitt vesentlig redusert etter at hun ble syk. 22 år gammel er Unni nå henvist til lege for utredning. Nevrologisk sykdom, fordøyelseslidelse, hjerte-/karsykdom og infeksjonssykdom er utelukket etter grundige undersøkelser. Verken nevropsykolog eller psykiater kan gi en diagnose. Legen finner at Unni oppfyller kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)  
Rapport: ISBN 82-8121-097-4 ISSN 1503-9544

nr 9-2006



Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



Tittel Diagnostisering og behandling av kronisk  
utmattelsessyndrom/ myalgisk encefalopati (CFS/ME)

Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Ansvarlig John-Arne Røttingen, direktør

Forfattere Vegard Bruun Wyller, Arvid Bjørneklett, Oddbjørn  
Brubakk, Lillian Festvåg, Inghild Follestad Ulrik Malt,  
Kirsti Malterud, Harald Nyland, Harald Rambøl, Bjarte  
Stubhaug, Lillebeth Larun

ISBN 82-8121-097-4

ISSN 1503-9544

Rapport Nr 09 – 2006, andre utgave

Prosjektnummer 244

Antall sider 137

Oppdragsgiver Sosial- og helsedirektoratet

# Innhold

<b>SAMMENDRAG</b>	<b>5</b>
<b>ENGLISH SUMMARY</b>	<b>6</b>
<b>1 INNLEDNING</b>	<b>8</b>
1.1 Mandat	8
1.2 Bakgrunn, begreper og definisjoner	8
1.3 Det kliniske bildet	9
1.4 Historikk	11
1.5 Forekomst	11
1.6 Årsakshypoteser	11
1.7 Tilbud om utredning, behandling og trygderettigheter i Norge	13
<b>2 FRAMGANGSMÅTE</b>	<b>13</b>
2.1 Organisering av arbeidet	13
2.1.1 Utredningsgruppe	14
2.1.2 Brukergruppe	16
2.2 Søk	16
2.3 Inklusjon og eksklusjonskriterier	16
2.4 Utvelgelse og kvalitetsvurdering av studier	17
2.5 Datainnhenting	17
2.6 Analyse/sammenfatning av resultatene	18
<b>3 RESULTAT</b>	<b>18</b>
3.1 Søkefunn systematiske oversikter	18
3.2 Diagnostikk	20
3.2.1 Kriterier og definisjoner	20
3.2.2 Klinisk diagnostikk	21
3.3 Effekt av behandling	22
3.3.1 Beskrivelse av de systematiske oversiktene.	23
3.3.2 Beskrivelse av de inkluderte primærstudiene	23
3.3.3 Kognitiv atferdsterapi	23
3.3.4 Treningsterapi/gradert treningsterapi	25
3.3.5 Farmakologisk behandling	26

3.3.6	Immunmodulerende behandling	27
3.3.7	Kosttilskudd	31
3.3.8	Alternativ behandling	31
3.3.9	Behandling av barn og ungdom	32
3.3.10	Invaliderende kronisk utmattelsessyndrom	34
<b>3.4</b>	<b>Kvalitative studier om erfaringer og holdninger hos pasienter og leger i møte med CFS/ME</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSJON</b>	<b>35</b>
4.1	Oppsummering av resultater fra studier om behandlingseffekt	35
4.2	Begrensninger ved metoden	35
4.3	Problemstillinger knyttet til behandling	36
4.4	Barn og unge med kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME)	36
4.5	Pasienter med invaliderende kronisk utmattelsessyndrom	37
4.6	Økonomiske problemstillinger	38
4.7	Etiske utfordringer	38
4.8	Veien videre – helsetilbudet til pasienter med CFS/ME i Norge	39
<b>5</b>	<b>REFERANSELISTE</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>GRADE TABELLER</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>EVIDENSTABELLER</b>	<b>60</b>
<b>8</b>	<b>VEDLEGG</b>	<b>75</b>
8.1	<b>Søk</b>	<b>75</b>
8.1.1	Søk etter systematiske oversikter	75
8.1.2	Søk etter kontrollerte studier, kohort- og kasus kontroll studier	83
8.1.3	Søk etter kvalitative studier	94
8.2	<b>Ekkluderte artikler</b>	<b>101</b>
8.2.1	Systematiske oversikter	101
8.2.2	Primærstudier voksne	102
8.3	<b>Oversikt over kvalitative primærstudier om erfaringer og holdninger relatert til CFS/ME som er inkludert</b>	<b>103</b>
8.4	<b>Primærstudier inkludert i systematiske oversiktene</b>	<b>105</b>
8.5	<b>Diagnosekriterier</b>	<b>107</b>
8.5.1	CDC – 1988	107
8.5.2	Australske -1990	107
8.5.3	Oxford – 1991	108
8.5.4	CDC – 1994	108
8.5.5	Canadiske - 2003	109
8.6	<b>Casedefinisjoner</b>	<b>111</b>

<b>8.7</b>	<b>Skjema</b>	<b>113</b>
8.7.1	Trinn 2 systematisk oversikt	113
8.7.2	Trinn 2 skjema RCT	113
8.7.3	Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler	114
8.7.4	Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier	115
8.7.5	Kritisk vurdering av kvalitative studier	116
8.7.6	Evidencetabell	117
8.7.7	GRADE	119
<b>8.8</b>	<b>Innspill fra Myalgisk Encefalopati Nettverket i Norge</b>	<b>121</b>
8.8.1	Innledning	121
8.8.2	Metodiske problemstillinger	123
8.8.3	Behandling	123
8.8.4	Trykksituasjon	127
8.8.5	Alvorlig syke og pleietrengende pasienter	129
8.8.6	Biomedisinske studier	130
8.8.7	Veien videre	132

# Sammendrag

## Bakgrunn

Det kliniske bildet ved CFS/ME domineres av en opplevelse av fullstendig utmattelse eller energisvikt – ofte brukes den engelske betegnelsen *fatigue*. Dette hovedsymptomet beskrives som uvanlig kraftig og kvalitativt annerledes enn alminnelig slitenhet. Utmattelsen/energisvikten forverres som regel av beskjedne fysiske og mentale anstrengelser, og den lindres i liten grad av søvn og hvile. Pasientene rapporterer i varierende grad en rekke tilleggsplager som svimmelhet, feberfølelse, vekslende varme- og kuldefølelse, blekhet, balanseproblemer og endret avføringsmønster. Mange beskriver smerteplager fra ledd og muskler, dessuten søvnforstyrrelser og en uttalt sensitivitet for sanseintrykk som lukt, lys og lyd. I tillegg opptrer symptomer som nedsatt konsentrasjon og hukommelse og redusert evne til innlæring av nye ferdigheter.

## Metode

Vi søkte etter systematiske oversiktsartikler om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i databasene CDSR, DARE, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO og AHMED. For de tidsperiodene som oversiktsartiklene ikke dekket, søkte vi også etter primærstudier. To personer vurderte søkeresultatene uavhengig av hverandre, og ekstraherte data om behandlingseffekt fra artiklene med høyest kvalitet.

## Resultater

### *Klinisk diagnostikk*

Faglige retningslinjer for klinisk diagnostikk og behandling av CFS/ME er bl.a utarbeidet av britiske, australske og kanadiske grupper. Selv om disse retningslinjene er utviklet for ulike formål og målgrupper, er de viktigste anbefalingene for klinisk diagnostikk ganske sammenfallende, og de kan sammenfattes slik:

- I sykehistorien vektlegges den karakteristiske beskrivelsen av nyoppstått ekstrem utmattelse av minst 6 måneders varighet som utløses av uforholdsmessige små belastninger, er uforutsigbar, bedres ikke av hvile og forverres av fysisk eller mental anstrengelse. Tilleggssymptomer som nedsatt hukommelse/konsentrasjon, overfølsomhet for sanseintrykk, sår hals, hovne lymfeknuter, muskel- og leddsmarter, hodepine, søvnvansker og fordøyelsesplager kan opptre. Mange pasienter har også symptomer på fibromyalgi og irritabel tarm. Symptombelastningen viser et klart skille i forhold til tidligere helse og funksjonsnivå, og forløpet kan være vekslende.
- Differensialdiagnoser som for eksempel stoffskiftesykdom, diabetes, cøliaki, kreft, depresjon, nevrologisk lidelse og Addisons sykdom må utelukkes ved hjelp av relevante tester og supplerende undersøkelser. Men ingen diagnostisk test kan sikre diagnosen, heller ikke peke ut best mulig behandling.
- En positiv diagnose forutsetter forekomst av den karakteristiske utmattelsen og kan hos de fleste stilles på grunnlag av sykehistorie og klinisk undersøkelse. Tilleggssymptomer må være nyoppståtte, og ikke til stede før utmattelsen utviklet seg. Som basissett for eksklusjonsscreening i primærhelsetjenesten anbefaler de australske retningslinjene blodtrykksmåling, SR, lipider, elektrolytter, leverfunksjonsprøver, fastende blodsukker, TSH, jernstatus og urinstiks. For vurdering av demens eller annen svikt i kognitive funksjoner kan man bruke MMS (Mini Mental Status) eller nevropsykologiske undersøkelser. For å identifisere eventuelle psykiske lidelser kan man bruke standardiserte psykiatriske intervjuer eventuelt supplert med spørreskjemaer. Ytterligere tester, utredning og henvisning må vurderes individuelt i forhold til pasientens symptomer, funksjonsnivå og relevante differensialdiagnoser.

### *Effekt av behandling*

Oppsummeringen omfatter følgende behandlingsformer: kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi, legemiddelbehandling, immunmodulerende behandling, kosttilskudd og alternativ behandling. For de fleste utfallene er dokumentasjonsstyrken lav eller veldig lav. De viktigste funnene er:

- Kognitiv atferdsterapi syntes å gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet, men det er usikkert om behandlingen påvirker mental helse.
- Gradert treningsterapi syntes å redusere utmattelse, men hadde ingen dokumentert effekt på depresjon eller livskvalitet. Frafallet var stort, spesielt for trening med høy intensitet.
- Det er hittil ingen sikre holdepunkter for å anbefale medikamentell behandling der hvor det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter.
- Effekten av immunmodulerende behandling er usikker. Behandlingen kan gi alvorlige bivirkninger.
- Effekten av kosttilskudd og alternativ behandling er usikker.
- Svært få studier har undersøkt effekt av behandling hos barn og ungdom med CFS/ME. Det er rimelig å anta at kunnskap om voksne pasienter kan overføres til barn og ungdom.
- Ingen studier har undersøkt effekt av behandling hos de aller sykeste (pasienter som ikke kan komme seg til behandling).

### **Veien videre:**

Utredningsgruppen framhever at forskning bør ha høy prioritet, spesielt i forhold til de sykeste pasientene som ofte er sengeliggende og ute av stand til å komme seg til behandler. Det er bred enighet i utredningsgruppen om at det norske helsetilbudet til pasienter med CFS/ME er utilstrekkelig. Dette skyldes at kunnskapen om sykdommen inntil nå har vært begrenset og at meningene har vært delte. Den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen, som en samlet utredningsgruppe legger til grunn for sin oppsummering, danner imidlertid et grunnlag for å utvikle relevante helsetjenester.

Konkrete anbefalinger om hvilke tiltak som bør settes i verk faller utenfor denne rapportens mandat. Utredningsgruppen mener det vil være formålstjenlig å bygge videre på den brede erfaringen som allerede er opparbeidet ved enkelte institusjoner og fagmiljøer.

## **English summary**

### **Aim:**

To assess and synthesize the evidence base for diagnosing and treating chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME).

### **Methods:**

The overview of the scientific knowledge is based on systematic reviews and a search of recent primary and qualitative studies. The assessment was done stepwise, starting with 1168 abstracts and ending with 6 systematic reviews, 5569 abstracts of RCTs/CCTs and ending with 4 RCTs on adults and 3 RCTs on children/adolescents. We identified 807 qualitative studies and included 18. Level of documentation was based on GRADE.

A review team performed the assessment, with input from 2 patient organizations. The literature was searched via the Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, and AMED. Patients with CFS, ME, postviral fatigue syndrome, and chronic fatigue and



immunodysfunctional syndrome were included. Interventions included any kind of treatment for CFS/ME. All outcomes were considered, and fatigue, physical and mental health, and quality of life are reported.

### **Results:**

*Diagnosis:* The recommendations for diagnosis are based on guidelines for clinical diagnosis of CFS/ME published by British, Australian, Canadian, and other groups.

Patient history includes extreme fatigue lasting at least 6 months triggered by disproportional demands, and is unpredictable, does not improve by rest, or is worsened by physical or mental effort. Other symptoms are, eg, sore throat, swollen lymph nodes, painful joints and muscles, headache, and sleeping problems. Comorbidities may include fibromyalgia or irritable bowel syndrome. The course varies.

Differential diagnoses, eg, metabolic diseases, diabetes, coeliac disease, cancer, bipolar or depressive conditions, neurological disease, and Addison's disease must be ruled out. No diagnostic test can verify the diagnosis, nor point to the best treatment.

*Treatment:* Cognitive behavioral therapy, graded exercise therapy, pharmacological treatment, immunological treatment, supplements and alternative/complementary treatment. Documentation is low or very low for most outcomes:

- Cognitive behavioral therapy suggests improved physical function and quality of life, but it is uncertain if the treatment influences mental health.
- Graded exercise therapy suggests reduced fatigue, but effects on depression or quality of life are not documented. Dropout was high, especially with high-intensity exercise.
- No evidence recommends pharmacological treatment unless there is relevant comorbidity.
- Immune modulating treatment has uncertain effects, but could have serious adverse effects.
- Effects of supplements and alternative/complementary medicine are uncertain.
- Few studies investigated the effects of treatment in children and adolescents.
- No studies investigated the effects of treatment in the severely ill or disabled.

### **Further research/reviews required:**

Studies on better treatment for severely ill or disabled sufferers are insufficient. Evidence on children and adolescents is scarce, and for adults the level of documentation is low or very low. Diagnostic criteria vary by study, making comparisons difficult. Empirical studies on treatment experiences are missing. CFS/ME symptoms are subjective. Qualitative studies show that patients feel stigmatized and mistrusted, and doctors find it challenging to diagnose and treat CFS/ME. The prevalence, prognosis, and cause of CFS/ME remain unclear. More research is needed.

# 1 Innledning

*Da Unni var 16 år gammel, utviklet hun over natten en opplevelse av energisvikt i hele kroppen. Muskene tålte ikke anstrengelser, plagene ble verre av trening og utmattelsen vedvarte uforholdsmessig lenge etterpå. Siden dette begynte har hun også hatt problemer med konsentrasjon og hukommelse, og også etter mentalt arbeid føler hun seg helt utslitt. Noen uker før utvikling av symptomer hadde hun hatt et infeksjonslignende sykdomsbilde.*

*Det er ingen spesiell psykisk eller fysisk sykdomsbelastning i familien. Unni har hatt litt tendens til irritabel tarm og neseblødning ved belastninger. Ellers har barndom og oppvekst vært upåfallende, uten alvorlige sykdommer. Unni hadde god kontakt med jevnaldrende og drev med sport på fritiden. Utmattelsen har medført store problemer med å gjennomføre skole og senere studier på normert tid. Unni sier at både humøret, livskvaliteten og den sosiale aktiviteten hennes er blitt vesentlig redusert etter at hun ble syk.*

*22 år gammel er Unni nå henvist til lege for utredning. Nevrologisk sykdom, fordøyelseslidelse, hjerte-/karsykdom og infeksjonssykdom er utelukket etter grundige undersøkelser. Unni har også vært vurdert av nevropsykolog og psykiater uten at man har kunnet påvise noen psykisk lidelse. Legen finner at Unni oppfyller kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom.*

## 1.1 Mandat

Sosial- og helsedirektoratet ved Avdeling for spesialisthelsetjenester ba 23.8.2004 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (heretter Kunnskapssenteret) om å ”foreta en kunnskapsgjennomgang (oppsummering) av det vitenskapelige grunnlaget for diagnostikk og behandling av postviralt/kronisk utmattelsessyndrom (Myalgisk Encefalomyelitt, forkortet M.E.)” (1). Helse- og omsorgsminister Ansgar Gabrielsen orienterte om dette i sitt svar til Britt Hildeng i Stortingets spørretime 13.12.2004 (2). Rapporten skal være en oppsummering av forskningsbasert kunnskap og den skal primært bygge på systematiske oversikter. En utredningsgruppe og en brukergruppe ble opprettet for å bidra i arbeidet.

## 1.2 Bakgrunn, begreper og definisjoner

Tretthet og slitenhet er alminnelige, fysiologiske reaksjoner i dagliglivet i etterkant av fysiske eller mentale anstrengelser, og forekommer også ved en rekke forskjellige sykdommer (fig 1). I en undersøkelse av 1000 påfølgende pasienter i primærhelsetjenesten i England oppga 8,5 % at de led av plagsom tretthet (3).

Hos en undergruppe er denne følelsen av tretthet og slitenhet så kraftig og langvarig at man kan tale om *utmattelse* (engelsk: *fatigue*) eller *energisvikt* (fig 1). Dette symptomet kan også oppstå i forløpet av forskjellige veldefinerte sykdommer. Noen av disse klassifiseres tradisjonelt som kroppslige (somatiske), for eksempel multippel sklerose (MS), postpolio-syndromet, lavt stoffskifte, kreft og leddgikt. Andre klassifiseres gjerne som mentale (psykiske), til tross for at man også her kan påvise biologiske avvik; et eksempel er bipolare lidelser.

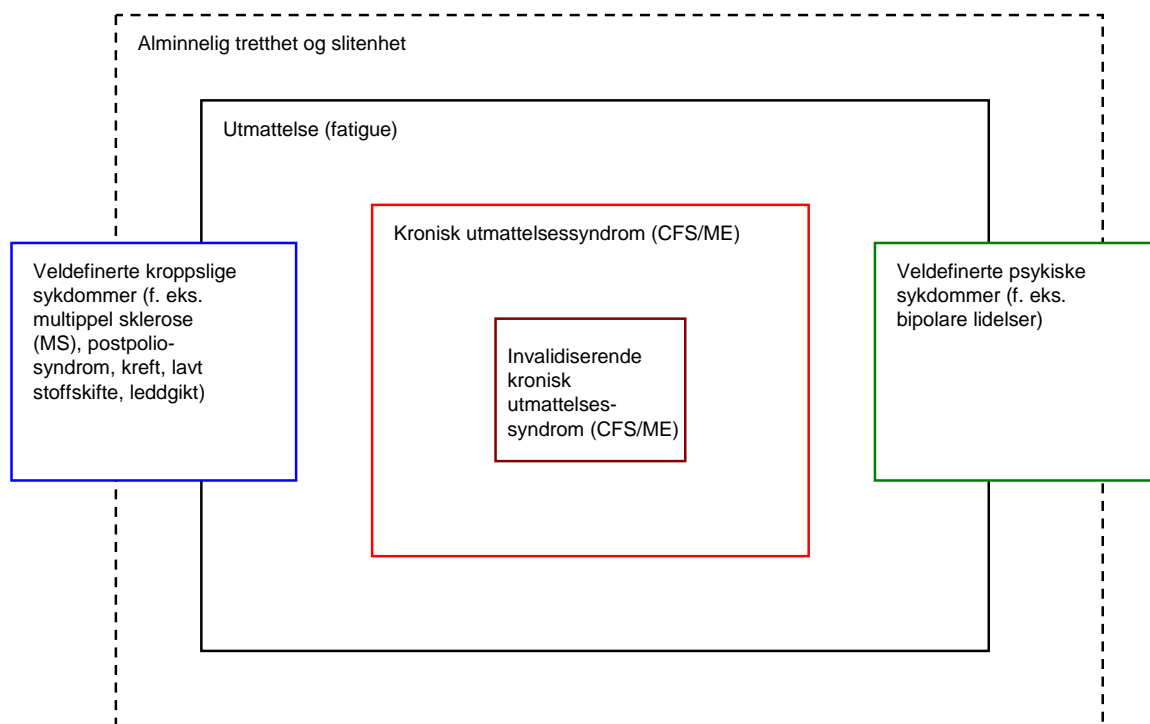
I tillegg finnes det en stor pasientgruppe der en langvarig og kraftig utmattelsesfølelse ikke kan settes i direkte forbindelse med en veldefinert sykdomstilstand. Denne gruppen representerer en stor utfordring for helsevesenet. Pasientene er ofte svært plaget og kan ha et stort funksjonstap, og har derfor en berettiget forventning om hjelp.

I den medisinske faglitteraturen brukes som regel den deskriptive betegnelsen *kronisk utmattelsessyndrom* (CFS) om denne tilstanden (fig 1). En liten undergruppe er spesielt hardt rammet, og kan sies å ha et *invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom*. Betegnelsen *myalgisk encefalopati* (ME), som brukes hyppig av pasientene og i befolkningen for øvrig, samt av en del fagfolk, brukes i denne rapporten synonymt med kronisk utmattelsessyndrom. I tillegg finnes det

flere andre diagnoser og betegnelser som anvendes om liknende sykdomsbilder; de viktigste er nevrasteni, postviralt utmattelsessyndrom og kronisk utmattelses- og immundysfunksjonssyndrom. Årsaken til dette mangfoldet oppfatter vi som tegn på at ulike fagtradisjoner har satt ulike navn på samme eller nært beslektede fenomener. I denne rapporten har vi valgt å holde oss konsekvent til betegnelsen kronisk utmattelsessyndrom og forkortelsen CFS/ME.

Noen fagfolk har hevdet at ME-diagnosen *ikke* er synonym med CFS-diagnosen, men at den bør reserveres for en bestemt undergruppe, som igjen korresponderer med et av de hyppigst benyttede diagnosekriteriene (4). De mener videre at bestemte årsaksmessige og patofysiologiske forhold kan sies å være spesifikke for denne undergruppen. Tilsvarende argumenterer de for at nevrasteni betegner et sykdomsbilde distinkt forskjellig fra ME. Disse oppfatningene deles av en del pasienter og pasientorganisasjoner. Vi har imidlertid ikke funnet tilstrekkelig grunnlag for en subgruppering der ME framstår som en veldefinert enhet (se 4.2).

Det biologiske grunnlaget for tretthet, slitenhet og utmattelse/energisivikt er i liten grad kartlagt. Det finnes heller ingen objektive målemetoder for slike fenomener. Det er imidlertid utviklet flere validerte skalaer basert på pasientenes egenoppfatning; for eksempel Chalder Fatigue Scale og Fatigue Severity Scale (5,6).



**Figur 1** Illustrasjon av hvordan betegnelsen kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) brukes i denne rapporten. Tretthet og slitenhet er vanlige plager i befolkningen. Hos en undergruppe er denne følelsen av mangel på energi spesielt kraftig og alvorlig – da brukes betegnelsen utmattelse (engelsk: fatigue). Utmattelse kan være forbundet med veldefinerte kroppslige og psykiske sykdommer, som må utelukkes gjennom grundige undersøkelser. Hos en del pasienter vil man imidlertid ikke finne noen slik forbindelse til annen sykdom – da bruker man samlebetegnelsen kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME). En liten undergruppe er svært hardt rammet og fremstår som fullstendig pleietrengende - man kan snakke om et invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom

### 1.3 Det kliniske bildet

Det kliniske bildet ved kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) domineres av en opplevelse av fullstendig utmattelse eller energisivikt – ofte brukes den engelske betegnelsen *fatigue* (7,8), som betegner noe annet enn tretthet på norsk. Dette hovedsymptomet beskrives som uvanlig kraftig og

kvalitativt annerledes enn alminnelig slitenhet; pasientene bruker gjerne betegnelser som ”influensafølelse” eller ”total energimangel”. Utmattelsen/energisvikten forverres som regel av beskjedne fysiske og mentale anstrengelser, og den lindres i liten grad av søvn og hvile.

Denne symptombeskrivelsen underbygges av kvalitative undersøkelser. Her dokumenteres en karakteristisk form for utmattelse som avviker fra dagliglivets tretthet både i type og omfang (9,10). Symptombelastningen er uforutsigbar med et svingende forløp (10-13), står ikke i noe rimelig forhold til anstrengelsene som utløser den, og bedres ikke uten videre av hvile. Intervjustudier beskriver et symptom-bilde som atskiller seg fra den type tretthet som ofte følger med utbrenthet eller depresjoner (11,12), og som ligner mer på fenomener som kan opptre i for eksempel cellegiftbehandling (10).

I tillegg rapporterer pasientene i varierende grad en rekke tilleggsplager som svimmelhet, feberfølelse, vekslende varme- og kuldefølelse, blekhet, balanseproblemer, hjertebank, ortostatisk intoleranse og endret avføringsmønster. Mange beskriver også smerteplager fra ledd og muskler, dessuten søvnforstyrrelser og en uttalt sensitivitet for sanseinntrykk som lukt, lys og lyd (10). Videre opptrer symptomer på kognitiv funksjonsnedsettelse (13), som nedsatt konsentrasjon og hukommelse og redusert evne til innlæring av nye ferdigheter (10,14). Mange har også symptomer på fibromyalgi og irritabel tarm. Noen pasienter tilfredsstillers dessuten kriteriene for enkelte former for depresjon eller andre psykiatriske diagnoser, slik som ved andre kroniske sykdommer.

Hos enkelte er symptomintensiteten forholdsvis konstant, men hos mange – også blant de aller sykeste - svinger den, noe som kan føre til variasjoner i dagsformen. Typisk er et før-nå-forløp med endringer i livskvalitet, hverdagsliv og identitet i forhold til tiden forut for sykdomsdebut, da funksjonsnivået og helsen gjerne var upåklagelig (11,13,15,16).

Pasientens funksjonsnivå varierer, men de fleste erfarer et betydelig funksjonstap (7,8). Stort frafall fra arbeidslivet er derfor et gjennomgående trekk; tilsvarende er unge pasienter sjelden i stand til å gjennomføre normal skolegang eller opprettholde normalt samvær med jevnaldrende. De aller sykeste er permanent sengeliggende, og kan ha problemer med å ta til seg føde og ivareta personlig hygiene. En rapport fra England (3) deler pasientene inn i fire kategorier. Kategorien *mild* er mobile, kan vare på seg selv og utføre lett husarbeid, dog med noen vanskeligheter. Kategorien *moderat* har nedsatt mobilitet og er begrenset i alle typer daglige aktiviteter. Kategorien *alvorlig* kan bare utføre helt enkle dagligdagse ting som å vaske ansiktet og pusse tenner, har alvorlige kognitive problemer og er ofte avhengig av rullestol. Kategorien *meget alvorlig* er ikke i stand til å utføre daglig hygiene og gjøremål og er oftest sengeliggende. De har ofte store problemer med å tolerere lyd og er generelt ekstremt lysømfintlige.

Intervjustudier gir ytterligere innblikk i hvordan symptombelastningen kan innebære omfattende konsekvenser for familieliv, sosialt nettverk og arbeidsliv (12). Symptomene kan ha sosiale og økonomiske følger (13) og føre til at nettverk og venner over tid forsømmes eller utarmes (16). Følelser av tap, sorg og marginalisering er vanlige reaksjoner på de endringer som sykdommen kan føre til (12,13). Sykdommen innebærer også en stor belastning på de nærmeste pårørende, som ofte blir stående alene med betydelige omsorgsoppgaver.

Det eksisterer ingen objektiv diagnostisk test for kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME). Det er utviklet ulike diagnosedefinisjoner som tar utgangspunkt i pasientens karakteristiske sykdomsbilde (se 4.2).

Vitenskapelige undersøkelser av prognose har ofte tatt utgangspunkt i pasienter i spesialisttjenesten. En nylig publisert systematisk oversikt viser at det å bli helt frisk er uvanlig (17). I oversikten ble det rapportert at andelen pasienter som ble friske varierte fra 0 til 31 % (median 5 %) i de forskjellige studiene, og andelen som opplevde bedring varierte fra 8 til 63 % (median 40 %). Langtidsprognosen ved kronisk utmattelsessyndrom hos barn og ungdom ser ut til å være bedre enn hos voksne, selv om forløpet kan være langvarig, ofte flere år. Undersøkelser har konkludert med delvis eller fullstendig tilfriskning hos 60-80% (18,19).

## 1.4 Historikk

Historiske kilder forteller om tilstander som kan ligne på CFS/ME. Så tidlig som i 1750 ble det beskrevet et sykdomsbilde kalt *febricula* som har mye til felles med kronisk utmattelsesyndrom (20). I 1869 introduserte den amerikanske nevrologen George Beard diagnosen *nevrasteni* for plager forårsaket av utmattelse og svakhet i nervecellene, noe man mente kunne skyldes ulike former for belastninger (21). Betegnelsen kom etter hvert i miskreditt, blant annet fordi den ble brukt på stadig flere tilstander som ikke kunne forklares ut fra datidens medisinske kunnskap (22).

Epidemilignende opphoping av utmattelsestilfeller i en befolkning har også vært beskrevet. I 1934 ble 200 ansatte ved Los Angeles County General Hospital rammet. Et liknende utbrudd oppstod i 1955 på London's Royal Free Hospital med 292 syke personer (20). Høsten 1949 ble 465 personer i den islandske byen Akureyri syke (23). Tilstanden ble kalt Akureyri-syken og spredte seg seinere til enkelte andre områder, slik at i alt 1020 personer ble rammet i årene fra 1948 til 1955. Store anstrengelser ble gjort for å finne en årsak, uten at man lyktes.

Invalidiserende utmattelse er altså ikke et nyoppstått fenomen. Likevel kan vi i dag ikke med sikkerhet si at disse historiske tilfellene er det samme som vi i dag kaller kronisk utmattelsesyndrom (CFS/ME). De historiske kildene gir ikke tilstrekkelig dekning for å utelukke andre aktuelle differensialdiagnoser av psykisk eller somatisk karakter.

## 1.5 Forekomst

Forekomsten av kronisk utmattelsesyndrom (CFS/ME) rapporteres ulikt. En amerikansk rapport anga prevalensen til 1 – 3 % (24), mens det i en tilsvarende britisk rapport var 0,2 - 0,4 % (25), dvs. at det i den norske befolkningen vil være et sted mellom 9000 og 18000 pasienter. Foreløpige anslag om nye tilfeller pr år av CFS/ME i førstelinjetjenesten anslås til rundt 0,4 % (26). Årsaken til disse forskjellene kan bl.a. skyldes forskjellige studiepopulasjoner og bruk av ulike diagnosekriterier.

Prevalensen blant barn og unge er enda mer usikker. En australsk undersøkelse konkluderte med 5.5 tilfeller pr 100.000 under 10 år, og 48 pr. 100.000 for aldersgruppen 10-17 år (27). Overført til norske forhold innebærer det at ca. 300 barn og unge til enhver tid er rammet.

## 1.6 Årsakshypoteser

En grundig gjennomgang av forskningen innenfor dette feltet faller utenfor denne rapportens ramme. Vi vil derfor begrense oss til en kort omtale av overordnede perspektiver, samt løfte frem enkelte eksempler på ny forskning.

Det er konsensus blant de fleste fagfolk om at årsakene til kronisk utmattelsesyndrom (CFS/ME) er sammensatte (7,8). Den biopsykososiale modellen, som ble lansert av indremedisineren George Engel i 1977, har fått bred tilslutning blant fagfolk verden over som en måte å forstå hvordan en rekke sykdommer, for eksempel diabetes og kreft, skyldes et samvirke der biologiske, psykologiske og sosiale forhold påvirker sykdommers opprinnelse, utvikling og opplevelse. Den biopsykososiale modellen åpner for utforskning av kroppslige mekanismer og biologiske signalsystemer som kan bidra til ny forståelse av sykdommer der årsaksmekanismene i dag er uavklarte, inkludert CFS/ME (28). Dette er imidlertid ikke en modell som prioriterer en psykologisk årsaksforklaring, men snarere oppfatter alle biologiske prosesser i en større sammenheng.

Nyere forskning har dokumentert biologiske avvik innefor en rekke organsystemer. At infeksjose/immunologiske mekanismer kan spille en rolle, støttes av at tilstanden hos mange pasienter debutterer i forbindelse med en akutt, influensalignende sykdom (29). I flere studier er det vist avvik i lymfocytffunksjonen (30), og laboratoriestudier indikerer at cytokinmedierte responser kan være involvert (31). En begrensning ved disse studiene er imidlertid at man gjennomgående kun har sammenlignet med friske kontroller. Ingen av de påviste immunforandringene synes spesifikke for CFS/ME.

Hypoteser om kronisk pågående infeksjon, for eksempel med Epstein-Barr-virus (29) eller *Mycoplasma pneumoniae* (32) har vært vurdert, men regnes nå som lite sannsynlige (7).

Mange undersøkelser kan også tyde på avvik i sirkulasjonsreguleringen. Forstyrrelser i reguleringen ved overgang fra liggende til stående stilling er dokumentert hos både voksne og barn (33-35). I tillegg er det holdepunkter for avvikende regulering av blodstrømmen til både hjernen, muskulaturen og huden (36-38). Dette har gitt grunnlag for en hypotese om at kronisk utmattelsessyndrom henger sammen med funksjonsforstyrrelse i det autonome nervesystemet (39,40).

Andre undersøkelser har funnet tegn på hormonelle forstyrrelser, spesielt endret binyrebarkfunksjon (41). Slike fenomener har derfor også blitt foreslått som en viktig årsakfaktor for kronisk utmattelsessyndrom (42).

Videre har de siste årenes forskning avdekket interessante molekylærbiologiske og genetiske funn. Maher og medarbeidere påviste for eksempel redusert intracellulært nivå av perforin, som er spesielt viktig for funksjonen til NK-celler (en undergruppe hvite blodceller) (43). Tvillingstudier har tydet på at det kan foreligge en arvelig disposisjon (44), og det er også holdepunkter for avvik i genespresjonen hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom (45).

Endelig har mange undersøkelser konkludert med at psykologiske og sosiale forhold kan spille en sentral rolle ved kronisk utmattelsessyndrom, både hos voksne og barn (46-48). Hos noen pasienter kan psykiske traumer være en viktig utløsende faktor (49). Enkelte utvikler depresjons- eller angstlidelser i forløpet av lidelsen, noe som kan forsterke utmattelsesfølelsen og dermed representere viktige vedlikeholdende faktorer, på tilsvarende måte som ved andre kroniske lidelser (7). Denne typen studier kan imidlertid ikke trekke sikre konklusjoner om hva som er årsak og hva som er virkning. Å leve med en kronisk invalidiserende tilstand kan føre til sekundære depresjoner uten at dette behøver å innebære en psykologisk årsaksforklaring. Betingede, ubevisste reaksjonsmønstre har også vært foreslått som mulige vedlikeholdende mekanismer (50). I tillegg rammes mange pasienter av sosial stigmatisering (51), noe som sammen med sen diagnostikk og i verste fall feilbehandling kan representere enda en ond sirkel.

Denne mangfoldige dokumentasjonen av både biologiske, psykologiske og sosiale forstyrrelser hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom taler mot at det finnes én enkelt årsaksfaktor (52). I samsvar med dette er mange av de avvikene man så langt har dokumentert, i liten grad spesifikke for kronisk utmattelsessyndrom. Tilsvarende avvik er beskrevet også ved veldefinerte sykdommer og lidelser som av og til kan gi utmattelse som en del av symptombildet. Det er derfor behov for modeller som tar høyde for et komplekst samvirke av ulike årsaksfaktorer. Én norsk modell, som kort skal nevnes, er Ursin & Eriksens kognitive stressaktiveringsteori (CATS) (53). Den beskriver hvordan fysiologiske og hensiktsmessige responser på psykisk og biologisk stress kan omformes til helseskadelige belastninger av kroppen.. Dermed kan det over tid utvikles en økende ubalanse i forholdet mellom individets nevrofysiologiske reaksjoner. Genetiske disposisjoner og ulike atferds- og mestringsmønstre kan gi ulik sårbarhet i forskjellige organsystemer hos forskjellige individer.

Kombinasjonen av disponerende, utløsende og vedlikeholdende faktorer kan variere fra pasient til pasient. Hos enkelte synes for eksempel rent biologiske forhold, som arv og infeksjon, å være hovedansvarlig for lidelsen. Hos andre kan psykiske forhold, som traumer eller belastninger over tid spille en større rolle. Det kan også tenkes at spesielle og særegne årsaks mekanismer gjør seg gjeldende hos de aller sykeste. For flertallet av pasientene er det likevel slik at både biologiske, psykiske og sosiale forhold med ulik vekt bidrar til utvikling og opplevelse av sykdomsbildet. Denne forståelsen av årsaksforholdene har to viktige konsekvenser:

- Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) er en tilstand som bryter med en tradisjonell todeling av sykdommer som enten "somatiske" eller "mentale".
- Pasientgruppen er heterogen mht. til årsaksfaktorer hos den enkelte; fellestrekket er det karakteristiske kliniske bildet, som domineres av invalidiserende utmattelse.

## **1.7 Tilbud om utredning, behandling og trygderettigheter i Norge**

CFS/ME-pasienter har en betydelig del av sin helsetjenestekontakt i primærhelsetjenesten. Hos fastlegen starter prosessen med utredning og diagnostikk. Hvilke spesialundersøkelser som er mest relevant i det enkelte tilfelle, vil avhenge av pasientens symptombilde og også av tidligere sykehistorie. Hos enkelte pasienter, blant annet barn og ungdom, vil utredningen hovedsakelig foregå i regi av spesialisthelsetjenesten.

I Norge finnes det i dag ikke noe enhetlig utrednings- og behandlingstilbud til CFS/ME-pasienter, noe som for øvrig også gjelder for mange andre kroniske sykdommer. Haukeland Universitetssykehus har siden 1998 utredet pasienter etter en standardprotokoll. De viktigste prinsippene i pasientinformasjonen og behandlingen er aktivitetstilpasning, mestring, forsiktig trening og kostomlegging. Sosionom hjelper pasienten med praktisk tilrettelegging og gir en vurdering til trygdekontoret. Ullevål universitetssykehus v/ Infeksjonsmedisinsk avdeling og Lærings- og mestringssenteret har i samarbeid med brukerrepresentanter et tilrettelagt tilbud til denne pasientgruppen (54). Ved Infeksjonsmedisinsk avdeling er det også utarbeidet en protokoll for utredning av CFS(ME)-pasienter. Et tilsvarende tilbud finnes ved Stavanger Universitetssykehus v/ Lærings- og mestringssenteret (55). I forhold til barn og ungdom med kronisk utmattelsessyndrom har Rikshospitalet siden 2003 gitt et strukturert tilbud om utredning og oppstart av behandling, organisert som poliklinisk virksomhet. Fra 2006 får pasienter og pårørende også tilbud om et lærings- og mestringskurs over to dager.

Brukerorganisasjonenes tilbakemelding er at behandling oppleves som nyttig dersom den er basert på en anerkjennelse av diagnosen og tar utgangspunkt i den enkeltes funksjonsnivå. Brukerorganisasjonene har også selv gjort en stor behandlingsinnsats ved å organisere selvhjelpsgrupper og annet likemannsarbeid, i den hensikt å bedre mestringsvevnen.

Hos arbeidsuføre pasienter er det vanligvis fastlegen som blir ansvarlig for planlegging og koordinering av de nødvendige trygdemedisinske tiltak, herunder innhenting av nødvendige spesialisterklæringer og etablering av ansvarsgruppe og individuell plan der dette er aktuelt. Rikstrygdeverket har beskrevet diagnosen kronisk utmattelsessyndrom i egen melding og slått fast pasientgruppens trygderettigheter etter Lov om folketrygd (56). Det stilles krav om spesialistutredning for tilståelse av uførepensjon.

Tilbakemeldinger fra pasientgruppen viser at velferdssituasjonen for mange er meget vanskelig. Dette kan gjelde både i forhold til inntekt, krav om attføring, hjelpemidler eller praktisk assistanse. Med de symptomer denne gruppen har, blir det også særlig tungt å kjempe for retten til økonomisk trygghet og hjelp. Disse problemene henger blant annet sammen med at de diagnostiske kriteriene for sykdommen ikke er godt avgrenset fra andre tilstander (se over). Dette - sammen med mangel på entydige biologiske tester - gjør at det lett kan oppstå uenighet mellom både pasient og lege, og leger imellom, om hva som er den korrekte diagnosen. Dette kan ha uheldige konsekvenser for vurdering av velferdsrettighetene.

## **2 Framgangsmåte**

### **2.1 Organisering av arbeidet**

Oppsummering av forskningsbasert kunnskap bygger primært på systematiske oversikter, dvs. oversiktsartikler der forfatterne har brukt en systematisk og eksplisitt framgangsmåte for å innhente, vurdere og sammenstille resultatene fra enkeltstudier. For å sikre at nyere forskning ble tatt med i vurderingen har vi søkt etter primærstudier som er publisert etter at søk gjort i de systematiske oversiktene er avsluttet.

Kunnskapssenteret samarbeider med eksterne fagfolk og brukere for å sikre faglig relevans og ekstern validitet. Arbeidsformen er basert på samhandling mellom kompetansen som finnes i Kunnskapssenteret når det gjelder gode metoder for å utarbeide kunnskapsoppsummeringer, og

kompetansen hos fagfolk og brukere. Lillebeth Larun (LL), Kunnskapssenteret, har vært prosjektleder og har hatt ansvar for å samordne prosjektet og utarbeide rapporten. Hilde Tinderholt Myrhaug (HM) og Elin Nilsen (EN) har bidratt i deler av prosessen. Ytterligere kompetanse i Kunnskapssenteret (statistikk, epidemiologi, medisinsk etikk, helseøkonomi og bibliotek tjenester) ble benyttet ved behov.

Rapporten er utarbeidet som en Health Technology Assessment i henhold til Kunnskapssenterets håndbok (57). Figur 2 viser prosessen.

### **2.1.1 Utredningsgruppe**

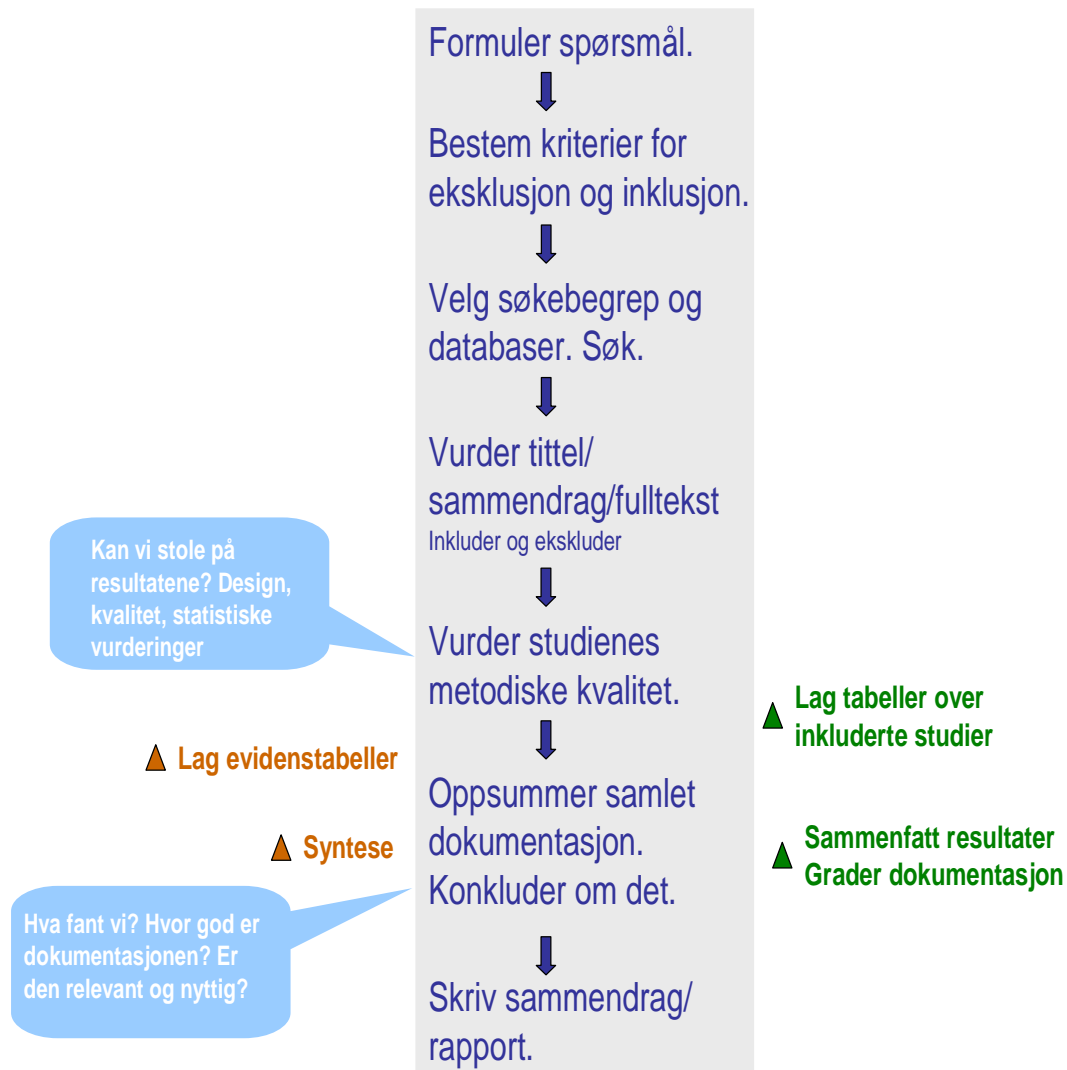
Utredningsgruppen skal sikre den faglige kvaliteten, og er sammen med Kunnskapssenteret ansvarlige for rapportens endelig utforming. Den har i løpet av prosessen hatt fem fellesmøter og to minimøter; i tillegg har det vært utstrakt utveksling via e-post.

Utredningsgruppen har hatt følgende medlemmer:

Vegard Bruun Wyller (VW), leder	Rikshospitalet–Radiumhospitalet HF
Arvid Bjørneklett (AB)	Rikshospitalet–Radiumhospitalet HF
Oddbjørn Brubakk (OB)	Ullevål universitetssykehus HF
Lillian Festvåg (LF)	Helse og rehabilitering
Inghild Follestad (IF)	Helse Bergen HF
Ulrik Malt (UM)	Rikshospitalet–Radiumhospitalet HF
Kirsti Malterud (KM)	Universitetet i Bergen
Harald Nyland (HN)	Helse Bergen HF
Harald Rambøl (HR)	Skjetten legesenter
Bjarte Stubhaug (BS)	Helse Bergen HF



# Trinn i oppsummering av kunnskap



**Figur 2** Hvordan oppsummere forskning

## 2.1.2 Brukergruppe

Brukergruppen har gitt løpende innspill til alle deler av prosjektet. Den har hatt en spesielt viktig rolle i utforming av søkestrategi, formulering av pasienthistorier og beskrivelse av eksisterende behandlingstilbud. Brukergruppen har hatt fire møter; i tillegg har medlemmene bidratt via e-post. En fjernkommuniserende voksen representant, som forøvrig også har en omfattende klinisk og vitenskapelig kompetanse, deltok i første del av prosjektperioden, men trakk seg grunnet uenighet i inklusjonskriteriene. Den fjernkommuniserende ungdomsrepresentanten har også trukket seg. I slutfasen har Norges Myalgisk Encefalopati-forening valgt å trekke seg da de er uenige i deler av rapportens innhold, mens Myalgisk Encefalopati. Nettverket i Norge leverte et innspill i august 2006 som synliggjør de punkter de er uenige. Dette er lagt til i rapporten 26.09.06, se 8.8.

Brukergruppen har hatt følgende medlemmer:

Reidun Gran Alkanger (RA)	Norges Myalgisk Encefalopati Forening
Svanhild Nordaas (SN)	Myalgisk Encefalopati. Nettverket i Norge
Turid Nordal (TN)	Myalgisk Encefalopati. Nettverket i Norge
Eva Stormorken (ES)	Norges Myalgisk Encefalopati Forening

## 2.2 Søk

Litteratursøket baserte seg på inklusjonskriterier beskrevet nedenfor. Søkestrategiene ble utarbeidet av bibliotekar i samråd med prosjektlederen, utrednings- og brukergruppen. Det er søkt etter forskning som beskriver effekt av tiltak for CFS/ME og kvalitativ forskning som omhandler CFS/ME. Det er ikke søkt spesifikt etter studier som vurderer diagnostiske tester.

Vi gjorde et systematisk søk etter systematiske oversikter i følgende databaser:

- The Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- MEDLINE
- EMBASE
- PsycINFO
- AMED

Søkene ble utført i tidsrommet september til november 2005. I tillegg søkte vi på relevante organisasjoners nettsider (59). Innkomne artikler fra utrednings- og brukergruppen ble hånd søkt.

Vi søkte etter primærstudier i de ovenfornevnte databasene, samt i The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) og CINAHL i perioden som de systematiske oversiktene ikke dekket. Litteratursøket i den sist publiserte systematiske oversikten var gjort i juli 2000 (24). Vi søkte etter kontrollerte studier for alle aldersgrupper samt kohort- og kasus kontroll studier som inkluderte barn og unge. Søkene ble utført i april 2006.

For å sikre at rapporten i tilstrekkelig grad skulle inkludere det vitenskapelige grunnlaget for kunnskap om erfaringer knyttet til CFS/ME, gjorde vi i tillegg et søk etter kvalitative primærstudier om erfaringer og holdninger relatert til kronisk utmattelsessyndrom. Søkene ble utført i februar 2006.

Vedlegg 8.1 har en beskrivelse av søkestrategiene for de ulike databasene.

## 2.3 Inklusjon og eksklusjonskriterier

For *hovedsøket* ble det brukt følgende kriterier:

**Studiedesign:** Systematiske oversikter som inneholdt randomiserte kontrollerte studier (RCT) og kontrollerte studier. I tillegg søkte vi etter RCTs og kliniske kontrollerte studier (CCT) fra det

tidspunkt søkene i de identifiserte systematiske oversiktene var avsluttet. For barn 0-18 år søkte vi også etter observasjonsstudier (for eksempel kohort- og kasus-kontrollstudier) i sistnevnte periode.

**Populasjon:** Barn og voksne med spørsmål om kronisk utmattelsessyndrom (CFS), myalgisk encefalopati/-myelitt (ME), postviralt utmattelsessyndrom (PVFS) og kronisk utmattelse- og immundysfunksjonssyndrom (CFIDS).

**Tiltak:** Alle aktuelle behandlinger, f.eks. kognitiv atferdsterapi (CBT), gradert treningsterapi (GET), pacing, immunologiske, antivirale og farmakologiske intervensjoner, kosttilskudd, alternative behandlinger og sammensatte behandlingsformer.

**Utfallsmål:** Alle relevante utfallsmål, f.eks. utmattelse, konsentrasjon, smerte, stemningsleie, fysisk funksjon, livskvalitet, bivirkninger, ressursbruk, arbeidsevne.

**Språk:** Engelsk-, tysk- og skandinaviskspråklige artikler.

For *tilleggssøket* etter kvalitative studier brukte vi følgende kriterier:

**Studiedesign:** Empiriske primærstudier der kvalitative forskningsmetoder er anvendt.

**Populasjon:** Barn og voksne med spørsmål om kronisk utmattelsessyndrom (CFS), myalgisk encefalopati/-myelitt (ME), postviralt utmattelsessyndrom (PVFS) og kronisk utmattelse- og immundysfunksjonssyndrom (CFIDS). Leger som har behandlet pasienter med disse tilstandene.

**Resultater:** Alle relevante erfaringskategorier, f.eks. sykdomsopplevelse og konsekvenser for dagliglivet.

**Språk:** Engelsk- og skandinaviskspråklige artikler.

## **2.4 Utvelgelse og kvalitetsvurdering av studier**

To personer (LL, MK, KM eller EN) gjennomgikk alle titler og abstracts. Oversikter som syntes relevante ble innhentet i fulltekst og vurdert i henhold til design, deltagere, intervensjon og utfall (se 8.7.1) av to personer (HN, BS, LL, EN, VW eller KM). Konsensus ble brukt for å løse uenighet, og hvis uenighet vedvarte ble en tredje person (LL eller EN) spurt. Primærstudiene er vurdert på samme måte av en person (LL). Ved tvil ble tredjeperson kontaktet (VBW).

To personer vurderte uavhengig av hverandre den metodiske kvaliteten på de inkluderte oversiktene ble (HN, BS, LL, EN, KM, VW eller LF). Artiklene var ikke blindet med hensyn til forfatter, institusjon eller tidsskrift. Vi brukte konsensus for å løse uenighet, og hvis uenighet vedvarte ble en tredje person (LL eller EN) spurt. Intern validitet på de systematiske oversiktene ble vurdert i henhold til søkestrategi, inklusjonskriterier, vurdering av kvalitet på inkluderte studier og analyse (se 8.7.3). Vi inkluderte kun oversikter som oppfylte bestemte kvalitetskrav. Primærstudiene om effekt av behandling og pasienterfaringer ble vurdert i henhold til kriterier for utvalgt studiedesign (se 8.6.4 og 5).

## **2.5 Datainnhenting**

To personer (HN, BS, LL, EN, KM eller LF) innhentet data uavhengig av hverandre og la dem inn i evidensetabeller (se 8.7.6). Fra hovedsøket innhentet vi utfall som omhandlet funksjon, utmattelse, livskvalitet og arbeidsevne. Primærstudiene i de inkluderte oversiktene ble kartlagt, se 8.4. Den mest oppdaterte oversikten ble tildelt ”foreldrestatus”. ”Barneoversiktene” inneholdt supplerende informasjon, så som oppfølgingsdata og flere analyser. Data ble innhentet fra foreldreoversiktene og supplert med informasjon fra barneoversiktene. Informasjon om diagnose ble innhentet fra de inkluderte systematiske oversiktene samt innspill fra utredningsgruppen og brukerguppen. Fra tilleggssøket innhentet vi resultatbeskrivelser som omhandlet opplevelser og erfaringer hos pasienter og leger i møte med CFS/ME.

## 2.6 Analyse/sammenfatning av resultatene

Den samlede dokumentasjonen om effekt fra hovedsøket for hvert av hovedutfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE. I Kunnskapscenteret beskriver vi ofte kvaliteten av den samlede dokumentasjonen slik:

*Høy kvalitet:* Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene

*Middels kvalitet:* Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem

*Lav kvalitet:* Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem

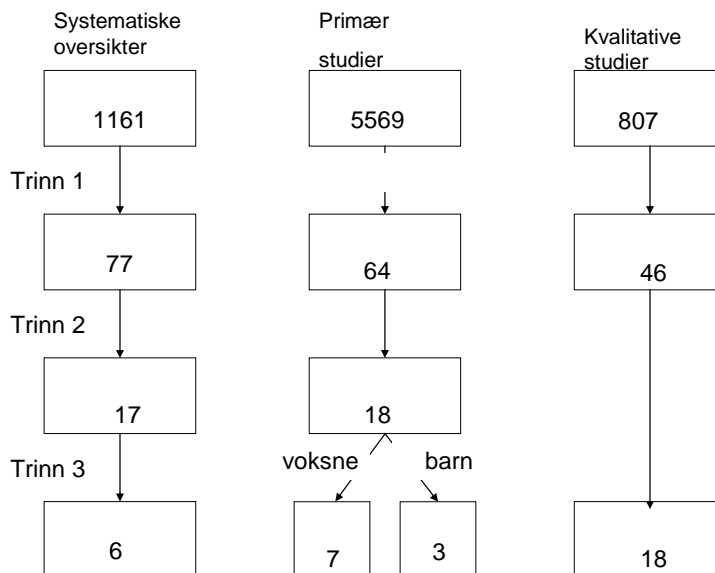
*Veldig lav kvalitet:* Alle resultater er veldig usikre

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit man har til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Fire kriterier evalueres for hvert utfallsmål i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er ute etter å studere). En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes som vedlegg (8.7.7).

For tilleggssøket av kvalitative studier er resultatene sammenfattet (se 8.3). Relevante hovedfunn fra studier som ble vurderte til å ha akseptabel eller god kvalitet ble sammenfattet og brukt som kunnskapsgrunnlag for beskrivelse av pasientperspektiver om symptomerfaringer og dagliglivskonsekvenser (i rapportens innledningsdel) og om møte med helsetjenesten (i rapportens diskusjonsdel).

## 3 Resultat

### 3.1 Søkefunn systematiske oversikter



**Figur 3** Inklusjon av studier

Det ble totalt inkludert seks systematiske oversikter (se evidenstabeller kapitel 7), seks RCTer, og 18 kvalitative studier.

Hovedsøket etter systematiske oversikter identifiserte 1161 artikkelreferanser. På bakgrunn av tittel og abstracts ble vurderte vi 77 oversiktsartikler i fulltekst og av disse ble seks inkludert. Litteratursøket etter kvantitative primærstudier identifiserte 5569. Vi vurderte 64 i fulltekst og ti ble inkludert. Syv omhandlet voksne og hadde høy metodisk kvalitet, tre omhandlet barn og unge og hadde varierende kvalitet (Fig 3).

Tilleggssøket etter kvalitative studier identifiserte 807 artikkel referanser. Vi vurderte 187 abstracts og av disse ble 46 inkludert og gjennomgått i fulltekst. Etter gjennomgang av relevans og metodisk kvalitet ble 18 systematisert og sammenfattet til bruk i rapportens innledning og diskusjon (se 8.3).

## 3.2 Diagnostikk

Det ble ikke gjort et eget søk etter diagnostiske studier. Dokumentasjonen for diagnostikk er identifisert via de inkluderte systematiske oversiktene, utredningsgruppen og brukergruppen (se vedlegg 8.5).

### 3.2.1 Kriterier og definisjoner

De første studiene om CFS/ME var preget av inkonsistente diagnostiske definisjoner og kriterier (8). Et sett av kriterier ble utarbeidet av Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA i 1988 (heretter omtalt som CDC-1988), og ble anvendt i mange vitenskapelige undersøkelser (58).

Et internasjonalt panel ble nedsatt i 1993 for å revidere kriteriene og presentere retningslinjer for videre forskning omkring CFS/ME. De nye kriteriene (heretter omtalt som CDC-1994) utviklet av Fukuda og medarbeidere har senere vært i omfattende bruk innen forskningen på dette feltet (4). De fleste undersøkelsene som ligger til grunn for konklusjonen i denne rapporten bygger på CDC-1994 (se 8.5.4).

- **Hovedkriterier - alle skal være oppfylt**
  - Medisinsk uforklarlig gjennomgripende utmattelse
  - Minst seks måneders varighet
  - Nyoppstått i forhold til tidligere
  - Ikke relatert til pågående belastning
  - Bedres ikke av hvile
  - Medfører uttalt funksjonstap
- **Tilleggs-kriterier - minst fire skal være oppfylt (Må ha tilkommet samtidig med utmattelsesfølelsen)**
  - Sviktede hukommelse og/eller konsentrasjonsevne
  - Sår hals
  - Ømme lymfeknuter
  - Muskelsmerter
  - Smerter i flere ledd
  - Nyoppstått hodepine
  - Manglende følelse av å være uthvilt etter søvn
  - Forverret sykdomsfølelse i minst 24 timer etter anstrengelser
- **Andre tilstander som kan forklare en tilsvarende form for utmattelse, men som skyldes andre bakenforliggende lidelser, skal være utelukket, f.eks:**
  - Lavt stoffskifte
  - Søvnapné
  - Narkolepsi
  - Medikamentbivirkninger
  - Kreft
  - Hepatitt eller andre virus infeksjoner
  - Alvorlig depresjon
  - Schizofreni
  - Demens
  - Spiseforstyrrelser
  - Rusmisbruk
  - Alvorlig overvekt

Flere andre sett av diagnosekriterier har også vært utviklet. Det tidligere mest brukte av disse er "Oxford-kriteriene", som ble presentert av Sharpe og medarbeidere i 1991 (59) (se 8.5.3). Det er mange likheter mellom CDC-1994 og Oxford-kriteriene. Den viktigste forskjellen er at Oxford-kriteriene krever tilstedeværelse av mental utmattelse og aksepterer ulike symptomer på psykisk lidelse, mens CDC-1994 omfatter flere kroppslige symptomer. Dette innebærer imidlertid et viktig usikkerhetsmoment når det gjelder konsistens av konklusjonene for behandlingsstudiene, idet de fleste av de systematiske oversiktene inkluderer studier som har anvendt ulike kriterier.

I den vitenskapelige litteraturen vi har gjennomgått finner vi også andre diagnostiske kriterier. Disse har mye til felles med definisjonene presentert ovenfor, men det finnes også enkelte forskjeller som kan ha betydning for hvilken pasientgruppe som inkluderes. I den australske definisjonen fra Lloyd og medarbeidere fra 1990 (se 8.5.2) stilles for eksempel ikke krav om at tilstanden er nyoppstått i forhold til tidligere (28). I 2003 foreslo Carruthers og medarbeidere en definisjon der pasienter med psykiatrisk lidelse skulle ekskluderes for å kunne stille diagnosen CFS/ME (60).

CDC-1994 er også den hyppigst brukte diagnosedefinisjonen i forhold til barn og ungdom med kronisk utmattelsessyndrom. Validiteten er imidlertid omdiskutert; spesielt har mange pediater argumentert for at kravet om seks måneders varighet er urimelig i denne populasjonen (61).

### 3.2.2 Klinisk diagnostikk

De diagnostiske definisjonene og kriteriene er først og fremst utviklet for forskningsformål, der hensikten er å sikre innholdsvaliditet i studier om prevalens, diagnose og behandling av CFS/ME. For å kunne trekke konklusjoner på tvers av ulike studier er det en forutsetning at det er én og samme tilstand som har vært undersøkt.

Samtidig gir kriteriene noen viktige retningslinjer for diagnostikk og håndtering av tilstanden. Fukuda og medarbeidere anbefaler en grundig klinisk evaluering som skal inkludere sykehistorie, klinisk undersøkelse av somatiske og psykiske forhold samt relevante laboratorieprøver og supplerende undersøkelser (4). Hensikten er å vurdere om pasientens utmattelsestilstand stemmer overens med den karakteristiske symptombeskrivelsen som vi kjenner fra diagnosekriteriene, vurdere forekomsten av tilleggskriterier og å påvise alle relevante differensialdiagnoser som kan eller bør diagnostiseres eller behandles. I Fukudas artikkel understrekes at det ikke finnes noen spesifikk laborietest eller supplerende undersøkelse som kan brukes til å bekrefte CFS/ME-diagnosen, og at et minimumssett av tester bør gjennomføres som eksklusjonsscreening. Hvor omfattende utredningen for øvrig bør være, er gjenstand for diskusjon, og må uansett vurderes individuelt. Henvisning til utredning i spesialisthelsetjenesten vil ofte være aktuelt, også fordi dette er en forutsetning for utløsning av trygderettigheter.

Faglige retningslinjer for klinisk diagnostikk og behandling ved CFS/ME basert på gjennomgang av den vitenskapelige litteratur om tilstanden har vært utarbeidet av britiske, australske og kanadiske grupper. Den britiske *CFS/ME Working Group*, som besto av både brukerrepresentanter og medisinske eksperter, leverte sin innstilling i 2002 (3). De kanadiske retningslinjene *Chronic Fatigue Syndrome Guidelines* (2003) er utviklet av en internasjonal ekspertgruppe (60). Disse la imidlertid dokumentasjonsnivået lavere enn andre grupper hva gjaldt anbefalinger. De australske anbefalingene *Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines*, som er utarbeidet av en ekspertgruppe supplert med brukerrepresentanter, ble presentert i 2002 (27). En revidert og forkortet versjon, *ME/CFS Guidelines – Management Guidelines for General Practitioners*, som i første omgang er rettet mot primærhelsetjenesten, kom i 2004 (62). Selv om disse retningslinjene er utviklet for ulike formål og målgrupper, er de viktigste anbefalingene for klinisk diagnostikk ganske sammenfallende, og de kan sammenfattes slik:

- I sykehistorien vektlegges den karakteristiske beskrivelsen av nyoppstått ekstrem utmattelse av minst 6 måneders varighet som utløses av uforholdsmessige små belastninger, er uforutsigbar, bedres ikke av hvile og forverres av fysisk eller mental anstrengelse. Tilleggsymptomer som nedsatt hukommelse/konsentrasjon, overfølsomhet for

sanseinntrykk, sår hals, hovne lymfeknuter, muskel- og leddsmarter, hodepine, sønnavnsker og fordøyelsesplager kan opptre. Mange pasienter har også symptomer på fibromyalgi og irritabel tarm. Symptombelastningen viser et klart skille i forhold til tidligere helse og funksjonsnivå, og forløpet kan være vekslende.

- Differensialdiagnoser som for eksempel stoffskiftesykdom, diabetes, cøliaki, kreft, depresjon, nevrologisk lidelse og Addisons sykdom må utelukkes ved hjelp av relevante tester og supplerende undersøkelser. Men ingen diagnostisk test kan sikre diagnosen, heller ikke peke ut best mulig behandling.
- En positiv diagnose forutsetter forekomst av den karakteristiske utmattelsen og kan hos de fleste stilles på grunnlag av sykehistorie og klinisk undersøkelse. Tilleggssymptomer må være nyoppståtte, og ikke tilstede før utmattelsen utviklet seg. Som basissett for eksklusjonsscreening i primærhelsetjenesten anbefaler de australske retningslinjene blodtrykkmåling, SR, lipider, elektrolytter, leverfunksjonsprøver, fastende blodsukker, TSH, jernstatus og urinstiks. For vurdering av demens eller annen svikt i kognitive funksjoner kan man bruke MMS (Mini Mental Status) eller nevropsykologiske undersøkelser. For å identifisere eventuelle psykiske lidelser kan man bruke standardiserte psykiatriske intervjuer eventuelt supplert med spørreskjemaer. Ytterligere tester, utredning og henvisning må vurderes individuelt i forhold til pasientens symptomer, funksjonsnivå og relevante differensialdiagnoser.

I tillegg fremhever noen retningslinjer betydningen av en grundig *funksjonsvurdering* (26), der man kartlegger forhold som livskvalitet, evne til å utføre dagligdagse oppgaver, arbeidsevne og sosial aktivitet. Standardiserte instrumenter kan brukes til dette formålet. En metode som nylig er utarbeidet (63) beskriver fire grader av funksjonssvikt: *Lett*, der daglige aktiviteter kan opprettholdes. *Moderat*, der all aktivitet er sterkt redusert, hvileperioder er nødvendig, og allmennsymptomer, smerte og dårlige søvnkvalitet gir redusert livskvalitet. *Moderat alvorlig*, der muskulær tretthet og svakhet lammer daglige aktiviteter, og der symptomer som kronisk smerte, søvnforstyrrelser og depresjon/angst fører til at pasienten stort sett er bundet til hjemmet. *Invalidiserende*, der pasienten er bundet til sengen i minst tre måneder, skjermet for lyd og lys og er pleietrengende.

Det finnes også psykometriske metoder for å kvantifisere grad av utmattelse hos den enkelte pasienten. Selv om disse primært er utviklet for forskningsformål, blir de også av enkelte anbefalt til bruk i klinisk praksis, blant annet for å kunne følge effekt av behandling (64). En slik metode er validert i en norsk befolkningsundersøkelse (65), er enkel å bruke i det kliniske arbeidet, og gir god oversikt over både fysisk og mental utmattelse.

I forhold til barn og ungdom med kronisk utmattelsessyndrom er det også utarbeidet kliniske retningslinjer (66). Hovedtrekkene sammenfaller med tilsvarende retningslinjer for voksne, men man anbefaler et noe mer omfattende batteri av standardundersøkelser for å utelukke differensialdiagnoser. Utredningen vil dessuten i større grad enn hos voksne foregå i regi av spesialisthelsetjenesten.

### **3.3 Effekt av behandling**

Dette underkapittelet sammenfatter den vitenskapelige dokumentasjonen for effekt av ulike behandlingstiltak for CFS/ME. De systematiske oversiktene bruker flere diagnosedefinisjoner ved inklusjon av primærstudier som det ikke er tatt hensyn til i denne sammenfatningen. Dette er imidlertid spesifisert i evidensstabellene. De fleste inkluderte primærstudiene (fra juli 2001) har brukt CDC-1994 som diagnostisk inklusjonskriterium. Primærstudiene er randomiserte kontrollerte studier (RCTs) når det gjelder voksne (over 18 år). For barn og ungdommer (under 18 år) er kontrollerte og før-etter studier inkludert. De kvalitative studiene vi har samlet, omhandler ikke effekt av behandling.



### 3.3.1 Beskrivelse av de systematiske oversiktene.

Seks systematiske oversikter oppfylte alle inklusjonskriteriene (25, 69-72). Tre av de systematiske oversiktene hadde som mål å identifisere all effekt av alle typer behandling (25, 69-71) og baserte seg i stor grad på de samme primærstudiene. Vi definerte Whiting (67) som ”foreldrestudien” og benyttet de andre som supplerende informasjonskilder. Levine (68) bygget også på de samme studiene, men hadde til forskjell fra de andre oversiktene med utfallsmålet tilbake til arbeid. Price supplerte på kognitiv atferdsterapi, da denne gjorde søk tidligere enn Whiting (67). Vi har benyttet en systematisk oversikt som ble publisert i 2004 som foreldrestudie på gradert treningsterapi (69). Oversiktene hadde i hovedsak inkludert studier på engelsk, og flertallet av studiene var fra UK eller USA. De ekskluderte oversiktene er presentert i 8.2.1

Alle oversiktene som ble inkludert, omfattet RCTs og var av høy metodisk kvalitet. Antall inkluderte studier varierte fra fem til 38 og totalt antall inkluderte deltagere i oversiktene fra 2984 til 164. De fleste studiene hadde voksne deltagere og det var en overvekt av kvinner. Varighet av sykdom varierer mellom 27 måneder og 34 år. Flere av oversiktene sa ikke hvilken utvalgspopulasjon de hadde, der det ble rapportert var det både fra spesialist- og primærhelsetjenesten. De fleste oversiktene rapporterte ikke komorbiditet.

### 3.3.2 Beskrivelse av de inkluderte primærstudiene

Vi har innhentet 66 primærstudier og vurdert dem i fulltekst. Av disse omhandlet ni barn, og tre av disse ble inkludert for videre analyse (70-72).

Utover det var det syv RCTer med høy metodisk kvalitet, hvorav den ene var en oppfølgingsstudie. To studier så på gradert treningsterapi (73,74), en på homeopati (75), en på amfetamin (76), en på galantamine hydrobromide (77) og en på vaksine framstilt av toksoid fra stafylokokker (48). De ekskluderte primærstudiene er presentert i 8.2.2.

### 3.3.3 Kognitiv atferdsterapi

Kognitiv atferdsterapi er en behandlingsform som blir brukt ved mange ulike lidelser, og som har vært utprøvd i flere studier av CFS/ME. Kognitiv atferdsterapi (cognitive behavioral therapy, CBT) er en psykologisk tilnærming som utfordrer tanker og oppfatninger som kan motvirke bedring og styrke mestring. Behandlingen har til hensikt å påvirke funksjonsnivå og symptomer ved å endre tankemønster og atferd, ofte kombinert med gradvis økende aktivitet (78). CBT tar utgangspunkt i at tanker, oppfatninger og forståelse av en sykdom kan skape eller vedlikeholde atferd som kan være ugunstig for bedring, opptrening og mestring. Hvis man for eksempel begynner å føle seg sliten, kan noen ha tanker om at nå blir jeg sykere igjen, det vil føre til at jeg blir sengeliggende, det betyr at intet hjelper, det betyr at jeg vil bli varig syk osv. En slik prosess vil bidra til en følelse av oppgitthet og pessimisme som i neste omgang faktisk vil *forsterke* fortvilelse, resignasjon og utmattelse. CBT brukes som mestringsstrategi ved mange kroniske og alvorlige sykdommer uten at dette innebærer en grunnforståelse om at sykdomstilstanden skyldes psykologiske faktorer.

I studier av CBT ved CFS/ME har det blitt skilt mellom to ulike typer CBT: type A, som stimulerer til gradvis økende aktivitet inntil tidligere aktivitetsnivå; og type B, som stimulerer til en tilpasset balanse mellom hvile og aktivitet, innen de begrensinger som sykdommen og plagene setter (79).

Undersøkelsene fant at kognitiv atferdsterapi syntes å gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet, men det var usikkert om den påvirket mental helse (67).

Den systematiske oversikten inkluderte fire randomiserte kontrollerte forsøk med høy metodisk kvalitet (80). Tiltakene varierte, men alle inkluderte en tilnærming som oppmuntret til en biopsykososial forståelse av sykdom og en gradvis og jevn økning av aktivitetsnivå. Oversiktene rapporterte frafall på rundt 20 %; dette gjaldt både tiltaks- og kontrollgruppe. Det var ikke rapportert bivirkninger. Det var positiv effekt på fysisk funksjon og livskvalitet, mens effekten var usikker når det gjaldt psykisk helse og det var ingen som hadde brukt utmattelse som utfallsmål. Det må

understrekes at disse studiene gjaldt pasienter med moderat grad av utmattelse. De sykeste, hjemmeliggende pasientene var ikke inkludert.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Bjarte Stubhaug og Lillebeth Larun

**Dato:** 12.05.06

**Spørsmål:** Bør kognitiv atferdsterapi brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ME pasienter som oppfylte Oxford eller CDC -1994 kriteriene og som kan komme seg til behandling.

**Setting:** Tredjelinje og primærhelsetjenesten inkludert spesialist. Studiene er utført i UK (3) og Australia (1).

**Systematisk oversikt:** Whiting,P.; Bagnall,A.M.; Sowden,A.J.; Cornell,J.E.; Mulrow,C.D.; Ramirez,G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. JAMA 2001. 286;11:1360 -401

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Absolutt effekt	Kvalitet
Utmattelse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav
Psykisk helse <sup>1</sup>	443 (4)	Positiv effekt i en stor RCT (278 delt). mens de andre ikke viser effekt (165 delt). <sup>2</sup>	⊕⊕○○ Lav
Livskvalitet <sup>1</sup>	443 (4)	Positiv effekt med unntak av en studie med 45 pasienter	⊕⊕⊕○ Middels
Fysisk funksjon <sup>1</sup>	443 (4)	Positiv effekt med unntak av en studie med 45 pasienter	⊕⊕○○ Lav

### 3.3.4 Treningsterapi/gradert treningsterapi

Gradert treningsterapi er strukturert og veiledet fysisk aktivitet som har som målsetning en gradvis økning av utholdenhet (aerob kapasitet) (3). I denne sammenheng brukes begrepet til å beskrive svært forskjellige former for treningsterapi som har vært prøvd i CFS/ME- gruppen og som varierer i intensitet fra det som kan betegnes som "pacing", dvs tilrettelagt forsiktig fysisk aktivitet innenfor toleransegrensen (40 % VO<sub>2</sub> max), til trening som har til hensikt å øke kondisjonen (75 % VO<sub>2</sub> max).

Individuelt tilrettelagt gradert treningsterapi syntes å redusere utmattelse (73). Ved trening med en intensitet over 70 % av maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub> max) var frafallet stort. Gradert treningsterapi hadde ikke dokumentert effekt på depresjon og livskvalitet (fysisk del). Dokumentasjonsstyrken var middels til lav.

Oversikten inkluderer fem studier, med til sammen 336 pasienter (69). Inklusjonskriteriene er heterogene og inkluderer voksne kvinner og menn, diagnostisert etter Oxford-kriterier (73,81,82) eller CDC-1994-kriterier (83,84). Komorbid depresjon eller bruk av antidepressiver var ikke eksklusjonskriterium i noen av studiene. I alle studiene varte treningsperioden i 12 uker, med en frekvens på trening mellom 3-5 ganger per uke og minimum varighet på instruert trening på 30 minutter per gang. Sykdomsvarighet var gjennomsnittlig over 2 år.

Resultater fra studiene ble målt ved subjektive skalaer mht fatigue, depresjon og livskvalitet etter 12 uker. To studier bidro med resultater etter 24 uker (69). Etter 12 uker var individuelt tilrettelagt treningsterapi signifikant mer effektiv enn behandling som vanlig på Chalder Fatigue Skala (SMD-0,77, 95 % CI -1.6 til -0,28). Denne forskjellen var ikke signifikant etter 24 uker. Frafallet (drop-out) var høyere i tiltaks- enn kontrollgruppene, henholdsvis 23/161 vs 13/154, (RR 1,73, 95 % CI 0,92 til 3,24), men forskjellen var ikke signifikant.

<sup>1</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Deale 1997, 2001 (Oxford, type A), Sharpe 1996 (Oxford, type A), Risdale 2001 (CDC-1994, type A), Prins 2001 (CDC-1994, type A)

<sup>2</sup> Resultatene (effektestimaterne) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

Tre studier undersøkte effekt av treningsterapi i forhold til depresjon. Ingen signifikant effekt ble registrert. Vedrørende livskvalitet ble det på SF-36 registrert en signifikant økning i forhold til fysisk funksjon (SMD-0,64, CI -0,96 til -0,33). Ingen signifikant endring ble registrert mht treningsterapi vs fluoxetine eller pasientundervisning. En studie (84) rapporterte ikke frafall, mens frafall i treningsgruppen var hyppigst hos Appleby (81). Denne studien er også den eneste som ikke viser positiv effekt på hovedmålet fatigue, og det foreslås at dette kan henge sammen med den høye treningsintensiteten på 75 % VO<sub>2</sub>max (69). Bare 118 deltakere bidro til analysen etter seks måneder, noe som kan forklare at effekt av tiltakene ikke kunne påvises ved dette tidspunkt. Dokumentasjonsstyrken var middels til veldig lav. For ytterligere informasjon se vedlegg 6 GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Lillian Festvåg og Lillebeth Larun

**Dato:** 12.05.06

**Spørsmål:** Bør treningsterapi brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford eller CDC 1994 kriteriene og som kan komme seg til behandling

**Setting:** Tredjelinje og primærhelsetjenesten inkludert spesialist. **Land:** UK (3), New Zealand (1) og Australia (1).

**Systematisk oversikt:** Edmonds m, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. The Cochrane Database for Systematic reviews 2004. Issue 3. Art. No.: CD003200.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003200.pub2.

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Absolutt effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse <sup>3</sup>	286 (5)	SMD - 0,77 (-1,26 til -0,28)	⊕⊕⊕○ Middels	Ingen effekt på studien med 75 % VO <sub>2</sub> max Frafall (drop out) 20-30 %
Depresjon <sup>4</sup>	178 (3)	SMD - 0,58 (-2,08 til 0,92)	⊕⊕○○ Lav	
Livskvalitet <sup>5</sup>	162 (3)	SMD - 0,64 (-0,96 til -0,33)	⊕○○○ Veldig lav	
Fysisk funksjon	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	

### 3.3.5 Farmakologisk behandling

En rekke ulike medikamenter har vært prøvet i behandling av CFS/ME. Dokumentasjonsstyrken for medikamentstudiene var gjennomgående lav. Det er hittil ingen sikre holdepunkter for å anbefale medikamentell behandling, der hvor det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter.

To studier som vurderte *hydrokortison* (tabletter) versus placebo fant positiv effekt på livskvalitet, men ikke på psykisk eller fysisk helse (85,86). Frafall, som kan være et uttrykk for

<sup>3</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Appleby 1995 (Oxford, 75 % VO<sub>2</sub> maks) Fulcher 1997 (Oxford, 40 % VO<sub>2</sub> maks), Moss-Morris 2003 (CDC 1994, 40 % VO<sub>2</sub> maks), Powell 2001 (Oxford, not stated) og Wallmann 2004 (CDC 1994, not stated).

<sup>4</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Appleby 1995 (Oxford, 75 % VO<sub>2</sub> maks), Fulcher 1997(Oxford, 40 % VO<sub>2</sub> maks), Wallmann 2004 (CDC 1994, not stated).

<sup>5</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Fulcher 1997 (Oxford, 75 % VO<sub>2</sub> maks), Moss-Morris 2003 (CDC 1994, 40 % VO<sub>2</sub> maks), Powell 2001 (CDC 1994, not stated).

bivirkninger, var rundt 10 %. To studier som vurderte *fludrokortison* (tabletter) sammenlignet med placebo viste ingen forskjell på noen av utfallsmålene (87,88). Frafallet var på 17-20 %.

Fire studier med *antidepressiver* versus placebo viste ingen forskjell mellom tiltaks- og placebogruppene (89-92). Frafallet varierte mellom 14 og 27 %, i tre av studiene var den høyere i tiltaksgruppen, i én var den lik.

To studier vurderte *antikolinerge* preparater versus placebo og fant ingen effekt på noen av utfallsmålene (93,94). Dette samsvarte med resultatet fra en studie publisert i 2004 (77).

En studie (95) vurderte *antiviral* behandling (acyklovir) versus placebo. Studien viste negativ effekt. Tre personer i tiltaksgruppen fikk reversibel nyresvikt. En studie vurderte *veksthormon*, men fant ingen effekt (96). Studien hadde 20 deltagere og meget lav metodisk kvalitet. En studie (76) vurderte *deksamfetamin* (sentralstimulerende medikament) versus placebo, og rapporterte signifikant forskjell på utmattelse, men ikke på vitalitet og fysisk funksjon. Dokumentasjonsstyrken var gjennomgående lav. For ytterligere informasjon se kapittel 6 GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Ulrik Fredrik Malt og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.3.2006

**Spørsmål:** Bør antidepressiver brukes i behandlingen av CFS/ME??

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford, Australiske eller CDC 1988 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten. **Land:** Australia (1), Nederland (1), UK (1) og USA (1).

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)	-	-	
Psykisk helse <sup>6</sup>	300 (4)	Ingen viste effekt <sup>7</sup>	⊕⊕⊕○ Middels	
Livskvalitet <sup>6</sup>	300 (4)	Ingen viste effekt <sup>7</sup>	⊕⊕⊕○ Middels	Frafall (drop-out) mellom 14 og 27 %
Fysisk funksjon <sup>6</sup>	300 (4)	Ingen viste effekt <sup>7</sup>	⊕⊕⊕○ Middels	

### 3.3.6 Immunmodulerende behandling

Hypotesen bak immunmodulerende behandling har vært at CFS/ME pasienter kan ha immunregulatoriske forstyrrelser som kan korrigeres ved tilførsel av forskjellige midler med effekter på kroppens immunforsvarsmekanismer. For noen midler er det også postulert en direkte antiviral effekt.

Undersøkelsene viste at immunglobulin har noe generell effekt, men dokumentasjonen var meget svak. Alvorlige bivirkninger ble rapportert. De andre immunmodulerende preparatene hadde for lav dokumentasjonsgrad til at vi kan si noe om effekt.

<sup>6</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988, 1994, fludrokortison)

<sup>7</sup> Resultatene (effektestimatene) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

Fem studier vurderte intravenøst immunglobulin G versus placebo. Behandlingstid var tre måneder. Den største RCTen viste ingen effekt<sup>(97)</sup>, to små RCTer viste positive utfall på livskvalitet (98,99), en på immunologiske prøver (100) og en på fysisk funksjon (72). Frafallet var rundt 4 %. Alvorlige bivirkninger ble rapportert. To små RCTer så på interferon (naturlig forekommende proteinhormon med antiviral og immunmodulerende virkning) versus placebo; én av disse viste effekt på fysisk helse, den andre ikke. Frafallet var ikke oppgitt. Bivirkninger var rapportert. Dokumentasjonsstyrken var meget lav.

En studie vurderte amplitgen og to studier vurderte vaksiner (50;71) framstilt av toksoid fra stafylokokker, begge versus placebo. Amplitgen, et syntetisk framstilt medikament med antiviral og immunmodulerende effekt, syntes å ha effekt på fysiske utfall (101), mens stafylokokkvaksine hadde effekt på livskvalitet (48,102). Frafallet var 8 %. Alvorlige bivirkninger ble rapportert. Disse legemidlene brukes ikke i Norge. Dokumentasjonsstyrken var meget lav. For ytterligere informasjon se kapittel 6 GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.3.2006

**Spørsmål:** Bør kortison brukes i behandlingen av CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyllte Oxford, Australske eller CDC -1994, 1988 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten **Land:** USA (4) og UK (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Psykisk helse <sup>8</sup>	195 (3)	Ingen viste effekt <sup>9</sup>	⊕⊕⊕○ Middels	
Livskvalitet <sup>10</sup>	227 (4)	2 positiv effekt, 2 ingen forskjell 102/125 <sup>9</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	⊕⊕○○ Lav	Frafall (drop-out) mellom 9 og 20 %
Fysisk funksjon <sup>10</sup>	227 (4)	3 positiv effekt, 1 ingen forskjell 195/32 <sup>9</sup>	⊕⊕○○ Lav	

8 Studier inkludert(inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988,1994, fludrokortison)

9 Resultatene (effektestimaterne) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

10 Studier inkludert(inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Cleare 1999 (Oxford/CDC1994, hydrokortison), McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988,1994, fludrokortison)

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 15.5.2006

**Spørsmål:** Bør immunglobulin brukes i behandlingen av CFS/ME??

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford, Australske eller CDC 1994 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Ikke oppgitt. **Land:** Australia (2) og USA (2) og Tyskland (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	
Psykisk helse <sup>11</sup>	148 (2)	En positiv En ingen effekt <sup>12</sup>	⊕○○○ Veldig lav	Bivirkninger rapportert
Livskvalitet <sup>13</sup>	167 (3)	To positiv En ingen effekt <sup>12</sup>	⊕○○○ Veldig lav	Bivirkninger rapportert
Fysisk funksjon <sup>14</sup>	178 (3)	En positiv To ingen effekt <sup>12</sup>	⊕○○○ Veldig lav	Bivirkninger rapportert

11 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Lloyd 1990 (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin)

12 Resultatene (effektestimater) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

13 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Lloyd 1990 (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin), DuBois 1986 (andre, Y-globulin)

14 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Rowe 1997 (CDC 1994, immunglobulin), Peterson 1990, (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin)

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfattere:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk, og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.5.2006

**Spørsmål:** Bør interferon preparater brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford eller CDC 1988 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Ikke oppgitt. **Land:** USA (1) og UK (1) og

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	
Psykisk helse	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	
Livskvalitet <sup>15</sup>	30 (1)	Ingen effekt <sup>16</sup>	⊕○○○ Veldig lav	Bivirkninger
Fysisk funksjon <sup>17</sup>	20 (1)	En positiv <sup>16</sup>	⊕○○○ Meget lav	Bivirkninger

15 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): See 1996 (CDC 1988, alfa-interferon)

16 Resultatene (effekttestimatene) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

17 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Brook 1993 (CDC 1988, interferon)



### 3.3.7 Kosttilskudd

Med kosttilskudd forstår vi preparater som i flytende eller fast form (ofte tabletter/kapsler) kan tilføres kroppen; det dreier seg som oftest om vitaminer og/eller mineraler. Det finnes også mange nyere former for kosttilskudd, slik som planteekstrakter, helsebringende bakterier (probiotika) og diverse fettsyrer.

Dokumentasjonsstyrken er gjennomgående lav eller veldig lav. To studier som vurderte essensielle fettsyrer versus placebo viste positiv effekt på livskvalitet (103,104). To studier som vurderte generelle kosttilskudd viste ingen effekt (105,106). En liten studie vurderte magnesium versus placebo, og magnesium syntes å ha positiv effekt (107). To deltagere forlot studien da de utviklet utslett. En studie vurderte leverekstrakt versus placebo (108). Studien viste ingen effekt. En studie vurderte behandling med nikotinamid dinukleotid (NADH) (et vitaminliknende stoff) (109). Studien hadde effekt på livskvalitet, men har store metodiske svakheter. For ytterligere informasjon se kapittel 7 GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.3.2006

**Spørsmål:** Bør essensiell fettsyrer brukes i behandlingen av CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxforddeller andre kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten **Land:** USA (1) og ikke oppgitt (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

#### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Psykisk helse <sup>18</sup>	50 (1)	En positiv trend <sup>19</sup>	⊕⊕○○ Lav	
Livskvalitet <sup>20</sup>	113 (2)	Begge studiene fant positiv effekt <sup>19</sup>	⊕⊕○○ Lav	
Fysisk funksjon	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	

18 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Warren 1999 (Oxford)

19 Resultatene (effektestimatene) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

20 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Warren 1999 (Oxford), Behan 1990 (andre)

### 3.3.8 Alternativ behandling

Alternativ behandling består av de behandlingstilnærminger med tilhørende teorier som ikke er en del av det "offisielle" helsevesen på et gitt tidspunkt. Dersom behandlingen gis i tillegg til behandling gitt av det "offisielle" helsevesen kalles den komplementær.

To studier vurderte homøopatibehandling versus placebo og viste positiv effekt på generell utmattelse, men ingen effekt på livskvalitet (75,110). Psykisk helse og fysisk funksjon var ikke vurdert. Dokumentasjonsstyrken var henholdsvis lav og meget lav.

En studie vurderte massasje (111). Studien viste positiv effekt på fysisk og psykisk helse etter fem uker, men dokumentasjonsstyrken var meget lav. For ytterligere informasjon se kapittel 7 GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.3.2006

**Spørsmål:** Bør homøopati brukes i behandlingen av CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford eller andre kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten **Land:** UK (2)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

**Primær studie:** Weatherley –Jones E, Nicholl JP et.al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. Journal of Psychosomatic research 2004; 56:189-97

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse <sup>21</sup>	86 (1)	Homøopati gruppen 2.7 (3.93) Placebo gruppen 1.35 (2.66)	⊕⊕○○ Lav	Frafall 16 %
Psykisk helse <sup>22</sup>	50 (1)	Ingen effekt <sup>23</sup>	⊕⊕○○ Lav	-
Livskvalitet	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	-
Fysisk funksjon	0 (0)	-	⊕○○○ Veldig lav	-

21 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Weatherley –Jones 2004 (Oxford, preparat avhengig av behov)

22 Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Awdry 1996 (Oxford, homøopati)

23 Resultatene (effektestimaterne) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

### 3.3.9 Behandling av barn og ungdom

Resultater fra undersøkelser av voksne pasienter kan ikke uten videre overføres til barn og ungdom med kronisk utmattelsessyndrom (66). Vi søkte derfor etter studier som særskilt tok for seg denne populasjonen.

En studie av høy metodisk kvalitet vurderte kognitiv atferdsterapi type B versus venteliste for pasienter i aldersgruppen 10 til 17 år, gjennomsnittsalder 15,5 (70). Barn og unge med invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom (i praksis permanent sengeliggende) ble ikke inkludert. Kognitiv atferdsterapi viste positiv effekt på utmattelse, fysisk funksjon og skoledeltagelse. Psykisk funksjon og livskvalitet var ikke vurdert. Dokumentasjonsstyrken var lav.

En studie med lav metodisk kvalitet spurte deltagere som hadde gjennomgått et fire ukers intensivt treningsprogram om hvordan de følte seg (71). Deltagerne var 50 jenter og syv gutter alderen 10 til 19 år som hadde vært syke i mer enn seks måneder og som ikke hadde respondert på vanlig behandling. Treningsopplegget foregikk på sykehuset, varte i fire uker og bestod av gradvis økning av fysisk og kognitiv aktivitet kombinert med fritidsaktivitet og mindre hvile. 78 % svarte at de var tilbake på skolen. 12 % svarte at tilstanden var verre eller uforandret. Dokumentasjonsstyrken var meget lav.

En studie med moderat metodisk kvalitet vurderte effekten av intravenøs gammaglobulin for ungdom med CFS/ME (72). Hos de 34 som fikk behandling var gjennomsnittlig funksjonsskåre etter tre måneder 49.9 %, mens det for de 34 i placebogruppen var 44.6 %, forskjellen var signifikant.

Bivirkninger ble rapportert i begge gruppene. Dokumentasjonsstyrken var lav. For ytterligere informasjon se kapittel 7, GRADE tabeller.

**GRADE Kortprofil** (Dokumentasjonsprofil i vedlegg 6)

**Forfatter:** Vegard Bruun Wyller og Lillebeth Larun

**Dato:** 19.3.2006

**Spørsmål:** Hør barn og unge behandles med kognitiv atfredsbehandling?

**Populasjon:** Barn med CFS/ ME som kan komme seg til behandler.

**Settings:** Avdeling for barnepsykologi **Land:** Nederland

**Primærstudie:** Stulemeijer M, de Jong LW et.al. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. BMJ 2005; 330;14

### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	52 (1)	14,5 (7,4 til 21, 6), p= 0,001	⊕⊕○○ Lav	Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll
Psykisk helse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Livskvalitet	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Fysisk funksjon <sup>24</sup>	52 (1)	17,3 (6,2 til 28,4) p= 0,003	⊕⊕○○ Lav	Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll
Skole-deltagelse <sup>24</sup>	52 (1)	18,2 (0,8 til 35,5) p= 0,040	⊕⊕○○ Lav	Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll

24 inkludert studie (diagnosekriterier, tiltak): Stulemeijer 2005 (CDC 1994, type B)

### 3.3.10 Invaliderende kronisk utmattelsessyndrom

Det er begrenset informasjon om de sykeste pasientene, og det er svært få publikasjoner som har tatt for seg denne gruppen. Vi har ikke identifisert noen studier som ser på effekt av behandling for de aller sykeste.

#### GRADE Kortprofil

**Forfatter:** Harald Nyland, Vegard Bruun Wyller og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.3.2006

**Spørsmål:** Hvordan behandle invaliderende CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som er for syke til å delta i behandling utenfor hjemmet.

**Settings:** Land:

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

#### Oppsummering av funn

Utfall	Antall deltagere (Antall studier)	Effekt	Kvalitet	Kommentar
Utmattelse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Psykisk helse	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Livskvalite	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	
Fysisk funksjon	0 (0)		⊕○○○ Veldig lav	

### 3.4 Kvalitative studier om erfaringer og holdninger hos pasienter og leger i møte med CFS/ME

De 18 empiriske kvalitative primærstudiene som ble inkludert (se 8.3) gir ikke grunnlag for vurdering av behandlingseffekt, men de dokumenterer aspekter av sykdommens karakter, forløp og konsekvenser slik det kan oppleves av pasienter og leger. Denne delen av det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget utdyper vår forståelse av symptomopplevelse og forløp og illustrerer de omfattende sosiale konsekvenser som CFS/ME kan innebære. Et gjennomgående tema i de kvalitative studiene var også fortellinger om konfliktfylte møter og relasjoner med helsepersonell, særlig leger, som uttrykte skepsis til pasientens symptomopplevelse og årsaksoppfatning. Intervjuer med legene supplerte bildet av hvordan samhandlingen kunne bli komplisert når partene hadde ulike oppfatninger om årsak og behandling.

I denne rapporten utgjør sammenfatning av disse funnene en dokumentasjon om pasientperspektiver på de medisinske og sosiale erfaringer ved CFS/ME som vi har brukt innledningsvis til å presentere konteksten for oppdraget knyttet til diagnostikk og behandling. De kvalitative studiene reiser også mange problemstillinger av etisk relevans, først og fremst knyttet til samhandlingen mellom pasienter og leger og utfordringer som følger av at legene opplever faglig utilstrekkelighet i forhold til CFS/ME. Her finner vi for eksempel fortellinger om legenes manglende anerkjennelse av pasientene og deres symptombelastninger som følge av at sykdomsårsaken ikke kan

identifiseres entydig ved hjelp av objektive diagnostiske tester. Disse funnene er sammenfattet i etikk-avsnittet i diskusjonen.

## 4 Diskusjon

### 4.1 Oppsummering av resultater fra studier om behandlingseffekt

Oppsummeringen omfatter følgende behandlingsformer: kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi, legemiddelbehandling, immunmodulerende behandling, kosttilskudd og alternativ behandling. For de fleste utfallene er dokumentasjonsstyrken lav eller veldig lav. De viktigste funnene er:

- Kognitiv atferdsterapi syntes å gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet, men det er usikkert om behandlingen påvirker mental helse.
- Gradert treningsterapi syntes å redusere utmattelse, men hadde ingen dokumentert effekt på depresjon eller livskvalitet. Frafallet var stort, spesielt for trening med høy intensitet.
- Det er hittil ingen sikre holdepunkter for å anbefale medikamentell behandling der hvor det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter.
- Effekten av immunmodulerende behandling (ulike preparater) er usikker. Behandlingen kan gi alvorlige bivirkninger.
- Effekten av kosttilskudd og alternativ behandling er usikker.
- Svært få studier har undersøkt effekt av behandling hos barn og ungdom med CFS/ME. Det er rimelig å anta at kunnskap om voksne pasienter kan overføres til barn og ungdom.
- Ingen studier har undersøkt effekt av behandling hos de aller sykeste (pasienter som ikke kan komme seg til behandling).

### 4.2 Begrensninger ved metoden

Kunnskapssenteret fikk i oppdrag å foreta en oppsummering av det vitenskapelige grunnlaget for diagnostikk og behandling av CFS/ME. Den faglige usikkerheten omkring denne tilstanden har vært stor, blant annet fordi det ikke finnes entydige biologiske markører for diagnosen og fordi man har begrenset kunnskap om årsaksforholdene. Gjennomgangen av den forskningsbaserte kunnskapen viser imidlertid sammenfallende beskrivelser av en tilstand som kan ha et alvorlig forløp og representere omfattende funksjonstap og lidelsestrykk. Med dette som utgangspunkt er det gjennomført en rekke studier basert på ulike hypoteser om årsaksforklaringer og patofysiologi, samt et stort antall studier om effekt av ulike former for behandling.

Metodologien som ligger til grunn for vår framgangsmåte er bedre egnet til å undersøke behandlingseffekt enn til å studere det vitenskapelige grunnlaget for diagnostikk, fordi det finnes færre systematiske oversikter og gode studier om diagnostiske tester. Våre søk har identifisert systematiske oversikter som representerer et omfattende antall av behandlingsstudier. Det er altså ikke rett å si at vi mangler vitenskapelig kunnskap om CFS/ME. Men hypotesene peker i mange ulike retninger, studiegruppene er heterogent sammensatte og ikke direkte sammenlignbare, og mange av studiene har begrenset vitenskapelig kvalitet. Derfor gjenstår fortsatt atskillig forskning før man kan si med sikkerhet hva som hjelper for hvem.

Validering av diagnostiske tester er vitenskapsteoretisk problematisk i et felt der gullstandarden ikke er klart avgrenset med objektive mål, slik som ved CFS/ME. Det lar seg simpelthen ikke gjøre å undersøke den prediktive verdien av en test når fasiten for sammenligning mangler. For denne delen av oppdraget har vi derfor valgt en pragmatisk framgangsmåte og støttet oss til oppsummering av handlingsprogrammer som igjen bygger på systematisk gjennomgang av vitenskapelig litteratur. De diagnostiske anbefalingene vi finner er såpass sammenfallende at vår sammenfatning må anses som en gyldig oppsummering av dagens kunnskap på dette feltet. Videre

forskning om årsaksfaktorer vil trolig åpne for mer systematiske utprøvinger av diagnostiske strategier.

Utredningsgruppen valgte å inkludere kvalitative studier om erfaringer og opplevelser relatert til CFS/ME hos pasienter og leger i gjennomgangen av kunnskapsgrunnlaget, også dersom disse ikke var direkte relatert til diagnostikk og behandling. Utgangspunktet var en erkjennelse av at denne typen kunnskap er en forutsetning for å forstå konteksten omkring diagnostikk og behandling av tilstanden. Tilleggssøket for kvalitative studier omfatter kun publikasjoner som er indeksert i de aktuelle søkebasene. Studier som er rapportert på annen måte, for eksempel som bokkapitler eller i ikke-indekserte tidsskrifter, er ikke med. Selv om flere av studiene vi har inkludert omhandler prosessen omkring det å få en diagnose, er kunnskapsgrunnlaget begrenset når det gjelder erfaringer og opplevelser knyttet til diagnostikk og spesielt behandling. På dette feltet er det også behov for mer forskning.

I hovedsøket har vi primært søkt etter systematiske oversikter, og det er en begrensning at resultatene og kategorisering er rapportert slik forfatteren(e) av den systematiske oversikten har vurdert den. For flere viktige utfall rapporterte oversikten kun om studiene viste effekt eller ikke; vi mangler derfor informasjon om størrelse av effekt av behandling der dette ikke var rapportert i oversikten. Vi har som hovedregel ikke innhentet dokumentasjon fra de inkluderte enkeltstudiene om behandlingseffekt som inngår i de systematiske oversiktene. Mens denne begrensningen opplagt påvirker rapportens fullstendighet, svekkes ikke påliteligheten i innholdet som presenteres.

### **4.3 Problemstillinger knyttet til behandling**

Vår litteraturgjennomgang viser at kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert treningsterapi (GET) er de behandlingsformene som har best dokumentert effekt ved kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME). Disse resultatene må imidlertid tolkes med en viss varsomhet:

- De ulike diagnostiske kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom er overlappende, men ikke identiske (se 4.1). Man kan derfor diskutere gyldigheten av å sammenstille undersøkelser som har inkludert pasienter etter ulike kriteriesystemer. For eksempel krever Oxford-kriteriene tilstedeværelse av mental utmattelse og aksepterer ulike symptomer på psykisk lidelse, mens CDC-1994 omfatter flere kroppslige symptomer. Dette kan innebære at undersøkelser basert på Oxford-kriteriene i større grad omfatter pasienter der utmattelsen kan forklares av psykiske forhold, mens undersøkelser basert på CDC-1994 i større grad omfatter pasienter der utmattelsen kan ha en infeksjonsrelatert eller immunologisk bakgrunn. Vi har imidlertid ikke funnet vitenskapelig belegg for at det kan trekkes et distinkt skille mellom pasienter som er diagnostisert etter CDC-1994 og pasienter diagnostisert etter Oxford-kriteriene, og har derfor valgt å inkludere undersøkelser uavhengig av hvilket kriteriesystem som er benyttet.
- Behandlingsstudiene har som hovedregel inkludert pasienter med et relativt godt funksjonsnivå, slik at de er i stand til å møte til polikliniske konsultasjoner. Det er derfor usikkert om resultatene kan overføres til pasienter med mer alvorlig funksjonsvikt (se 5.4). I flere undersøkelser av gradert treningsterapi var det i tillegg et betydelig frafall. Samtidig finnes det visse holdepunkter for at fysiske belastninger kan være skadelig for enkelte pasienter (112). Dette understreker betydningen av individuelle tilpasninger ved praktisk, klinisk anvendelse av forskningsresultatene.

Vi identifiserte en systematisk oversikt av moderat metodisk kvalitet (113) som vurderte placeboeffekten ved ulike behandlingsformer. Placeboeffekten var lav uavhengig av behandlingsform, psykologisk/psykiatriske intervensjoner hadde lavest placebo.

### **4.4 Barn og unge med kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME)**

Vi identifiserte bare et fåtall undersøkelser som spesifikt tok for seg CFS/ME hos barn og ungdom (under 18 år), til tross for mindre strenge inklusjonskriterier enn i litteratursøket for øvrig. Basert på

disse undersøkelsene konkluderer vi med at kognitiv atferdsterapi synes å ha gunstig effekt for pasienter med lett til moderat grad av funksjonssvikt. For øvrig er kunnskapsgrunnlaget sparsomt både når det gjelder diagnostikk og behandling.

Samtidig er det rimelig å anta at kunnskap om voksne pasienter i stor grad kan overføres til barn og ungdom (66). Selv om det er et stort behov for ytterligere forskningsinnsats, har man altså likevel mulighet til å etablere gode rutiner for diagnostikk og behandling ut fra den dokumentasjonen som foreligger. Slik ekstrapolering av kunnskap må imidlertid – på samme måte som ved alle andre pediatrike tilstander – tilpasses det biologiske, psykisk og sosiale utviklingstrinnet som barnet befinner seg på. Vi skal i det følgende fremheve noen forhold som er spesielt viktige i forhold til CFS/ME-pasienter:

CFS/ME innebærer som regel at pasienten faller ut av det sosiale fellesskapet både på skolen og i fritiden, noe som kan forstyrre en normal psykososial utvikling (114). I tillegg er sosial isolasjon selvsagt i seg selv en betydelig belastning. Det er derfor viktig med målrettede tiltak – tilpasset den enkelte pasients ønsker og begrensninger - for å opprettholde best mulig sosial funksjon. For det første bør diagnosen stilles så raskt som mulig. Det er argumentert for at man hos barn og unge ikke bør kreve en bestemt varighet av utmattelsen eller tilstedeværelse av tilleggssplager (61,66). For det andre bør man uansett iverksette tiltak for å hindre sosial isolasjon selv om diagnosen ikke er endelig fastslått (66). For det tredje bør skolen, lærere og medelever få grundig og tilpasset informasjon om sykdommen på et tidligst mulig tidspunkt (115). Til dette formålet kan det være hensiktsmessig med ferdig utarbeidet informasjonsmateriell.

Aktivitetsbegrensning og -regulering er spesielt utfordrende for barn og unge, som har et naturlig høyere aktivitetsnivå enn voksne. Som hovedregel bør det for alle pasienter utarbeides en aktivitetsplan, fortrinnsvis i samarbeid med fysioterapeut og/eller ergoterapeut (116). En slik plan bør omfatte ikke bare fysisk aktivitet, men også skolegang, samvær med venner osv. Den krever nøye individuell oppfølging, der man hele tiden må ta hensyn til pasientens individuelle tålegrense.

Sviktende konsentrasjon og hukommelse er en vanlig tilleggssplage ved CFS/ME (4). Mange unge pasienter utvikler derfor lærevansker, noe som skaper ytterligere problemer i skolesituasjonen. For å sikre best mulig læringsutbytte er det derfor som regel nødvendig med spesiell tilrettelegging fra skolens side, for eksempel i form av redusert timeplan eller hjemmeundervisning (115,117).

Barn og unge med CFS/ME ser ut til å være mer utsatt for sekundære depresjoner enn voksne pasienter (118). Dette krever spesiell årvåkenhet ved oppfølgingen av pasientene, og det bør være en liberal praksis for henvisning til barne- og ungdomspsykiatrisk spesialkompetanse (66). Søvnfaseforstyrrelser er også et forholdsvis vanlig problem i denne pasientgruppen, noe som kan kreve farmakologisk behandling (119). Hos pasienter med kvalme eller nedsatt matlyst må man sikre et inntak av næringsstoffer som samsvarer med behovet på det aktuelle alderstrinnet (66).

Pårørende spiller en særskilt rolle ved all sykdom hos barn og unge. En tillitsfull relasjon mellom ansvarlige behandlere og hele familien har avgjørende betydning for behandlingssuksess (66). Samtidig medfører sykdommen en stor belastning, noe som enkelte ganger kan gi opphav til uhenktsmessig familiedynamikk. Grupper eller seminarer der flere pasienter og deres nærmeste pårørende får anledning til å treffe hverandre og fagfolk, kan være et godt virkemiddel for å identifisere slike problemer og engasjere hele familien i et behandlingsopplegg.

Langtidsprognosen ved kronisk utmattelsessyndrom hos barn og ungdom ser ut til å være bedre enn hos voksne, selv om forløpet kan være langvarig, ofte flere år. Det er viktig at dette forholdet formidles tydelig til pasientene, slik at de inngis et realistisk håp (66).

#### **4.5 Pasienter med invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom**

Vi identifiserte ingen undersøkelser som spesifikt tok for seg de aller sykeste pasientene. Denne pasientgruppen er dessuten i liten grad fanget opp i mer generelle studier, ettersom disse gjennomgående er blitt utført på polikliniske pasientpopulasjoner. Forskning omkring invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom bør følgelig ha høy prioritet.

Inntil kunnskapsgrunnlaget bedres, mener vi at man best kan hjelpe disse pasientene ved en varsom anvendelse av de diagnostiske og behandlingsmessige prinsippene som er fremkommet gjennom undersøkelser av friskere populasjoner. I denne sammenhengen er individuell tilpasning til pasientens funksjonsnivå et sentralt prinsipp. Samtidig må man gripe fatt de spesifikke problemene som gjør seg særlig gjeldende hos denne gruppen. Jo større funksjonsnedsettelse, desto større er risikoen for komplikasjoner og selvforsterkende mekanismer. Man bør være spesielt oppmerksom på utvikling av depresjoner og andre psykiske lidelser. I tillegg bør man så langt som mulig søke å forebygge kontrakturer, muskelatrofi, sirkulasjonsforstyrrelser og andre negative følger av inaktivitet, ettersom dette kan øke funksjonstapet og forsterke symptomene. Omfanget av slike forebyggende tiltak må hele tiden vurderes opp mot pasientens tålegrense, noe som kan være en utfordrende balansegang.

De aller sykeste pasientene opplever et forverret symptombylde ved selv den aller minste fysiske eller mentale aktivitet, som å snakke eller spise. Noen, blant annet flere pårørende, mener at man i denne situasjonen i størst mulig grad bør skjerme pasienten for alle belastninger, og avvente en spontan bedring av situasjonen. Andre argumenterer for at slike pasienter bør oppfordres til å opprettholde et visst minimumsnivå av aktivitet, og at dette på lang sikt vil gi bedring, selv om symptombyldet fosterkes på kort sikt. Den vitenskapelige litteraturen gir dessverre ingen innsikt i disse vanskelige problemstillingene.

#### **4.6 Økonomiske problemstillinger**

Fordi kunnskapsgrunnlaget omkring kronisk utmattelsessyndrom fremdeles er relativt sparsomt, mener utredningsgruppen at en detaljert helseøkonomisk analyse har begrenset verdi. Likevel kan det være relevant å gjøre en oppsummering av hvilke kostnader denne pasientgruppa innebærer for samfunnet (sykdomskostnadsanalyse). Dette vil være summen av behandlingstkostnadene, tapt arbeidstid for pasienter, samt tapt arbeidstid for pårørende. I tillegg har samfunnet utgifter ved at det vanligvis tar lang tid før disse pasientene diagnostiseres; kostnadene ved dette er imidlertid vanskelige å anslå.

Det anslås i USA at andelen med CFS/ME i befolkningen er mellom 1 og 3 % (24), mens anslagene for Storbritannia er mellom 0,2 % og 0,4 % (25). I beregningene nedenfor gjør vi et beskjedent anslag og regner at prevalensen i Norge er 0,1 %, svarende til 4600 personer. Utredningsgruppen anslår videre at 10 % av disse (ca. 460 personer) er så syke at de er mer eller mindre permanent sengeliggende. Hvis man antar at disse 460 sykeste er innlagt på sykehjem, og at en sykehjems plass koster NOK 518 000 per år (120) (justert til 2005-kroner), vil dette medføre 238 millioner kroner totalt per år. Det vil også påløpe behandlingstkostnader for den resterende gruppa, men disse blir vanskelige å anslå, grunnet manglende data.

Hvis man antar at 30 % av de voksne pasientene ikke kan jobbe (100), betyr det et samfunnsmessig tap på anslagsvis 430 millioner hvert år (gitt gjennomsnittlig årsinntekt på 340 000 (120)). I tillegg kommer tapt arbeid for de som har behov for at noen i familien pleier dem på fulltid/deltid. Hvis man samtidig antar at 71 % av pasientene har et slikt behov (121), innebærer det en utgift på drøyt 500 millioner hvert år hvis man antar at de som er hjemme i gjennomsnitt jobber 50 %. De totale samfunnsmessige kostnadene forbundet med kronisk utmattelsessyndrom beløper seg dermed til over 1000 millioner kroner årlig.

Det er viktig at denne type tall tolkes med forsiktighet, fordi sykdomskostnadsanalyser ikke er egnet i prioriteringssammenheng (122).

#### **4.7 Etiske utfordringer**

Gjennomgangen av de kvalitative studiene avdekker noen viktige etiske problemstillinger knyttet til forholdet mellom behandler og pasient. Lidelser med subjektive symptomer uten objektive funn har lav medisinsk status (123). De utfordrer biomedisinens sykdomsbegrep som forutsetter at sykdomsårsaken kan identifiseres ved hjelp av diagnostikk og elimineres gjennom behandling (124).



Helsepersonell er mer hjelpeløse i møtet med helseplager der årsaksforholdene er sammensatte og behandlingstilbudene har usikker effekt.

Profesjonsetikken gir helsepersonell en plikt til å hjelpe personer som lider. I følge prinsippet om rimelig sjanselighet skal ingen miste en mulighet til normal samfunnsdeltakelse på grunn av samfunnets institusjonelle organisering av medisinsk kunnskap og helsehjelp. Dette er relevant for pasienter med CFS/ME, fordi normative forestillinger hos hjelperen kan ha innvirkning på helsehjelpen som tilbys.

Å bli tatt på alvor og møtt med respekt er viktig for alle mennesker, men har en særlig betydning for pasienter med kronisk invalidiserende sykdom i møte med leger og annet helsepersonell (125). Intervjustudier viste hvordan pasienter med CFS/ME kunne oppleve konfliktfylte møter og relasjoner med helsepersonell, og at legenes holdninger til sykdommen og pasientene kunne representere responser av normativ karakter. Sykdom dreier seg ikke bare om symptomer og funksjonssvikt, men også om identitet. Pasienter med CFS/ME kunne oppleve stigmatisering og sosial marginalisering når ekspertene ikke kunne enes om hvilken plass denne tilstanden har i det medisinske kunnskapssystemet (126). Pasienter fortalte for eksempel at legen hadde gitt uttrykk for skepsis til pasientens symptomopplevelse og årsaksoppfatning (127)(128,129).

Intervjuer med leger avdekker at tilstanden oppfattes som faglig uklar, og at legene kunne reagere på dette med skepsis og hjelpeløshet (130). Samtidig sa legene at det kjentes viktig å vise autoritet i forhold til pasienten og tilstanden (131). Intervjuer med legene viste at noen møtte dette med å utvikle og fastholde en dikotom forståelse av at det dreide seg om en psykisk lidelse uten somatiske realiteter (132). En annen respons var å karakterisere pasientgruppen med verdiladete betegnelser (130). I møte med pasienter som selv ikke opplevde at de hadde en psykisk lidelse, og som ønsket å bli sett og hørt som den de var, kunne slike stereotypier bidra til å skape barrierer som hindret godt samarbeid mellom lege og pasient (133). Motstridende oppfatninger om tilstanden og dens årsaker kunne også bidra til å forklare problemene som oppstod når pasienter opplevde det som betydningsfullt å få en diagnose, men sa at dette ikke alltid hadde vært lett (11). Disse forholdene kan bidra til å plassere pasienten i en sykerolle preget av avmakt og håpløshet.

Samtidig kan det også for behandleren oppstå dilemmaer i skjæringspunktet mellom pasientens krav om hjelp, egen profesjonsetikk og det etablerte synet på sykdomsmekanismer. En viktig utfordring for legen i møte med pasienter med CFS/ME blir derfor å håndtere egen usikkerhet på en faglig forsvarlig måte, og på samme tid ivareta sin faglige integritet. I noen tilfeller kan det også oppstå vanskeligheter dersom trykderettigheter krever en diagnose, mens det legen mener er den korrekte diagnose, ikke gir slike rettigheter. Økt kunnskap om tilstanden hos både helsearbeidere, trykdevesen og i samfunnet for øvrig kan bidra til å motvirke fordommer om at CFS/ME-diagnosen helst ikke bør stilles. Det kan også bidra til en forbedret dialog mellom behandler og pasient, der man gjensidig respekterer eventuelle ulike oppfatninger om sykdomsmekanismene, samtidig som er i stand til å etablere en felles plattform for videre samarbeid. Det er behov for vitenskapelige studier om pasienterfaringer relatert til ulike behandlingsformer.

#### **4.8 Veien videre – helsetilbudet til pasienter med CFS/ME i Norge**

Det er bred enighet i utredningsgruppen om at det norske helsetilbudet til pasienter med CFS/ME er utilstrekkelig. Dette henger sammen med at kunnskapen om sykdommen har vært begrenset. Den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen, slik den er oppsummert i denne rapporten, danner imidlertid et godt grunnlag for å utvikle relevante helsetjenester. Det er et stort behov for videre forskning, både mht. diagnostikk og behandling. At det fortsatt finnes kunnskapsmangler er imidlertid etter vår oppfatning ikke noe argument for å unnlate å anvende den kunnskapen man allerede sitter inne med.

Mange medieoppslag om kronisk utmattelsessyndrom de siste årene har fokusert på uenighet mellom ulike fagmiljøer, og også mellom fagfolk og pasientrepresentanter. Slik uenighet eksisterer

fremdeles på enkelte områder. Samtidig ønsker vi å understreke at det er *bred konsensus* om hovedkonklusjonene i denne rapporten. Vi håper at det kan ha betydning for utbygning av et godt helsestilbud.

Konkrete anbefalinger om hvilke tiltak som bør settes i verk faller utenfor denne rapportens mandat. Vi tror imidlertid det vil være formålstjenelig å bygge videre på den brede erfaringen som allerede er opparbeidet ved enkelte institusjoner og fagmiljøer.

## 5 Referanseliste

1. Løvstad IS, Aarseth HF. Sosial- og helsedirektoratet. Saksnummer 04/4884. 2004.
2. Hildeng B, Gabrielsen A. Hvor lang er veien fram til forskning, kompetansesenter og behandlingstilbud for mennesker med myalgisk encefalopati? Fra Britt Hildeng (A) til helse- og omsorgsministeren Besvart 27.12.2004 av helse- og omsorgsminister Ansgar Gabrielsen (H).
3. Department of Health. A Report of the CFS/ME Working group: Report to the Chief Medical Officer of an Independent Working Group. London: Department of Health, 2002.
4. Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
5. Chalder T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-53.
6. Krupp L, et al. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-23.
7. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 221-36.
8. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-55.
9. Hart B, Grace VM. Fatigue in chronic fatigue syndrome: a discourse analysis of women's experiential narratives. *Health Care for Women International* 2000; 21: 187-201.
10. Soderlund A, Skoge AM, Malterud K. "I could not lift my arm holding the fork...". Living with chronic fatigue syndrome. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 165-9.
11. Lovell DM. Chronic fatigue syndrome among overseas development workers: A qualitative study. *J Travel Med* 1999; 6: 16-23.
12. Gray ML, Fossey EM. Illness experience and occupations of people with chronic fatigue syndrome. *Australian Occupational Therapy Journal* 2003; 50: 127-36.
13. Anderson JS, Ferrans CE. The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1997; 185: 359-67.
14. Ware NC. Sociosomatics and illness in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1998; 60: 394-401.

15. Asbring P. Chronic illness -- a disruption in life: identity-transformation among women with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Adv Nurs* 2001; 34: 312-9.
16. Soderlund A, Malterud K. Why did I get chronic fatigue syndrome? A qualitative interview study of causal attributions in women patients. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 242-7.
17. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005; 55: 20-31.
18. Rowe KS. Five-year follow-up of young people with chronic fatigue syndrome following the double-blind randomised controlled intravenous gammaglobulin trial. *J. Chronic Fatigue Syndr.* 1999; 5: 97-107.
19. Bell DS, Jordan K, Robinson M. Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 994-8.
20. Shepherd C. *Living with ME : the chronic/post-viral fatigue syndrome.* London: Vermilion, 1998.
21. Beard GM. Neurasthenia or nervous exhaustion. *Boston Medical Surgery Journal* 1869; 3: 217-21.
22. Janet P. *Les obsessions et la psychasthénie.* Paris: F.Alcan, 1903.
23. Sigurdson B, Sigurjonson J, Sigurdson JH et al. A disease epidemic in Iceland simulating poliomyelitis. *Am J Hyg* 1950; 52: 222-38.
24. Mulrow CD, Ramirez G, Cornell JE et al. Defining and managing chronic fatigue syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No.42. AHRQ Publication No. 02-E001. Rockville (MD): Agency for Health Care Research and Quality 2001.
25. National Institute for Clinical Excellence. *Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy); diagnosis and management: Final scope, 2006.* [http://www.nice.org.uk/pdf/Final\\_scope\\_CFS\\_ME.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/Final_scope_CFS_ME.pdf) (12.2.2006)
26. Toulkidis V, Loblay R, Stewart G et al. Chronic fatigue syndrome: Clinical practice guidelines - 2002. *Med J Aust* 2002; 176: S17-S55.
27. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-8.
28. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-36.
29. Komaroff AL. Chronic fatigue syndromes: relationship to chronic viral infections. *J Virol Methods* 1988; 21: 3-10.
30. Landay AL, Jessop C, Lennette ET et al. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338: 707-12.
31. Skowera A, Cleare A, Blair D et al. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 294-302.

32. Endresen GK. Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. *Rheumatol Int* 2003; 23: 211-5.
33. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J et al. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274: 961-7.
34. Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 15S-21S.
35. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A et al. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 1999; 103: 116-21.
36. Tanaka H, Matsushima R, Tamai H et al. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* 2002; 140: 412-7.
37. McCully KK, Smith S, Rajaei S et al. Muscle metabolism with blood flow restriction in chronic fatigue syndrome. *J Appl Physiol* 2004; 96: 871-8.
38. Spence VA, Khan F, Belch JJ. Enhanced sensitivity of the peripheral cholinergic vascular response in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108: 736-9.
39. Goldstein DS, Robertson D, Esler M et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002; 137: 753-63.
40. Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Dysautonomia in chronic fatigue syndrome: facts, hypotheses, implications. *Med Hypotheses* 2004; 62: 203-6.
41. Cleare AJ, Bearn J, Allain T et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995; 34: 283-9.
42. Wheatland R. Chronic ACTH autoantibodies are a significant pathological factor in the disruption of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa and major depression. *Med Hypotheses* 2005; 65: 287-95.
43. Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA. Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 505-11.
44. Sullivan PF, Evengard B, Jacks A et al. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med* 2005; 35: 1327-36.
45. Kaushik N, Fear D, Richards SC et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005; 58: 826-32.
46. Wessely S, Chalder T, Hirsch S et al. Psychological symptoms, somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in the primary care setting. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1050-9.
47. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134: 838-43.

48. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M et al. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 2002; 6: 455-66.
49. Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 59-65.
50. Gupta A. Unconscious amygdalar fear conditioning in a subset of chronic fatigue syndrome patients. *Med Hypotheses* 2002; 59: 727-35.
51. Looper KJ, Kirmayer LJ. Perceived stigma in functional somatic syndromes and comparable medical conditions. *J Psychosom Res* 2004; 57: 373-8.
52. White PD. What causes chronic fatigue syndrome? *BMJ* 2004; 329: 928-9.
53. Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 567-92.
54. Ullevål universitetssykehus v/ Infeksjonsmedisinsk avdeling og Lærings- og mestringscenteret. Mestringskurs CFS/ME. 2006.
55. Stavanger Universitetssykehus v/ Lærings- og mestringscenteret. Mestringskurs. 2006.
56. Rikstrygdeverket. Kronisk utmattelsessyndrom. Nr. 3/99, endret 1/06.  
<http://rundskriv.trygdeetaten.no/rtv/lpext.dll/Infobase7/r12/r12-01/r12-p12-06?fn=document-2006>.
57. Bjørndal A (red). Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2006.  
[www.kunnskapssenteret.no/filer/K-Handbok-2006.pdf](http://www.kunnskapssenteret.no/filer/K-Handbok-2006.pdf) (16.6.06).
58. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
59. Sharpe MC. A report - Chronic fatigue syndrome: Guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118-21.
60. Carruthers BM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, Diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003; 11: 7-36.
61. Franklin A. How I manage chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79: 375-8.
62. Anon. Myalgic Encephalopathy (ME)/ Chronic Fatigue Syndrome (CFS) - Management guidelines for general practitioners. South Australia: South Australian Department of Human Services, 2004.
63. Moss J. Development of functional ability scale for children and young people with myalgic encephalopathy (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS). *J Child Health Care* 2005; 9: 20-30.
64. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004; 56: 157-70.

65. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998; 45: 53-65.
66. Royal College of Paediatrics and Child Health. Evidence based guideline for the management of CFS/ME (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalopathy) in children and young people. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2004.
67. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 1360-8.
68. Levine C, Ganz N, Frame D, Estok R, Stone L, Ludensky V. Systematic review of the current literature related to disability and chronic fatigue syndrome. 66. 2002.
69. Edmonds M, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3):CD003200, 2004.
70. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ et al. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 14.
71. Lim A, Lubitz L. Chronic fatigue syndrome: successful outcome of an intensive inpatient programme. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 295-9.
72. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 133-47.
73. Powell P, Bentall RP, Nye FJ et al. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ (Clinical research ed)* 2001; 322: 387-90.
74. Powell P, Bentall RP, Nye FJ et al. Patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. 2-year follow-up of randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 142-6.
75. Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ et al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004; 56: 189-97.
76. Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC. A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2003; 44: 38-43.
77. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1195-204.
78. Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *The Cochrane Library* 2006; CD001027.
79. Price J. Review: antidepressants are effective for clinical improvement in unexplained physical symptoms and syndromes... commentary on O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J FAM PRACT* 1999 Dec;48:980-90. *ACP Journal Club* 2000; 133: 53.

80. Bagnall AM, Whiting P, Richardson R et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 284-8.
81. Appleby L. Aerobic exercise and Fluoxetine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *National Research Register* 1995.
82. Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ (Clinical research ed)* 1997; 314: 1647-52.
83. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R et al. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol* 2005; 10: 245-59.
84. Wallman KE, Morton AR, Goodman C et al. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 2004; 180: 444-8.
85. Cleare AJ, Heap E, Malhi GS et al. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999; 353: 455-8.
86. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1061-6.
87. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 52-9.
88. Peterson PK, Pheley A, Schroepfel J et al. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 908-14.
89. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 643-8.
90. Natelson BH, Cheu J, Pareja J et al. Randomized, double blind, controlled placebo-phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 226-30.
91. Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347: 858-61.
92. Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 485-90.
93. Tiev KP, Cabane J, Imbert JC. [Treatment of chronic postinfectious fatigue: randomized double-blind study of two doses of sulbutiamine (400-600 mg/day) versus placebo]. *Rev Med Interne* 1999; 20: 912-8.
94. Snorrason E, Geirsson A, Stefansson K. Trial of a selective acetylcholinesterase inhibitor, galanthamine hydrobromide, in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 1996; 2: 35-54.

95. Straus SE, Dale JK, Tobi M et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 1692-8.
96. Moorkens G, Wynants H, Abs R. Effect of growth hormone treatment in patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* 1998; 8 Suppl B: 131-3.
97. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D et al. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1997; 103: 38-43.
98. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 561-8.
99. DuBois R. Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome. *Aids Res* 1986; 2: S191-S195.
100. Peterson PK, Shepard J, Macres M et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990; 89: 554-60.
101. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I) midline dot poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S88-S95.
102. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L et al. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain* 1998; 2: 133-42.
103. Behan PO, Behan WM, Horrobin D. Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 209-16.
104. Warren G, McKendrick M, Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 112-6.
105. Stewart W, Rowse C. Supplements help ME says Kiwi study. *J Altern Complement Med* 1987; 5: 19-22.
106. Martin R, Ogston S, Evans J. Effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms associated with chronic fatigue syndrome with Cox-sackie B antibodies. *J Nutr Med* 1994; 4: 11-23.
107. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 757-60.
108. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2501-3.
109. Forsyth LM, MacDowell-Carneiro AL, Birkmayer GD et al. NADH and chronic fatigue syndrome (CFS): a new therapeutic approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 82.
110. Awdry R. Homoeopathy and chronic fatigue - the search for proof. *Int J Alternat Complement Med* 1996; 19-22.



111. Field TM, Sunshine W, Hernandez-Reif M et al. Massage therapy effects on depression and somatic symptoms in chronic fatigue syndrome. *J. Chronic Fatigue Syndr* 1997; 3: 43-51.
112. JJ La Manca et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrom. *Am J Med* 1998; 105: 59S-65S.
113. Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2005; 67: 301-13.
114. Behrman. *Nelson textbook of pediatrics*. 2006.
115. Sankey A, Hill CM, Brown J et al. A follow-up study of chronic fatigue syndrome in children and adolescents: Symptom persistence and school absenteeism. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2006; 11: 126-38.
116. Fry A.M., Martin M. Cognitive idiosyncrasies among children with the chronic fatigue syndrome: Anomalies in self-reported activity levels. *J Psychosomat Res* 1996; 41: 23.
117. Richards J. Chronic fatigue syndrom in children and adolescents. A review article. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2000; 5: 51.
118. Garralda ME, Rangel L. Annotation: Chronic Fatigue Syndrome in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 169-76.
119. Stores G. Sleep disturbances in chronic fatigue syndrome. *ACPP* 1999.
120. Brathaug AL, et al. Utvikling av aldersrelaterte helse- pleie- og omsorgsutgifter. 4. 2001.
121. McCrone P, Darbishire L, Ridsdale L et al. The economic cost of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in UK primary care. *Psychol Med* 2003; 33: 253-61.
122. Kristiansen IS, Andersen CK. Bør samfunnet prioritere kostbare sykdommer? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 551.
123. Album D. The prestige of disease and medical specialties [Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991; 111: 2127-33.
124. Hofmann B. On the triad disease, illness and sickness. *J Med Philos* 2002; 27: 651-73.
125. Malterud K. Symptoms as a source of medical knowledge: understanding medically unexplained disorders in women. *Fam Med* 2000; 32: 603-11.
126. Nettleton S. I just want permission to be ill': towards a sociology of medically unexplained symptoms. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1167-78.
127. Asbring P, Narvanen A. Women's experiences of stigma in relation to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Qual Health Res* 2002; 12: 148-60.
128. Horton-Salway M. Narrative identities and the management of personal accountability in talk about me: A discursive psychology approach to illness narrative. *J Health Psychol* 2001; 6: 247-59.

129. Taylor RR, Kielhofner GW. Work-related impairment and employment-focused rehabilitation options for individuals with chronic fatigue syndrome: a review. *Journal of Mental Health* 2005; 14: 253-67.
130. Asbring P, Narvanen AL. Ideal versus reality: physicians perspectives on patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia. *Social Science & Medicine* 2003; 57: 711-20.
131. Horton-Salway M. The local production of knowledge: disease labels, identities and category entitlements in ME support group talk. *Health (London)* 2004; 8: 351-71.
132. Horton-Salway M. Bio-psycho-social reasoning in GPs' case narratives: the discursive construction of ME patients' identities. *Health (London)* 2002; 6: 401-21.
133. Raine R, Carter S, Sensky T et al. General practitioners' perceptions of chronic fatigue syndrome and beliefs about its management, compared with irritable bowel syndrome: Qualitative study. *Br Med J* 2004; 328: 1354-56.

## 6 GRADE tabeller

### GRADE Dokumentasjonsprofil for kognitiv atferdsterapi sammenlignet med vanlig behandling/avspenning

**Forfatter(er):** Bjarte Stubhaug og Lillebeth Larun

**Dato:** 10.05.2006

**Spørsmål:** Bør kognitiv atferdsterapi sammenlignet med vanlig behandling eller avspenning brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford, CDC\_1994 eller australsek kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Behandling poliklinisk og i primærhelsetjenesten. Studiene er utført i UK (3) og Australia (1).

**Systematisk oversikt:** Whiting,P.; Bagnall,A.M.; Sowden,A.J.; Cornell,J.E.; Mulrow,C.D.; Ramirez,G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. JAMA 2001. 286;11:1360 -401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
Antall studier	Studiotype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Antall pasienter		Effekt	Kvalitet
						Kognitiv atferdsterapi	Vanlig behandling eller avspenning		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Psykisk helse</b> (ulike måleinstrumenter) terapien varte fra 13 til 35 uker og utfallet målt etter 26 uker til 5 år.									
4 <sup>25</sup>	RCTs <sup>26</sup>	Ingen begrensninger	Noen begrensninger <sup>27</sup>	Noe usikkerhet <sup>28</sup>	Tilnærmet likt frafall i gruppene.	443 <sup>29</sup>	Positiv effekt i en stor RCT (278 delt), mens de andre ikke viser effekt (165 delt) <sup>30</sup>	⊕⊕○○ Lav	
<b>Livskvalitet</b> (ulike måleinstrumenter) terapien varte fra 13 til 35 uker og utfallet målt etter 26 uker til 5 år.									
4 <sup>25</sup>	RCTs <sup>26</sup>	Ingen begrensninger	Ja	Noe usikkerhet <sup>28</sup>	-	443 <sup>29</sup>	Positiv effekt med unntak av en studie med 45 pasienter <sup>30</sup>	⊕⊕⊕○ Middels	
<b>Fysisk funksjon</b> (ulike måleinstrumenter) terapien varte fra 13 til 35 uker og utfallet målt etter 26 uker og opp til 5 år									
4 <sup>25</sup>	RCTs <sup>26</sup>	Ingen begrensninger	Noen begrensninger <sup>31</sup>	Noe usikkerhet	Tilnærmet likt frafall i gruppene.	443 <sup>29</sup>	Positiv effekt med unntak av en studie med 45 pasienter	⊕⊕○○ Lav	

<sup>25</sup> Studier inkludert (inkludjonskriterier og behandling): Deale 1997, 2001 (Oxford, type A), Sharpe 1996 (Oxford, type A), Risdale 2001 (CDC-1994, type A), Prins 2001 (CDC-1994, type A)

<sup>26</sup> Randomiserte kontrollerte studier

<sup>27</sup> En studie med 278 deltagere (Prins 2001) viste positiv effekt, de resterende tre med 165 deltagere viste ingen effekt.

<sup>28</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet. Utvalgspopulasjonen syntes å være frivillige med CFS/ME.

<sup>29</sup> Ikke oppgitt antall i tiltaks versus kontroll gruppe, kun samlet

<sup>30</sup> Resultatene (effektestimater) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

<sup>31</sup> Tre (Deale 1997, Sharpe 1996, Prins 2001) av fire studier viste positiv effekt i favør av fysisk funksjon

**GRADE Dokumentasjonsprofil for treningsterapi sammenlignet med vanlig behandling**

**Forfatter(er):** Lillian Festvåg og Lillebeth Larun

**Dato:** 10.05.2006

**Spørsmål:** Bør treningsterapi sammenlignet med vanlig behandling eller avspenning/bevegelighetstrening brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford eller CDC-1994kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Tredjelinje og primærhelsetjenesten inkludert spesialist. Studiene er utført i UK (3), New Zealand (1) og Australia (1).

**Systematisk oversikt:** Edmonds m, McGuire H, Price J. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. The Cochrane Database for Systematic reviews 2004. Issue 3. Art. No.: CD003200.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003200.pub2.

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
Antall studier	Studie-type	Begrensinger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Antall pasienter		Effekt	Kvalitet
						Treningsterapi	Vanlig behandling eller avspenning/bevegelighetstrening	Absolute (95% CI)	
<b>Utmattelse</b> (Chalder Fatigue Scale. 11 spørsmål, jo lavere skår jo bedre), målt 12 uker etter at behandlingen startet.									
5 <sup>32</sup>	RCTer <sup>33</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noe usikkerhet (Utvalg) <sup>34</sup>	Jo høyere treningsintensitet, jo større frafall (20 -30 %)	143	143	SMD -0.77 (-1,26 til -0,28)	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Depresjon</b> (Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale, Range 0-21), målt 12 uker etter behandlingen startet.									
3 <sup>35</sup>	RCTer <sup>33</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noe usikkerhet (utvalg)	Få data. Ca 1/3 brukte anti-depressiver	87	91	-0,58 (-2.08 til 0,92)	⊕⊕○○ Lav
<b>Livskvalitet</b> (SF-36, physical functioning subscale, Range 0-100 målt 12 uker etter behandlingen startet).									
3 <sup>35</sup>	RCTer <sup>33</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noe usikkerhet (utvalg)	Få data	80	82	SMD -0.64 (-0,96 til -0,33)	⊕○○○ Veldig lav
<b>Fysisk funksjon</b>									
0	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Akseptabilitet av behandling</b>									
4 <sup>36</sup>	RCTer <sup>33</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Ingen alvorlig usikkerhet	Få data. Wallmann ikke rapportert	161	154	SMD 1,73 (0,92 til 3,24)	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Bivirkninger</b>									
5	RCTer <sup>33</sup>	-	-	-	Ikke oppgitt				

<sup>32</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling): Deale 1997, 2001 (Oxford, type A), Sharpe 1996 (Oxford, type A), Risdale 2001 (CDC-1994, type A), Prins 2001 (CDC-1994, type A)

<sup>33</sup> Randomiserte kontrollerte studier

<sup>34</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet

<sup>35</sup> Inkluderte studier (diagnostiske kriterier, intensitet): Appleby 1995 (Oxford, 75% VO2 maks), Fulcher 1997(Oxford, 40% VO2 maks), Wallmann 2004 (CDC 1994, ikke oppgitt).

<sup>36</sup> Inkluderte studier (diagnostiske kriterier, intensitet): Appleby 1995 (Oxford, 75% VO2 maks) Fulcher 1997(Oxford, 40% VO2 maks), Moss-Morris 2003 (CDC 1994, 40% VO2 maks), Powell 2001 (Oxford 1994, ikke oppgitt)

**GRADE Dokumentasjons profil sammenlignet med placebo.**

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 15.3.2006

**Spørsmål:** Bør kortison brukes i behandlingen av CFS/ME??

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford, Australske eller CDC- 1988, 1994 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten. **Land:** USA (4) og UK (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
Antall studier	Studietype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Antall pasienter		Effekt	Kvalitet
						Kortisonpreparater/	Placebo		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	0			○○○○
<b>Psykisk helse</b> (ulike måleinstrumenter), målt 9 til 18 uker etter behandlingen startet									
3 <sup>37</sup>	RCTer <sup>38</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noen begrensninger <sup>39</sup>	Frafall mellom 9 og 20 % <sup>40</sup>	195		Ingen av studiene viste effekt <sup>41</sup>	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Livskvalitet</b> (ulike måleinstrumenter), målt 9 til 18 uker etter behandlingen startet									
4 <sup>42</sup>	RCTer <sup>38</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>43</sup>	Noen begrensninger <sup>39</sup>	Frafall mellom 9 og 20 % <sup>40</sup>	227		Hydrokortison studiene (102 deltagere) fant positiv effekt <sup>41</sup> . Fludrokortison studiene (125 deltagere) fant ingen effekt <sup>41</sup>	⊕⊕○○ Lav
<b>Fysisk helse</b> (ulike måleinstrumenter), målt 9 til 18 uker etter behandlingen startet									
4 <sup>44</sup>	RCTer <sup>38</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>43</sup>	Noen begrensninger <sup>39</sup>	Frafall mellom 9 og 20 % <sup>40</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	227		Tre studier med 195 deltagere fant ingen forskjell <sup>41</sup> . En studie med 32 deltagere fant positiv effekt	⊕⊕○○ Lav

<sup>37</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988, 1994, fludrokortison)

<sup>38</sup> Randomiserte kontrollerte studier

<sup>39</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet

<sup>40</sup> Frafall 17-20 % i de to fludrokortison studiene og 9-10 % i hydrokortison studiene.

<sup>41</sup> Resultatene (effektestimater) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

<sup>42</sup> Studier inkludert: Cleare 1999 (Oxford/CDC 1994, hydrokortison), McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988, 1994, fludrokortison)

<sup>43</sup> En (Cleare 1999) viste positiv effekt

<sup>44</sup> Studier inkludert: Cleare 1999 (Oxford/CDC 1994, hydrokortison), McKenzie (CDC 1988, hydrokortison), Rowe 2001 (CDC 1994, fludrokortison), Peterson 1988 (CDC 1988, 1994, fludrokortison)

**GRADE Dokumentasjonsprofil for antidepressiver sammenlignet med vanlig behandling**

**Forfatter:** Ulrik Fredrik Malt og Lillebeth Larun

**Dato:** 15.3.2006

**Spørsmål:** Bør antidepressiver brukes i behandlingen av CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfylte Oxford, Australske eller CDC-1988 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Primær- og spesialisthelsetjenesten. **Land:** Australia (1), Nederland (1), UK (1) og USA (1).

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
Antall studier	Studietype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Kommentar	Antall pasienter		Effekt	Kvalitet på dokumentasjon
						Antidepressiver	Placebo		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	○○○○
<b>Psykisk helse</b> (ulike måleinstrumenter), målt 6 til 26 uker etter behandlingen startet									
4 <sup>45</sup>	RCTer <sup>46</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noen begrensninger <sup>47</sup>	Frafall 14 - 27 % <sup>48</sup>	Rundt 300		Ingen av studiene viste effekt <sup>49</sup>	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Livskvalitet</b> (ulike måleinstrumenter), målt 6 til 26 uker etter behandlingen startet									
4 <sup>45</sup> Feil! Bokmerke er ikke definert.	RCTer <sup>46</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noen begrensninger <sup>47</sup>	Frafall 14 - 27 % <sup>48</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Rundt 300		Ingen av studiene viste effekt <sup>49</sup>	⊕⊕⊕○ Middels
<b>Fysisk helse</b> (ulike måleinstrumenter), målt 6 til 26 uker etter behandlingen startet									
4 <sup>45</sup>	RCTe <sup>46</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen alvorlige begrensninger <sup>50</sup>	Noen begrensninger <sup>47</sup>	Frafall 14 - 27 % <sup>48</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Rundt 300		Ingen av studiene viste effekt <sup>49</sup>	⊕⊕○○ Lav

<sup>45</sup>Studier inkludert: Hickie 2000 (Australian, moclobemide), Natelson 1996 (CDC 1988, phenelzine), Vercoulen 1996 (Oxford, fluoxetine), Wearden 1998 (Oxford, fluoxetine)

<sup>46</sup> Randomiserte kontrollerte studier

<sup>47</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet.

<sup>48</sup> Hickie 2000: 6 i placebo, 7 i tiltaksgruppen alle pga. bivirkninger. Natelson 1996: 6 trakk seg fra aktiv behandling, 3 grunnet bivirkninger. Vercoulen 1996: 15 % frafall i tiltaksgruppen og 4 % i placebo grunnet bivirkninger. Wearden 1998: Ingen forskjell mellom gruppene, 11 ut pga bivirkninger 16 pga mangel på effekt.

<sup>49</sup> Resultatene (effektestimaterne) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

<sup>50</sup> En (Cleare 1999) viste positiv effekt



## GRADE Dokumentasjonsprofil for immunglobulin sammenlignet med vanlig behandling

**Forfattere:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.5.2006

**Spørsmål:** Bør immunglobulin preparater brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford eller CDC 1994 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Ikke oppgitt. **Land:** Australia (2) og USA (2) og Tyskland (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			Kvalitet på dokumentasjonen
Antall studier	Studietype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Antall pasienter		Effekt	
						Immunoglobulin	Placebo		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	
<b>Psykisk helse</b> (Hamilton Mood and Depression scale (HADS), Zung, POMS), målt 3 måneder etter behandlingen startet									
2 <sup>51</sup>	RCTs <sup>52</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>53</sup>	Noen begrensninger <sup>54</sup>	Frafall 4 % Bivirkninger <sup>55</sup>	96/52		En studie viser positiv effekt En studie visen ingen forskjell <sup>56</sup>	⊕⊕○○ Lav
<b>Livskvalitet</b> (QAL) målt 3 måneder etter behandlingen startet									
3 <sup>57</sup>	RCTs <sup>52</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>53</sup>	Noen begrensninger <sup>54</sup>	Frafall 4 % Bivirkninger <sup>55</sup>	167		To studier viser positiv effekt En studie visen ingen forskjell <sup>56</sup>	⊕⊕○○ Lav
<b>Fysisk helse</b> (ulike måleinstrumenter), målt 3 måneder etter behandlingen startet									
3 <sup>58</sup>	RCTs <sup>52</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>53</sup>	Noen begrensninger <sup>54</sup>	Frafall mellom 4 og 7 % Bivirkninger <sup>55</sup>	111/67		En studie viser effekt <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b> To studier viser ikke <sup>56</sup>	⊕⊕○○ Lav

<sup>51</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier, behandling): Lloyd 1990 (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin)

<sup>52</sup> Randomiserte kontrollerte studier

<sup>53</sup> Ikke sammnefallende resultat

<sup>54</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet. Ikke oppgitt utvalgspopulasjon

<sup>55</sup> Syv personer trakk seg grunnet bivirkninger. 2 alvorlige systemiske (constitutional) problemer, 1 utslett, 1 mild, men forbigående leversvikt, 1 årebetennelse, 2 ikke rapportert

<sup>56</sup> Resultatene (effektestimater) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene

<sup>57</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier, behandling): Lloyd 1990 (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin), DuBois 1986 (andre, Y-globulin)

<sup>58</sup> Studier inkludert (inklusionskriterier, behandling): Rowe 1997 (CDC 1994, immunglobulin), Peterson 1990, (Australian, immunglobulin), Vollmer-Conna 1997 (Australian, immunglobulin)

**GRADE Dokumentasjonsprofil for interferon sammenlignet med vanlig behandling**

**Forfattere:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 16.5.2006

**Spørsmål:** Bør interferon preparater brukes for CFS/ME?

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford eller CDC-1988 kriteriene og som kan komme seg til behandler.

**Settings:** Ikke oppgitt. **Land:** USA (1) og UK (1).

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
Antall studier	Studietyp e	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Kommentar	Antall pasienter		Effekt	Kvalitet
						Interferon	Placebo		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	○○○○
<b>Psykisk helse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	○○○○
<b>Livskvalitet</b> (måleinstrument ikke oppgitt), målt 3 måneder etter behandlingen startet									
1 <sup>59</sup>	RCT <sup>60</sup>	Noen begrensninger <sup>61</sup>	Noen begrensninger <sup>62</sup>	Noen begrensninger <sup>63</sup>	Få data Bivirkninger <sup>64</sup>	30			○○○○
<b>Fysisk helse</b> (måleinstrument ikke oppgitt), målt 12 måneder etter behandlingen startet									
1 <sup>65</sup>	RCT <sup>60</sup>	Noen begrensninger <sup>61</sup>	Noen begrensninger <sup>62</sup>	Noen begrensninger <sup>63</sup>	Få data Bivirkninger <sup>64</sup>	20		En studie viser positiv effekt (20)	○○○○

<sup>59</sup> Studie inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): See 1996 (CDC 1988, alfa-interferon)

<sup>60</sup> Randomisert kontrollert studie

<sup>61</sup> Lav metodisk kvalitet

<sup>62</sup> Kun en studie

<sup>63</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet

<sup>64</sup> Frafall på 3 fra begge studiene (See 1996 og Brook 1993) grunnet bivirkninger; 2 neurotopenia og 1 skjelvinger.

<sup>65</sup> Studie inkludert (inklusionskriterier og behandling angitt i parentes): Brook 1993 (CDC 1988, interferon)

**GRADE Dokumentasjonsprofil for essensielle fettsyrer sammenlignet med placebo.**

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 18.3.2006

**Spørsmål:** Bør essensielle fettsyrer sammenlignet med placebo brukes i behandlingen av CFS/ME??

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford eller andre og som kan komme seg til behandler.

**Setting:** Ikke oppgitt **Land:** USA (1) og ikke oppgitt (1)

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
						Antall pasienter		Effekt	Kvalitet
Antall studier	Studietyp e	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Essensielle fettsyrer	Placebo		
<b>Utmattelse</b>									
0	-	-	-	-	-	0			○○○○
<b>Psykisk helse</b> (depresjon målt med Beck depression Inventory (BDI), målt 13 uker etter behandlingsstart.									
1 <sup>66</sup>	RCT <sup>67</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	-	Noen begrensninger <sup>68</sup>	Få data Frafall 24 %	50		En positiv trend	⊕⊕○○ Lav
<b>Livskvalitet</b> (måleinstrumenter ikke oppgitt), målt 13 uker etter behandlingen startet									
2 <sup>69</sup>	RCTe <sup>67</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ja	Noen begrensninger <sup>68</sup>	Få data	113		Begge studiene fant positiv effekt <sup>70</sup>	⊕⊕○○ Lav
<b>Fysisk helse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	○○○○

<sup>66</sup>Studie inkludert (inklusionskriterier angitt i parentes): Warren 1999 (Oxford)

<sup>67</sup>Randomiserte kontrollerte forsøk

<sup>68</sup>Overføring til pasientgruppen som helhet

<sup>69</sup>Studier inkludert (inklusionskriterier angitt i parentes): Warren 1999 (Oxford), Behan 1990 (andre)

<sup>70</sup>Resultatene (effektestimater) fra primærstudiene er ikke presentert med tall i oversiktene.

**GRADE Dokumentasjonsprofil for homeopati sammenlignet med placebo.**

**Forfatter:** Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk og Lillebeth Larun

**Dato:** 18.3.2006

**Spørsmål:** Bør homeopati sammenlignet med placebo brukes i behandlingen av CFS/ME??

**Populasjon:** CFS/ ME pasienter som oppfyller Oxford eller andre og som kan komme seg til behandler.

**Settings:** Førstelinje tjensten. **Land:** UK (2))

**Systematisk oversikt:** P, Bagnall A, Sowden AJ et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. JAMA 2001; 286:11,1360-401

**Primær studie:** Weatherley –Jones E, Nicholl JP et.al. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. Journal of Psychosomatic research 2004; 56:189-97.

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene		
Antall studier	Studietype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Annet	Antall pasienter	Effekt (gjennomsnittlig forandring, standard deviasjon)	Kvalitet på dokumentasjonen
						Homøpati/ Placebo		
<b>Utmattelse</b> (Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), general fatigue sub scale) målt 6 måneder etter behandlingsstart.								
1 <sup>71</sup>	RCT <sup>72</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>73</sup>	Noen begrensninger <sup>74</sup>	Få data Frafall 16 %	43/43	Homøpatigruppen 2.7 (3.93) Placebogruppen 1.35 (2.66)	⊕○○○ Lav
<b>Psykisk helse</b> (måleinstrument ikke oppgitt), målt 52 uker etter behandlingsstart.								
1 <sup>75</sup>	RCT <sup>72</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>	Noen begrensninger <sup>76</sup>	Noen begrensninger <sup>73</sup>	Noen begrensninger <sup>74</sup> <b>Feil! Bokmerke er ikke definert.</b>		64	Ingen forskjell	⊕○○○ Meget lav
<b>Livskvalitet</b>								
0	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Fysisk helse</b>								
0	-	-	-	-	-	0	-	

<sup>71</sup> Inkludert studie (inklusionskriterie, behandling): Weatherley –Jones 2004 (Oxford, preparat avhengig av behov)

<sup>72</sup> Randomiserte kontrollerte forsøk

<sup>73</sup> Kun en liten studie

<sup>74</sup> Overføring til pasientgruppen som helhet

<sup>75</sup> Inkludert studie (inklusionskriterie, behandling): Awdry 1996 (Oxford, homeopati)

<sup>76</sup> Svak metodisk kvalitet

**GRADE Dokumentasjonsprofil for barn og unge.**

**Forfatter:** Vegard Bruun Wyller og Lillebeth Larun

**Dato:** 19.3.2006

**Spørsmål:** Bør barn og unge med CFS/ME behandles med kognitiv atferdsbehandling?

**Populasjon:** Barn og unge med CFS/ ME som kan komme seg til behandler.

**Settings:** Avdeling for barnepsykologi **Land:** Nederland

**Primær studie:** Stulemejer M, de Jong LW et.al. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. BMJ 2005; 330;

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene			
						Antall pasienter		Effekt (95 % CI) , p-verdi (forskjell i forbedring mellom intervensjon og kontroll)	Kvalitet
Antall studier	Studietype	Begrensninger	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Kommentar	CBT	Placebo		
<b>Utmattelse</b> (fatigue severity subscale) målt 5 måneder etter behandlingsstart									
1 <sup>77</sup>	RCT <sup>78</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	-	Noen begrensninger <sup>79</sup>	Få data Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll	29/33		14,5 (7,4 til 21, 6), p= 0,001	⊕⊕○○ Lav
<b>Psykisk helse</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	
<b>Livskvalitet (</b>									
0	-	-	-	-	-	0		-	
<b>Fysisk helse</b> (SF 36, fysisk funksjonsnivå skala), målt 5 måneder etter behandlingsstart									
1 <sup>77</sup>	RCT <sup>78</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>79</sup> <b>ei! Bokmerke er ikke definert.</b>	Få data Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll	29/33		17,3 (6,2 til 28,4) p= 0,003	⊕⊕○○ Lav
<b>Skoledeltagelse</b>									
1 <sup>77</sup>	RCT <sup>78</sup>	Ingen alvorlige begrensninger	Ingen alvorlige begrensninger	Noen begrensninger <sup>79</sup>	Få data Frafall 7 CBT versus 3 i kontroll	29/33		18,2 (0,8 til 35,5) p= 0,040	⊕⊕○○ Lav

<sup>77</sup>Inkludert studie (diagnose kriteria, tiltak): Stulemejer 2005 (CDC 1994, type B)

<sup>78</sup>Randomisert kontrollert studie <sup>79</sup>Ser på ungdom, gjennomsnittsalder 15.5 år

## 7 Evidenstabeller

Author Title  Year RefMan Id	Bagnall a, Whiting P, Wright k, Sowden AJ The effectiveness of interventions used in the treatment/management of chronic fatigue syndrome and/or Myalgic encephalomyelitis in adults and children. 2002 1227
Objective as described by the author of the review	To assess the effectiveness of all available interventions which have been evaluated for use in the treatment or management of adults and children with CFS /ME. 1. What evidence is there for the effectiveness of available interventions for CFS/ME among adults and children? 2. What is the evidence that sub-groups of patients respond differently to treatments? 3. What is the evidence for additive or combined effects of treatments where more than one therapy is used?
Quality assessment	High
Inclusion criteria: Study design (S), Population (P) Intervention (I) Control (C) Outcome (O)	S: RCTs, CTs or SRs of RCTs or CTs. P: Adults or children diagnosed with CFS/ME based on any criteria I: Any intervention C: Placebo, inactive control or no treatment O: All outcomes were considered relevant, a total of 38 different outcomes. Reflect the wide medical psychosocial outcomes used as markers for treatment response (e.g. fatigue, pain, physical functioning, quality of life, acceptability of treatment, possible side effects, employment/return to work, consumption of health services resources).
Description of included studies: Number of studies Country Setting Study quality  Exclusion criteria Statistical methods	A total 46, 36 RCTs and 8 CCTs The majority of the studies were conducted in the UK or USA. Not stated Validity assessed according to NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) guidelines, including baseline comparability, controlled studies only, blinding, completeness of follow-up, intention-to-treat analysis, objectivity and blinding of assessment, appropriateness of the statistical analysis, whether the groups were treated identically other than named interventions, sample size/statistical power. Not stated Narrative synthesis due to significant heterogeneity between studies in interventions and outcomes.
Population characteristics Case definition  # of participants Age (mean and range) Gender (percent) Duration of illness Comorbidity	CDC1988, CDC1994, Australia 1990, Oxford 1991, other criteria (ME, PVFS, CFIDS, PIFS). 36 studies included participants diagnosed with CFS only, 1 included patients who fulfilled criteria for CFS and ME, one ME, and one included patients diagnosed with Fibromyalgia, of whom all but three had CFS. 2984 (range 11 to 326), reported in all studies. Mean age varied from 15.3 to 47 (32 studies). Age range from 11 to 87 of age (reported in 19 studies). 71% (range 19 to 100), reported in 33 studies Mean duration 27 months to 13 years (34 studies). Range 27 days to 34 years (22 studies). 15 studies limited participation for patients with depression. Otherwise there were concurrent diagnoses such as dysthemia, depression, anxiety, asthma, epilepsy, Fibromyalgia.
Interventions/Control Type	31 different interventions were investigated. These are categorized in 7 broad categories: behavioural, immunological, antiviral, pharmacological,

<p>Duration Intensity Comparator</p>	<p>supplements, complementary/alternative, other, immunological and behavioural, pharmacological and behavioural. Behavioural: (CBT) 3 RCT s (n= 164, 60 in 2 trials, in third 44). 2 UK (Oxford), 1 Australia. Duration between 4-6 months. CBT-type A, individual, weekly /bi-weekly sessions. Compared with relaxation, routine medical care and placebo injections</p>
<p>Outcomes Primary and secondary Measurement</p>	<p>Psychological (9 studies, 25 different measurements) Physical ( 13 studies, 52 different measurements) Quality of life/general health (10 studies, 43 different measurements) Physiological (5 studies, 10 different measurements) Resource use (1 studies, 2 different measurements)</p>
<p>Results Specify comparisons Effect estimate Variation Drop out Compliance</p>	<p><i>Behavioural therapy</i> Both Cognitive Behavioural Therapy (CBT) and Graded Exercise Therapy showed positive results. No adverse effects reported, but there were drop outs in all groups <u>Cognitive Behavioural Therapy (CBT)</u> 3 out of 4 RCTs (high quality) looking at CBT found a positive effect. One RCT (moderate quality) which included immunotherapy and one CCT (moderate quality) found no effect <u>Graded exercise therapy (GET)</u> Of 3 RCTs (high quality) two found a positive effect. The third, which also investigated Dialyzable Leukocyte Extract (DLE) found a beneficial effect of CBT compared with DLE of one of the outcomes investigated. <i>Immunological</i> 5 RCTs investigated the effect of immunoglobulin G, four found a positive effect, and the fifth and the largest found no effect of treatment. Some severe adverse effects were found. One RCT investigated amplitgen and found an overall effect. One RCT assessed the combined effect of leukocyt extract and CBT and found no overall effect. One RCT evaluated antihistamine terfenadine, and found no beneficial effect. <i>Antiviral</i> 2 RCTs evaluated interferon, one of which found an overall beneficial effect. The other presented only within group differences so no conclusion regarding effects of treatment can be drawn. One small RCT evaluated ganciclovir and found no significant difference. The study was ended prematurely due to adverse effects in the intervention group. One small RCT assessed aciclovir and a negative effect was reported for some of the outcomes investigated. Three people had to withdraw due reversible renal failure. <i>Pharmacological</i> Very few of the RCTs showed an overall beneficial effect. Adverse effects serious enough to cause people to withdraw from the study occurred in fludrocortisone, moclobemide, sulbutiamine, galanthamine hydrobromide, phenelzine og fluoxetine. <u>Antidepressants</u> Two RCTs of poor quality investigated phenelzine and fluoxetine, og one RCT of high quality invetsigated moclobemide. No effects of treatment either on symptoms of depression or on any of the other outcomes were reported. <u>Corticosteroids</u> Two RCTs (moderate quality) assessed fludrocortison and reported no effect of treatment. Two RCTs (moderate quality) assesses hydrocortison and found some beneficial effect of treatment <u>Anticholinergic agents</u> One RCT (low quality) assessed subultamine og reported no effect. One RCT assessing galanthamine hydrobromide presented the results only as within group differences so no conclusion regarding effects of treatment can be drawn. <i>Other pharmacological agents</i></p>

	<p>One trial which assessed the growth hormone Genotropin presented the results only as within group differences so no conclusion regarding effects of treatment can be drawn.</p> <p>One RCT (poor quality) investigated oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and showed an overall beneficial effect.</p> <p><i>Supplements</i></p> <p>Two good quality RCTs of essential fatty acids reported some beneficial effects of the intervention and also reported an overall effect. Magnesium supplements were found to have an overall beneficial effect in one good quality, but small RCT. Two patients left the magnesium group after experiencing a general rash. One poor quality RCT and one controlled trial evaluated general supplements. The controlled trial reported no significant effect of treatment, but the RCT reported an overall beneficial effect. One poor quality RCT of liver extract reported no beneficial effect.</p> <p><i>Complementary/alternative treatment</i></p> <p>One small RCT of poor quality showed an overall beneficial effect of massage therapy. Two RCTs assess the effectiveness of homeopathy; one found a positive effect and the other reported overall beneficial effects. A very poor controlled trial of osteopathy found overall beneficial effects. There were no reports of adverse effects in any of these studies.</p> <p><i>Other</i></p> <p>One good quality RCT reported overall beneficial effects of treatment with a combination of drugs depending on the specific symptoms of each patient.</p>
The conclusion of the author of the review	<p>Overall the interventions demonstrated mixed results in terms of effectiveness. All conclusions about effectiveness should be considered together with methodological inadequacies of the studies. Interventions for which there is evidence of effectiveness from RCTs include CBT and GET. In some of the included studies, bed or wheelchair restricted patients have been excluded and only one study included young people less than 18 years of age, which raises the questions of applicability of findings to all people with CFS/ME. Further research is needed into i) how subgroups of patients may respond differently to treatments and ii) the potential additive or combined effects of treatments where more than one therapy is used. The large number of outcome measures makes standardisation of outcomes a priority for future research. Future research needs to combine scientific rigour with patient acceptability and good quality research is needed to evaluate the effectiveness of a range of interventions including pacing, ideally in comparison with CBT and GET.</p>
Comments	<p>Reports the same studies as Whiting, Levine and Mulrow. Severely ill were not included. Children and young people under 18 not included. Overall drop-out rate was 15 % from all, 13 % in RCTs and 33% in controlled trials. Highest drop-out rate was found in behavioural therapy groups, that is CBT and GET had 20,32,29,37 and 40%. Drop out was also reported in other intervention groups but not as high as reported in GET and CBT.</p>

Author	Edmund M, McGuire H, Price J.
Title	Exercise Therapy for chronic fatigue syndrome (Review).
Year	2004
RefMan Id	RefMan Id 37.
Objective as described by the author of the review	To investigate the relative effectiveness of exercise therapy alone or as part of a treatment plan.
Quality assessment	High X



<p>Inclusion criteria: Study design (S), Population (P),</p> <p>Intervention (I) Control (C)</p> <p>Outcome (O)</p>	<p>S: RCTs P: adults with a clinical diagnoses of CFS according to ICD 10, Oxford criteria, CDC or any other validated criteria. I: Exercise therapy. C: Treatment as usual/opposite treatment (relaxation)/other intervention O: Fatigue (primary), depression, QoL (secondary ) as well as: time walking tests, tests of strength, aerobic capacity, symptoms, health service resources, dropouts, adverse effects. Any relevant scale could be used as measurement tool.</p>
<p>Description of included studies: Number of studies Country Setting Study quality Exclusion criteria Statistical methods</p>	<p>A total of 5 studies were included. 3 studies from UK (Appleby 1995, Fulcher 1997, Powell 2001), one from New Zealand (Moss-Morris 2003) and one from Australia (Wallman 2004). Tertiary-care (3), GP (2). The 3 studies from UK were set in tertiary care, the NZ study in specialist GP and the Australian in a GP practice. CCDAN mean score: 30 of max 46. All studies had blind allocation and used independent administrators. Four studies carried out intention to treat analysis (Powell 2001, Appelby 1995, Fulcher 1997, Moss-Morris 2003). Compliance was measured in four studies (Appleby 1995, Fulcher 1997, Powell 2001, Wallmann 20004). Comorbid depression or antidepressant usage was not a criterion for exclusion in any trial. Analyses were performed using Review Manager 4.2. For continuous outcomes weighted mean differences (WMD) was used when measurements scales were measured on the same scale, standard mean differences (SMD) if the scales were different across the studies. The random-effects model was used as there was potential statistical heterogeneity among the studies.</p>
<p>Population characteristics Case definition # of participants Age (mean and range) Gender (percent) Duration of illness Comorbidity</p>	<p>3 studies used the Oxford criteria (Appleby 1995, Fulcher 1997, Powell 2001) and 2 the CDC criteria (Moss-Morris 2003, Wallman 2004). The five studies randomised a total of 336 patients. Age not stated. Range from 57 to 87 % females. Median range 2.3 to 3.1 years reported in 3 studies. The level of comorbid depression was similar across all five studies. 37% were depressed.</p>
<p>Intervention characteristics Type Duration Intensity</p>	<p>The exercise therapy regime lasted 12 weeks and used graded exercise therapy across all studies. The intervention varied between 3 to 5 times a week, lasting 30 minutes per session. The intensity varied between 40 % VO<sub>2</sub>max to 70%VO<sub>2</sub>max. 1) Type: Graded exercise Duration: 12 weeks Intensity: 3 times/week, 75 % VO<sub>2</sub>max Comparator: Antidepressants 2) Type: Graded exercise Duration: 12 weeks Intensity: 5 times/week, 40 % VO<sub>2</sub>max Comparator: Flexibility and relaxation 3) Type: Graded exercise Duration: 12 weeks Intensity: 4-5 times/week, 40 % VO<sub>2</sub>max Comparator: Treatment as usual 4) Type: Graded exercise</p>

	<p>Duration: 12 weeks Intensity: not stated Comparator: Treatment as usual 5) Type: Graded exercise Duration: 12 weeks Intensity: 3-4 times/week Comparator: Flexibility and relaxation</p>
Outcomes Primary and secondary Measurement scales	<p>Primary: Fatigue: measured by Chalder Fatigue Scale (a 14 item self-rated scale measuring physical and mental fatigue) or any other fatigue scale. Secondary: Depression: Measured by HAD (Hospital Anxiety and Depression scale – depression subscale. QoL: SF36 (or part of the scale such as Physical Functioning scale) Acceptability. Adverse effects.</p>
Results Specify comparisons Effect estimate Variation Drop out Compliance	<p>Negative numbers favours treatment. Exercise Therapy versus Control (treatment as usual or relaxation +flexibility) <i>Fatigue</i>. GET significantly more effective at 12 weeks. 5 studies, 12 weeks SMD -0.77 (95% CIs -1.26 to -0.28), p= 0.002. 1 study No significant difference at 24 weeks SMD -1.04, (95% CIs -2.49 to 0.40), p= 0.2 <i>Depression</i>: No significant differences. 3 studies, 12 weeks SMD -0.58, (95% CIs -2.08 to 0.92), p=0.6. 1 study, 24 weeks SMD 0.50 (95% CIs -1.32 to 2.32), p=0.4. <i>Quality of Life</i>. 3 studies, 12 weeks SMD -0.64 (95% CIs -0.96 to -0.33) p=0.00007. <i>Physical functioning</i>: GET significantly more effective (SMD -0.64 (CI -0.96 - -0.33)). <i>Sleep problems</i>: GET significantly more effective (WMD -4.70 (CI -7.02 - -2.38)) <i>Functional work capacity</i>: No significant differences <i>Drop outs</i>: No significant differences <i>Adverse effects</i>: No data reported <i>Acceptability of treatment</i>. 5 studies SMD 1.73 (95% CIs 0.92 to 3.24), p=0.09.</p> <p>Exercise Therapy versus Pharmacotherapy (Fluoxetine) <i>Fatigue</i>: No significant difference. 1 study, 12 weeks SMD -1.24 (95% CIs -5.31 to 2.83), p= 0.6. 1 study 24 weeks SMD -1.99 (95% CIs -8.28 to 4.30), p=0.5. <i>Depression</i>: No significant differences 1 study, 12 weeks SMD -0.96 (95% CIs -0.91 to 2.83), p=0.3. 1 study 24 weeks SMD 0.15 (95% CIs -2.11 to 2.41), p=0.9. <i>Quality of Life</i>: 1 study, 12 weeks SMD -0.74 (95% CIs -4.63 to 3.13), p=0.7. 1 study 24 weeks SMD 15.85 (95% CIs 12.64 to 19.06), p&lt;0.00001. <i>Functional work capacity</i>: Antidepressants significantly more effective (WMD -15.8 (CI 12.6 - -19.1)) <i>Drop outs</i>: No significant differences <i>Adverse effects</i>: No data reported <i>Acceptability of treatment</i>. 1 study SMD 1.13 (95% CIs 0.55 to 2.31), p=0.7.</p> <p>Exercise Therapy versus Exercise Therapy + Pharmacotherapy (Fluoxetine) - <i>Fatigue</i>: No significant differences - <i>Depression</i>: No significant differences. <i>Fatigue</i>: No significant differences. 1 study, 12 weeks SMD 3.74 (95% CIs -2.16 to 9.64), p=0.02. 1 study 24 weeks SMD 1.87 (95% CIs -6.01 to 9.75), p=0.6 <i>Depression</i>: No significant differences. 1 study, 12 weeks SMD -0.96 (95% CIs -0.91 to 2.83), p=0.5. 1 study 24 weeks SMD 0.15 (95% CIs -2.11 to 2.41), p=0.7. <i>Quality of Life</i>: 1 study, 12 weeks SMD -0.74 (95% CIs -4.63 to 3.13), p=0.2. 1 study 24 weeks SMD 15.85 (95% CIs 12.64 to 19.06), p=0.6. <i>Functional work capacity</i>: No significant differences. <i>Drop outs</i>: No significant differences <i>Adverse effects</i>: No data reported</p>

	<p><i>Acceptability of treatment.</i> 1 study SMD 1.13 (95% CIs 0.55 to 2.31), p=0.4.  Exercise Therapy versus Exercise Therapy + Patient Education</p> <p><i>Fatigue:</i> No significant differences 1 study, 12 weeks SMD 0.70 (95% CIs 1.48 to 2.88), p=0.05. 1 study 24 weeks SMD 0.40 (95% CIs -1.40 to 2.23), p=0.6</p> <p><i>Depression:</i> No significant differences 1 study, 12 weeks SMD 0.30 (95% CIs -1.39 to 1.99), p=0.7. 1 study 24 weeks SMD 0.40 (95% CIs -1.51 to 2.31), p=0.7.</p> <p><i>Quality of Life:</i> 1 study, 12 weeks SMD -0.80 (95% CIs -2.85 to 1.25), p=0.4.</p> <p><i>Functional work capacity:</i> No significant differences.</p> <p><i>Drop outs:</i> No significant differences</p> <p><i>Adverse effects:</i> No data reported</p> <p><i>Acceptability of treatment.</i> 1 study SMD 0.64 (95% CIs 0.23 to 1.78), p=0.4.</p>
The conclusion of the author of the review	Fatigue is improved at 3 months by exercise therapy, as are secondary outcomes such as QoL, sleep and functional work capacity. The lack of significant results at 6 months may be due to drop-outs. More studies with longer follow-up periods are needed.
Comments	Severely ill were not included. Children and young people under 18 not included.

Author Title  Year RefMan Id	<p>Levine C, Ganz N, Estok R et al.  Systematic review of the Current Literature Related to Disability and Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report/Health Technology Assessment No. 66. 2002  103</p>
Objective as described by the author of the review	<p>To provide the best available evidence on detecting and managing disability in persons with Chronic fatigue Syndrome (CFS).  Questions addressed in the report:  What is the evidence that some individuals with CFS have discrete impairments that are associated with disability?  What is the evidence that in the CFS population, current neuropsychological test reliably detect cognitive or affective impairment associated with decreased ability to work?  What is the evidence that in individuals with CFS treatments are effective in restoring ability to work?  What patient characteristics best define improvement in functioning or positive outcomes in the CFS population?</p>
Quality assessment	High, full score
Inclusion criteria: Study design (S), Population (P)  Intervention (I) Control (C) Outcome (O)	<p>S: Interventional or observational studies of at least two adult patients. P: Adults reporting CFS according to CDC 1988, CDC 1994, Oxford 1991 or Australia 1990.  I: Any  C: Not reported  O: At least one objective measure related to disability</p>

Description of included studies: Number of studies Country Setting Study quality	Of the 53 included studies 22 described comparator groups, 10 were RCTs. The majority of the studies were conducted in the UK or USA. Not stated Mean quality score for the RCTs was 3.3 on a scale of 0-5, where 5 represent the most robust evidence.
Exclusion criteria	Reviews, studies published prior to 1988, language other than English, pharmacokinetic or pharmacodynamic studies, pediatric patient population, mixed population, studies not conducted in USA, Canada, Australia or Western Europe.
Statistical methods	Pooling of data were not possible e.g. due to heterogeneity of parameters measured and frequent lack of information about ranges and distribution of the instruments used. In general, study and patient characteristics and outcomes variables were summarized using standard descriptive statistics weighted by study sample size.
Population characteristics Case definition # of participants Age (mean and range) Gender (percent) Duration of illness Comorbidity	CDC 1988, CDC 1994 and Oxford 1991 Of a total of 4558 patients 775 participated in RCTs. 48 studies (n=4372) reported mean age 38.4 (range 24.7 to 46.1) 76% of all the participants were female 40 studies (n= 3796) reported mean duration of CFS 5.5 (range 1.9 to 8.5) Not stated
Intervention/Control Type Duration Intensity	A total of 14 studies with 907 participants of which: 4 behavioural (n=143), 2 psychiatric (n= 94), 5 drug therapy (n=218), 2 physical exercise (n=148), 0 dietary therapy, 6 placebo (n=247), 4 mixed (n=92) Duration, intensity and comparator not stated.
Outcomes Primary and secondary Measurement	Ability to work: work and social adjustment scale. Percentage employment Cognitive domain (incl. POMS and WAIS), symptom severity domain (incl. POMS and CIS), exercise testing, functional domain (incl. SIP), general health (incl. MOS SF-36), psychiatric or affective domain (incl. MOS SF-36 and BDI) and physical domain (incl. MOS SF-36 and actometer results.
Results Specify comparisons Effect estimate Variation Drop out Compliance	Not sufficient number of studies to allow for any assessment of association between intervention and work or impairment domains.
The conclusion of the author of the review	Some CFS patients who underwent a variety of interventions ranging from no treatment to individualized rehabilitation programs were able to return to work, but the sample sizes are too small and the study designs too disparate to allow comparisons of different treatments in their association with returning CFS patients to work.
Comments	Uses the same material as Whiting, Bagnall og Mulrow. Severly ill were not included. Children and young people under 18 not included.

Author Title Year RefMan Id	Mulrow CD, Ramirez G, Cornell JE, et al. Defining and Managing Chronic fatigue Syndrome. Evidence report/Technology Assessment No.42. October 2001 138
--------------------------------------	---

Objective as described by the author of the review	To summarise research evidence regarding the case definitions, prevalence, natural history and therapy of chronic fatigue syndrome (CFS). Questions addressed in the report: What are the existing case definitions for CFS <i>in adults</i> ? Which case definitions, if any, have been substantiated and/or validated with reliably discriminating constellations of symptoms in adults? What are the prevalence and natural history of CFS in adults? Do controlled studies in adults show that particular therapies improve clinical symptoms of CFS, when compared to placebo, no therapy or each other?
Quality assessment	High
Inclusion criteria: Study design (S) Population (P)  Intervention (I) Control (C) Outcome (O)	S: Case-control studies or controlled trials P: Sample size 10 or more adult participants with a specified definition of CFS. I: Active therapy C: Placebo, no therapy or other therapy. O: Any?
Description of included studies: Number of studies Country  Setting Study quality Exclusion criteria Statistical methods	38 controlled trials examining various therapies among adults. USA (42%), UK (34%), Australia (11%), Netherlands (5%), Iceland, Belgium, Sweden and Canada all together 11 %. Variably reported: primary care, specialist setting, not reported Not stated Not stated Descriptively. Meta-analysis was not done because of marked heterogeneity of study design. Computed standardised mean difference between treatment and comparison groups' scores as a measure of effect size for each study. These estimates were adjusted for between group differences at baseline and for small sample. We adjusted for baseline differences by calculating "effect-size" at baseline; by definition it should be zero if study groups were well matched. When we found a non-zero "effect-size" at baseline, we adjusted outcome effect sizes where by subtracting the baseline effect size.
Population characteristics Case definition criteria # of participants Age (mean and range) Gender (percent) Duration of illness Comorbidity	26% used CDC 1988, 8 % Australian 1990, 24% Oxford 1991 and 42% CDC 1994. Not calculated across the studies Not calculated across the studies Not stated Not stated
Intervention characteristics Type Duration Intensity	11 immunological: included agents such as immunoglobulin, Ampligen, Acyclovir, interferon and transfer factor. Comparator was placebo for all but the interferon which was no treatment. 11 pharmacological (other than immunological): Steroid (mineralcortocoid, glucocortocoid), Anticholinergic, hormone, NAHD, antidepressant compared to placebo. 1 pharmacological and behavioural: Antidepressant and Graded Exercise versus placebo and/or non-specific advice control. 7 Behavioural: CBT versus medical care, relaxation, counselling, natural course or no treatment, GET versus flexibility and relaxation, educational intervention versus standard medical care. 3 Complementary and alternative therapy: homeopathy versus placebo, massage therapy versus Sham TNS, Osteopathy versus normal care. 3 nutritional supplements: Magnesium, essential fatty acids, liver extracts all versus placebo. 2 other interventions: Social support versus waiting list and Comprehensive care versus no treatment.
Outcomes Primary and secondary Measurement scales	Functional, mood and cognitive.
Results	<u>Immunological treatment</u>

<p>Specify comparisons Effect estimate Variation Drop out Compliance</p>	<p>Evidence from trials involving immunological therapies was relatively scant and insufficient to conclude whether these therapies were effective or not effective.</p> <p>Antiviral versus control (placebo) CDC 1988, 11% drop out, mean age 34 years, duration of illness 6.8 years, 70% female <i>Fatigue</i>: 1 study, reduction (<math>p &lt; .01</math>), during treatment <i>Depression</i>: 1 study, associated with change (<math>p = .02</math>) <i>Wellness</i>: decreased (<math>p &gt; .5</math>)</p> <p>Antihistamine versus control (placebo) CDC 1988, 7% drop out, mean age 36.2, 77 % female. 1 study showed no therapeutic effect from terfanadine.</p> <p>Vaccine therapy versus control (placebo) CDC 1994 and FM, 14% drop out, mean age 47, duration of illness 12.9. 1 study showed no therapeutic effect from staphylococcus toxoid vaccine (<math>p &gt; .05</math>)</p> <p>Immunomodulator/antiviral versus control (placebo) CDC 1988, 9% drop out. Severely debilitated patients, average age 35.5 years, duration of illness 5.2, 75% female. <i>ADL</i>: 1 study evaluated Ampligen for 6 months (<math>p &lt; .04</math>) Transfer Factor Therapy versus CBT, CBT + drug placebo, placebo. Australian 1990, 2% drop out, mean age 39.6, duration of illness 5.5, 76% women. <i>QoL</i>: Improvement for the arm receiving dialyzable leukocyte extract (DLE) and CBT (<math>p &lt; .05</math>). Other wise no difference.</p> <p>Interferon therapy versus control (placebo) CDC 1988, 13 % drop out, mean age 37.2, duration of illness 4.6, 80% women. <i>QoL</i>: No difference.</p> <p><u>Pharmacological interventions ( excluding immunological therapies)</u> <u>Corticosteroids:</u> Evidence from these trials was scant and insufficient to conclude whether corticosteroids were effective for CFS, but there is some evidence for harm from glucocorticoid therapy. Corticosteroid therapies versus placebo. CDC 1988/1994, Oxford 1991, 2 fludrocortisone trials drop out 17-20%, 125 adults, 2 hydrocortisone trials drop out 9-10 %, 105 adults. <i>Functioning</i>: Fludrocortisone no difference. Hydrocortisone may improve fatigue and functioning but at the expense of potentially dangerous suppression of adrenal function</p> <p>Anticholinergic therapy versus placebo Oxford 1988, 20% drop out, mean age 43.9, duration of illness 12.8, 86% female. <i>Fatigue</i>: No significant improvement</p> <p><u>Antidepressants:</u> Antidepressants versus placebo or graded exercise 5 studies, 2 studies excluded patients with depression, 10 to 29 % drop out, 382 participants. <i>All outcomes</i>: Compared to placebo antidepressants alone and antidepressants + exercise showed no consistent patterns of improvement.</p> <p><u>Behavioural interventions</u> Behavioural therapies that emphasize increasing activity and physical exercise generally result in decreased symptoms of fatigue and improvements in functional status and quality of life. Cognitive behavioural therapy 6 studies, 0-18 % drop out, 597 adults. Studies evaluating some form of CBT. Graded exercise therapy versus flexibility and relaxation 2 studies, 29 % drop out. <i>Fatigue</i>: 1 study showed decrease and one no difference. Educational intervention versus standard medical care</p>
--	--



	<p>The patients receiving an educational intervention were statistically more likely to improve overall and with respect to fatigue and physical functioning. Oxford 1988, drop out 14%, average age 33.4, mean duration of illness 4.3, 78% female.</p> <p><i>Fatigue:</i> Statistically more likely to improve.</p> <p><u>Other pharmacological agents or supplements.</u></p> <p>Small short term trials evaluating galanthamine, growth hormone, essential fatty acids and liver extracts provided insufficient evidence to conclude whether these therapies were or were not effective in improving symptoms or functional outcomes.</p> <p><u>Complementary therapies</u></p> <p>Evidence from trials is scant and insufficient to conclude whether hormone therapy, massage therapy or osteopathic therapy are effective or ineffective.</p>
The conclusion of the author of the review	38 trials evaluated multiple interventions and had mixed results. Although several therapies have been studied, potential benefits as well as harms are not well established. Behavioural interventions that emphasize increasing activity levels may improve quality of life and function in some people with CFS.
Comments	Uses the same material as Whiting, Bagnall og Levine. Severly ill were not included. Children and young people under 18 not included.

Author Title Year RefMan Id	Price JR, Couper J. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults 1998 178.
Objective as described by the author of the review	(1) To systematically review all randomised controlled trials of cognitive-behaviour therapy (CBT) for adults with chronic fatigue syndrome (CFS). (2) To test the hypothesis that CBT is more effective than other interventions, in adults with CFS, in achieving long-term improvement in physical functioning (and a range of other outcomes, including fatigue, quality of life, and health care resource use), in a manner which is acceptable to the patient.
Quality assessment	High
Inclusion criteria: Study design (S), Population (P)	S: RCTs. P: patients over the age of 16 who fulfilled the following criteria for CFS: 1) fatigue is the principal symptom; 2) the fatigue is medically unexplained, i.e. does not appear to be adequately explained by abnormalities found on examination or investigation, by diagnosed physical disorder, or by psychiatric disorder including eating disorders, alcohol or drug misuse, psychosis, bipolar affective disorder or severe depressive illness; 3) the fatigue is of sufficient severity to significantly disable or distress the patient; 4) The fatigue is of duration over six months.
Intervention (I)	I: cognitive behavioural therapy: 'Type A' attempted to increase activity and reduce rest time in a systematic manner, independent of symptoms, towards 'normal' levels. 'Type B' attempted to tailor the patient's rest and activity towards levels which were compatible with the limitations imposed by the disorder.
Control (C) Outcome (O)	C: orthodox medical management or another intervention. O: physical functioning, symptoms, QoL, health service resource use, compliance with and acceptability of the intervention.

<p>Description of included studies:  Number of studies  Country  Setting  Study quality  Exclusion criteria  Statistical methods</p>	<p>A total of 3 studies were included.  2 studies from UK (Deale 1997, Sharpe 1996) and 1 from Australia (Lloyd 1993)  Deale 1997 and Sharpe 1996 clearly specified that their participants were consecutive referrals to a specialist clinic, Lloyd 1993 did not.  Deale 1997 and Sharpe 1996 used adequate randomization methods, and Lloyd 1993 probably used adequate randomization methods. Deale 1997 and Sharpe 1996 carried out intention-to-treat analysis, Lloyd 1993 did not.  Deale 1997 and Sharpe 1996 excluded patients with certain psychiatric disorders, either current or past, and patients who were on antidepressants and who had not been stable on the same dose for at least three months prior to entry. Lloyd 1993 excluded patients who had previously received 'immunological therapy' for CFS.  Data was synthesised using the Review Manager software. The initial analysis of dichotomous outcomes employed the odds ratio (OR). When appropriate, ORs were combined across studies using Peto's fixed effect method to give the pooled odds ratio with 95% confidence intervals. The number needed to treat, with 95% confidence intervals, was also calculated. Continuous outcome measures were transformed, where possible, to dichotomous outcome measures. Where this was not possible, the effect size, with confidence intervals, was calculated for each study.</p>
<p>Population characteristics  Case definition  # of participants  Age (mean and range)  Gender (percent)  Duration of illness  Comorbidity</p>	<p>Deale 1997 and Sharpe 1996 used the Oxford criteria, Lloyd 1993 used the Australian criteria.  The three studies randomised a total of 164 patients.  Age not given.  Gender percentage not given.  Mean duration of illness: Deale 1997: 48 months, Sharpe 1996: 32 months, Lloyd 1993: 66 months.  Level of co morbid depression not given.</p>
<p>Intervention/Control  Type  Duration  Intensity  Comparator</p>	<p>All three trials used CBT of type A, on an individual basis,  Each of the included trials used a treatment period of between four and six months. Length of follow-up post-treatment varied  Weekly or bi-weekly sessions. Sharpe 1996 and Deale 1997 each used approximately 15 hours of treatment time per patient, whereas Lloyd 1993 used only six sessions of up to one hour each.  Control: Deale 1997: relaxation, Sharpe 1996: routine medical care, Lloyd 1993: routine medical care and placebo injections (placebo injections also provided in the intervention group).</p>
<p>Outcomes  Primary and secondary  Measurement</p>	<p>Primary: physical function measured by Karnofsky scale, assessor-rated, SF-36 score, Work and Social Adjustment Scale score, the long-term goals rating, interference with activities, weekly days in bed, and distance walked in six minutes.  Secondary: Fatigue measured by assessor-rated, patient problem-rated, patient questionnaire, self-reported reduction of fatigue, POMS fatigue subscale.  Quality of life measured by Work and Social Adjustment Scale.  Compliance with and acceptability of the intervention measured by number of dropouts, patient-rated 'usefulness of treatment'.</p>
<p>Results  Specify comparisons  Effect estimate  Variation  Drop out  Compliance</p>	<p>If Odds Ratio (OR) given, number under 1 favours treatment. If Weighted Mean Difference (WMD) numbers under 0 favours treatment.  CBT versus relaxation  1 study (Deale 1997), high methodological quality, diagnoses of CFS, 60 patients, 13 weeks, 15 hours of treatment in total, mean duration of fatigue 48 months.  <i>Function</i>: Measured by SF 36 PF dimension, OR 0.15 (95% CI 0.05 to 0.41), p=0.0003. Measured by long term goals rating, score WMD -3.00 (95% CI -</p>



	<p>3.94 to - 2.06).</p> <p><i>Fatigue:</i> Measured by fatigue questionnaire, WMD -3.10 (95% CI -5.12 to - 1.08) p= 0.0003.</p> <p><i>Mood:</i> Measured by BDI WMD - 2.20 (95% CI -6.12 to 1.72) p= 0.3</p> <p><i>Drop out:</i> 3 in treatment group and 4 in control Peto Odds Ratio 0.73 (95% CI 0.15 to 3.47), p=0.7</p> <p>CBT and medical care versus routine medical care</p> <p>1 study (Sharpe 1996), high methodological quality, Oxford criteria, 60 patients, 16 weeks, one hour session pr week, mean duration of fatigue 32 months.</p> <p><i>Function:</i> Measured by Karnofsky scale Peto Odds Ratio 0.16 (95% CI 0.06 to 0.44), p=0.00033</p> <p><i>Fatigue:</i> Measured by self-rating, WMD -1.97 (95% CI -3.34 to - 0.60) p= 0.005.</p> <p><i>Depression:</i> Measured by Had-D, WMD -3.10 (95% CI -5.12 to - 1.08) p= 0.0003.</p> <p><i>QoL:</i> Measured by Global improvement, self rating. Peto Odds Ratio 0.23 (95% CI 0.08 to 0.63), p=0.004</p> <p><i>Treatment drop-outs:</i> None</p> <p>CBT/placebo versus routine medical care/placebo</p> <p>1 study (Lloyd 1993), moderate methodological quality, Australian criteria, , 43 adult outpatients, 6 sessions lasting between 30 and 60 minutes, mean duration of fatigue 66 months.</p> <p>The study does not report separately the results of the statistical tests comparing the two placebo groups and, therefore, reliable interpretations of the outcomes are not possible.</p>
The conclusion of the author of the review	<p>CBT is a more effective treatment for adult out-patients with CFS than either routine medical care or relaxation.</p> <p>About two patients need to be treated to prevent one additional poor physical outcome six months after treatment. This degree of effectiveness compares very well with other medical therapies for other disorders. Outcomes other than physical functioning, such as fatigue, anxiety and mood, also appeared to benefit from CBT.</p> <p>CBT appears to be an acceptable treatment for the majority of out-patients with CFS.</p> <p>Further research is needed in this important area. Trials should conform to accepted standards of reporting and methodology. The effectiveness of CBT in more or less severely disabled patients than those usually seen in the clinic needs to be assessed. Trials of group CBT and in-patient CBT compared to orthodox medical management, and of CBT compared to graded activity alone, also need to be conducted.</p>
Comments	No meta-analysis performed. Severly ill were not included. Children and young people under 18 not included.

Author	Whiting P, Bagnall A, Sowden AJ et al.
Title	Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome
Year	2001
RefMan Id	146
Objective as described by the author of the review	“To assess the effectiveness of all interventions that have been evaluated for use in the treatment of CFS in adults or children”
Quality assessment	2 reviewers performed independent validity assessment, based on a 20-points rating scale

Inclusion criteria: Study design (S), Population (P)	S: RCTs and controlled trials P: Adults and children with diagnose of CFS based on any criteria, or another diagnose based on similar criteria as CFS, such as ME, chronic fatigue immune deficiency syndrome or chronic Epstein-Barr virus infection.
Intervention (I) Control (C) Outcome (O)	I: All C: Not specified O: All
Description of included studies: Number of studies	44 (36 RCTs, 8 controlled trials. 32 were carried out with adults, 1 with children, 2 had both and the remaining 9 did not give this information.)
Country	Not specified
Setting	Not specified
Study quality	Assessed on a scale with maximum 20 points Range from 0 to 18. - Of RCTs, 83 % had validity score > 10. - Of controlled trials, 25 % had validity score > 10
Exclusion criteria	9 studies limited participants to those who could travel to the study centre for treatment, 5 those who scored above or between certain levels of CFS symptoms, 16 those who did not have psychiatric illness such as depression.
Statistical methods	Trials were classified as having a positive, negative or no effect, under the classification of overall effect and any effect.
Population characteristics Case definition # of participants Age (mean and range) Gender (percent) Duration of illness Comorbidity	Oxford 1991, CDC 1988, CDC 1994, Australian, Other 2801 Age: 11 to 87 years for studies that reported this. Range: 11-87 years Mean: 71 % (range: 19-100 %) Range: 27 days – 34 years 27 days to 34 years in the 21 studies that reported this 16 studies excluded psychiatric illness.
Intervention/Control Type Duration Intensity Comparator	Types: Behavioral Graded exercise Cognitive therapy Immunological therapy Immunoglobulin Other Pharmacological Antidepressant Steroids Others Supplements Essential fatty acids Others Complementary Other Duration, Intensity, Comparator: Generally not reported
Outcomes Primary and secondary Measurement	<i>Psychological outcomes:</i> Anxiety, cognitive functioning, depression, mood, psychological assessment, illness beliefs, stress, coping strategies, social support. <i>Physical outcomes:</i> Activity, disability, exercise and work, fatigue, functional measure, myalgia, pain, energy, bowel movements, physical examination, rest, sleep dizziness. <i>Quality of life and health status outcomes:</i> Clinical assessment, employment, general health, illness severity, quality of life, recovery, symptom measures, patient satisfaction, relapses. <i>Physiological outcomes:</i> Immunological outcomes, laboratory measures, temperature, measure of neurally mediated hypertension. <i>Resource use:</i> health service resource use, medication use.
Results Specify comparisons	The categories 1-5 do not apply to this review. Generally, the results might be summarized like this:

<p>Effect estimate Variation Drop out Compliance</p>	<p><i>Overall:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Some beneficial effect of intervention: 29/44 included studies</li> <li>- Overall beneficial effect of intervention: 18/44 included studies</li> <li>- Some negative effect of intervention: 1/44 included studies</li> </ul> <p>Specified according to intervention:</p> <p><b>Behavioral</b></p> <p>Graded exercise: Overall beneficial effect of intervention in 3/3 studies. High validity. Drop out rate: 18 %.</p> <p><u>Graded exercise (+ Fluoxetine in one ) versus placebo</u></p> <p>3 RCTs evaluating graded exercise therapy (GET) found an overall beneficial effect. High validity score ( 3x17)</p> <p>Oxford Criteria , 350 participants, duration of follow up 12 to 52 weeks. <i>PH:</i>+ ( Fulcher and White), + (Powell) + (Wearden)</p> <p><i>PS:</i> + (Fulcher and White) + (Powell) + (Wearden)</p> <p><i>QoL:</i> + (Fulcher and White) + (Powell) + (Wearden)</p> <p>Cognitive therapy: Overall beneficial effect of intervention in 3/6 studies. High validity. Drop out rate: 19 %</p> <p><u>Cognitive therapy (+ counseling in one and Fluoxetine in one) versus control</u></p> <p>3 of the 4 RCTs found a positive overall effect. High validity score (18, 15, and 16). The forth RCT (13), which also immunological therapy did not find an overall beneficial effect, neither did the included CCT (1). The last RCT (18) compared CBT with counseling and found that both interventions had similar effect.</p> <p>Oxford,CDC 1994, CDC 1998 and Australian criteria, 577 participants, duration of follow up from 9 weeks to five years.</p> <p><i>PH:</i>+ ( Deale), + (Sharpe) + (Prins)</p> <p><i>PS:</i> + (Sharpe) + (Prins),</p> <p><i>QoL:</i> :+ ( Deale), + (Sharpe) + (Prins), &lt; (Friedberg), &lt; (Lloyd)</p> <p><b>Immunological therapy</b></p> <p>Immunoglobulin: Overall beneficial effect of intervention in 2/5 studies. Moderate validity. Adverse effect reported. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>Other: Overall beneficial effect of intervention in 2/5 studies (ampligen and interferon). Moderate validity. Adverse effect reported. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>Some severe adverse effects were noted in immunological intervention group.</p> <p><u>Immunoglobulin versus control</u></p> <p>5 RCTs assessed the effects of immunoglobulin, 2 showed an overall beneficial effect. Validity score from 16 to 11.</p> <p>CCD 1994, 1988, Australian, other. 268 participants</p> <p><i>PH:</i> + (Rowe)</p> <p><i>QoL:</i> + (Lloyd), + (DuBois)</p> <p><u>Interferon versus control</u></p> <p>In 2 small RCTs (11, 6) one showed overall effect the other not. CDC 1988, 60 participants</p> <p><u>Ampligen/staphylococcus toxoid versus control</u></p> <p>1 RCT evaluated ampligen (12) and one CCT staphylococcus toxoid (9). CCD 1988 and 1984, 120 participants, duration 26 and 12 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Strayer)</p> <p><i>PS:</i> + (Strayer)</p> <p><i>QoL:</i> &lt; (Andersson)</p> <p><b>Pharmacological</b></p> <p>Antidepressant: No beneficial effect of intervention.</p> <p>Steroids: Overall beneficial effect of intervention in 1/4 studies (hydrocortisone). High validity. Adverse effect reported. Drop out: Appr. 11 %.</p> <p>Others: Overall beneficial effect of intervention in 1/4 studies (NADH). Moderate validity. Drop out: Appr. 11 %.</p> <p><u>Pharmacological versus control</u></p> <p>Adverse effects serious enough to cause people to withdraw from the study occurred with fludrocortisone, moclobemide, sulbutiamine, galanthimine hybromide and antidepressant. Three people withdrew from acyclovir due to</p>
--	--

	<p>reversible renal failure.</p> <p><u>Hydrocortisone versus control</u></p> <p>1 RCT (18) showed overall effect and some beneficial effect were shown in another (14). Oxford and CDC 1994 and 1988, 102 patients, duration 9 to 12 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Cleare)</p> <p><i>QoL:</i> + (Cleare and McKenzie)</p> <p><u>All others.</u></p> <p>RCTs on fludrocortisone, moclobemide, sulbutiamine, galanthimine hybromide and antidepressant found no effect. A negative effect was found with acyclovir. CDC 1994, 1988, Oxford, Australian, Other. 819 participants (range 336 to 20), duration 2 to 18 weeks.</p> <p><i>Supplements</i></p> <p>Essential fatty acids: Overall beneficial effect of intervention in 1/2 studies. High validity. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>- Others: Overall beneficial effect of intervention in 1/4 studies (magnesium). High validity. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>The two studies on magnesium supplements reported that 2 participants left the intervention group after experiencing a generalized rash. The other studies did not report adverse effects.</p> <p><u>Essential fatty acids versus control</u></p> <p>2 RCTs (17,16) reported some beneficial effect. Oxford, Other. 113 participants, duration 13 weeks.</p> <p><i>QoL:</i> + (Behan, Warren)</p> <p><u>Magnesium supplements versus control</u></p> <p>1 RCT (15) showed overall beneficial effect. Australian, 34 patients, 6 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Cox)</p> <p><i>PS:</i> + (Cox)</p> <p><i>QoL:</i> + (Cox)</p> <p><u>Liver extracts versus control</u></p> <p>1 RCT (10) reported no effect. CDC 1988, 14 participants, duration 2 weeks.</p> <p><u>General supplements versus control</u></p> <p>1 RCT (6) and 1 CCT (10) reported positive versus no effect respectively. Other, 54 participants, duration 12 to 42 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Stewart), &lt; (Martin)</p> <p><i>QoL:</i> &lt; (Martin)</p> <p><i>Complementary/Alternative Medical Therapy</i></p> <p>Overall beneficial effect of intervention in 2/3 studies (massage and osteopathy). Low validity. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>There were no reports of adverse effects.</p> <p><u>Homeopathic remedies versus control</u></p> <p>1 RCT (6) reported some effects. Other, 64 participants, duration 52 weeks.</p> <p><i>QoL:</i> &lt; (Awdry)</p> <p><u>Massage therapy versus control</u></p> <p>1 RCT (9) reported overall beneficial effect. Other, 20 participants, duration 5 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Field)</p> <p><i>PS:</i> + (Field)</p> <p><i>QoL:</i> + (Field)</p> <p><u>Osteopathy versus control</u></p> <p>1 CCT (0) found overall beneficial effects. CDC 1988/London (ME), 58 participants, duration 52 weeks.</p> <p><i>PH:</i> + (Perrin)</p> <p><i>PS:</i> + (Perrin)</p> <p><i>QoL:</i> + (Perrin)</p> <p><i>Other interventions</i></p> <p>Overall beneficial effect of intervention in 2/3 studies (combination of therapies). Low validity. Drop out: &lt; 8 %.</p> <p>No adverse effects reported.</p> <p><u>Social support versus control</u></p>
--	--

	1 CCT (4) reported beneficial effect, Other, 12 participants, duration 17 weeks. <i>PH</i> : + (Schlaes) <u>Multitreatment including CBT versus control</u> 2 CCT (3, 4) reported beneficial effect. CDC 1994, Other, 123 participants, duration 26 to 52 weeks. <i>PS</i> : + (Goudsmit) <i>QoL</i> : + (Marlin, Goudsmit)
The conclusion of the author of the review	Interventions which have shown promising results include cognitive behavioral therapy and graded exercise therapy. For all other interventions, the evidence is inconclusive/insufficient.
Comments	Reports form the same studies as Levine, Bagnall and Mulrow. Children were included in only 3 of 44 trials. Severly ill were not included.

## 8 Vedlegg

### 8.1 Søk

#### 8.1.1 Søk etter systematiske oversikter

##### 8.1.1.1 The Cochrane Library

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen

**Database:** The Cochrane Library 2005, Issue 3

**Dato:** 29.09.2005

**Antall treff:**

CFS/ME - Cochrane Reviews: 4

CFS/ME – DARE: 20

**Totalt antall treff:** 24

**Kommentarer:**

- #1 [MeSH descriptor Fatigue explode all trees in MeSH products](#)
- #2 [MeSH descriptor Fatigue Syndrome, Chronic explode all trees in MeSH products](#)
- #3 [MeSH descriptor Asthenia explode all trees in MeSH products](#)
- #4 [MeSH descriptor Neurasthenia explode all trees in MeSH products](#)
- #5 [MeSH descriptor Muscle Weakness explode all trees in MeSH products](#)
- #6 [\(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5\)](#)
- #7 [chronic next infectious nextmononucleosis-like next syndrome\\* in Record Title or chronic next infectious nextmononucleosis-like next syndrome\\* in Abstract in all products](#)
- #8 [Chronic next fatigue next syndrome\\* in Record Title or Chronic next fatigue next syndrome\\* in Abstract in all products](#)
- #9 [postviral next fatigue next syndrome\\* in Record Title or postviral next fatigue next syndrome\\* in Abstract in all products](#)
- #10 ["chronic fatigue" near "immune dysfunction" next syndrome\\* in Record Title or chronic fatigue and immune dysfunction syndrome in Abstract in all products](#)
- #11 [chronic next fatigue-fibromyalgia next syndrome\\* in Record Title or chronic next fatigue-fibromyalgia next syndrome\\* in Abstract in all products](#)
- #12 [myalgic next encephalomyelitis in Record Title or myalgic next encephalomyelitis in Abstract in all products](#)
- #13 [royal next free next disease\\* in Record Title or royal next free next disease\\* in Abstract in all products](#)
- #14 [\(#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13\)](#)
- #15 [lassitude in Record Title or lassitude in Abstract in all products](#)

- #16 [muscular next weakness\\* in Record Title or muscular next weakness\\* in Abstract in all products](#)
- #17 [neurasthenic next neuroses in Record Title or neurasthenic next neuroses in Abstract in all products](#)
- #18 [akureyri next disease in Record Title or akureyri next disease in Abstract in all products](#)
- #19 [atypical next poliomyelitis in Record Title or atypical next poliomyelitis in Abstract in all products](#)
- #20 [benign next myalgic next encephalomyelitis in Record Title or benign next myalgic next encephalomyelitis in Abstract in all products](#)
- #21 [CFIDS in Record Title or CFIDS in Abstract in all products](#)
- #22 [CFS in Record Title or CFS in Abstract in all products](#)
- #23 [chronic next infectious next mononucleosis in Record Title or chronic next infectious next mononucleosis in Abstract in all products](#)
- #24 [chronic next mononucleosis in Record Title or chronic next mononucleosis in Abstract in all products](#)
- #25 [epidemic next neuromyasthenia in Record Title or epidemic next neuromyasthenia in Abstract in all products](#)
- #26 [iceland next disease\\* in Record Title or iceland next disease\\* in Abstract in all products](#)
- #27 [post next infectious next encephalomyelitis in Record Title or post next infectious next encephalomyelitis in Abstract in all products](#)
- #28 [PVFS in Record Title or PVFS in Abstract in all products](#)
- #29 [\(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28\)](#)
- #30 [\(#6 OR #14 OR #29\)](#)

### 8.1.1.2 MEDLINE

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen

**Database:** Ovid MEDLINE <1966 to October Week 4 2005>

**Dato:** 03.11.05

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for systematiske oversikter: 489

**Kommentarer:** Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. FATIGUE/
3. ASTHENIA/
4. Muscle Weakness/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.
14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.

21. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.
28. legasthenia.tw.
29. (perceptive adj4 asthenia).tw.
30. senile asthenia.tw.
31. neurasthenic syndrom\$.tw.
32. neurataxia.tw.
33. neuroasthenia.tw.
34. (muscle strength adj1 loss).tw.
35. (muscle adj1 weak\$.tw.
36. (muscular adj6 insufficiency).tw.
37. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
38. or/7-37
39. 6 or 38
40. Meta-analysis/
41. meta analy\$.tw.
42. metaanaly\$.tw.
43. meta analysis.pt.
44. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
45. literature study.tw.
46. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
47. exp Review Literature/
48. cochrane.ab.
49. medline.ab.
50. embase.ab.
51. (psychlit or psyclit).ab.
52. (psychinfo or psycinfo).ab.
53. (cinahl or cinhal).ab.
54. science citation index.ab.
55. bids.ab.
56. cancerlit.ab.
57. reference list\$.ab.
58. bibliograph\$.ab.
59. hand-search\$.ab.
60. relevant journals.ab.
61. manual search\$.ab.
62. selection criteria.ab.
63. data extraction.ab.
64. 62 or 63
65. review.pt.
66. 64 and 65
67. or/40-61,66
68. comment.pt.
69. letter.pt.

- 70. editorial.pt.
- 71. animal/
- 72. human/
- 73. 71 not (71 and 72)
- 74. or/68-70,73
- 75. 67 not 74
- 76. 39 and 75

### 8.1.1.3 EMBASE

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen

**Database:** Ovid EMBASE <1996 to 2005 Week 43>

**Dato:** 26.10.05

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for systematiske oversikter: 947

**Kommentarer:** Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

- 1. Chronic Fatigue Syndrome/
- 2. ASTHENIA/
- 3. Muscle Weakness/
- 4. NEURASTHENIA/
- 5. or/1-4
- 6. Chronic fatigue syndrome.tw.
- 7. (Chronic fatigue and (syndrome\$ or disorder\$)).tw.
- 8. (chronic adj ((infectious mononucleosis-like or fatigue) and immune dysfunction) adj syndrome\$).tw.
- 9. (chronic adj3 fatigue).tw.
- 10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
- 11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
- 12. myalgic encephalomyelitis.tw.
- 13. royal free disease\$.tw.
- 14. lassitude.tw.
- 15. muscular weakness\$.tw.
- 16. neurasthenic neuroses.tw.
- 17. akureyri disease.tw.
- 18. atypical poliomyelitis.tw.
- 19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
- 20. (CFIDS or CFS).tw.
- 21. (chronic adj (infectious mononucleosis or mononucleosis)).tw.
- 22. epidemic neuromyasthenia.tw.
- 23. iceland disease.tw.
- 24. post infectious encephalomyelitis.tw.
- 25. PVFS.tw.
- 26. tiredness.tw.
- 27. adynamia.tw.
- 28. legasthenia.tw.
- 29. ((perspective or senile) adj asthenia).tw.
- 30. neurasthenic syndrome\$.tw.
- 31. neurataxia.tw.
- 32. neuroasthenia.tw.



33. muscle strength loss.tw.
34. muscle weakening.tw.
35. muscular insufficiency.tw.
36. neuromuscular fatigue.tw.
37. or/6-36
38. 5 or 37
39. Systematic Review/
40. meta analysis/
41. metaanaly\$.tw.
42. meta analy\$.tw.
43. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
44. literature study.tw.
45. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
46. cochrane.ab.
47. medline.ab.
48. embase.ab.
49. (psychlit or psyclit).ab.
50. (psychinfo or psycinfo).ab.
51. (cinahl or cinhal).ab.
52. science citation index.ab.
53. bids.ab.
54. cancerlit.ab.
55. reference list\$.ab.
56. bibliograph\$.ab.
57. hand-search\$.ab.
58. relevant journals.ab.
59. manual search\$.ab.
60. selection criteria.ab.
61. data extraction.ab.
62. 60 or 61
63. review.pt.
64. 62 and 63
65. or/39-59,64
66. editorial.pt.
67. letter.pt.
68. Animal/
69. Nonhuman/
70. 68 or 69
71. Human/
72. 70 not (70 and 71)
73. or/66-67,72
74. 65 not 73
75. 38 and 74

#### **8.1.1.4 PsycINFO**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen

**Database:** Ovid PsycINFO <1967 to October Week 4 2005>

**Dato:** 08.11.05

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for systematiske oversikter: 97

**Kommentarer:** Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

1. Chronic Fatigue Syndrome/
2. exp Fatigue/
3. ASTHENIA/
4. Muscular Disorders/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. Chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.
14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.
21. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.
28. legasthenia.tw.
29. (perspective adj4 asthenia).tw.
30. neurasthenic syndrome\$.tw.
31. neurataxia.tw.
32. neuroasthenia.tw.
33. (muscle strength adj6 loss).tw.
34. (muscle adj1 weak\$).tw.
35. (muscular adj6 insufficiency).tw.
36. (neuromuscular adj6 fatigue).tw.
37. or/7-36
38. 6 or 37
39. meta analysis/
40. literature review/
41. meta analysis.fc.
42. "literature review/research review".fc.
43. metaanaly\$.tw.
44. meta-analy\$.tw.
45. meta analy\$.tw.
46. metanaly\$.tw.

47. (systematic overview\$ or systematic review\$).tw.
48. (quantitative overview\$ or quantitative review\$).tw.
49. (methodologic\$ overview\$ or methodologic\$ review\$).tw.
50. (collaborative\$ overview\$ or collaborative\$ review\$).tw.
51. integrative research review\$.tw.
52. research integration.tw.
53. (handsearch\$ or hand search\$ or manual search\$).tw.
54. pooled data.tw.
55. mantel haenszel.tw.
56. peto.tw.
57. (dersimonian or der simonian).tw.
58. fixed effect\$.tw.
59. (electronic or bibliographic database\$).tw.
60. medline.tw.
61. cinahl.tw.
62. embase\$.tw.
63. medlars.tw.
64. (scisearch or science citation index or isi citation databases or web of science).tw.
65. (ovid or winspirs or blaise or bids).tw.
66. or/39-65
67. 38 and 66

#### **8.1.1.5 AMED**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen

**Database:** Ovid AMED <1985 to October 2005>

**Dato:** 08.11.05

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for systematiske oversikter: 77

**Kommentarer:** Alle filtre brukt i søket er utviklet av SIGN.

1. Chronic Fatigue Syndrome/
2. exp Fatigue/
3. Muscle Weakness/
4. or/1-3
5. chronic fatigue.tw.
6. fatigue syndrom\$.tw.
7. infectious mononucleos\$.tw.
8. postviral fatigue syndrome\$.tw.
9. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
10. myalgic encephalomyelit\$.tw.
11. royal free disease\$.tw.
12. lassitude.tw.
13. muscular weakness\$.tw.
14. neurasthenic neuroses.tw.
15. akureyri disease.tw.
16. atypical poliomyelitis.tw.
17. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
18. (CFIDS or CFS).tw.
19. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.

20. epidemic neuromyasthenia.tw.
21. iceland disease\$.tw.
22. post infectious encephalomyelitis.tw.
23. PVFS.tw.
24. tiredness.tw.
25. adynamia.tw.
26. legasthenia.tw.
27. (perspective adj4 asthenia).tw.
28. senile asthenia.tw.
29. neurasthenic syndrome\$.tw.
30. neurataxia.tw.
31. neuroasthenia.tw.
32. (muscle strength adj1 loss).tw.
33. (muscle adj weak\$.tw.
34. (muscular adj6 insufficiency).tw.
35. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
36. or/5-35
37. 4 or 36
38. meta analysis/
39. meta analy\$.tw.
40. metaanaly\$.tw.
41. meta analysis.pt.
42. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
43. literature study.tw.
44. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
45. evidence based medicine/
46. cochrane.ab.
47. medline.ab.
48. embase.ab.
49. (psychlit or psyclit).ab.
50. (psychinfo or psycinfo).ab.
51. (cinahl or cinhal).ab.
52. science citation index.ab.
53. bids.ab.
54. cancerlit.ab.
55. reference list\$.ab.
56. bibliograph\$.ab.
57. hand-search\$.ab.
58. relevant journals.ab.
59. manual search\$.ab.
60. selection criteria.ab.
61. data extraction.ab.
62. 60 or 61
63. review.pt.
64. 62 and 63
65. or/38-59,64
66. comment.pt.
67. letter.pt.
68. editorial.pt.

- 69. or/66-68
- 70. 65 not 69
- 71. 37 and 70

## 8.1.2 Søk etter kontrollerte studier, kohort- og kasus kontroll studier

### 8.1.2.1 The Cochrane Library

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** The Cochrane Library 2006, Issue 1: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

**Dato:** 03.04.2006

**Antall treff:** 1683

**Kommentarer:** Siden avgrensning til Entry Date ikke er mulig i the Cochrane Library, har vi valgt å søke uten noe tidsavgrensning.

#1 [MeSH descriptor Fatigue Syndrome, Chronic, this term only in MeSH products](#)

#2 [MeSH descriptor Fatigue, this term only in MeSH products](#)

#3 [MeSH descriptor Asthenia, this term only in MeSH products](#)

#4 [MeSH descriptor Muscle Weakness, this term only in MeSH products](#)

#5 [MeSH descriptor Neurasthenia, this term only in MeSH products](#)

#6 [\(chronic next fatigue\) or \(fatigue next syndrom\\*\) or \(infectious next mononucleos\\*\) or \(postviral next fatigue next syndrom\\*\) or \(chronic next fatigue\\*fibromyalgia next syndrom\\*\) or \(myalgic next encephalomyelit\\*\) or \(royal next free next disease\\*\) or lassitude or \(muscular next weakness\\*\) or \(neurasthenic next neuroses\) or \(akureyri next disease\) or \(atypical next poliomyelitis\) or \(benign next myalgic next encephalomyelitis\) in Record Title or \(chronic next fatigue\) or \(fatigue next syndrom\\*\) or \(infectious next mononucleos\\*\) or \(postviral next fatigue next syndrom\\*\) or \(chronic next fatigue\\*fibromyalgia next syndrom\\*\) or \(myalgic next encephalomyelit\\*\) or \(royal next free next disease\\*\) or lassitude or \(muscular next weakness\\*\) or \(neurasthenic next neuroses\) or \(akureyri next disease\) or \(atypical next poliomyelitis\) or \(benign next myalgic next encephalomyelitis\) in Abstract in all products](#)

#7 [cfids or cfs or \(chronic near mononucleos\\*\) or \(epidemic next neuromyasthenia\) or \(iceland next disease\) or \(post next infectious next encephalomyelitis\) or pvfs or tiredness or adynamia or legasthenia or \(perceptive near asthenia\) or \(senile next asthenia\) or \(neurasthenic next syndrom\\*\) or neurataxia or neuroasthenia or \(\(muscle next strength\) near/4 loss\) or \(muscle near/4 weak\\*\) or \(muscular near/10 insufficiency\) or \(neuromuscular near/4 fatigue\) in Record Title or cfids or cfs or \(chronic near mononucleos\\*\) or \(epidemic next neuromyasthenia\) or \(iceland next disease\) or \(post next infectious next encephalomyelitis\) or pvfs or tiredness or adynamia or legasthenia or \(perceptive near asthenia\) or \(senile next asthenia\) or \(neurasthenic next syndrom\\*\) or neurataxia or neuroasthenia or \(\(muscle next strength\) near/4 loss\) or \(muscle near/4 weak\\*\) or \(muscular near/10 insufficiency\) or \(neuromuscular near/4 fatigue\) in Abstract in all products](#)

#8 [\(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7\)](#)

### 8.1.2.2 MEDLINE

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid MEDLINE 1966 to March Week 4 2006

**Dato:** 03.04.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for RCTer: 158

CFS/ME + Barn + Filter for observasjonsstudier: 448

**Totalt antall treff:** 599

**Kommentarer:** Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN (med noen endringer) i de ulike databasene. Søket etter RCTer er avgrenset til årene 2005-2006 (Entry Date), fordi databasen CENTRAL inneholder RCTer publisert i de tidligere årene.

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. FATIGUE/
3. ASTHENIA/
4. Muscle Weakness/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.
14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.
21. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.
28. legasthenia.tw.
29. (perceptive adj4 asthenia).tw.
30. senile asthenia.tw.
31. neurasthenic syndrom\$.tw.
32. neurataxia.tw.
33. neuroasthenia.tw.
34. (muscle strength adj1 loss).tw.
35. (muscle adj1 weak\$.tw.
36. (muscular adj6 insufficiency).tw.
37. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
38. or/7-37
39. 6 or 38
40. randomized controlled trial.pt.
41. controlled clinical trial.pt.
42. 40 or 41
43. limit 42 to human
44. 39 and 43
45. limit 44 to ed=20050101-20051231
46. limit 44 to ed=20060101-20060403

47. or/45-46
48. Epidemiologic studies/
49. exp case control studies/
50. exp cohort studies/
51. case control.tw.
52. (cohort adj (study or studies)).tw.
53. cohort analy\$.tw.
54. (follow up adj (study or studies)).tw.
55. (observational adj (study or studies)).tw.
56. longitudinal.tw.
57. retrospective.tw.
58. or/48-57
59. case reports.pt.
60. comment.pt.
61. letter.pt.
62. editorial.pt.
63. animal/
64. human/
65. 63 not (63 and 64)
66. or/59-62,65
67. 58 not 66
68. adolescent/ or exp child/ or exp infant/
69. exp Pediatrics/
70. exp Students/
71. (child\$ or adolescen\$ or pediatric\$ or paediatric\$).tw,jw.
72. (infant\$ or newborn\$ or neonate\$ or baby or babies or suckling\$ or boy\$1 or girl\$1 or kid\$1 or school\$ or preschool\$ or juvenil\$ or under?age\$ or teen\$ or minor\$ or pubescen\$ or young people or young person\$ or youth\$ or student\$).tw.
73. or/68-72
74. and/39,67,73
75. limit 74 to ed=20000701-20001231
76. limit 74 to ed=20010101-20011231
77. limit 74 to ed=20020101-20021231
78. limit 74 to ed=20030101-20031231
79. limit 74 to ed=20040101-20041231
80. limit 74 to ed=20050101-20051231
81. limit 74 to ed=20060101-20060403
82. or/75-81
83. 47 or 82

### 8.1.2.3 EMBASE

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid EMBASE 1980 to 2006 Week 13

**Dato:** 04.04.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for RCTer: 1558

CFS/ME + Barn + Filter for observasjonsstudier: 294

**Totalt antall treff:** 1821

**Kommentarer:** Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN (med noen endringer) i de ulike databasene. Søket etter RCTer er avgrenset til årene 2005-2006 (Entry Date), fordi databasen CENTRAL inneholder RCTer publisert i de tidligere årene.

1. Chronic Fatigue Syndrome/
2. ASTHENIA/
3. Muscle Weakness/
4. NEURASTHENIA/
5. or/1-4
6. chronic fatigue.tw.
7. fatigue syndrom\$.tw.
8. infectious mononucleos\$.tw.
9. postviral fatigue syndrome\$.tw.
10. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
11. myalgic encephalomyelit\$.tw.
12. royal free disease\$.tw.
13. lassitude.tw.
14. muscular weakness\$.tw.
15. neurasthenic neuroses.tw.
16. akureyri disease.tw.
17. atypical poliomyelitis.tw.
18. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
19. (CFIDS or CFS).tw.
20. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
21. epidemic neuromyasthenia.tw.
22. iceland disease.tw.
23. post infectious encephalomyelitis.tw.
24. PVFS.tw.
25. tiredness.tw.
26. adynamia.tw.
27. legasthenia.tw.
28. (perceptive adj4 asthenia).tw.
29. senile asthenia.tw.
30. neurasthenic syndrom\$.tw.
31. neurataxia.tw.
32. neuroasthenia.tw.
33. (muscle strength adj1 loss).tw.
34. (muscle adj1 weak\$).tw.
35. (muscular adj6 insufficiency).tw.
36. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
37. or/6-36
38. 5 or 37
39. Clinical Trial/
40. Randomized Controlled Trial/
41. Randomization/
42. Double Blind Procedure/
43. Single Blind Procedure/
44. Crossover Procedure/
45. PLACEBO/
46. placebo\$.tw.



47. randomi?ed controlled trial\$.tw.
48. rct.tw.
49. random allocation.tw.
50. randomly allocated.tw.
51. allocated randomly.tw.
52. (allocated adj2 random).tw.
53. single blind\$.tw.
54. double blind\$.tw.
55. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
56. Prospective study/
57. or/39-56
58. Case study/
59. case report.tw.
60. Abstract report/
61. Letter/
62. Human/
63. Nonhuman/
64. ANIMAL/
65. Animal Experiment/
66. 63 or 64 or 65
67. 66 not (62 and 66)
68. or/58-61,67
69. 57 not 68
70. 38 and 69
71. 2005??.em.
72. 2006??.em.
73. or/71-72
74. 70 and 73
75. Clinical study/
76. case control study/
77. Family study/
78. Longitudinal study/
79. Retrospective study/
80. Prospective study/
81. Randomized controlled trials/
82. 80 not 81
83. Cohort analysis/
84. (Cohort adj (study or studies)).tw.
85. (Case control adj (study or studies)).tw.
86. (follow up adj (study or studies)).tw.
87. (observational adj (study or studies)).tw.
88. (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.
89. or/75-79,82-88
90. exp child/
91. exp Childhood/
92. exp Adolescent/
93. exp Adolescence/
94. exp Newborn/
95. Pediatrics/
96. Student/

97. (child\$ or adolescen\$ or pediatric\$ or paediatric\$.tw,jw.
98. (infant\$ or newborn\$ or neonate\$ or baby or babies or suckling\$ or boy\$1 or girl\$1 or kid\$1 or school\$ or preschool\$ or juvenil\$ or under?age\$ or teen\$ or minor\$ or pubescen\$ or young people or young person\$ or youth\$ or student\$.tw.
99. or/90-98
100. and/38,89,99
101. "200000".em.
102. "200100".em.
103. "200200".em.
104. 2003??.em.
105. 2004??.em.
106. 2005??.em.
107. 2006??.em.
108. or/101-107
109. 100 and 108
110. 74 or 109

#### 8.1.2.4 CINAHL

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid CINAHL 1982 to March Week 4 2006

**Dato:** 03.04.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for RCTer: 270

CFS/ME + Barn + Filter for observasjonsstudier: 81

**Totalt antall treff:** 343

**Kommentarer:** Vi har valgt å bruke søkefiltre utviklet av SIGN (med noen endringer) i de ulike databasene.

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. Fatigue/
3. ASTHENIA/
4. Muscle Weakness/
5. or/1-4
6. chronic fatigue.tw.
7. fatigue syndrom\$.tw.
8. infectious mononucleos\$.tw.
9. postviral fatigue syndrome\$.tw.
10. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
11. myalgic encephalomyelit\$.tw.
12. royal free disease\$.tw.
13. lassitude.tw.
14. muscular weakness\$.tw.
15. neurasthenic neuroses.tw.
16. akureyri disease.tw.
17. atypical poliomyelitis.tw.
18. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
19. (CFIDS or CFS).tw.
20. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.
21. epidemic neuromyasthenia.tw.

22. iceland disease.tw.
23. post infectious encephalomyelitis.tw.
24. PVFS.tw.
25. tiredness.tw.
26. adynamia.tw.
27. legasthenia.tw.
28. (perceptive adj4 asthenia).tw.
29. senile asthenia.tw.
30. neurasthenic syndrom\$.tw.
31. neurataxia.tw.
32. neuroasthenia.tw.
33. (muscle strength adj1 loss).tw.
34. (muscle adj1 weak\$.tw.
35. (muscular adj6 insufficiency).tw.
36. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
37. or/6-36
38. 5 or 37
39. exp Clinical trials/
40. clinical trial.pt.
41. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
42. ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
43. Randomi?ed control\$ trial\$.tw.
44. Random assignment/
45. Random\$ allocat\$.tw.
46. Placebo\$.tw.
47. Placebos/
48. Quantitative studies/
49. Allocat\$ random\$.tw.
50. or/39-49
51. 38 and 50
52. "200007".ew.
53. "200008".ew.
54. "200009".ew.
55. 20001?.ew.
56. 2001\$.ew.
57. 2002\$.ew.
58. 2003\$.ew.
59. 2004\$.ew.
60. 2005\$.ew.
61. 2006\$.ew.
62. or/52-61
63. 51 and 62
64. Prospective studies/
65. exp case control studies/
66. Correlational studies/
67. Nonconcurrent prospective studies/
68. (cohort adj (study or studies)).tw.
69. (observational adj (study or studies)).tw.
70. (case control adj (study or studies)).tw.
71. or/64-70

72. exp child/ or adolescent/
73. Pediatrics/
74. exp Students/
75. (child\$ or adolescen\$ or pediatric\$ or paediatric\$).tw,jw.
76. (infant\$ or newborn\$ or neonate\$ or baby or babies or suckling\$ or boy\$1 or girl\$1 or kid\$1 or school\$ or preschool\$ or juvenil\$ or under?age\$ or teen\$ or minor\$ or pubescen\$ or young people or young person\$ or youth\$ or student\$).tw.
77. or/72-76
78. and/38,71,77
79. 78 and 62
80. 63 or 79

#### **8.1.2.5 PsycINFO**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid PsycINFO 1967 to March Week 4 2006

**Dato:** 04.04.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for RCTer: 1580

CFS/ME + Barn + Filter for observasjonsstudier: 222

**Totalt antall treff:** 1583

**Kommentarer:** Vi har brukt søkefiltre hvor emneord er hentet fra "PDQ : evidence-based principles and practice" av Ann McKibbin, tekstord fra SIGN.

1. Chronic Fatigue Syndrome/
2. Fatigue/
3. ASTHENIA/
4. Muscular Disorders/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.
14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.
21. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.

28. legasthenia.tw.
29. (perceptive adj4 asthenia).tw.
30. senile asthenia.tw.
31. neurasthenic syndrom\$.tw.
32. neurataxia.tw.
33. neuroasthenia.tw.
34. (muscle strength adj1 loss).tw.
35. (muscle adj1 weak\$.tw.
36. (muscular adj6 insufficiency).tw.
37. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
38. or/7-37
39. 6 or 38
40. clinical trials/
41. methodology/
42. data collection/
43. empirical methods/
44. Experimental methods/
45. Quasi experimental methods/
46. experimental design/
47. between groups design/
48. followup studies/
49. exp longitudinal studies/
50. repeated measures/
51. experimental subjects/
52. experiment controls/
53. experimental replication/
54. exp "sampling (experimental)"/
55. placebo/
56. exp treatment outcomes/
57. treatment effectiveness evaluation/
58. empirical study.md.
59. experimental replication.md.
60. followup study.md.
61. longitudinal study.md.
62. meta analysis.md.
63. prospective study.md.
64. retrospective study.md.
65. treatment outcome clinical trial.md.
66. placebo\$.tw.
67. randomi?ed controlled trial\$.tw.
68. rct.tw.
69. random allocation.tw.
70. (randomly adj1 allocated).tw.
71. (allocated adj2 random).tw.
72. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
73. (clinic\$ adj (trial? or stud\$3)).tw.
74. or/40-73
75. comment reply.dt.
76. clinical case study.md.
77. editorial.dt.

78. letter.dt.  
79. nonclinical case study.md.  
80. animal.po.  
81. human.po.  
82. 80 not (80 and 81)  
83. or/75-79,82  
84. 74 not 83  
85. 39 and 84  
86. limit 85 to up=20000701-20001231  
87. limit 85 to up=20010101-20011231  
88. limit 85 to up=20020101-20021231  
89. limit 85 to up=20030101-20031231  
90. limit 85 to up=20040101-20041231  
91. limit 85 to up=20050101-20051231  
92. limit 85 to up=20060101-20060404  
93. or/86-92  
94. Between Groups Design/  
95. Cohort Analysis/  
96. Followup Studies/  
97. exp Longitudinal Studies/  
98. repeated measures/  
99. empirical methods/  
100. observation methods/  
101. causal analysis/  
102. empirical study.md.  
103. followup study.md.  
104. longitudinal study.md.  
105. prospective study.md.  
106. retrospective study.md.  
107. (cohort adj (study or studies)).tw.  
108. case control.tw.  
109. cohort analy\$.tw.  
110. (follow up adj (study or studies)).tw.  
111. longitudinal.tw.  
112. retrospective.tw.  
113. or/94-112  
114. comment reply.dt.  
115. clinical case study.md.  
116. nonclinical case study.md.  
117. editorial.dt.  
118. letter.dt.  
119. animal.po.  
120. human.po.  
121. 119 not (119 and 120)  
122. or/114-118,121  
123. 113 not 122  
124. pediatrics/  
125. exp students/  
126. (child\$ or adolescen\$ or pediatric\$ or paediatric\$).tw,jw.

127. (infant\$ or newborn\$ or neonate\$ or baby or babies or suckling\$ or boy\$1 or girl\$1 or kid\$1 or school\$ or preschool\$ or juvenil\$ or under?age\$ or teen\$ or minor\$ or pubescen\$ or young people or young person\$ or youth\$ or student\$).tw.

128. or/124-127

129. and/39,123,128

130. limit 129 to up=20000701-20001231

131. limit 129 to up=20010101-20011231

132. limit 129 to up=20020101-20021231

133. limit 129 to up=20030101-20031231

134. limit 129 to up=20040101-20041231

135. limit 129 to up=20050101-20051231

136. limit 129 to up=20060101-20060404

137. or/130-136

138. 93 or 137

#### **8.1.2.6 AMED**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid AMED 1985 to March 2006

**Dato:** 05.04.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for RCTer: 112

**Totalt antall treff:** 112

**Kommentarer:** På grunn av manglende søkefiltre for AMED har vi valgt å søke kun etter RCTer. Søkefilteret for RCTer er konstruert ved hjelp av SIGN RCT filter for MEDLINE.

1. Fatigue Syndrome Chronic/

2. exp Fatigue/

3. Muscle Weakness/

4. or/1-3

5. chronic fatigue.tw.

6. fatigue syndrom\$.tw.

7. infectious mononucleos\$.tw.

8. postviral fatigue syndrome\$.tw.

9. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.

10. myalgic encephalomyelit\$.tw.

11. royal free disease\$.tw.

12. lassitude.tw.

13. muscular weakness\$.tw.

14. neurasthenic neuroses.tw.

15. akureyri disease.tw.

16. atypical poliomyelitis.tw.

17. benign myalgic encephalomyelitis.tw.

18. (CFIDS or CFS).tw.

19. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.

20. epidemic neuromyasthenia.tw.

21. iceland disease.tw.

22. post infectious encephalomyelitis.tw.

23. PVFS.tw.

24. tiredness.tw.

25. adynamia.tw.
26. legasthenia.tw.
27. (perceptive adj4 asthenia).tw.
28. senile asthenia.tw.
29. neurasthenic syndrom\$.tw.
30. neurataxia.tw.
31. neuroasthenia.tw.
32. (muscle strength adj1 loss).tw.
33. (muscle adj1 weak\$.tw.
34. (muscular adj6 insufficiency).tw.
35. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
36. or/5-35
37. 4 or 36
38. randomized controlled trial.pt.
39. Randomized Controlled Trials/
40. Random Allocation/
41. Double Blind Method/
42. Single Blind Method/
43. clinical trial.pt.
44. clinical trials/
45. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
46. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
47. PLACEBOS/
48. placebo\$.tw.
49. randomly allocated.tw.
50. (allocated adj2 random).tw.
51. or/38-50
52. case report.tw.
53. letter.pt.
54. comment.pt.
55. editorial.pt.
56. or/52-55
57. 51 not 56
58. 37 and 57
59. 2000\$.up.
60. 2001\$.up.
61. 2002\$.up.
62. 2003\$.up.
63. 2004\$.up.
64. 2005\$.up.
65. 2006\$.up.
66. or/59-65
67. 58 and 66

### **8.1.3 Søk etter kvalitative studier**

#### **8.1.3.1 MEDLINE**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid MEDLINE 1966 to February Week 1 2006



**Dato:** 15.02.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for kvalitative studier: 250

**Kommentarer:** Filteret ble utarbeidet av en av fagekspertene i samarbeid med bibliotekar.

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. FATIGUE/
3. ASTHENIA/
4. Muscle Weakness/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.
14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.
21. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.
28. legasthenia.tw.
29. (perceptive adj4 asthenia).tw.
30. senile asthenia.tw.
31. neurasthenic syndrom\$.tw.
32. neurataxia.tw.
33. neuroasthenia.tw.
34. (muscle strength adj1 loss).tw.
35. (muscle adj1 weak\$.tw.
36. (muscular adj6 insufficiency).tw.
37. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
38. or/7-37
39. 6 or 38
40. Qualitative research/
41. qualitative.tw.
42. (ethno\$ or hermeneutic\$.tw.
43. (participant adj3 observ\$.tw.
44. constant compar\$.tw.
45. focus group\$.tw.
46. grounded theory.tw.

- 47. narrative analysis.tw.
- 48. phenomenolog\$.tw.
- 49. ((semistructured or in-depth) adj interview\$.tw.
- 50. or/40-49
- 51. 39 and 50

### 8.1.3.2 EMBASE

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid EMBASE 1980 to 2006 Week 06

**Dato:** 15.02.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for kvalitative studier: 153

**Kommentarer:** Filteret ble utarbeidet av en av fagekspertene i samarbeid med bibliotekar.

- 1. Chronic Fatigue Syndrome/
- 2. ASTHENIA/
- 3. Muscle Weakness/
- 4. NEURASTHENIA/
- 5. or/1-4
- 6. chronic fatigue.tw.
- 7. fatigue syndrom\$.tw.
- 8. infectious mononucleos\$.tw.
- 9. postviral fatigue syndrome\$.tw.
- 10. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
- 11. myalgic encephalomyelit\$.tw.
- 12. royal free disease\$.tw.
- 13. lassitude.tw.
- 14. muscular weakness\$.tw.
- 15. neurasthenic neuroses.tw.
- 16. akureyri disease.tw.
- 17. atypical poliomyelitis.tw.
- 18. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
- 19. (CFIDS or CFS).tw.
- 20. (chronic adj4 mononucleos\$.tw.
- 21. epidemic neuromyasthenia.tw.
- 22. iceland disease.tw.
- 23. post infectious encephalomyelitis.tw.
- 24. PVFS.tw.
- 25. tiredness.tw.
- 26. adynamia.tw.
- 27. legasthenia.tw.
- 28. (perceptive adj4 asthenia).tw.
- 29. senile asthenia.tw.
- 30. neurasthenic syndrom\$.tw.
- 31. neurataxia.tw.
- 32. neuroasthenia.tw.
- 33. (muscle strength adj1 loss).tw.
- 34. (muscle adj1 weak\$.tw.
- 35. (muscular adj6 insufficiency).tw.
- 36. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.

37. or/6-36
38. 5 or 37
39. qualitative.tw.
40. (ethno\$ or hermeneutic\$).tw.
41. (participant adj3 observ\$).tw.
42. constant compar\$.tw.
43. focus group\$.tw.
44. grounded theory.tw.
45. narrative analysis.tw.
46. phenomenolog\$.tw.
47. ((semistructured or in-depth) adj interview\$).tw.
48. or/39-47
49. 38 and 48

### **8.1.3.3 CINAHL**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid CINAHL 1982 to February Week 2 2006

**Dato:** 15.02.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for kvalitative studier: 451

**Kommentarer:** Filteret ble utarbeidet av en av fagekspertene i samarbeid med bibliotekar.

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. Fatigue/
3. ASTHENIA/
4. Muscle Weakness/
5. or/1-4
6. chronic fatigue.tw.
7. fatigue syndrom\$.tw.
8. infectious mononucleos\$.tw.
9. postviral fatigue syndrome\$.tw.
10. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
11. myalgic encephalomyelit\$.tw.
12. royal free disease\$.tw.
13. lassitude.tw.
14. muscular weakness\$.tw.
15. neurasthenic neuroses.tw.
16. akureyri disease.tw.
17. atypical poliomyelitis.tw.
18. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
19. (CFIDS or CFS).tw.
20. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
21. epidemic neuromyasthenia.tw.
22. iceland disease.tw.
23. post infectious encephalomyelitis.tw.
24. PVFS.tw.
25. tiredness.tw.
26. adynamia.tw.
27. legasthenia.tw.
28. (perceptive adj4 asthenia).tw.

29. senile asthenia.tw.
30. neurasthenic syndrom\$.tw.
31. neurataxia.tw.
32. neuroasthenia.tw.
33. (muscle strength adj1 loss).tw.
34. (muscle adj1 weak\$.tw.
35. (muscular adj6 insufficiency).tw.
36. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
37. or/6-36
38. 5 or 37
39. qualitative studies/ or ethnological research/ or grounded theory/ or phenomenological research/
40. Focus Groups/
41. purposive sample/ or theoretical sample/
42. Phenomenology/
43. Ethnography/
44. participant observation/
45. qualitative.tw.
46. (ethno\$ or hermeneutic\$ or phenomenolog\$.tw.
47. constant compar\$.tw.
48. narrative analysis.tw.
49. focus group\$.tw.
50. grounded theory.tw.
51. (participant adj3 observ\$.tw.
52. interviews/ or semi-structured interview/ or unstructured interview/
53. ((semistructured or in-depth) adj interview\$.tw.
54. or/39-53
55. 38 and 54

#### 8.1.3.4 PsycINFO

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid PsycINFO 1967 to February Week 2 2006

**Dato:** 15.02.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for kvalitative studier: 150

**Kommentarer:** Filteret ble utarbeidet av en av fagekspertene i samarbeid med bibliotekar.

1. Chronic Fatigue Syndrome/
2. Fatigue/
3. ASTHENIA/
4. Muscular Disorders/
5. NEURASTHENIA/
6. or/1-5
7. chronic fatigue.tw.
8. fatigue syndrom\$.tw.
9. infectious mononucleos\$.tw.
10. postviral fatigue syndrome\$.tw.
11. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
12. myalgic encephalomyelit\$.tw.
13. royal free disease\$.tw.

14. lassitude.tw.
15. muscular weakness\$.tw.
16. neurasthenic neuroses.tw.
17. akureyri disease.tw.
18. atypical poliomyelitis.tw.
19. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
20. (CFIDS or CFS).tw.
21. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
22. epidemic neuromyasthenia.tw.
23. iceland disease.tw.
24. post infectious encephalomyelitis.tw.
25. PVFS.tw.
26. tiredness.tw.
27. adynamia.tw.
28. legasthenia.tw.
29. (perceptive adj4 asthenia).tw.
30. senile asthenia.tw.
31. neurasthenic syndrom\$.tw.
32. neurataxia.tw.
33. neuroasthenia.tw.
34. (muscle strength adj1 loss).tw.
35. (muscle adj1 weak\$).tw.
36. (muscular adj6 insufficiency).tw.
37. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
38. or/7-37
39. 6 or 38
40. ethnography/
41. qualitative.tw.
42. (ethno\$ or hermeneutic\$ or heidegger\$).tw.
43. (participant adj3 observ\$).tw.
44. constant compar\$.tw.
45. focus group\$.tw.
46. grounded theory.tw.
47. narrative analysis.tw.
48. phenomenolog\$.tw.
49. ((semistructured or in-depth) adj interview\$).tw.
50. or/40-49
51. 39 and 50

#### **8.1.3.5 AMED**

**Kontaktperson:** Lillebeth Larun

**Søk:** Siri Larsen, Sari Ormstad

**Database:** Ovid AMED 1985 to February 2006

**Dato:** 15.02.2006

**Antall treff:**

CFS/ME + Filter for kvalitative studier: 44

**Kommentarer:** Filteret ble utarbeidet av en av fagekspertene i samarbeid med bibliotekar.

1. Fatigue Syndrome Chronic/

2. exp Fatigue/

3. Muscle Weakness/

4. or/1-3
5. chronic fatigue.tw.
6. fatigue syndrom\$.tw.
7. infectious mononucleos\$.tw.
8. postviral fatigue syndrome\$.tw.
9. chronic fatigue-fibromyalgia syndrome\$.tw.
10. myalgic encephalomyelit\$.tw.
11. royal free disease\$.tw.
12. lassitude.tw.
13. muscular weakness\$.tw.
14. neurasthenic neuroses.tw.
15. akureyri disease.tw.
16. atypical poliomyelitis.tw.
17. benign myalgic encephalomyelitis.tw.
18. (CFIDS or CFS).tw.
19. (chronic adj4 mononucleos\$).tw.
20. epidemic neuromyasthenia.tw.
21. iceland disease.tw.
22. post infectious encephalomyelitis.tw.
23. PVFS.tw.
24. tiredness.tw.
25. adynamia.tw.
26. legasthenia.tw.
27. (perceptive adj4 asthenia).tw.
28. senile asthenia.tw.
29. neurasthenic syndrom\$.tw.
30. neurataxia.tw.
31. neuroasthenia.tw.
32. (muscle strength adj1 loss).tw.
33. (muscle adj1 weak\$).tw.
34. (muscular adj6 insufficiency).tw.
35. (neuromuscular adj1 fatigue).tw.
36. or/5-35
37. 4 or 36
38. qualitative.tw.
39. (ethno\$ or hermeneutic\$).tw.
40. (participant adj3 observ\$).tw.
41. constant compar\$.tw.
42. focus group\$.tw.
43. grounded theory.tw.
44. narrative analysis.tw.
45. phenomenolog\$.tw.
46. ((semistructured or in-depth) adj interview\$).tw.
47. or/38-46
48. 37 and 47

## 8.2 Ekskluderte artikler

### 8.2.1 Systematiske oversikter

<b>Studie/årstall</b>	<b>Tittel</b>	<b>Ekslusjonsgrunn</b>
Allen 2002 (113)	Psychosocial treatments for multiple unexplained physical symptoms: A review of the literature	Moderat metodisk kvalitet
Blach, 2004 ((114)	The effects of antidepressant pharmacological treatment of somatoform conditions and functional syndromes.	Moderat metodisk kvalitet
Breau 1999(115)	Review of juvenile primary fibromyalgia and chronic fatigue syndrome	Mangelfull metodisk kvalitet
Cho 2005 (92)	The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis	Moderat metodisk kvalitet
Erdman 2003(116)	A review of treatment options for chronic fatigue syndrome	Mangelfull metodisk kvalitet
Kroenke 2000(117)	Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials.	Moderat metodisk kvalitet
Looper 2002 (118)	Behavioral medicine approaches to somatoform disorders.	Moderat metodisk kvalitet
Prins 2006 (8)	Chronic fatigue syndrome	Moderat metodisk kvalitet
Reeves 2003(119)	Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution.	Moderat metodisk kvalitet
Rimes 2005 (120)	Treatments for chronic fatigue syndrome.	Mangelfull metodisk kvalitet
van Hout 2003 (121)	Psychological treatment of patients with chronic toxic encephalopathy: lessons from studies of chronic fatigue and whiplash.	Moderat metodisk kvalitet

## 8.2.2 Primærstudier voksne

<b>Studie/årstall</b>	<b>Tittel</b>	<b>Ekklusjonsgrunn</b>
Bell 2001 (20)	Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome	Mangelfull metodisk kvalitet
Chalder 2003 (122)	Family focused cognitive behavioural therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome	Mangelfull metodisk kvalitet
Deale 2001 (123)	Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study	Mangelfull metodisk kvalitet
Moss-Morris,2005 (86)	A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change	Inkludert i Edmonds
Ockerman 2000	Antioxidant treatment of chronic fatigue syndrome	Moderat metodisk kvalitet
Powell 2004	Patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. 2-year follow-up of randomised controlled trial	Moderat metodisk kvalitet
Powell 2001 (77)	Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome	Inkludert i Edmonds (73)
Prins 2001 (124)	Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial	Moderat metodisk kvalitet
Rowe 2001 (125)	Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial	Inkludert i Whiting (71)
Soderberg 2001 (126)	Short-term group therapy for patients with chronic fatigue syndrome	Mangelfull metodisk kvalitet
Taylor 2004 (127)	Quality of life and symptom severity for individuals with chronic fatigue syndrome: findings from a randomized clinical trial	Mangelfull metodisk kvalitet



### 8.3 Oversikt over kvalitative primærstudier om erfaringer og holdninger relatert til CFS/ME som er inkludert

Forfattere	Land	Design	Utvalg	Kjønn	Tema - hovedfunn
Anderson & Ferrans 1997	USA	Telefon- intervju	CDC 1988 Selvrekruttert	11 menn 11 kvinner	Symptomer, hverdagsliv, livskvalitet, identitet, fremtid
Asbring 2001	Sverige	Indiv.intervju	'diagnosed with CDC' Strat. utvalg fra sykehuspoliklinikk	11 kvinner	Identitet, mestring
Asbring & Narvanen 2002	Sverige	Indiv. intervju	'diagnosed with CDC' Strat. utvalg fra sykehuspoliklinikk	12 kvinner	Identitet, mestring, møte med helsevesenet
Asbring & Narvanen 2003	Sverige	Indiv.intervju	26 leger (allmennmedisin, revmatologi, inf.medisin, rehabilitering, indremedisin, nevrologi)	14 menn 12 kvinner	Legens oppfatninger
Asbring & Narvanen 2004	Sverige	Indiv. intervju	'diagnosed with CDC' Strat. utvalg fra sykehuspoliklinikk	12 kvinner	Møte med legen, mestring, ta kontroll
Clarke 1999	Canada	Telefon- intervju	Rekruttert fra pasientgrupper	18 menn 41 kvinner	Årsaksoppfatning, symptomerfaringer, møte med helsetjenesten
Clements & al 1997	UK	Indiv, intervju	66 påfølgende henviste pas til infeksjonsklinikk Oxford-kriterier	46 kvinner 20 menn	Årsaksoppfatning
Gray & Fossey 2003	Australia	Standardisert intervju	CFS-diagnostisert av lege, rekruttert fra pasientforeningsblad	3 kvinner 2 menn	Symptomopplevelse, mestringsstrategier
Hart & Grace 2000	New Zealand	Indiv. intervju	CFS rekruttert fra pasientgruppe, allmennlege og 3 som var blitt friske	11 kvinner	Symptomopplevelse, identitet, mestringserfaring
Horton-Salway 2001	UK	Discourse analysis	Single case study	1 kvinne ektefellen	Identitet, legitimitet
Horton-Salway 2002	UK	Indiv. intervju	Strategisk utvalg rekruttert gjennom henvisning fra pasientforening	10 allmennleger	Identitet, lege-pasient-relasjonen, psyke/soma
Horton-Salway 2004	UK	Observasjons- materiale Indiv. intervju	Møte i britisk pasientgruppe med psykolog som foredragsholder. Intervju med medl av pasientforening (utvalgt blant 20)	14 medlemmer 1 mannlig pasient	Identitet, legitimitet, forståelse av tilstanden, møte med helsevesenet

Lovell 1999	UK	Indiv. intervju	Tidligere utviklingsarbeidere rekruttert fra en reisemedisinsk klinikk Oxford CFS criteria	5 kvinner 7 menn	Årsaksoppfatning, symptomer og konsekvenser, møte med helsevesenet, mestring
Raine & al 2004	UK	Gruppeintervju	Tilfeldig utvalg av allmennleger	17 kvinner 29 menn	Syn på pasienten, oppfatninger om sykdommen Stereotypier som barrierer
Soderlund & al 2000	Norge	Gruppeintervjuer Spørreskjema	Medl av pasientforening CDC 1994	10 kvinner 2 menn	Symptomopplevelser, dagligliv
Soderlund & Malterud 2005	Norge	Indiv. intervju	Strategisk utvalg rekruttert fra pasientforening	8 kvinner	Årsaksoppfatninger hos kvinner
Taylor 2005	USA	Gruppeintervjuer, spørreskjema, feltnotater	Deltakere i et rehabiliteringsprogram med brukerinnflytelse CDC 1994	45 kvinner 2 menn	Sykdomserfaringer, møte med helsevesenet, identitet, legitimitet
Ware 1998	USA	Indiv. intervju Telefonintervju	Rekrutteringsstrategi ikke oppgitt. CDC 1994	53 kvinner 13 menn	Sykdomserfaringer - konsekvenser av symptomer (spes ang arbeid), mestringserfaringer, identitet

## 8.4 Primærstudier inkludert i systematiske oversiktene

	Edmonds 2003	Levine 2002	Mulrow 2001	Whiting 2001	Price 2000	Cho 2005	Bagnall 2002
Tiltak	Exercise	Alle	Alle	Alle	CBT	Placebo	Alle
Siste søk	2003	15.nov.01	feb.00	2000	1998	2002	2001
Akagi 2001		X					
Anderson 1997		X					
Andersson 1998 (CCT)			X	X		X	X
Antoni 1994		X					
Appleby 1995	X						
Arpino 1999		X					
Awdry 1996			X	X		X	X
Behan 1990				X		X	X
Blacker 2004						X	
Bombardier 1996		X					
Brook 1993			X	X			X
Brouwers 2002						X	
Bou-Holaigah 1995		X					
Buchwald 1994		X					
Buchwald 1996		X					
Butler		X					
Claypole 2001		X					
Cleare 1999			X	X		X	X
Cox 1991			X	X		X	
Cresswell 2001		X					
Cruess 2000		X					
Deale 1997		X	X	X	X	X	X
De Vinci 1996			X				
DuBois 1996				X		X	X
Dyck 1996		X					
Field 1997			X	X			X
Fiedler 1996		X					
Fishcler		X					
Forsythe 1999			X	X		X	X
Friedberg 1994				X			X
Fulcher 1997	X	X	X	X		X	X
Garcia-Borreguero 1998		X					
Goudsmit 1996				X			X
Hickie 2000			X	X		X	X
Jason 2000		X					
Kaslow 1989			X	X			X
Kruesi 1989		X					
Lane 1991		X					
Lerner 1997		X					
Lerner 2001							X
Lloyd 1990			X	X		X	X
Lloyd 1993		X	X	X	X		X
MacDonald 1996		X					
Marcel		X					

Marlin 1998 (non-RCT)		X	X	X			X
Martin 1994				X			X
McKenzie 1998, 2000		X	X	X		X	X
Michiels 1996		X					
Moorkens 1998			X	X			X
Moss-Morris 2003	X	X					
Myers 1999		X					
Natelson 1996		X	X	X			X
Natelson 1996			X	X			X
Ockerman 2000						X	
Perrin 1998 (non-RCT)			X	X			X
Peterson 1991		X					
Peterson1998			X	X			
Petterson 1990			X	X			
Powell 2001	X	X		X		X	X
Price 2000 (SR)							X
Prins 2001		X	X	X		X	X
Ray 1995		X					
ray 1993		X					
Risdale			X	X			
Rowe 1997				X		X	X
Rowe 2000		X	X	X		X	X
Saltzstein 1998		X					
Scheffers 1992		X					
Schlaes 1996(non-RCT)			X	X			X
Schmaling 1998		X					
See and Tiles 1996			X	X			X
Shanks 1995		X					
Sharpe 1996, 1998		X	X	X	X	X	X
Sisto 1996		X					
Snorrason 1995			X	X			X
Steinberg 1996			X	X			X
Stewart 1987				X		X	X
Straus 1988			X	X		X	X
Strayer 1994			X	X			X
Teitelbaum 2001						X	X
Tiersky 2001		X					
Tiev 1990				X			
Tuck 2000		X					
Vercoulen 1994		X					
Vercoulen 1997		X					
Vercoulen 1996		X	X	X		X	X
Vollmer -Conna 1997			X	X			X
Walham 2004	X						
Warren 1999			X	X		X	X
Weatherley_Jones 2002						X	X
Wearden 1998		X	X	X		X	X
Wilson 2001		X					
Zachrison 2002						X	
Yeomans 1991		X					

## **8.5 Diagnosekriterier**

### **8.5.1 CDC – 1988**

Ikke funnet i norsk oversettelse eller som fulltekst på Centres for Disease Control (<http://www.cdc.gov/cfs/cfsdefinition.htm>). Kreyberg omtaler Homes kriteriene (CDC-1988): «Fatigability» er i motsetning til «fatigue» en observerbar størrelse, et objektivt klinisk funn, og står helt sentralt i Holmes-definisjonen. ....«Fatigability» i Holmes-definisjonen gjelder en unormalt raskt innsettende trettbarhet av fysiske og mentale funksjoner ved aktivitet og belastning og er forbundet med en reduksjon i funksjonsnivået på minst 50 %. Denne trettbarheten ledsages av subjektiv «fatigue» i betydningen utmattelse, og en rekke andre symptomer og tegn. (Sidsel Kreyberg. Kronisk/postviralt utmattelsessyndrom Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2382-3)

### **8.5.2 Australske -1990**

#### **Australske CFS-kriterier fra 2002**

Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines. Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. *The Medical Journal of Australia* 6 May 2002;176:S23-56. <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs2.html>

#### **Diagnostiske kriterier for kronisk utmattelsessyndrom**

##### **1. Utmattelse**

Klinisk vurdert, uforklart, vedvarende eller tilbakevendende utmattelse som har vart i 6 måneder eller mer, som:

- er nyoppstått eller har en klar begynnelse
  - ikke skyldes pågående anstrengelse
  - ikke forsvinner helt ved hvile
  - fører til vesentlig reduksjon i tidligere yrkesmessige, utdanningsmessige, sosiale eller personlige aktiviteter
- og

Fire eller flere av følgende symptomer som er til stede samtidig, har vart 6 måneder eller mer og som ikke var til stede før utmattelsen oppstod.

##### **2. Andre symptomer**

- svekket nærhukommelse eller konsentrasjon
- sår hals
- ømme lymfeknuter i halsen eller armhulen
- muskelsmerter
- smerter i flere ledd uten at det foreligger leddbetennelse (artritt)
- ikke-gjenoppfriskende søvn
- anstrengelsesutløst sykdomsfølelse som varer mer enn 24 timer

##### **Diagnosen**

- En CFS-diagnose stilles på bakgrunn av klinisk vurdering
- Diagnosen hviler på tilstedeværelse av karakteristiske symptomer og utelukkelse av andre medisinske og psykiske lidelser
- Den fysiske undersøkelsen av CFS-pasienter er normal

- Hos noen personer kan CFS ofte overlape andre vanlige syndromer, slik som fibromyalgi og irritabel tarm syndrom, og primærdiagnosen vil avhenge av hvilke symptomer som er mest fremtredende og invalidiserende
- Personer med CFS har vanligvis samtidig en depresjon, men dette behøver ikke utelukke diagnosen CFS
- En samtidig depresjon behøver ikke nødvendigvis å representere en annen primærlidelse

Oversatt av: **Eva Stormorken**

### **8.5.3 Oxford – 1991**

#### **Kronisk utmattelsessyndrom**

- a) Et syndrom karakterisert av utmattelse (hovedsymptomet).
- b) Et syndrom med en klar begynnelse, men som ikke er livslang
- c) Utmattelsen er alvorlig, invalidiserende og rammer fysisk og mental funksjon
- d) Utmattelsessymptomet bør ha vært tilstede i minst 6 måneder og i minst halvparten av tiden
- e) Andre symptomer kan være tilstede, særlig myalgi, humør- og søvnforstyrrelser

#### **Eksklusjonstilstander**

- f) Visse pasienter må ekskluderes. Disse omfatter:
  - (i) Pasienter med medisinske tilstander som er kjent for å føre til utmattelse (f.eks. alvorlig anemi). Slike pasienter bør ekskluderes enten den medisinske tilstanden var til stede når utmattelsen oppstod eller ble diagnostisert etterpå. Alle pasientene må undersøkes av en kompetent lege (sykehistorie og fysisk undersøkelse).
  - (ii) Pasienter med pågående sykdom som schizofreni, manisk depressiv sykdom, stoffmisbruk, spiseforstyrrelser, eller påvist organisk hjernesykdom. Andre psykiske lidelser (inkludert depressiv sykdom, angstlidelser og hyperventileringsyndrom) er ikke nødvendigvis grunner til eksklusjon.

Kilde: Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, Edwards RHT, Hawton KEH, Labert HP, Lane RJM, McDonald EM, Mowbray JF, Pearson DJ, Peto TEA, Preedy VR, Smith AP, Smith DG, Taylor DJ, Tyrrell DAJ, Wessely S, White PD, et al. A Report - Chronic Fatigue Syndrome: Guidelines for Research. *The Journal of the Royal Society of Medicine* February 1991;84:118-121.  
<http://www.theoneclickgroup.co.uk/documents/PACE/CFS%20Oxford%20Criteria%201991.pdf> (17.09.05)

Oversatt av **Eva Stormorken**

### **8.5.4 CDC – 1994**

#### **Fukuda-kriteriene (CDC - 1994)**

- 1) Klinisk evaluert tilstedeværelse av utmattelse som har vart mer enn 6 påfølgende måneder:
  - uforklart vedvarende eller tilbakevendende kronisk utmattelse som er nyopptått eller har en klar

- begynnelse (ikke har vart hele livet)
- ikke er et resultat av pågående anstrengelse
- ikke forsvinner helt ved hvile
- resulterer i en vesentlig reduksjon av arbeidsevne og utdanningsmessige-, sosiale-, personlige- eller fritidsaktiviteter

2) Samtidig tilstedeværelse av minst 4 av følgende tilleggssymptomer.

Alle tilleggssymptomene må ha vedvart eller vært tilbakevendende over en periode på 6 påfølgende måneder eller mer, og de må ikke ha forekommet før utmattelsen oppstod:

- selvrapportert svekkelse av nærhukommelse eller konsentrasjonsvansker slik at det foreligger
- en vesentlig reduksjon av yrkesmessige, utdanningsmessige, sosiale og personlige aktiviteter
- sår hals
- ømme lymfekjertler på halsen eller i armhulen
- muskelsmerter
- smerter i flere ledd uten rødhet eller hevelse
- hodesmerter av ny type, nytt mønster eller ny styrke
- ikke-gjenoppfriskende søvn
- anstrengelsesutløst sykdomsfølelse som varer mer enn 24 timer

Kilde:

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Study Group. Ann Intern Med 1994;121:953-959.

<http://www.annals.org/cgi/content/full/121/12/953> (10.05.06)

Oversatt av Eva Stormorken

### 8.5.5 Canadiske - 2003

Definisjon av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) - til klinisk bruk 'Canada-definisjonen' Diagnosekode: ICD-10 G93.3 (nevrologisk lidelse)

En pasient med ME vil tilfredsstille følgende kriterier: utmattelse, utmattelse eller sykdomsfølelse etter anstrengelse, søvnproblemer og smerter; ha to eller flere nevrologiske/kognitive manifestasjoner og ett eller flere symptomer fra to av kategoriene av autonome, nevroendokrine og immunologiske manifestasjoner.

1. **Utmattelse:** Pasienten må ha en betydelig grad av ny, uforklarlig, vedvarende eller tilbakevendende fysisk og mental utmattethet som i vesentlig grad reduserer daglig aktivitetsnivå.
2. **Sykdomsfølelse eller utmattethet etter anstrengelse:** Det foreligger et unaturlig tap av fysisk og mental utholdenhet, rask muskulær og kognitiv trettbarhet, sykdomsfølelse og/eller utmattelse og/eller smerter og en tendens til forverring av pasientens andre symptom-grupper. Det er en patologisk langsom restitusjonsperiode - vanligvis på 24 timer eller mer.
3. **Søvnforstyrrelser:** \* Det foreligger ikke-gjenoppfriskende søvn eller forstyrrelser i søvnlengde eller søvnmønstre, slik som endrede eller kaotiske døgnvariasjoner på søvnen.
4. **Smerter:**\* Det foreligger en betydelig grad av smerter. Smerter kan kjennes i muskler

og/eller ledd, og de er ofte utbredt og vandrende av natur. Ofte foreligger det betydelige **hodesmerter** av ny type, mønster eller intensitet.

5. **Nevrologiske/kognitive manifestasjoner:** To eller flere av de følgende problemene bør være til stede: forvirring, svekket konsentrasjonsevne og korttidsminne, desorientering, vanskeligheter med informasjonsbearbeiding og kategorisering av informasjon, finne ord og

perseptuelle og sensoriske forstyrrelser - for eks. varierende evne til romorganisering og manglende evne til å fokusere synet. Ataksi, muskelsvakheter og fascikulasjoner er vanlig. Det kan foreligge overbelastningsfenomener<sup>1</sup>: kognitive, sensoriske - f. eks. lysskyhet og overfølsomhet for støy - og/eller følelsesmessig overbelastning som kan føre til krasj<sup>2</sup>-perioder og/eller angst.

6. *Minst ett symptom fra to av de følgende kategoriene:*

a. **Autonome manifestasjoner:** ortostatisk intoleranse - nevralt mediert hypotensjon (NMH), posturalt ortostatisk takykardi syndrom (POTS), forsinket postural hypotensjon, ørhet, ekstrem blekhet, kvalme og irritabel kolon, hyppig vannlating og blæreforstyrrelser, palpitasjoner med eller uten hjerterytmeforstyrrelser, anstrengelsesdyspné.

b. **Neuroendokrine manifestasjoner:** tap av termostatisk stabilitet - subnormal kroppstemperatur og tydelige døgnsvingninger, svettetokter, tilbakevendende følelse av feberhete og kalde ekstremiteter, intoleranse for ekstrem hete og kulde, markert vektendring - anoreksi eller unormal appetitt, tap av adaptasjonsevne og forverring av symptomer ved belastninger.

c. **Immunologiske manifestasjoner:** ømme lymfeknuter, tilbakevendende influensaliknende symptomer, sår hals, generell sykdomsfølelse, ny overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier.

7. *Denne sykdommen vedvarer i minst seks måneder. Den har vanligvis en identifiserbar begynnelse,\*\* selv om den kan være gradvis. En foreløpig diagnose kan være mulig tidligere. Tre måneder er tilstrekkelig for barn.*

For at symptomene skal kunne tas med, må de ha oppstått eller blitt betydelig endret etter starten på denne sykdommen. Det er usannsynlig at en pasient vil ha alle symptomene i punkt 5 og 6. Forstyrrelser har en tendens til å danne symptomgrupper som kan fluktuere og endres over tid. Barn har ofte tallrike fremtredende symptomer, men symptomintensiteten synes å variere fra dag til dag \*Det er et lite antall pasienter som ikke har smerter eller søvnproblemer, men ingen annen diagnose passer unntatt ME. En ME-diagnose kan overveies hvis denne pasientgruppen synes å ha blitt syke av en infeksjon først. \*\*Noen pasienter har hatt dårlig helse av andre årsaker før starten på ME og mangler en utløsende faktor som kan identifiseres ved starten og/eller ha en mer gradvis eller snikende start.

**Eksklusjonstilstander:** Ekskluder aktive sykdomsprosesser som forklarer de fleste av hovedsymptomene utmattelse, søvnforstyrrelse, smerter og kognitiv dysfunksjon. Det er nødvendig å ekskludere visse sykdommer som vil være tragisk å overse: Addisons sykdom, Cushings syndrom, hypotyreoidisme, hypertyreoidisme, jernmangel, andre sykdommer det er mulig å behandle som ulike former for anemi, jernoverskuddstilstand, diabetes mellitus og kreft. Det er også nødvendig å ekskludere søvnforstyrrelser som kan behandles, slik som obstruksjon i øvre luftveier, obstruktiv eller sentral søvnapné, reumatiske lidelser som reumatoid artritt, lupus, polymyositt og polymyalgia rheumatica, immunologiske sykdommer som AIDS, nevrologiske sykdommer som multippel sklerose, parkinsonisme, myasthenia gravis og B<sub>12</sub>-mangel, infeksjonssykdommer som tuberkulose, kronisk hepatitt, Lyme-sykdommen etc.,



primære psykiske forstyrrelser og rusmisbruk. *Eksklusjon av andre diagnoser, som ikke med rimelighet kan ekskluderes på bakgrunn av pasientens sykehistorie og fysiske undersøkelse, kan oppnås ved hjelp av laboratorieprøver og billedteknikker. Dersom en komorbid medisinsk tilstand er under kontroll, kan man overveie diagnosen ME hvis pasienten ellers tilfredsstillende kriteriene.*

**Komorbiditetstilstander:** Fibromyalgi, myofascialt smertesyndrom, temporomandibulær dysfunksjon, irritabel kolon, interstitiell cystitt, irritabel blære, Raynauds fenomen, mitral-klaffprolaps, depresjon, migrene, allergier, kjemisk hypersensitivitetssyndrom, Hashimotos tyreoiditt, Siccasyndrom, etc. Slike komorbiditetstilstander kan forekomme ved ME. Andre, slik som irritabel kolon kan ha vært tilstede over mange år før ME oppstod, men blir så forbundet med det. Det samme gjelder for migrene og depresjon. Deres tilknytning er derfor løsere enn mellom symptomene innenfor syndromet. ME og fibromyalgi henger ofte sammen og bør betraktes som «overlappende syndromer».

**Idiopatisk kronisk utmattelse:** Hvis pasienten har uforklarlig, langvarig utmattelse (6 måneder eller mer), men ikke har nok symptomer til å tilfredsstillende kriteriene for ME, bør det klassifiseres som idiopatisk kronisk utmattelse.

**Merknader:**

1. 'Overbelastning' referer til overfølsomhet for ulike typer stimuli som har endret seg i forhold til hvordan det var før sykdommen inntrådte.
2. 'Krasj' referer til en midlertidig periode med immobiliserende fysisk og psykisk utmattelse.

**Kilde**

**Kilde:**

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2003;11(1):7-115.

<http://www.cfids-cab.org/MESA/ccpc.html> (03.04.06)

[http://uk.geocities.com/me\\_not\\_cfs/ME-CFS-canada-protocol.html](http://uk.geocities.com/me_not_cfs/ME-CFS-canada-protocol.html) (03.05.06)

**Oversatt av**

Eva Stormorken

Sykepleier med videreutdanning i anestesi, pedagogikk og helse- og sosialadministrasjon. Hovedfag i sykepleievitenskap fra Universitetet i Oslo.

## **8.6 Casedefinisjoner**

### **Criteria US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1988 (CFS)**

6 months duration of fatigue

Functional activity – 50% decrease in activity

6 or 8 symptoms required. Physical signs sometimes required

Neuropsychiatric symptoms – may be present

New onset required

*Exclusions:* Extensive list of known physical causes, psychosis, bipolar disorder, substance abuse

**US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1994 (CFS)**

6 months duration of fatigue

Substantial functional impairment

4 symptoms required

Cognitive or neuropsychiatric symptoms may be present

New onset required

*Exclusions:* Clinically important medical conditions, melancholic depression, substance abuse, bipolar disorder, psychosis, eating disorders

**Australia 1990 (CFS)**

6 months duration of fatigue

Substantial functional impairment – disruption of daily activities

Post exertion fatigue

No symptoms specified

Cognitive or neuropsychiatric symptoms required

New onset not required

*Exclusions:* Known physical causes, psychosis, bipolar disorder, substance abuse, eating Disorders

**United Kingdom 1991 ‘Oxford criteria’ (CFS)**

6 months duration of fatigue

Disabling functional impairment – affects physical and mental functioning

No symptoms specified

Cognitive or neuropsychiatric symptoms – may be present

Definite onset required

*Exclusions:* Known physical causes, psychosis, bipolar disorder, eating disorder, organic brain disease, substance abuse

Other psychiatric disorders (depressive illness, anxiety disorders) are not reasons for exclusion

**Dowsett (ME) 1997**

Complaint of general or local muscular fatigue following minimal exertion with prolonged recovery time

Neurological disturbance, especially of cognitive, autonomic and sensory functions

Variable involvement of cardiac and other systems, a prolonged relapsing course

Syndrome commonly initiated by respiratory and/or gastro-intestinal infection but an insidious or more dramatic onset following neurological, cardiac or endocrine disability

**London Criteria, 1994**

All of the following three criteria must be present:

1. Exercise-induced fatigue precipitated by trivially small exertion (physical or mental) relative to the patient's previous exercise tolerance
2. Impairment of short-term memory and loss of powers of concentration, usually coupled with other neurological and psychological disturbances such as emotional

## 8.7 Skjema

### 8.7.1 Trinn 2 systematsik oversikt

#### Trinn 2 Inclusion/exclusion of systematic reviews based on full text articles.

<b>Title</b>			
<b>Author/Year</b>			
<b>Journal</b>			
<b>Id number</b>			
<b>Year last search:</b>			
	Yes	No	<b>Comment</b> (incl. page number)
<b>Study design</b>			
Systematic Review (SR):			
Explicit selection criteria:			
Question type Diagnostic <input type="checkbox"/> Effect <input type="checkbox"/>			
Diagnostic criteria CFS/ME:			
Participants			
Adults <input type="checkbox"/> Children 0-18 <input type="checkbox"/>			
<b>Intervention</b>			
Intervention – description			
Outcome/comparisons			
Outcome – description			
<b>Conclusion</b>			

Date:

Reviewer:

Entered RefMan:

### 8.7.2 Trinn 2 skjema RCT

#### Trinn 2 Inclusion/exclusion of RCTs based on full text articles.

<b>Title</b>			
<b>Author/Year</b>			
<b>Journal</b>			
<b>Id number</b>			
	Yes	No	<b>Comment</b> (incl. page number)
<b>Study design</b>			
RCT:			

Other designs, specify			
Explicit randomisation criteria			
Diagnostic criteria CFS/ME:			
Children 0-18			
Adults			
<b>Intervention</b>			
Intervention – description			
Outcome/comparisons			
Outcome – description			
<b>Conclusion</b>			

Date:

Reviewer:

Entered RefMan:

### 8.7.3 Kritisk vurdering av systematiske oversiktsartikler

		JA	UKLART DELVIS	NEI
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen) ut fra problemstillingen(e)?			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere databaser, gjennomført referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3	Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (design, deltakere, tiltak, endepunkter)?			
4	Er det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5	Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (validiteten) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?			
6	Er validiteten av alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?			
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?			

9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?	
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Mangelfull Moderat Høy

### Scientific Quality assessment of Review

Fra EPOC (revised version):

*Summary score A* (innhenting av data) omhandler de første seks spørsmål i sjekklisten (tabell 1.1.2) om søk, inklusjon og vurdering av validitet av studier i oversikten. Hvis "uklart/ delvis" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 1-6 har oversikten i beste fall middels/moderat kvalitet. Hvis "nei" alternativet er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6 er det sannsynlig at metodisk kvalitet på oversikten er mangelfull.

*Summary score B* (analyse av data) omhandler spørsmål 7-9 i sjekklisten (tabell 1.1.2) som gjelder kombinerings av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis "uklart/delvis" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 7-9, er oversikten i beste fall av moderat kvalitet. Hvis "nei" blir brukt på spørsmål 8 er det sannsynlig at oversikten har store begrensninger og at metodisk kvalitet er mangelfull.

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensninger)	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 kvalitet (noen begrensninger)	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 (alvorlige begrensninger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Referanser: Cochrane Effective Practice and Organisation of care review group. The data collection check list 2004

### 8.7.4 Kritisk vurdering av randomiserte, kontrollerte studier

		JA	UKLART	NEI
1	Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?			
2	Er denne randomiseringen skjult for den som fordeler til			

	gruppene?	
3	Er gruppene like ved oppstart av studien (er det lik fordeling av prognostiske faktorer, se etter tabell over karakteristika for tiltaks- og kontrollgruppen)?	
4	Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?	
5	Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?	
6	Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?	
7	Er den som vurderte resultatene og eventuelt analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk?	
8	Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? (“intention to treat”)?	
9	Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?	
10	Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?	
11	Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier for effektmålet?)	

### Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet)

Høy kvalitet (ingen begrensinger)

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten (tabell 1.1.4) er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels kvalitet (noen begrensinger)

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 blir påvirket.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

Basert på Users' guides to the medical literature. Choosing Evidence Worksheet 1B1 Therapy [www.usersguides.org](http://www.usersguides.org)

### 8.7.5 Kritisk vurdering av kvalitative studier

Sjekkliste for kritisk lesning av kvalitative studier			
THE LANCET • Vol 358 • August 11, 2001 485 (Malterud)			
Problemstilling	Ja	Komm	Nei
Er forskningsspørsmålet relevant?			
Er problemstillingen tilstrekkelig avgrenset og fokusert?			
Gir artikkelen tittel et dekkende inntrykk av innholdet?			
Refleksivitet			

Har forskeren presentert motiver, bakgrunn, perspektiver og antakelser?			
Er konsekvensen av forforståelsen drøftet tilfredsstillende?			
<b>Metode og design</b>			
Er kvalitative metoder egnet for utforskning av artikkelens problemstilling?			
Har forskeren valgt det mest adekvate kvalitative design?			
<b>Datainnsamling og utvalg</b>			
Har forskeren presentert sin utvalgsstrategi (oftest strategisk el teoretisk, ikke representativ el tilf.)?			
Er dette tilfredsstillende begrunnet?			
Er dette en utvalgsstrategi som er best mulig egnet til å belyse problemstillingen?			
Har forskeren drøftet konsekvensene av sin utvalgsstrategi i forhold til alternative valg?			
Presenteres betydningsfulle kjennetegn ved utvalget tilstrekkelig til at leseren kan forstå konteksten for gjennomføring av studien?			
<b>Teoretisk referanseramme</b>			
Presenteres de teoretiske perspektivene som studien bygger på?			
Er den teoretiske referanserammen adekvat i forhold til prosjektets problemstilling?			
Forklarer forfatteren hvordan teorigrunnet har formet analysen?			
<b>Analyse</b>			
Beskrives prinsipper og prosedyrer for bearbeiding og analyse av data tilstrekkelig til at leseren får innsyn i veien fra rådata til resultater?			
Forklarer forfatteren om kategoriene i resultatdelen stammer fra den teoretiske referanserammen,			
eller om de er utviklet med bakgrunn i de empiriske data?			
Forklares prinsippene for organisering av resultatpresentasjonen?			
Presenteres strategier for resultatvalidering (f eks alternative fortolkninger, informantvalidering, triangulering) i metodepresentasjonen eller diskusjonen?			
<b>Resultater</b>			
Gir resultatene relevante svar på studiens problemstilling?			
Lærer vi noe nytt ved å lese resultatene?			
Er resultatpresentasjonen en overbevisende framstilling av funn utviklet fra det empiriske materialet			
som noe annet og noe mer enn forskerens forforståelse og teoretiske referanseramme?			
Brukes sitater på en adekvat måte til å understøtte og berike forskerens sammenfatning			
av mønstre identifisert og gjenfortalt fra systematisk analyse av materialet?			
<b>Diskusjon</b>			
Drøftes spørsmål om intern validitet (hva handler egentlig denne studien om)?			
Drøftes spørsmål om ekstern validitet (overførbarhet av funn eller begreper)?			
Drøftes spørsmål om refleksivitet (forskerens rolle, perspektiver og posisjoner)?			
Finner vi selvkritiske overveielser om konsekvenser av det valgte design?			
Drøftes studiens begrensninger, samtidig som forskeren tar ansvar for de valg som er gjort?			
Drøftes funnene i lys av aktuelle teoretiske og empiriske referanser?			
Peker forskeren på noen utvalgte implikasjoner av de funn som er presentert?			
<b>Presentasjon</b>			
Er teksten velorganisert og lettlest?			
Kan leseren skjelle mellom informantenes stemmer og forskerens stemme?			
<b>Referanser</b>			
Er sentrale og spesifikke referanser på feltet tilfredsstillende dekket og presentert?			

### 8.7.6 Evidencetabell

<b>Author Title</b>	
<b>Year RefMan Id</b>	
<b>Objective as described by the author of the review</b>	
<b>Quality assessment</b>	
<b>Inclusion criteria:</b> Study design (S), Population (P) Intervention (I) Control (C) Outcome (O)	
<b>Description of included studies:</b> Number of studies Country Setting Study quality  Exclusion criteria  Statistical methods	
<b>Population characteristics</b> Case definition # of participants Age (mean og range) Gender (prosent) Duration of illness  Comorbidity	
<b>Intervention/Control</b> Type Duration Intensity Comparator	
<b>Outcomes</b> Primary and secondary Measurement	
<b>Results</b> 1. Specify comparisons 2. Effect estimate 3. Variation 4. Drop out 5. Compliance	
<b>The conclusion of the author of the review</b>	
<b>Comments</b>	



### 8.7.7 GRADE

GRADE er en relativt ny framgangsmåte som ble utviklet etter en evaluering av andre graderingssystemer (1,2). Metoden viser tydelig hvilke kjennetegn ved studiene som er vurdert og hvilke vurderinger som er blitt gjort. En studie på et i utgangspunktet lavt nivå kan bli gradert opp, og en studie på høyt nivå kan graderes ned.

Utgangspunktet for bruk av GRADE er spørsmålet oversikten søker å besvare. Spørsmålet definerer hvilke virkemidler eller intervensjoner som sammenliknes (f.eks. massasje versus varmebehandling), hvilke mennesker intervensjonen skal testes på (f.eks. voksne med akutte korsryggsmerter), og hvilke utfall som er av interesse (f.eks. positive utfall som mindre smerte eller negative utfall som bivirkninger).

I GRADE-systemet utvikles det en profil for det spesifikke spørsmålet som skal belyses. En GRADE-profil viser graderingen av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert utfall som er definert. I tillegg presenteres en oppsummering.

#### **Kriterier for kvalitetsvurdering med GRADE**

*Studietype* deles inn i to hovedkategorier: randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier.

*Studiekvalitet* handler om metode og utførelse. For hvert av utfallene må studiekvaliteten vurderes (dette er vanligvis allerede utført som del av den systematiske oversikten). Vi noterer hvorfor kvaliteten eventuelt blir nedgradert.

*Konsistens* eller samsvar mellom studiene handler om hvor like effektestimaterne for hvert utfall er. Heterogenitet (manglende samsvar) kan vise seg ved at resultatene fra forskjellige studier peker i forskjellige retninger, eller at det er stor forskjell i effektstørrelse mellom ulike studier. Er det uforklarlig heterogenitet i resultatene, nedgraderer vi kvaliteten for dette utfallet. Hvis heterogenitet kan forklares ved forskjeller i pasientkarakteristika, diagnose eller risikogruppe, bør man lage egen profil for hver av disse gruppene.

*Direkthet* handler om hvor like studiedeltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til spørsmålet som stilles:

- Har vi grunn til å tro at studiedeltakerne ikke er representative for pasientene dokumentasjonen skal brukes på, for eksempel hvis de er sykere eller eldre, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Hvis intervensjonen er vesentlig forskjellig fra den som spørsmålet egentlig beskriver, for eksempel med hensyn til type legemiddel, dosering eller behandlingsintensitet, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Er utfallet viktig, riktig målt og direkte relevant til spørsmålet? Bruk av surrogatutfall kan gi misvisende resultater.
- En annen form for mangel på direkthet er når det mangler direkte sammenlikning mellom de to intervensjonene som vurderes: for eksempel om man vil sammenlikne effekten av A og B, men bare finner A sammenliknet med placebo og B sammenliknet med placebo.

Andre vurderinger inkluderer om det er *for lite data* og stor usikkerhet i resultatene. Dersom vi har grunn til å tro at det foreligger *publikasjonsskjevhet* nedgraderes kvaliteten for det aktuelle utfallet. GRADE-systemet har også kriterier for å oppgradere kvaliteten på

dokumentasjonen blant annet når vi finner en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall – og en dose/responseeffekt (jo sterkere ”dose” av intervensjonen, jo sterkere respons).

Av tabellen nedenfor fremgår det hvordan studier vurderes etter de aktuelle kriteriene.

I utgangspunktet bedømmes kvaliteten slik:	Studietype	Nedgrader ved:	Oppgrader ved:
<b>Høy</b>	Randomiserte, kontrollerte studier	<b>Studiekvalitet:</b> -1 <sup>8</sup> : Alvorlige svakheter -2 <sup>9</sup> : Svært alvorlige svakheter	<b>Sterk sammenheng</b> +1: Sterk sammenheng, ingen konfundering, høy grad av konsistens og direktet <sup>10</sup> +2: Svært sterk sammenheng, ingen validitetsbegrensninger og høy grad av direktet <sup>11</sup>
<b>Middels</b>		-1: Viktig inkonsistens	
<b>Lav</b>	Observasjonsstudier	<b>Direkthet</b> -1: Noe usikkerhet -2: Stor usikkerhet	+1: Dose-respons-effekt
<b>Veldig lav</b>	All annen informasjon	-1: For lite (eller upresise) data  -1: Stor sannsynlighet for publikasjonsskjevhet	+1: Alle kjente forvekslingsfaktorer ville ha redusert effekten

I GRADE håndteres både randomiserte og ikke-randomiserte design på en nyansert måte. Sett at det dreier seg om et effektspørsmål og dokumentasjonen består av randomiserte kontrollerte studier. I utgangspunktet er det et godt grunnlag for å trekke konklusjoner om effektestimater. Dersom det imidlertid er svakheter i måten forsøkene ble utformet og gjennomført på, kan kvalitetsbedømmelsen bli nedjustert ett trinn, eller ved svært alvorlige svakheter justeres ned to trinn (til lav kvalitet). Hvis forsøkene i tillegg har relativt få observasjoner (lite data), kan kvaliteten nedgraderes ytterligere (til veldig lav kvalitet).

I et annet tilfelle kan et effektspørsmål bare være bedømt ved hjelp av observasjonsstudier (kohort- eller kasus-kontrollstudier). Da vet vi at faren for å feilbedømme effekten er større (enn ved randomiserte forsøk) og i utgangspunktet vurderes dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. Dersom det imidlertid er påvist en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ett trinn. Hvis studiene i tillegg tyder på en klar sammenheng mellom dosering av intervensjonen og respons på utfallet, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ennå ett trinn og alt i alt vurderes som høy.

<sup>8</sup>Gå ned en grad (for eksempel fra høy til middels kvalitet)

<sup>9</sup>Gå ned to grader (for eksempel fra høy til lav kvalitet)

<sup>10</sup>Relativ risiko >2 basert på konsistente resultater fra to eller flere studier og det er usannsynlig at det er andre viktige forvekslingsfaktorer det ikke er kontrollert for

<sup>11</sup> Relativ risiko >5 basert på direkte kunnskap uten validitetsbegrensninger

## 8.8 Innspill fra Myalgisk Encefalopati Nettverket i Norge

Brugerrepresentantene for M.E. Nettverket i Norge (MENiN) ønsket å komme med en del tilleggskommentarer og innspill i forhold til innholdet i rapporten. Vedlegget er lagt til i rapporten 26.09.06.

### 8.8.1 Innledning

Pasientforeningene Myalgisk Encefalopati Nettverket i Norge (MENiN) og Norges Myalgisk Encefalopati Forening har i mange år tatt opp ME-saken med både politikere og Sosial- og helsedirektoratet. Foreningene har fra hhv 1991 og 1987 ervervet omfattende kunnskap om ME gjennom god kontakt med pasienter og deres pårørende, formidlet informasjon, arrangert seminar, mestringskurs og likemannsgrupper over hele landet. Våre kommentarer i dette vedlegget er i stor grad basert på både nasjonal og internasjonal brukererfaring når det gjelder det karakteristiske sykdomsbildet som ME utgjør.

Vi vil innledningsvis framheve noen juridiske aspekter ved kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME):

1. Denne rapporten legitimerer CFS/ME som en alvorlig og invalidiserende tilstand.
2. Verdens helseorganisasjon har siden 1969 klassifisert CFS/ME under nevrologiske sykdommer med diagnosekode G93.3 Postviralt utmattelsessyndrom (godartet myalgisk encefalomyelopati) (ICD-10).
3. Rikstrygdeverket har godkjent CFS/ME som en egen sykdomstilstand gjennom meldingen kap. 12 nr. 2/99 (med endring av 01.01.2006) i Folketrygdloven, og dermed at pasientgruppen skal ha de samme rettigheter som pasienter med andre diagnoser.
4. I følge Pasientrettighetsloven § 1-4 har pasientene et rettskrav på at det skal utarbeides individuelle planer, og brukeren skal medvirke i denne prosessen. Helsehjelp kan bare gis med pasientens samtykke. Etter § 3-1 har pasienten rett til å medvirke ved gjennomføring av helsehjelpen, noe som bl.a. gjelder valg mellom ulike undersøkelses- og behandlingsmetoder. Etter pasientrettighetsloven § 3-2 skal en pasient ha informasjon om sin helsetilstand og om innholdet i helsehjelpen. Informasjonen skal innbefatte mulige risikoer og bivirkninger. (Referanse.: Kjønstad A: Rettigheter for pasienter med kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2005; 4; 125)

Pasientforeningene er glade for at helsemyndighetene gjennom prosjektet ved Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten nå har satt CFS/ME i fokus og at myndighetene gjennom denne rapporten har legitimert diagnosen. Vesentlige aspekter ved sykdommen er her slått fast:

- CFS/ME er en alvorlig og invalidiserende sykdom.
- Sykdomsforløpet er som regel langvarig og prognosen er usikker.
- Sykdommen er en stor belastning for pasienter, pårørende og samfunnet.
- Forskning knyttet til ekstremt syke mangler og det er nødvendig at dette etableres.
- Det er behov for ytterligere forskning som kan bidra til å belyse årsaksmekanismer, sykdomsutvikling og utvikling av egnet behandlingsopplegg for CFS/ME.
- Helsevesenets tilbud til pasientgruppen er pr. i dag utilstrekkelig.

Vi ser nødvendigheten av å påpeke at allerede 17 dager etter at denne rapporten ble lansert, brukes den *mot* en ung, hardt rammet pasient som har hatt CFS/ME i 9 år ved å avslå en søknad om trygdeytelsen ”ung ufør” og dermed underkjenne pasientens rettigheter. Vi siterer her fra dommen i Trygderetten fra 26.06.2006:

*” Bedringen på Lanzarote antyder etter rettens syn ganske klart at sosiale rammebetingelser har betydelig innvirkning på funksjonsnivået. Selv om funksjonen er sterkt redusert i dag, synes det ikke usannsynlig at endringer i sosiale forhold - vidt forstått – også i fremtiden og innenfor landets grenser vil kunne føre til betydelig bedring i funksjonsnivået. Dette er i tråd med forskningsresultater fra behandling av ME, som viser at kognitiv atferdsterapi (hjelp til å endre tankemønsteret rundt sykdommen og oppfatningen av sin egen sykerolle) er den behandlingsformen som hittil har hatt best effekt, og også den eneste som har hatt effekt i tillegg til gradert treningsterapi. Dette framgår bl.a. av Rapport nr. 9-2006 (Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati) fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.”*

Dette illustrerer godt hvordan behandlingsanbefalingene i rapporten kan føre galt av sted når de tolkes av fagfolk uten god klinisk erfaring med og inngående kunnskaper om pasientgruppen. Det er både tragisk og alvorlig at Trygderetten tolker kognitiv atferdsterapi (CBT) nærmest som en kurativ metode for tilstanden tross at disse studiene ikke har fatigue/energivikt som utfallsmål.

I motsetning den britiske rapporten fra 2002 til helsemyndighetene (A Report of the CFS/ME Working Group. Report to the Chief Medical Officer of an Independent Working Group. 2002) som synliggjør ulike synspunkter på og uenighet om behandlings-/mestringsstrategier både blant fagpersoner og brukerrepresentanter, kommer dette lite fram i den norske rapporten. Brukerrepresentantenes innspill under prosessen med denne rapporten, er bare delvis tatt hensyn til og synliggjort i den endelige utgaven. M.E. Nettverket i Norge ønsker med dette vedlegget å framheve noen hovedpunkter vi ser nødvendigheten av å understreke, for at det faglige innholdet skal være dekkende for det store alvorlet helsetjenesten og sentrale myndigheter må møte denne tilstanden med.

De følgende kapitlene er dermed et tilbud til dem som er interessert i kunnskapen slik brukerne - dvs. pasientene og deres pårørende - selv erfarer ulike sider av sykdommen og dens konsekvenser. Det er et tankekors at på noen områder er brukererfaringene og brukeropfatninger vesentlig forskjellig fra Kunnskapssenterets oppsummering til myndighetene. Rapporten utelater dessuten en systematisk gjennomgang av biomedisinske studier, noe vi mener svekker rapportens framstilling som en vitenskapelig gjennomgang av litteraturen.

Følgende punkter vil bli tatt opp i dette vedlegget:

- Metodiske problemstillinger.
- Behandling: Kritikk av kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert trening (GET) som egnet behandlingsform ved CFS/ME. .
- Trygdeytelser ved CFS/ME.
- Alvorlig syke og pleietrengende CFS/ME-pasienter: Behov for medisinsk kompetanse og gode helsetjenester for de alvorlig syke.
- Biomedisinske studier. Presentasjon av en del nyere forskning som er sentral i forståelsen av det invalidiserende sykdomskomplekset.
- Veien videre

## 8.8.2 Metodiske problemstillinger

For å kunne gi en god vitenskapelig vurdering av behandlingsstudier, mener vi at sykdommens hovedsymptom; fatigue (energisvikt), bør være klart definert og avgrenset. Videre, skal en vurdere effekt av ulike behandlinger, må den alvorlige energisvikten - *fatigue* - utgjøre et *utfallsmål*, noe som ikke er tilfelle ved gjennomgang av alle studiene som inngår i denne rapporten. Under behandlingsformen kognitiv atferdsterapi (kap. 3.3.3.) står det om den systematiske oversikten: ”... det var ingen som hadde brukt utmattelse som utfallsmål.” Denne svakheten er ikke tatt med under de metodiske begrensninger Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har diskutert.

MENiN mener at det i rapporten derfor ikke i tilstrekkelig grad er blitt tatt hensyn til og drøftet de metodiske problemstillingene knyttet til studier som omfatter behandlingsformene: for eksempel ulike resultatmålinger hvor pasientens essensielle problem, fatigue (energisvikt), ikke blir dokumentert, ulik behandlingstid og ulik oppfølgingsperiode, bruk av ulike diagnostiske kriterier, høyt frafall av deltakere, at studier er basert på pasienter med relativt høyt funksjonsnivå med moderat grad av utmattelse som i utgangspunktet er mobile og kan gå til poliklinisk utredning/behandling. De 25% av pasientene som har en alvorligere form, er sengeliggende eller bundet til hjemmet, deltar ikke. En oversiktsartikkel i *Journal of the American Medical Association* (JAMA 19.09.01) slår fast at alle studier av behandling for CFS/ME, har den svakheten at de omfatter grupper med få deltakere, har uklare mål og gir ulike resultater.

Videre er MENiN *uenig* med rapporten i at forskning på CFS/ME som tar utgangspunkt i en svært heterogen pasientgruppe hvor en slår sammen likt og ulikt, gir valide resultater. Ved å ikke skille mellom pasientgrupper ut fra hvilke kriterier som danner grunnlag for diagnostikk og utvelgelse, kan dette få både forskningsmessige og alvorlige behandlingsmessige implikasjoner, samt for innvilging av trygdeytelser til pasientgruppen. Forskningsresultater basert på heterogene grupper kan ikke automatisk generaliseres til den nevrologiske sykdommen ME med den karakteristiske invalidiserende energisvikten slik vi kjenner den. Det er vår oppfatning at skal framtidig forskning bidra til bedre og sikrere kunnskaper om sykdommen og frambringe hensiktsmessige behandlingsopplegg, må en ta utgangspunkt i mest mulig homogene grupper. Vi er derfor enige med internasjonale ME-eksperter om at det er et klart behov for å subgruppere pasienter som faller inn under paraplybetegnelsen kronisk utmattelsessyndrom (CFS). Dette er særlig understreket i en rapport fra Mark A. Demitrack som understreker behovet for grundig pasientkarakterisering og definerte utfallsmål.

Referanse: Demitrack MA: Clinical methodology and its implications for the study of therapeutic interventions for chronic fatigue syndrome: a commentary. *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (3); 521 - 528

## 8.8.3 Behandling

Rapporten konkluderer med at kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert trening (GET) er de behandlingsformene som har best dokumentert effekt ved CFS/ME. (kap. 4.3). Det påpekes at disse resultatene må tolkes med en viss varsomhet, men det er underlig at rapporten ikke diskuterer svakheter i studiene av CBT ved at *fatigue ikke er klart definert eller inngår som et utfallsmål*. Vi stiller spørsmål ved om behandlingsformer som ikke en gang måler effekt på et hovedproblem for pasientene – fatigue/energisvikt – kan bli tillagt så stor vekt.

Da rapportens konklusjoner kan få potensielt store konsekvenser for den enkelte pasient (jfr. dom i Trygderetten av 26.06.06 i Innledningen), ser M.E. Nettverket i Norge nødvendigheten av å påpeke noen forhold knyttet til behandlingsanbefalingene. Vi ønsker i dette kapitelet å utdype pasientforeningers erfaringer med kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert trening (GET), samt betydningen for helsetilstanden gjennom anvendelsen av en individuell aktivitetstilpasning ("pacing") og hvile.

### 8.8.3.1 Aktivitetstilpasning og energiøkonomisering (pacing)

Pacing (aktivitetstilpasning og energiøkonomisering) er kun indirekte nevnt i rapporten under beskrivelse av to former for CBT (type B) og ved en form for GET (med 40% VO<sub>2</sub> max), men er ellers ikke utdypet eller i vesentlig grad trukket inn som aktuell behandlingstilnærming ved CFS/ME. Det er heller ikke gitt noen begrunnelse for hvorfor denne teknikken ikke er viet større oppmerksomhet. Dette er særlig oppsiktsvekkende siden *de store internasjonale rapportene fra Australia (2002) og Canada (2003)* vektlegger dette som *hovedtiltak*. Videre er betydningen av hvile for å oppnå bedring av tilstanden, i rapporten kun nevnt som potensielt uheldig gjennom at overdreven hvile kan gi helsemessig negativ effekt. MENiN mener at både pacing og hvile burde vært beskrevet nærmere da dette er to tiltak som pasientgruppen generelt erfarer gir best uttelling. Dette framgår også av *den britiske rapporten fra 2002 til helsemyndighetene*.

Referanser:

Royal Australian College of Physicians, Sydney, Australia: Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines. *eMJA The Medical Journal of Australia*. 2002; 176 (8); 17-55

ME/CFS Guidelines. Myalgic Encephalopathy (ME)/ Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Management Guidelines for General Practitioners. Australia 2004.

Carruthers BM et al (Health Canada, Medical consensus Panel): Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003; 11 (1); 7 – 115.

Department of Health, London: A Report of the CFS/ME Working Group. Report to the Chief Medical Officer of an Independent Working Group. 2002

For en pasient med en så alvorlig energisvikt/fatigue som CFS/ME medfører, er det helt avgjørende at vedkommende finner sine egne begrensninger og lærer gjennom egenerfaring hvilke aktiviteter kroppen kan tolerere *uten* at dette fører til økt symptomintensitet eller lengre tilbakefall. Teknikken er et strukturert og individuelt tilpasset program hvor en tar utgangspunkt i et basisnivå som utgjør ca. 70-80% av maksimalt yteevne (kroppens øvre toleransegrense). Gjennom *veksling* mellom lette og varierte fysiske og mentale aktiviteter i *kombinasjon* med effektiv og regelmessig hvile/avspenning/avslapping er målsettingen å oppnå en gradvis og forsiktig økning av aktiviteter og funksjon *etter* at sykdommen har stabilisert seg. Da pasienter med CFS/ME befinner seg på ulike nivåer i sykdomsutviklingen, er rammet av sykdommen i ulik grad og hvor tilgjengelig energi varierer over tid, er pacing et personlig program som hver må utarbeide *innenfor* de rammer sykdommen setter.

Erfaringsmessig må forsøk med forsiktig økning av aktivitet som regel kun gjøres gjennom lange intervaller og hvor en trapper ned igjen ved tegn på symptomøkning. Det kan derfor bli mye prøving og feiling, særlig i begynnelsen, og et sentralt hjelpemiddel er å skrive gode notater over de erfaringer en gjør.

### 8.8.3.2 Gradert trening (GET)

I rapporten er gradert trening (GET) nevnt som aktuell behandling, men hvor denne i noen tilfeller kan føre til skade (kap. 4.3), og det understrekes betydningen av individuelle tilpasninger ved praktisk, klinisk anvendelse av forskningsresultatene. Generelt blir gjerne

GET assosiert kun med strukturert fysisk aktivitet, mosjon og ulike former for aktiv fysioterapi og gjerne med en relativt rask progresjon av aktivitet/trening. MENiN er derfor bekymret for at med dagens kunnskapsnivå i helsevesenet om sykdommens fysiske begrensninger og særtrekk; - unormal reaksjon etter fysisk og mental aktivitet utover den individuelle tålegrensen med til dels ekstrem utmattelse og vesentlig økt symptomintensitet og med lang restitusjonstid -, kan rapportens anbefalinger av GET som en egnet behandlingsform ved CFS/ME, bidra til forverring og kronifisering av tilstanden for flere pasienter. Pr. i dag har pasientforeningene registrert altfor mange historier om pasienter som er blitt merket og langvarig dårligere (også pleietrengende) etter ukritisk bruk av aktivitets-/treningsprogrammer og rehabiliteringsopphold som ikke er tilpasset deres funksjonsnivå eller hvor kunnskapene omkring sykdommen har vært mangelfulle. Videre viser vår kontakt med pasientgruppen at pasienter som ikke får relevant informasjon om betydningen av eller respekterer sine egne grenser for trening/aktivitet, gjerne får gjentatte tilbakefall og forverring av sin helsetilstand. Det store flertallet av pasientene har allerede et funksjonsnivå ved eller over sin maksimale tålegrense for aktivitet. Tilbakemeldingene tyder på at pacing og regelmessige hvilepauser er de mest effektive mestringsstrategiene som bidrar til stabilisering og framgang.

Når vi ser på studiene som er beskrevet i rapporten og frafallet i treningsgruppen, var frafallet størst i den studien som hadde høyest treningsintensitet (75 % VO2 max). Denne studien viste heller ikke positiv effekt på hovedmålet fatigue. Dette mener vi er med å støtte opp om alle pasienthistoriene vi har mottatt hvor slike tiltak har gitt negative resultater.

Det er og noe underlig at rapporten ikke tar opp problemstillingen at et kjennetegn ved CFS/ME, er en *betydelig symptomøkning etter selv minimale anstrengelser, samt lang restitusjonstid*. Dette er et av kravene for diagnosen stilt etter de kanadiske kriteriene. I tillegg danner dette særtrekket også selve grunnlaget for pacing og all aktivitetsplanlegging. Referanse: ME/CFS Guidelines. Myalgic Encephalopathy (ME)/ Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Management Guidelines for General Practitioners. Australia 2004; 6

Vår erfaring er at de beste behandlingsformene fokuserer *ikke* ensidig på fysisk rehabilitering, men har et bredere perspektiv på aktivitet, hvor dette gjøres innenfor den enkeltes mulighet og begrensninger, samt at pasientens erfaringer og kapasitet utgjør rammene omkring behandlingen. Det er et overveiende flertall av pasientene som sliter mer med problemstillingen å stadig overskride sine grenser for deretter ”å krasje” enn at de gjør for lite. Positive tilbakemeldinger om behandling som gir en nytteeffekt, er gjerne der hvor behandler bidrar til å begrense aktivitetslysten noe og synliggjøre negative mønstre av for høy aktivitet og for liten aksept for hvile. MENiN fraråder derfor bruk av et GET-program med forholdsvis rask progresjon og hvor aktivitetsøkning skal fortsette uten vesentlig hensyn til pasientens reaksjonsmønstre.

I forbindelse med en høring som det britiske parlamentsmedlemmet dr. Ian Gibson har tatt initiativ til, har den skotske pasientforeningen for CFS/ME utarbeidet en oversikt over studier som kan relateres til ME og trening: [http://www.meactionuk.org.uk/ScotME\\_05\\_Is\\_Exercise\\_Safe.htm](http://www.meactionuk.org.uk/ScotME_05_Is_Exercise_Safe.htm)

### **8.8.3.3 Kognitiv atferdsterapi (CBT)**

I rapporten framheves kognitiv atferdsterapi (CBT) som en annen viktig behandlingsform for CFS/ME. Kunnskapssenteret og utredningsgruppen har gitt sin beskrivelse av denne i kap. 3.3.3. og framstiller her en hypotese om at essensielle tanker og oppfatninger som CFS/ME-pasienter har, bidrar til å vedlikeholde sykdomstilstanden og hindre bedring. Dette står i sterk

kontrast til de tilbakemeldinger som blir gitt av pasientgruppen. Mange har vært hos psykiater eller spesialist i klinisk psykologi i forbindelse med sin utredning og har fått bekreftet at de ikke lider av en mental forstyrrelse og heller ikke har en uhensiktsmessig sykdomsopplevelse eller viser avholdende atferd i forhold til egen helse. CBT, og delvis GET, er behandlingsformer som *i praksis* overfokuserer på psykologiske og psykososiale forklaringer på sykdommen og symptomer og blir framstilt i mer kurative termer. Vårt inntrykk er at hovedtyngden av all forskning på CBT ved CFS/ME, er basert på type A hvor terapeuten oppmuntrer til gradvis og jevn økning av aktivitetsnivået. Vi vil igjen understreke at *ingen av studiene av CBT som inngår i denne rapporten bruker fatigue som utfallsmål.*

Evt. bruk av disse to behandlingsoppleggende setter høye krav til terapeuten og evnen til å vise stor fleksibilitet. Som psykolog Sidsel Toft (Senter for Krisepsykologi, Bergen) sa på seminaret i Kunnskapsenteret den 9. juni, må en først gå inn med omfattende sorgbehandling i forhold til alle de tap sykdommen medfører (tap av funksjonsevne, sosialt fellesskap, arbeid, mulighet for utdanning osv.). Etter dette kan en prøve å tilpasse behandlingen i retning av CBT (type B), men tradisjonell bruk av denne behandlingsformen vil etter hennes erfaring med pasientgruppen, ikke fungere.

#### **8.8.3.4 Brukerundersøkelse av behandlingsformer**

Tre store pasientorganisasjoner i England; ME Association, Action for ME og 25% Group gjennomførte for noen år siden en spørreundersøkelse blant sine medlemmer om behandling basert på selvrapportert utbytte av et bredt spekter av behandlingsformer. Resultater fra alle tre spørreundersøkelsene ble overlevert Chief Medical Officers arbeidsgruppe for CFS/ME og viser en stor bekymring omkring anvendelsen av gradert trening

I den største spørreundersøkelsen (med 2.338 respondenter) fant man at av 1.214 som hadde forsøkt gradert trening, mente 417 at den hadde vært nyttig og 187 svarte at den ikke hadde medført noen endringer. Men et urovekkende stort antall på 610 (ca. 50%) mente at gradert trening hadde ført til en forverring i deres helsetilstand. Ingen annen behandling som ble vurdert i denne sammenhengen, oppnådde et så høyt negativt utslag i noen av spørreundersøkelsene. Det ble rapportert en uakseptabel høy drop-out prosent i alle de tre publiserte undersøkelsene. Medical Defence Union har nå rådet leger i England til å være like forsiktig med å ordinere trening for CFS/ME-pasienter som det de er ved medisinerer. Referanse: Shepherd C: Pacing and Exercise in Chronic Fatigue Syndrome. *Perspectives, Medical & Welfare Bulletin*. 2001;4; 13

Videre oppga 1.949 medlemmer at de fant pacing nyttig, 201 rapporterte ingen endring i helsetilstand og 30 uttalte at de var blitt dårligere. Disse resultatene tyder på at pacing er en høyst akseptabel og effektiv tilnærming til aktivitetsmestring ved CFS/ME.



Nedenfor er ulike behandlingsformer rangert etter hvordan CFS/ME-pasienter med medlemskap i Action for M.E. opplevde grad av nytteeffekt (2001).

	Til god hjelp	Ga ingen effekt	Førte til forverring
Smertestillende medisiner	61%	28%	11%
Sovemedisiner	67%	17%	16%
Pacing	89%	9%	2%
Gradert trening (GET)	34%	16%	50%
Kostendringer	65%	32%	3%
Kosttilskudd	62%	36%	3%
Hvile, inkl. hvile i sengen	91%	8%	1%
Kognitiv atferdsterapi (CBT)	7%	67%	26%
Annet	75%	11%	14%

Referanse: M.E. in the UK. Severely neglected. Membership survey. *Action for M.E.*, March 2001  
<http://www.afme.org.uk/res/img/resources/Severely%20Neglected.pdf>

I en annen undersøkelse i regi av pasientforeningen Action for M.E. basert på 3.074 pasienter, fant man bl.a. av de 423 pasientene som hadde prøvd CBT, opplevde 55 % (232) ingen forskjell i sin helsetilstand, mens 22 % (91) var blitt dårligere. Resultatene over hvilke behandlingsstrategier som pasientene opplevde fungerte og hvilke som ikke gjorde det, ble oppsummert slik:

1. *De mest nyttige strategiene var:*
  - a) Pacing inkl. hvile (2300 / 2568 pasienter = 90%)
  - b) Hvile i sengen (2165 / 2426 pasienter = 89%)
  - c) Kostendringer (1496 / 2226 pasienter = 67%)
2. *Den minst nyttige strategien var:*
  - Kognitiv atferdsterapi (CBT)
    - gjorde ingen forskjell (232 / 423 pasienter = 55%)
    - gjorde situasjonen verre ( 91 / 423 pasienter = 22%)
3. *Den mest skadelige strategien var:*
  - Gradert treningsterapi (GET)
    - gjorde ingen forskjell (235 / 1467 pasienter = 16%)
    - gjorde situasjonen verre (707 / 1467 pasienter = 48%)

Referanse: Jones DM MSc: Some facts and figures on CBT, GET and other approaches. 2003.  
[www.meactionuk.org.uk/SOME\\_FACTS\\_AND\\_FIGURES\\_ON\\_CBT.htm](http://www.meactionuk.org.uk/SOME_FACTS_AND_FIGURES_ON_CBT.htm)

Konklusjon: Store brukerundersøkelser og pasienterfaringer kommer fram til motsatte resultater enn det rapporten legger fram.

#### 8.8.4 Trygdesituasjon

I rapportens kap. 1.7 nevnes det at Rikstrygdeverket har beskrevet diagnosen i egen melding (nr.2/99 med endring 01/01.2006) og dermed slått fast pasientgruppens trygderettigheter etter Lov om folketrygd. Vi savner at dette kapitlet i større grad hadde tatt opp de grunnleggende problemstillinger pasientene faktisk opplever og de konsekvenser dette gir.

#### **8.8.4.1 Krav om spesialistutredning.**

Pr. i dag er det ytterst få spesialister i Norge som stiller diagnosen. Flere pasienter har fått avslag på sine henvisninger til spesialist og står dermed i en svært ugunstig trygdemessig situasjon. Skal kravet om spesialistutredning for innvilging av midlertidig eller varig uføretrygd for pasientgruppen opprettholdes, forutsetter dette at langt flere spesialister enn i dag kan trekkes inn. I praksis krever flere trygdekontor også spesialistvurderinger for innvilging av andre trygdeytelser.

#### **8.8.4.2 Primærhelsetjenesten.**

Som rapporten påpeker, er det primærhelsetjenesten som planlegger og koordinerer ulike tiltak. Det er fastlegen pasienten først møter, noe som forutsetter at legen har en grunnleggende kunnskap om tilstanden, noe som pr. i dag ikke er tilfelle. Hvis fastlegen ikke har tilstrekkelige kunnskaper om CFS/ME til å sette en tentativ diagnose, vil gjerne ikke henvisninger sendes dit hvor spesialistkompetansen er størst og uttalelser til trygdekontorene kan bli formulert ugunstig for pasienten. Trygdemessig vil dette gi svært negative ringvirkninger.

Vi vil under pkt.8.8.7.1 illustrere denne problemstillingen nærmere.

Det er nødvendig med flere og umiddelbare opplæringstiltak på alle nivå både i helsevesenet og trygdeetat, skal CFS/ME-pasienten oppnå de rettigheter som lovverket slår fast.

#### **8.8.4.3 Dagens målsettinger for trygdeytelser fungerer ikke for CFS/ME-pasienter.**

Innskjerpelsene av de generelle retningslinjene for trygdeytelser de siste årene, rammer CFS/ME-pasienter ekstra hardt. Lege Paul Kavli (M.E.-klinikken, Oslo) som pr. juni 2006 har hatt 400 pasienter med diagnosen, bekrefter at utallige pasienter er blitt mye dårligere i møtet med helsevesenet, Aetat og trygdeetat som har liten forståelse og kunnskap om sykdommens særtrekk. Pasientene presses inn i hastetiltak som virker stikk i strid med hensikten. Stadig flere går derfor unødig inn i en lengre fase med alvorlig grad av sykdommen. For å oppnå en stabilisering og bedring av tilstanden, trenger denne pasientgruppen først og fremst *tid, ro og kvalifisert veiledning* til å finne sin riktige balanse og livsrytme. Dette kolliderer med dagens trygderegler hvor pasienter med forskjellige diagnoser raskest mulig må igjennom ulike tiltak og tilbake i arbeid.

Det er en utbredt erfaring at mange med CFS/ME i sin trygdeprosess får en så betydelig og langvarig belastning at dette i seg selv fører til en alvorlig forverring av sin helsetilstand. De må etter hvert gi opp de utallige ankerundene de utsettes for og engasjere advokat i et forsøk på å få innvilget de ytelser de har rett på. MENiN etterlyser derfor mer *entydige* trygderettigheter ved CFS/ME som i større grad tar hensyn til *sykdommens spesielle særtrekk og den enkeltes individuelle situasjon* helt fra første fase etter sykdomsdebut. Kanskje langt flere pasienter enn i dag med denne diagnosen på sikt da ville kunne oppnå en bedre funksjon og deltakelse i samfunnet ellers hvis dette var tilfelle.

MENiN er videre sterkt bekymret for at rapportens framstilling av CBT og GET, kan føre til en praksis blant fastleger og/eller trygdekontor om at disse behandlingsformene må prøves for å få innvilget trygdeytelser (jfr. dom i Trygderetten av 26.06.06). Dette vil i så fall bety en ytterligere forverret trygdesituasjon for pasientgruppen. Vi viser for øvrig til vårt kap.3 om pasientgruppens erfaringer med disse behandlingsformene.

#### **8.8.4.4 Ung ufør.**

Som nevnt i forrige avsnitt rammer innskjerpelsene av de generelle retningslinjene for trygdeytelser de siste årene CFS/ME pasientene hardt, og de unge pasientene i særdeleshet. Trygdeetatens saksbehandlere støtter seg ofte til en del legers uttalelser om at det kan være håp om bedring, og en del av de unge får i beste fall kanskje innvilget tidsavgrenset uføretrygd (TU) i 2-4 år, men ikke etter sats for ung ufør. Problemstillingen som er beskrevet i forrige pkt., er like relevant for alle aldersgrupper, men det har vist seg spesielt vanskelig for de under 26 år å få innvilget trygd etter satsen for ung ufør – noe de er berettiget til. Selv etter en varighet på 7-8 år, har unge fått avslag på denne tilleggssytelsen. I noen få tilfeller, men dog ikke alle, har Trygderetten (før lansering av denne rapporten) avsagt dom som gir pasientene medhold. Med dommen av 26.06.2006 ser det utfor at Trygderetten nå har fått et annet syn på sykdommen ved at pasientene gjennom å få "... hjelp til å endre tankemønsteret rundt sykdommen og oppfatningen av sin egen sykerolle" (sitat slutt), så vil de kunne oppnå en mer "normal" funksjon igjen.

Uten opparbeidet pensjonspoeng vil dette i praksis si at de unge evt. vil få innvilget minstepensjon, noe som medfører at de ikke vil klare seg selv økonomisk verken på kort eller lang sikt. Inntekten er for lav til å betjene et evt. lån, noe som begrenser et selvstendig liv kraftig. En vesentlig andel i denne aldersgruppen er dessuten hardt rammet av sin sykdom, og har dermed spesielle behov for tilrettelagt bolig med for eksempel best mulig skjerming fra støy, noe som ofte kan være vanskelig å få etablert på et leiemarked. I tillegg til en alvorlig og invalidiserende sykdom, får de unge økonomiske bekymringer og en status som ikke gjør godt for deres selvbilde.

Etter MENiNs erfaringer virker det som om trygdeetaten har problemer med troverdigheten til de unge pasientene med en CFS/ME-diagnose. I en del tilfeller blir dessuten spesialistenes diagnose overprøvet av rådgivende trygdelege, og pasientene får avslag på sine søknader. Vi etterlyser også her klarere retningslinjer for trygdeytelser til CFS/ME pasienter *under* 26 år, og hvor det går klart fram at dette er en sykdom som rammer unge med rett til trygdeytelser etter sats for ung ufør, på lik linje med andre sykdommer som kvalifiserer for dette.

#### **8.8.5 Alvorlig syke og pleietrengende pasienter**

I rapporten påpekes det at det ved Kunnskapssenterets litteraturgjennomgang ikke ble funnet spesifikke eller generelle undersøkelser som tar for seg situasjonen til de aller sykeste pasientene. Dette understreker at forskning på denne gruppen av pasienter må opprettes, og Norge med et solid utbygget helsevesen bør kunne bidra på dette området.

Pr. i dag er det stort sett pasientforeningene som etter beste evne har måttet veilede og informere både fagpersoner og pårørende som har fått ansvar for de hardest rammete. Erfaringsmessig er det ofte de pårørende som tar omsorgsoppgaven med de alvorlig syke. Situasjonen for disse er dramatisk da de i realiteten er helt overlatt til seg selv gjennom fravær av et tilpasset tilbud egnet alvorlighetsgraden av sykdommen. M.E. Nettverket i Norge mener at situasjonen for flere er uverdigg og at denne situasjonen strider mot gjeldende lovverk for helsetjenester. Da disse pasientene som regel er pleietrengende over mange måneder og år, kan de pårørende komme til et punkt hvor arbeidet og ansvaret går utover egen helse, jobb og

livssituasjon, og sykehjem blir gjerne det eneste alternativet selv om pleieavdelingene i praksis er uegnet for å i møtekomme behovene disse pasientene har.

Det er avdekket alvorlig svikt av egnete helsetjenester for denne pasientgruppen. Slik MENiN ser det, er de sengeliggende og pleietrengende pasientene svært sårbare og har oftest ikke krefter eller forutsetninger til å gjentatte ganger forklare og synliggjøre sine behov. De svakeste pasientene er som regel hypersensitiv for berøring, lys og lyd og er gjerne ikke i stand til å utføre daglige ting som personlig hygiene eller tygge vanlig mat. De er prisgitt omgivelsenes evne til å forstå og akseptere sykdommens konsekvenser, fange opp hva som fungerer og hva som gjør ”vondt verre” og tilrettelegge best mulig, noe som har vist seg ikke alltid å være tilfelle. Lege Paul Kavli (M.E.-Klinikken, Oslo) har viet denne pasientgruppen interesse og har ved flere tilfelle oppdaget pasienter som ikke har fått i seg nok næring og vært dehydrert. Innleggelse i en vanlig sykehusavdeling har kunnet ta for seg akuttbehandling i slike situasjoner. Samtidig har det vist seg at en sykehusinnleggelse kan forverre tilstanden dersom denne ikke planlegges skikkelig og pasienten håndteres av personell uten kjennskap til denne sykdommen. En sykehusinnleggelse kan være nødvendig for å avklare en medisinsk sett uoversiktlig og truende situasjon. Kavli anbefaler at fastlegene oppnår dialog med spesialister som nevrolog, indremedisiner og psykiater for å stå best rustet til å løse slike store utfordringer som dårlige ME-pasienter representerer.

M.E. Nettverket i Norge er av den oppfatning at det burde vært opprettet en egen avdeling eller institusjon som kunne ta i mot og utrede denne gruppen av alvorlig syke pasienter med CFS/ME. Da kunne kunnskap og erfaring blitt akkumulert og kommet både den enkelte pasient og gruppen av de hardest rammete til gode. En ville unngå at de samme feilene gjentaes slik en ser det i dag: Stadig nye avdelinger/institusjoner og pleiere må på egenhånd prøve å opparbeide nødvendig erfaring for å kunne ta seg av så alvorlig syke pasienter på en god måte. Det er et skrikende behov for spesialkompetanse på området, både for å få innsikt i hvilken pleie, behandling og praktiske tiltak som faktisk fungerer for de sengeliggende og pleietrengende pasientene. I tillegg til den standardiserte tilretteleggingen må en ta hensyn til pasientgruppens individuelle behov.

### **8.8.6 Biomedisinske studier**

Mandatet for denne rapporten var å ”foreta en kunnskapsgjennomgang (oppsummering) av det vitenskapelige grunnlaget for diagnostikk og behandling av postviralt/kronisk utmattelsessyndrom (myalgisk encefalomyelitt, forkortet til ME)”. Vi mener at en svakhet ved denne rapporten er at dette arbeidet *ikke* har omfattet en systematisk gjennomgang av de biomedisinske studier som har vært gjennomført internasjonalt på samme måte som behandlingsstudiene. Ved kun å vurdere og framheve behandlingsstudier slik det er gjort i rapporten, gjengir ikke Kunnskapscenteret et fullstendig vitenskapelig bilde av kompleksiteten ved CFS/ME.

For å understreke nødvendigheten av å legge større vekt på biomedisinsk forskning for å få fram helheten og alvoret det norske helsevesenet nå må møte denne sykdommen på, vil vi nevne nyere forskningsdata som viser at bl.a. hjertesvikt, kreft og selvmord er vanlige dødsårsaker, og at dette opptrer hos yngre personer enn i befolkningen forøvrig.

Referanse: Jason LA et al: Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int.* 2006; 27 (7): 615-26

Vi vil her ta fram noen få studier som dokumenterer biologiske avvik, men det vil føre for langt å nevne alle biomedisinske studier som er publisert fram til nå, så her blir kun et lite utvalg presentert.

Referanse: Stormorken E (red.): ME/CFS. Nevrologisk energisvikt – ikke psykologisk tretthet. 2006; 20

### 8.8.6.1 Eksempler på noen studier som viser biologiske avvik

#### Biokjemiske avvik

- Oksidativt stress  
Referanser: Richards et al 2000; Manuell et al, 2001, oversikt av Pall 2001; Kennedy et al 2003; Vecchiet et al 2003; Kennedy et al 2005
- Dysregulering av det antivirale systemet ; dvs. unormal aktivitet i antivirale immunresponser  
Referanser: Suhadolnik et al 1994; De Meirleir et al 2000; Tiev et al 2003

#### Vaskulære (relatert til sirkulasjon)

- Dysregulering av endotel; dvs unormale responser på acetylkolin i små blodkar  
Referanser: Spence et al 2000; Khan et al, 2003 og 2004
- Endret gjennomblødning i hjernen; dvs. områder med redusert blodgjennomstrømning i hjernen  
Referanser: Ichise et al, 1992; Costa et al, 1995; Tirelli et al, 1998
- Ortostatisk hypotensjon; dvs fysiologiske endringer i blodtrykk/kardiovaskulære mekanismer når man står oppreist  
Referanser: Streeten et al, 2001; Naschitz et al, 2002; Stewart et al, 2003

#### Nevrologiske

- Metabolske forstyrrelser; f.eks. endringer i hjernekolinn (viktig for hjernefunksjonen) eller endringer i grå substans  
Referanser: De Lange, Kalkman, Bleijenberg et al 2005; Tomoda et al 2000; Puri et al 2002; Chaudhuri et al 2003
- Bruk av flere områder i hjernen under kognitive anstrengelser enn friske  
Referanser: Lange, Steffener, Cook, et al, 2005
- Høysignalområder i hvit substans  
Referanse: Lange, DeLuca, Maldjian et al 1999
- Endret metabolisme; f.eks. endringer i muskelsammensetningen eller bruk av energi  
Referanser: Fulle et al 2000; Vecchiet et al 2003; Fulle et al 2003
- Unormal respons på trening  
Referanser: Lane et al, 1998; Paul et al, 1999; McCully et al 2004; White, Nye, Pinching et al, 2004; VanNess, Snell et al 2006
- Enterovirale sekvenser i muskel; dvs tegn på vedvarende virus hos noen pasienter  
Referanser: Behan, More & Behan 1991; Lane et al, 2003; Douche-Aourik et al, 2003

#### Genetikk

- Genetisk komponent  
Referanse: Smith et al 2005
- Genekspresjon  
Referanser: Kaushik et al 2005; Powell, Ren, Lewith et al 2003
- Genekspresjon som demonstrerer at det sannsynligvis er minst 4-5 molekylære profiler eller grupper av personer som utgjør det komplekse sykdomsbildet CFS/ME.  
Referanse: Fang, Xie, Bonova, Fostel et al. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (3): 429-40

### 8.8.7 Veien videre

Av rapporten framgår det at ”... ingen diagnostisk test kan sikre diagnosen, heller ikke peke ut best mulig behandling”. Videre ”... at helsetilbudet til pasienter med CFS/ME er utilstrekkelig. Dette skyldes at kunnskapen om sykdommen inntil nå har vært begrenset og at meningene har vært delte”. Utredningsgruppen hevder at mangfoldet til de ulike beskrivelser, kriterier og oppfatninger av sykdommen er ”... tegn på at ulike fagtradisjoner har satt ulike navn på samme eller nært beslektede fenomener.” Det framgår av litteraturgjennomgangen som denne rapporten bygger på, at ”... hypotesene peker i mange ulike retninger, studiegruppene er heterogent sammensatte og ikke direkte sammenlignbare, og mange av studiene har begrenset vitenskapelig kvalitet. Derfor gjenstår fortsatt atskillig forskning før man kan si med sikkerhet hva som hjelper for hvem.”.

Selv om mandatet for denne rapporten viser at helsemyndighetene har legitimert CFS/ME som en sykdom og forhåpentligvis ønsker å forbedre helsetjenestene og kunnskapen om denne sykdommen videre, ser vi bl.a. av sitatene ovenfor at mye fortsatt blir vurdert som usikkert og kan føre til ulike veier videre. Faren, slik M.E. Nettverket i Norge ser det, er at (for-) historien vil gjenta seg i mange år framover hvor flere pasienter fortsatt får sen diagnose og utsettes for en del råd, tiltak og behandling som erfaringsmessig kan bidra til forverring og kronifisering av tilstanden. Vi vil først gjengi en brukermodell som illustrerer dagens situasjon godt.

Det tar tid å bygge opp relevant kunnskap og kompetanse i helsevesenet med nødvendige tiltak for å tilrettelegge gode og oppbyggende rammer for den syke. Når det gjelder sykdommen CFS/ME, må flere praktiske tiltak og forskning prioriteres for å endre den svake posisjonen denne pasientgruppen har hatt til nå.

Til slutt i dette kapitlet presenterer vi en mer ambisiøs modell som pasientene og deres pårørende direkte og indirekte ville være bedre tjent med.

### 8.8.7.1 Den diagnostiske prosess: En brukermodell pr. 2006.

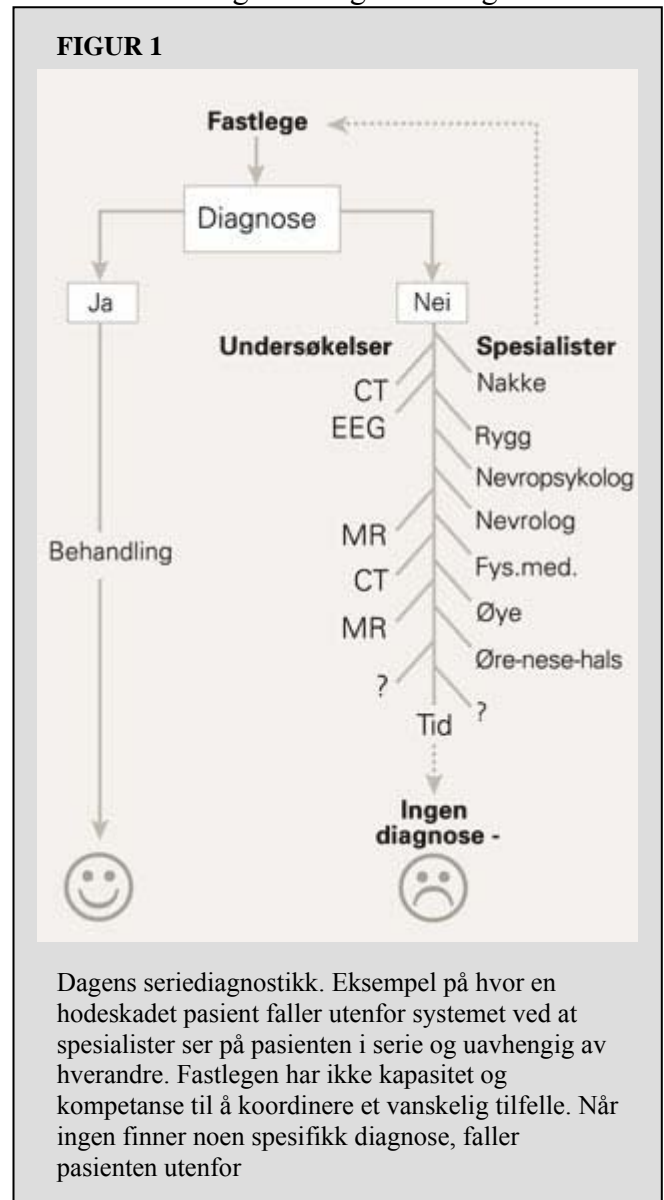
I Tidsskriftet for Den norske Lægeforening nr.15 - 2006 stod en artikkel der en pårørende gir uttrykk for sterk frustrasjon over at pasientens sykdomsforløp ikke passer inn i dagens system og heller ikke blir helhetlig vurdert. Denne artikkelen tar utgangspunkt i en pasient som fikk ødelagt sin helse etter en traume, men gir en svært god beskrivelse av hvordan dagens helsevesen håndterer sjeldne, komplekse og alvorlige helsetilstander som bl.a. CFS/ME. Vi får informasjon fra pasientene som beskriver tilsvarende svikt i organisering av fastlegens kompetanse og ressurser, samt at spesialisthelsetjenesten i dagens Helse-Norge ikke kommer disse pasientene til gode.

CFS/ME-pasienter er prisgitt sin fastlege som dessverre ofte mangler oversikt over feltet og heller ikke har midler til å følge opp sitt ubegrensede ansvar for pasientens helse. Pasienten selv famler i blinde og prøver etter beste evne å samle relevant informasjon og tråder som bringes videre til fastlegen i de uttallige konsultasjonene. Velvillige fastleger mottar forslagene og sender søknader til nye spesialister, nye undersøkelser rekvireres, men erfaringene legges ikke systematisk til grunn for den neste. Pasienten møter derfor ikke tverrfaglighet eller spisskompetanse for sin helsetilstand, men en rekke spesialister fra forskjellige felt som ikke snakker sammen. Etter undersøkelser av somatisk og psykisk art er gjerne funnene få, uklare og ikke satt i system

(Figur 1: Teksten er noe omformulert av MENiN og godkjent av artikkelforfatterne). Uten en diagnose, finnes liten mulighet til å følge opp pasienten og det blir vanskelig å oppnå nødvendig helsehjelp og rettigheter som andre pasienter med anerkjente og velkjente diagnoser har.

MENiN mener at det må en aktiv og bevisst innsats til på området dersom pasientgruppen i framtiden skal få bedre helsetjenester. Vi vil i resten av dette kapitlet gå nærmere inn på dette.

Referanse: Haugerud MH, Varvin K: Et prosjekt uten ledelse. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 15, 2006; 126: 1952-3



### 8.8.7.2 Praktiske tiltak og helsetjenester

Pasienter med CFS/ME er rammet i ulik grad og befinner seg på ulike stadier i sykdomsprosessen. Sykdommen hos de fleste kan variere gjennom dagen, fra dag til dag og fra uke til uke. Ofte kan relativt små mentale eller fysiske aktiviteter utover den individuelle tålegrense, føre til en vesentlig forverring eller ”krasj” og med lang restitusjonstid. Det å standardisere tiltak uten å ha dette i mente, kan gjøre velmenende råd og veiledning uhensiktsmessige eller bidra til en forverring. Pasientforeningene vil likevel oppsummere viktige punkter i forhold til hva som bør vektlegges for helsepersonell som kommer i kontakt med pasientgruppen:

- Symptomlindrende medisinsk behandling
- Veiledning som gir god sykdomsinnsikt
- Opplæring i aktivitetsavpassning (pacing) og energiøkonomisering
- Tilbud om mestringskurs som belyser gode mestringsteknikker i forhold til sykdommens særtrekk
- Informasjon og tilbud om ulike relevante hjelpemidler og tjenester som ledd i helsebyggende mestring og styrking av prognosen
- Orientering om at støttegrupper/likemannsgrupper kan være kilde til supplerende kunnskap, informasjon og rådgivning
- Tiltak som muliggjør nødvendig avlastning, ro og skjerming
- Økonomisk trygghet
- Tilpasset arbeids- og skole/utdannings situasjon for dem hvor helsesituasjonen åpner for dette

De sengeliggende og pleietrengende ekstremt syke, trenger bl.a.:

- Total skjerming
- Stabilitet og forutsigbarhet
- Full pleie med tilrettelagte omgivelser (lyd-, lys-, luktfrie omgivelser)
- Evt. sondenæring og regelmessig medisinsk oppfølging av både fastlege og spesialist
- Personlige assistenter: dersom pasienten eller pårørende kan administrere disse

### 8.8.7.3 Kompetanse for diagnostikk og veiledning

Til nå har det vært utallige historier hvor pasienter har vært syke i mange år før de eventuelt får en CFS/ME diagnose (jfr. kap. 8.8.7.1). Det er og betenkelig at diagnosebetegnelse og råd til en vesentlig grad har vært avhengig av hvilken spesialist og sentralinstitusjon pasienten henvises til. Videre er det et problem for pasientene og deres pårørende å både finne og få plass hos de få fastlegene som til nå har satt seg litt inn i og forstår alvorlighetsgraden ved sykdommen.

MENiN er gjort kjent med at sykehusavdelinger som tidligere stod for utredning av pasientgruppen, nå avslår henvisninger og ber om forståelse for at de ikke har kapasitet til dette arbeidet, og ber om at fastlegen tar denne oppgaven. Vi vet at tretthet som følger flere ulike tilstander, er et kjent og utbredt symptom i allmennpraksis, men den nevrologiske energisvikten som rammer CFS/ME-pasienter, er sjelden (1/1000) og er ikke direkte sammenlignbar med andre kjente diagnosekategorier. Fastleger generelt har derfor sterkt begrenset erfaring med tilstanden. Denne komplekse tilstanden bør derfor gjennom utredningsprosessen også bekreftes av en spesialist med gode kunnskaper om sykdommen.



Men primærhelsetjenesten vil likevel måtte ha en sentral rolle i både utrednings-, veilednings- og behandlingsfasen. Inngående opplæring av helsepersonell om sykdommens særtrekk er et område det må settes inn omfattende tiltak overfor. Videre mener vi at de canadiske retningslinjene (Carruthers BM et al/Health Canada, Medical consensus Panel. 2003) er mer egnet i det praktiske arbeidet innenfor primærhelsetjenesten enn andre kriterier som er utarbeidet i forskningsøyemed. Det burde være en selvfølge at CFS/ME inngår i studiemateriell og være en obligatorisk del av videreutdanningen for ulike kategorier helsepersonell. Vi antar at skal det bli en realitet, må helsemyndighetene sørge for at dette blir en lovpålagt oppgave innenfor helsesektoren.

Som nevnt innledningsvis i dette kapitlet, framgår det av rapporten at ” ... ingen diagnostisk test kan sikre diagnosen, heller ikke peke ut best mulig behandling.”. Det er derfor MENiNs oppfatning at det er viktig i årene framover at kunnskapen og ressursene omkring sykdommen konsentreres ved et landsdekkende kompetansesenter og/eller at hver helseregion får sin spesialistavdeling som tar imot alle pasienter med mistanke om CFS/ME i tilhørende helseregionen. Dermed styrkes forutsetningene for at pasientene får noenlunde lik vurdering og behandling og at kunnskapsbanken kan bygges opp. Fastleger og primærhelsetjenesten får dessuten et fast holdepunkt hvor de kan innhente nødvendig informasjon i sitt møte med pasientgruppen.

MENiN vil understreke på det sterkeste at myndighetene nå må ta ansvar for den gruppen av sengeliggende og pleietrengende alvorlig syke pasientene. Både de selv og deres pårørende befinner seg i en uholdbar situasjon, og både helsetjenester og kompetansen på CFS/ME må umiddelbart opprettes her i landet.

#### **8.8.7.4 Forskning**

Vi skrev innledningsvis at Kunnskapscenterets litteraturgjennomgang har avdekket at hypoteser spriker i ulike retninger, at forskning er basert på heterogene studiegrupper som ikke er direkte sammenlignbare og at det fortsatt gjenstår betydelig forskning som kan si noe om hva som hjelper for hvem. Det å videreføre den linjen som har vært praktisert ved for eksempel den litteraturgjennomgangen rapporten bygger på, er et synlig tegn på at dette er en tilnærming som ikke fungerer. Her framgår det mht forskning på behandlingsformer: **”For de fleste utfallene er dokumentasjonsstyrken lav eller veldig lav.”** Skal forskningen komme videre og kunne framlegge fruktbare resultater, er det avgjørende at nye forskningsstudier må basere seg på mer *homogene pasientgrupper*, noe vi mener er mulig å få til. Det er på tide at den store paraplydiagnosen ”kronisk utmattelsessyndrom” deles inn i undergrupper (subgrupper) hvor bl.a. ”rene” ME-pasienter utgjør en slik gruppe, noe senere års forskning har gitt støtte til.

Pasientforeningene synes det er et tankekors at psykiatrisk eller psykosomatisk orientert forskning har hatt størst tilgang til forskningsressurser uten at dette har ført til et ”gjennombrudd” i forståelsen og behandlingen av CFS/ME. Rapporten i sin helhet har viet biomedisinsk forskning relativt liten plass og inneholder svært begrenset informasjon om patologiske avvik nyere internasjonal forskning har avdekket og som er nødvendig for å forstå kompleksiteten og alvoret ved sykdommen. Denne typen forskning må kunne videreføres også i Norge. Vi mener det derfor er riktig at framtidige forskningsmidler styres mer i retning av biologisk orientert forskning for å styrke den vitenskapsbaserte kunnskapen om alle sider av sykdommen.

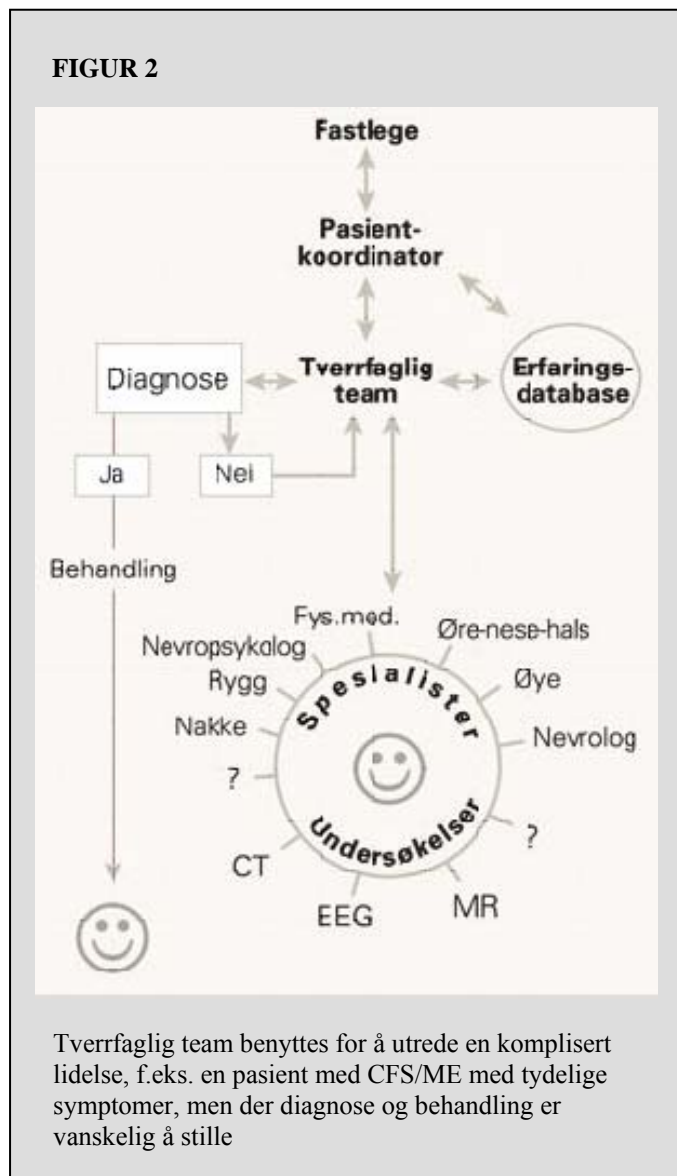
Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, er den avdelingen her i landet med størst ekspertise på området og er pr. i dag i besittelse av et omfattende materiale basert på diagnostisering av 800 pasienter. Denne kliniske erfaringen må videreføres gjennom tilførsel av forskningsmidler og status som kompetansesenter for pasientgruppen. Avdelingen har allerede opparbeidet god kompetanse på klinisk nevrologi, epidemiologi og nevroimmunologi. Denne avdelingen har dessuten etablert kontakt med den britiske legen Jonathan Kerr som forsker på genetiske aspekter ved sykdommen. National Institute of Health understreker betydningen av tverrfaglig kliniske, epidemiologiske og immunologiske studier for å kunne komme videre i forståelsen av en kompleks sykdom hvor mange biologiske systemer er involvert som følge av en sammensatt virkning fra mange gener, miljøfaktorer og risikofaktorer (Referanse: Vernon SD & Reeves WC: The challenge of integrating disparate high-content data: epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (3); 345 – 364). Det internasjonalt anerkjente MS-senteret ved nevrologisk avdelingen, Haukeland Universitetssykehus, kan bli en viktig stimulans og ressurs for utvikling av mer pasientrettet rådgivning og behandling av CFS/ME-pasienter.

### 8.8.7.5 En mulig modell for styrking av kompetansenivået

I artikkelen i Lægetidsskriftet som vi viste til i kap. 8.8.7.1, lanserte den pårørende også en annen modell for helsetjenester hvor det blir foreslått å innføre en pasientkoordinator som kan jobbe som prosjektleder for vanskelige, ”uforståelige” kasus av en gitt type. Det blir videre foreslått å opprette tverrfaglige team som må komme inn tidlig slik at ikke tilstanden får satt seg skikkelig fast (Figur 2: Artikkelforfatter har justert figuren noe. Figurteksten er delvis omformulert av MENiN og godkjent av artikkelforfatterne).

M.E. Nettverket i Norge mener at denne modellen med fordel også kan trekkes inn i arbeidet med å forbedre diagnostiseringen og behandlingen av CFS/ME-pasienter. Vi ser at en slik pasientkoordinator i hver helseregion kunne samle kompetansen og ta ansvar for koordinering og oppfølging der hvor fastlegens og den kommunale tjenesten mangler relevante ressurser.

Videre ser vi at et tverrfaglig team kan være aktuell i hver helseregion, men også være avgjørende ved et landsdekkende kompetansesenter.



MENiN mener at både pasientkoordinatorene i hver helseregion, samt de tverrfaglige teamene kan stimulere til og organisere et nødvendig kunnskapsløft om CFS/ME i det norske helsevesenet og dermed redusere de mer strukturelle problemene og det generelt svake kunnskapsnivået knyttet til denne diagnosen.

#### **8.8.7.6 Avslutning**

Vi avrunder dette vedlegget ved å understreke at selv om CFS/ME ofte har vært beskrevet som en uforklarlig sykdom, er ikke dette ensbetydende med at den må forbli uforklarlig i vitenskapelig forstand. Forskere og behandlere som møter pasienter med denne invalidiserende og alvorlige tilstanden, bør legge seg Oslers ord på minne om at medisinerstudiet ”begynner med pasienten, fortsetter med pasienten og slutter ..... med pasienten.” Stemmer ikke forståelsen av og forskningen med pasientens opplevelse og erfaringer, mener vi at det er behandleren og forskningen som må justeres og ikke pasienten.

**31. august 2006**

**Myalgisk Encefalopati Nettverket i Norge**

<http://www.menin.no>