

## Översikt över kunskapsläget för ME/CFS - Länkar

### Introduktion

Denna översikt över kunskapsläget syftar till att sammanställa några viktiga kunskaper kring ME/CFS

- ME/CFS är en somatisk sjukdom med störningar i bl.a. immunologiska och energiproducerande funktioner
- Den medför funktionsnedsättningar, som kan bli mycket allvarliga.
- Kunskaperna kring ME/CFS växer nu snabbt genom aktiv internationell forskning

- ME/CFS är erkänt av världshälsoorganisationen WHO sedan 1969 och klassas som en neurologisk sjukdom med diagnoskoden G93.3 i ICD-10. ME/CFS påverkar flera av kroppens system och forskningsstudier har påvisat ett stort antal fysiologiska avvikelser i immunförsvaret, nervsystemet och det endokrina systemet. Vissa fynd tyder på att det kan finnas en autoimmun komponent, en hypotes som undersöks vidare.

Blomberg J, Gottfries CG, et al. *Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An explanatory Model*. *Front. Immunol.*, 15 February 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29497420>

### Aktuella sammanställningar av kunskapsläget kring ME/CFS

#### Svenska rapporter

##### - SBU:s systematiska översikt

<https://www.sbu.se/295> *Myalgisk Encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS). En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 295. ISBN 978-91-88437-37-2.*

SBU konstaterar bl.a. att det för närvarande saknas studier som etablerar en specifik läkemedelsbehandling vid ME/CFS och lyfter även fram vikten av korrekt diagnostik, Där konstateras också att: "Personer med ME/CFS får ofta svårt att utföra vardagliga sysslor, upprätthålla sociala relationer och klara av arbete eller studier. En del får så svåra symtom att de inte kan lämna hemmet eller ens sängen."

##### - Socialstyrelsens översikt över kunskapsläget vid ME/CFS

Översyn av kunskapsläget för ME/CFS. Aktuellt kunskapsläge och förutsättningar för att stödja vården med kunskapsstöd eller försäkringsmedicinskt beslutsstöd. Rapporten finns publicerad på hemsidan <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2018-12-48.pdf>

Tyvärr har Socialstyrelsen i översikterna inte beaktat den snabba och omfattande kunskapsutveckling som sker utanför Sverige. Socialstyrelsen har sökt en svensk konsensus om kunskapsläget kring ME/CFS, men då detta i praktiken är obefintligt eller påtagligt dåligt utvecklat blir följden att alltför begränsade kunskaper kring ME/CFS redovisas. Man lyfter fram den kunskapsbrist och den oenighet som tyvärr präglar många svenska aktörer framför allt inom landstingen. Således lämnar Socialstyrelsens rapport ett mycket litet bidrag till kunskapsläget vid ME/CFS.

#### Internationella rapporter

##### - Amerikanska folkhälsomyndigheten CDC har en webbsida om ME/CFS:

<https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>

Där konstateras att ME/CFS är en allvarlig kronisk somatisk systemsjukdom och därmed visas att de tankar om att ME/CFS är en psykogen sjukdom är felaktiga.

CDC listar fem områden som nu studeras som potentiell etiologi eller patofysiologi vid ME/CFS: infektioner, immunsystemförändringar, störd energiproduktion, dysfunktioner i HPA-axeln och genetiska faktorer.

CDC konstaterar vidare att ME/CFS-patienter är så funktionsnedsatta att basala dagliga aktiviteter påverkas, att de flesta har svårt att delta i arbetslivet och sitt sociala liv, och att minst 25 % är bundna till hemmet eller sängliggande. De lyfter fram medicinsk symtomlindrande behandling samt nödvändigheten av att undvika "push-krasch-cykler", en metod vanligtvis kallad pacing eller aktivitetsbalans.

#### **- National Academy of Medicine's rapport från februari 2015.**

Institute of Medicine, numera kallat National Academy of Medicine (IOM/NAM), är en del av den amerikanska vetenskapsakademien National Academy of Sciences. Rapporten om ME/CFS var beställd av amerikanska hälsodepartementet, CDC, NIH, Social Security Administration, motsvarigheten till SBU (AHRQ) och FDA. Den arbetsgrupp som tillsattes av IOM/NAM gick igenom drygt 9000 studier för att utvärdera evidensen kring symptom och sjukdomsmekanismer vid ME/CFS.

IOM/NAM slår i rapporten fast att ME/CFS är en allvarlig, kronisk och komplex multisystemsjukdom som är svårt funktionsnedsättande. Ofta berövas den drabbade helt på sitt liv. Upp till 25 % av ME/CFS-patienterna är bundna till sina hem eller sängliggande.

Vidare klargörs att ME/CFS är en fysisk sjukdom som angriper flera av kroppens system. Missuppfattningarna om att sjukdomen skulle vara psykogen eller en form av somatisering måste enligt IOM/NAM upphöra. Vetenskaplig evidens visar att kardinalsymptomen vid ME/CFS är ansträngningsutlöst försämring (Post-Exertional Malaise, PEM), signifikant nedsatt funktionsförmåga, sömn som inte ger återhämtning, ortostatisk intolerans (fysiska svårigheter att stå upp) och nedsatt kognitiv förmåga. Därutöver har patienterna ofta infektionsutlöst insjuknande, smärta, halsont, svullna lymfkörtlar, neurologisk intrycks känslighet och mag-tarm-problem.

Objektiva mätmetoder kan påvisa symptomet ansträngningsutlöst försämring, Post-Exertional Malaise (PEM). Det finns vetenskaplig evidens, bland annat med tydlig nedsättning dag 2 jämfört med dag 1 vid tvådagars submaximal test av syreupptaget, som belägger att PEM är ett kardinalsymptom som skiljer ME/CFS-patienter från andra sjukdomsgrupper. Vetenskaplig evidens belägger även att det finns immundysfunktion vid ME/CFS.

Anmärkningsvärt lite medel har avsatts till forskning kring sjukdomsmekanismer och effektiva behandlingar. Det är helt nödvändigt med ökade forskningsinsatser som i framtiden också kan leda till subgruppering. I rapporten fastslås också att den bristande kunskapen om ME/CFS i vården och den kraftiga under-diagnostiseringen behöver åtgärdas.

*Institute of Medicine/National Academy of Medicine: Beyond ME/CFS: Redefining an illness.*  
Nedladdning från NAM: <https://nationalacademies.org/HMD/Reports/2015/ME-CFS.aspx>

#### **- USA:s forskningsmyndighet NIH gör en omfattande satsning på biomedicinsk ME/CFS-forskning.**

Dr Francis Collins, högsta chef för NIH, skriver i en kommuniké att ett antal studier indikerar avvikelser vid ME/CFS i cellulär metabolism samt immunförsvar, antingen orsakade av en autoimmun process eller av kronisk infektion. Dessa områden behöver snarast följas upp. Han skriver samtidigt att eftersom ME/CFS är en så komplex sjukdom som drabbar så många kroppsliga system, går det inte att veta från vilket område det biologiska forskningsgenombrottet kan förväntas.

NIH har byggt upp ett konsortium av forskningscenter för ME/CFS. Vid NIH:s interna forskningssjukhus pågår en djupgående studie av ME/CFS, där patienter genomgår ett stort batteri av tester: avancerad immunförsvarskartläggning, tester i metabolismkammare, hjärnabbildning och mycket mer. Därtill vidtas åtgärder för att öka ME/CFS-forskarnas del av den allmänna tilldelningen av medel. Francis Collins skriver att det nu behövs en kraftsamling från vetenskapen för att klarlägga de biologiska mekanismerna bakom ME/CFS. *Koroshetz W, Collins F. Moving toward answers in ME/CFS. NIH Director's Blog. March 21, 2017. <https://directorsblog.nih.gov/2017/03/21/moving-toward-answers-in-mecfs/>*

**- I den amerikanska läkartidningen JAMA**, publicerade prof Antony Komaroff 2019 en översikt över kunskapsläget efter en konferens på NIH.  
*Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome.* JAMA. Epub 5 jul 2019. doi: 10.1001/jama.2019.8312.

## Riktlinjer för diagnostik och behandling vid ME/CFS

ME/CFS - *Primer for Clinical Practitioners* har tagits fram av den internationella läkar- och forskarorganisationen IACFS/ME och publicerats av amerikanska Department of Health and Human Services (DHHS): [https://www.iacfsme.org/assets/docs/Primer\\_Post\\_2014\\_conference.pdf](https://www.iacfsme.org/assets/docs/Primer_Post_2014_conference.pdf)

En pediatrik primer har sammanställts av internationella barnläkare med erfarenhet av ME/CFS; *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer* <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121> . Ännu finns ingen information på svenska till vården som specifikt handlar om barn.

I Sverige finns riktlinjer för diagnostik och behandling vid ME/CFS i Region Stockholms handläggningsprogram. Detta finns tillgängligt i SLL:s *kunskapsportal viss.nu*. Gå till <https://www.viss.nu> Under "Områden", klicka på "Nervsystemet och smärta" och sedan på "ME/CFS".

Nyligen (i juli 2020) publicerade the U.S. ME/CFS Clinical Coalition uppdaterade och kortfattade riktlinjer för diagnos och behandling av ME/CFS <https://drive.google.com/file/d/1SG7hIJTCSDrDHqvioPMq-cX-rgRKXjfk/>

- **Utvecklingen har gått mot snävare och mer specifika diagnoskriterier.** I dagsläget används företrädesvis Kanadakriterierna. Kanadakriterierna finns beskrivna i handläggningen för utredning och diagnostisering för ME/CFS på [viss.nu](https://www.viss.nu/ME-CFS), <https://www.viss.nu/ME-CFS>

- **NIH publicerade 2016 en rapport om ME/CFS, *Advancing the Research on ME/CFS*:** <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/mecfs-federal-partners-report.pdf>

Citat ur rapporten: "*ME/CFS is a distinct disease*"; "*ME/CFS results in major disability for a large proportion of the people affected*"; "*ME/CFS has a tremendous impact at the individual, family, and societal level.*"

"... research has shown that ME/CFS patients often have a consistent constellation of symptoms, including fatigue, Post-Exertional Malaise, neurocognitive deficit, and pain"

"ME/CFS patients have neurocognitive dysfunction with abnormalities in functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) studies. Strong evidence indicates immunologic and inflammatory pathologies, neurotransmitter signaling disruption, microbiome perturbation, and metabolic or mitochondrial abnormalities in ME/CFS that are potentially important for defining and treating ME/CFS."

Nyligen (september 2020) publicerades en **uropeisk konsensustext: *Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision and Care of People with ME/CFS in Europe***. Den finns som preprint här: <https://www.preprints.org/manuscript/202009.0688/v1>

Ytterligare information angående utredning och behandling vid ME/CFS finns här: Utredning och behandling av ME/CFS <https://rme.nu/om-me-cfs/utredning-diagnos/>

## Kort urval av forskningsstudier

**Ledande amerikanska universitet såsom Stanford, Harvard, Columbia och Cornell har etablerat forskningsgrupper** som studerar de biomedicinska mekanismerna vid ME/CFS. I Sverige finns forskningsgrupper bland annat vid Uppsala Universitet.

### Metabola förändringar

Under de senast åren, när det blivit möjligt att mäta tusentals metaboliter i blod eller andra vätskor, har ett flertal studier påvisat att hos ME/CFS patienter är nivån av ett stort antal metaboliter lägre än hos friska personer, vilket påminner om ett stadium av dvala. Energiproduktionen i cellen är störd. *Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(37): E5472-E5480. <https://doi.org/10.1073/pnas.1607571113>*

### Avvikande proteinprofil i ryggmärgsvätskan

Amerikanska och svenska forskare har analyserat proteiner i ryggmärgsvätskan och funnit att ME/CFS-patienter har avvikande proteinprofil jämfört både med friska personer och patienter med kronisk borrelia. Resultaten tydde på att ME/CFS-patienterna hade kraftigt nedsatta

reparationsmekanismer och ett aktiverat inflammationssystem.

*PLoS One 2011: Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment Lyme disease from chronic fatigue syndrome*

<https://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0017287>

*Bynke A et al. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients – A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. Brain, Behavior & Immunity – Health 7 (2020)*

<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100107>

### **Post-Exertional Malaise (ansträngningsutlöst försämring) fysiskt påvisbart: Avvikelse i syreupptaget hos ME/CFS-patienter vid upprepade maxcykeltester**

Forskare inom träningsfysiologi har kunnat visa att ME/CFS-patienter fysiskt uppvisar Post-Exertional Malaise, ansträngningsutlöst försämring. Vid maxtester av syreupptaget två dagar i rad uppvisar ME/CFS-patienter dag 2 signifikant försämrade värden både vid maxansträngning och vid anaeroba tröskeln, medan såväl friska personer som patienter med andra sjukdomar upprepar samma värden dag 1 och dag 2. Denna forskning har därmed påvisat särskiljande fysiologiska mätvärden för ME/CFS-patientgruppen vid upprepade ansträngning. De mest betydelsefulla mätvärdena är aerob kapacitet (V02peak) och syreupptagning vid anaeroba tröskeln (V02AT).

*Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Transl Med. 2019;17(1):80. doi:10.1186/s12967-019-1836-0*

Ett antal forskargrupper använder nu "Stevens Protocol", utarbetat för ME/CFS-patienter, med maxtester av syreupptaget med 24 timmars mellanrum och specifika mätmetoder (CPET) i pågående studier.

*Stevens S, Snell C, Stevens J, et al. Cardiopulmonary Exercise Test methodology for Assessing Exertion intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00242/full>

### **KBT och fysisk träning**

Förekomsten av PEM innebär att behandling som innebär ökad fysisk eller psykisk belastning på patienter med ME/CS inte är att rekommendera.

Det finns studier gjorda med KBT och gradvis ökande träning som ansetts visa gynnsamma effekter.

Den vetenskapliga kritiken mot dessa studier har visat att studiernas slutsatser inte är relevanta.

*Geraghty et al (2019) The "cognitive behavioral model" of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2055102919838907>*

*Kindlon T (2011) Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Bulletin of the IACFS/ME 19: 59–111. <https://www.iacfsme.org/assets/Reporting-of-Harms-Associated-with-GET-and-CBT-in-ME-CFS.pdf>*

### **Störningar i det centrala och autonoma nervsystemet.**

Under de senaste åren har ett stort antal studier med avancerad teknik t.ex. MR spektografi, PET påvisat avvikelser i hjärnan hos ME/CFS patienter. En utbredd neuroinflammation, speciellt aktivering av micro-glia-celler och ökad laktat-nivå är exempel på sådana avvikelser.

*Mueller C, Lin JC, Sheriff S, Maudsley AA, Younger JW. Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. Brain Imaging Behav. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>*

Sammanställt av Riksförbundet för ME-patienter, RME, oktober 2020