

## Översättning och sammanfattning av föreläsningar vid RME:s konferens den 14 oktober 2020

### Barn och unga med ME/CFS.

Kristian Sommerfelt, professor i pediatrik neurologi, Universitetet i Bergen

ME drabbar alla åldersgrupper men två är vanligare. Det är 12–19 år och 30–50 år. För pediatrik ME använder de i Norge "Jason 2006"-kriterierna, som är strikta. Om kriterierna är uppfyllda och inga andra orsaker hittats så sätts diagnosen ME. Då ska det ha genomförts ett paket med undersökningar, de gör i Norge bland annat MRI på hjärnan, ultraljud på buken, ett stort antal blodprover och en barnpsykologisk utvärdering.

Kristians strategi för att möta ett barn som kanske har ME är att endast barnet får svara på frågorna först. Eftersom hjärndimma är ett vanligt symtom vill han ha de bästa minuterna för själv så att barnet själv orkar berätta om symtomen, och barnet är en pålitlig källa. Han ber barnet att prioritera bland symtomen. Om han var en trollkarl istället för läkare, vilket symtom skulle barnet helst ta bort?

När det kommer till vad barnet klarar av är föräldrarna vanligtvis en mer pålitlig källa. Patienterna tenderar att glömma vad de gjort och antagligen målar de också upp en mer positiv bild av sin verklighet än vad som är fallet. När man lyssnar på föräldrar till barn med ME är det slående att aktiviteter som när som helt kan pausas och skjutas upp är mycket lättare att delta i. Man kan tänka sig att spela dataspel skulle vara krävande men det är det inte. Särskilt pojkar med ME spelar mycket om de inte kan göra mycket annat. Man kan INTE se tiden de lägger på dataspel som tid de skulle kunna orka spendera i skolan. De kan ta pauser och de kan spela på autopilot.

När diagnosen är satt har de ett möte och sprider informationen till skolan, husläkare, familj och andra personer som kan vara viktiga kring barnet/ungdomen. Det är viktigt att alla deltar samtidigt i rummet eller via videokonferens så att alla har hört samma förklaring till symtomen och hur de kan hjälpa barnet.

Mental hälsa inom pediatrik ME är vanligtvis bra. De har inte depression eller ångest som en del i symtomen alls utan det kan uppträda senare om sjukdomen fortsatt över många år.

Hur minskad är kapaciteten att delta i livet? Typiskt för pediatrik ME är att kapaciteten är 10–20 % av vad de klarade innan. Alltså inte möjligt att gå i skolan som innan eller att gå i skolan alls. Det finns också grader av sjukdomen, ända till de mycket allvarligt sjuka som är sängbundna och inte kan äta.

Har det här varit en konstant sjukdom? Det verkar inte så. I början av nittioalet träffade han 0 till 2 patienter per år i gruppen under 15 år men under 2006 – 2009 steg det plötsligt till 15 – 25 per år och det har stannat på den nivån.

Kvinnlig överrepresentation är mycket vanlig i den vuxna befolkningen men inte så tydlig bland barn, det är dock något fler flickor än pojkar. 20 % har en förstagrads släkting med ME vilket är slående. Det finns antagligen en dubbel frekvens av olika autoimmuna sjukdomar i familjen. 80 % av fallen har en infektion i början. Det finns inget stöd för den hypotes som funnits att föräldrarnas hanterande av sjukdomen skulle bibehålla den! Forskningen går definitivt i en biologisk riktning. Det kan leda oss till behandlingsmöjligheter.

Prognosen för pediatrik ME är osäker pga. brist på forskning. En studie från Australien hade visserligen brister i designen men gav ändå mycket information. 50 % av de som blivit kontaktade

(efter 3 till 20 år) sa att de var friska från ME. Men det fanns samtidigt en fritextruta där många skrev att de "inte visste vad frisk var." Studien kan ändå tyda på att de här 50 % ändå hade ett fullvärdigt liv på något sätt.

Vad säger han till ett barn/ungdom och deras familj om prognosen? Att sjukdomen kan försvinna när som helst eller bli väldigt förbättrad när som helst men vanligtvis händer inte det på flera år och vi vet inte. Så aldrig ljuga men det är rimligt att vara optimistisk till att tillfrisknande eller i alla fall förbättring är möjlig.

Finns det effektiva behandlingar? Nej. Den enda användbara approachen är att göra vad de kan göra och inte göra det de inte kan göra (pacing). De har bara en viss mängd bränsle och de måste använda det på bästa möjliga sätt utan att må sämre.

Det är en ruten sjukdom för den gömmer sig, den är en råtta. Du kan vara i skolan och använda allt bränsle och sen ser inte lärare och kompisar dig när du är hemma sjuk dagen efter. När du går till läkaren är alla test normala, du kan se helt normal ut och prata helt normalt. Läkaren ser inte hjärndimman för patienten använder en extra mängd av sitt bränsle och ser inte PEM efteråt då är de hemma. Och det är värre än så: en ung person kan till och med säga på en uppföljning att: "Jag mår bra." Kristian ser det som ett exempel på auto kognitiv terapi – de ser sitt liv ur bästa möjliga perspektiv. De är inte fokuserade på sina symtom, de är tuffa och står ut med den här fruktansvärda sjukdomen och det i sig gör den mycket mindre synlig.

Regel nummer ett när man har att göra med ME patienter är att inte addera till bördan för dem. Läkare ska inte göra skada men det gör man våld på i förhållande till dessa patienter. Det är till och med så att socialtjänsten kommer och tar barnet från familjen eller skyller på föräldrarna (att de har Münchhausen by proxy t. ex). De som är bäst på att tackla sjukdomen i Norge utanför familjen är skolan. De har blivit väldigt bra för att det är den vanligaste orsaken till långtidsfrånvaro från skolan. De har lärt känna barnet före insjuknandet och de har ofta gjort de anpassningar som krävs redan innan diagnosen satts. Sammanfattningsvis är det en skam hur sjukdomen ofta hanteras. Den erkänns inte, vilket lämnar patienten och familjen i en väldigt dålig situation. Detta måste förändras.

## **PEM – strategier för att fastställa och hantera kardinalsymptomet vid ME/CFS**

Betsy Keller, Professor, Exercise science and athletic training, Ithaca College, USA

Betsy Keller föredrar den definition av PEM som finns i IOMs rapport; "försämring av symtom efter fysisk, social eller emotionell ansträngning." En del av den pågående "NIH intramural Study" fokuserar på att bättre karaktärisera PEM. En nyligen publicerad publikation från denna grupp identifierade 8 teman kring PEM. Hon gick igenom tre av dessa:

1. PEM kan triggas av kognitiv ansträngning, fysisk aktivitet såväl som emotionella stressorer.
2. PEM påverkas av att baslinjen för en person med ME är föreexisterande ansträngningsutlösta symtom. Med detta menas att något som verkar vara en väldigt lågintensiv aktivitet som att läsa en bok eller lyssna på musik kan vara tillräckligt för att utlösa PEM och då sänka tröskeln för att ytterligare trigga PEM därefter.
3. Hur påverkas patienterna av PEM? Oberäkneligheten i PEM är en handikappande konsekvens av sjukdomen. Bidrar till känsla av hopplöshet hos många patienter.

Hon redogjorde sedan för hur man kan mäta hur begränsad en person är av PEM. (Till exempel i fråga om en person har rätt till olika ersättningar). Advokater i USA söker tre saker som belägg för att en person är funktionshindrad av PEM:

1. Tilt-test som bevis på ortostatisk intolerans. Det har nu visat sig att "Nasa lean test", ett enkelt test att göra i ett vanligt undersökningsrum räcker likaväl som ett vanligt tilt-test.
2. Neurokognitiv bedömning
3. Tvådagars cardiopulmonary exercise test, CPET. (≈ Arbets-EKG två dagar i följd)

#### Mer om CPET och tvådagarsstestet

Anledningen till att göra ett 2-dagars test för ME patienter är givetvis att PEM inträder mellan testdagarna. Testet tar ungefär 8–12 minuter på en träningscykel eller trappmaskin och visar förmågan att producera energi. Man får fram många värden men ett viktigt är VO<sub>2</sub> max, vilket också kallas aerobisk kapacitet. Sedan räknar de genom att använda måttenheten MET ut vad den kapaciteten motsvarar i form av aktiviteter i dagligt liv.

Hon berättade om ett fall där en kvinna hade resultatet 3.1 MET som toppresultat vilket motsvarar att gå runt sakta på ett kontor och samla ihop saker innan man går hem. Kvinnans MET vid aerobisk tröskel var bara 1.6 MET vilket motsvarade att sitta upp och bada, sitta och äta. Betsy Kellers råd är att inte gå över den aeroba tröskeln (då mjölksyra inträder) vilket i denna kvinnas fall innebär att inte göra något mer ansträngande än att sitta upp och exempelvis äta.

#### Strategier för att minska PEM-symtomen

Genom lära dig mer om din egen individuella PEM kan du lära dig mer om utlösande faktorer och kanske få tillbaka lite mer av normalt liv. Betsy Keller fokuserade på tre problemområden: nedsatt flöde av blod och lymfvätska, nedsatt andningsfunktion samt inflammation. För att rikta in sig på dessa tre dysfunktioner hade hon några förslag:

- Kompressionskläder, som de man använder efter kirurgi eller som idrottare använder.
- Red light therapy. Används klinisk t.ex. efter skada och används rutinmässigt av idrottare. Finns i alla prisklasser.
- Olika former av intermitterant fasta. Målet med detta är att kontrollera nivån på glukos och insulin. Fasta kan förbättra blodtrycksreglering och förbättra djupsömn. Det finns olika former, en är att äta alla kalorier under en åttatimmars period mellan exempelvis 10:00 och 18:00 (Passar ej för gravida, diabetiker osv).
- Torrborstning. Kan hjälpa minska svullna lymfkörtlar genom ökad rörelse av lymfvätskan.
- TRS - advanced Toxin and contaminants Removal System (Finns inte mycket evidensbaserad information)

Hon avslutade med rådet att följa aktiviteter och symtom och om möjligt identifiera vad som triggar PEM, att hålla sig under mjölksyretröskeln och sen återhämta sig helt innan en ny ansträngning. Det bästa sättet att hantera PEM är att undvika PEM. Hon beklagade bristen på farmakologisk behandling och tipsade om en kurs av Elenor Stein, finns på nätet.

#### **ME-forskning och utveckling av diagnostiska verktyg**

Ron Davis, Professor, biokemi och genetik, Stanford University

Ron Davis gav en snabb summering av det aktuella arbetet på centret. Det har varit svårt under pandemin med distansarbete. På deras program står att utveckla ett diagnostiskt verktyg och att finna behandlingar. De försöker också hitta ett botemedel. Det tror han är möjligt, för det finns patienter som tillfrisknar även efter en lång tids sjukdom.

Deras diagnostiska verktyg är ett litet data-chip som kallas nanoneedle (nano-nål). Den mäter vita blodkroppars elektriska impedans (motstånd). Forskarna adderar lite salt till cellerna som då blir stressade och efter ett tag avger de en stark signal. Friska celler från friska människor gör inte det. Men nano-nålen mäter bara ett prov och en kontroll, processen är väldigt långsam, vilket begränsar möjligheterna att använda den. Forskarna håller på att utveckla ett instrument som kan mäta en större mängd saker, som att screena för tänkbara läkemedel. Det har designats och skickats till ett kinesiskt och ett amerikanskt labb för tillverkning men båda har varit stängda under pandemin. Forskarna förväntar sig att labben öppnar snart och kanske kan Ron och hans medarbetare få den nya utrustningen inom kort.

När det gäller behandlingar har de gjort en pilotstudie där de testat Abilify, ett preparat som används vid schizofreni. Patienterna har dock fått den i 15 gånger lägre dos än vad man ger vid schizofreni. Pilotstudien ser mycket intressant ut. En stor mängd patienter (runt 80 %) visar förbättring, några dramatisk och några en liten förbättring. De ska nu sätta en dubbelblind studie för att bekräfta de här resultaten, de planerar för detta och söker medel.

Teamet letar också efter andra behandlingar och då kommer nano-nålen in i bilden för att kunna testa dem. De har ett antal idéer om ett botemedel. Grundidén är att orsaken till sjukdomen är en metabolisk fälla (metabolic trap) av något slag. En fälla involverar kunynerine vilket är intressant då det kontrollerar immunsystemet och också autoimmunitet. Det finns också andra tänkbara fällor som ska utforskas snarast. Dessa involverar en del metaboliska förändringar och ur dessa kan det kanske komma upp en ny diagnostisk möjlighet. Ron Davis avslutade med att han hoppas att de snart är tillbaka i labbet, så att de kan göra snabbare framsteg.

## **Aktuell klinisk ME-diagnostik**

Kent Nilsson, läkare på Bragée Kliniker

Med klinisk diagnostik menas proceduren för att ställa diagnos. När det gäller ME utesluter man alla andra tänkbara kroppsliga och psykiska sjukdomar som kan orsaka patientens symtombild. Det är en kriteriediagnos där ett antal kriterier ska vara uppfyllda. Det finns inga specifika fynd vid kroppsundersökning, blodprov, vävnadsprov eller röntgen. I Sverige används Kanadakriterierna som introducerades 2003. På kliniken lutar de sig också mot "Primer for clinical practitioners 2014 edition" där Kanadakriterierna finns med.

Det finns ett flertal anledningar till att det tar långt tid för många patienter att få diagnos och att många far illa under tiden. I region Stockholm har det bildats ett kunskapscentrum för ME/CFS där målet är att öka kunskapen i primärvården, snabba upp utredningstiden och arrangera utbildningar.

När man i primärvården till slut kommer fram till att det kan vara ME, inte sällan är det patienten som själv för fram tanken, skickas ofta en remiss till specialistklinikerna. Kent berättade om vilka krav som gäller för remissen. De går att läsa om på [www.viss.nu](http://www.viss.nu), sök på ME/CFS.

## Utredningen på kliniken

Före det första besöket skickas 10 enkäter till patienten, en kallelse skickas till besök inom 30 dagar (för det mesta) och själva utredningen brukar ta 2–4 månader. Vid det första besöket tas anamnes dvs patienten får berätta. Somatisk undersökning genomförs och eventuellt också neurologisk och psykologisk undersökning. Undersökningens resultat jämförs med kriterierna. En av de viktigaste är PEM; finns PEM? Vad utlöser PEM?

En del av de undersökningar som sedan görs är obligatoriska och en del utifrån behov. Alla patienter genomgår:

- Kvantitativ sensibilitetstestning (KST) som undersöker känsligheten för smärta. Patienterna uppfyller ofta kriterierna för fibromyalgi vilket indirekt ger ett visst stöd för diagnosen ME.
- Undersökning av hypermobilitet, dvs att man är eller har varit väldigt vig.
- Magnetrontgen om patienten inte tidigare gjort det för att utesluta t ex MS.
- TILT-test, som visar om det finns tecken på att det icke viljestyrda nervsystemet är satt ur spel. Det är ett tydligt tecken på så kallad dysautonomi och stärker diagnosen ME. Tillståndet har en egen diagnos, förkortat POTS.
- Massivt provtagningsbatteri för att säkerställa att man inte missat något och för att ha aktuella provsvar.

Vid behov genomförs också:

- PEM – test (tvådagars gångtest på löpband) om det är oklart om patienten har en ansträngningsutlöst försämring.
- Sömnregistrering då patienten får låna hem utrustning. Det är i första hand för att utesluta obstruktivt sömnapné syndrom, inte för att verifiera en sömnstörning.
- Annan specialistbedömning om frågetecknen kvarstår.

Efter alla utredningar sker ett andra läkarbesök där man går igenom allt. Eventuella ytterligare besök bokas in. Därefter genomförs ett summeringsbesök – avslutet på utredningen. I de flesta fall (runt 90 % men de har inga exakta siffror) fastställs diagnosen ME/CFS. Patienten får sen landa i det hela och man tar alla frågor och gör en vårdplanering vid ett återbesök inom 3 veckor.

## **Möjlig relation mellan COVID-19 och ME/CFS**

Professor Jonas Bergquist, Uppsala universitet

Jonas gav en uppdatering om arbetet på ME-centret i Uppsala och hade fått i uppdrag att diskutera en möjlig relation mellan Covid-19 pandemin och ME/CFS.

### COVID-19 och ME/CFS

Trots allt elände som pandemin lett till finns en ljusglimt. Det har skapats en möjlighet att följa en väldefinierad infektionsdebut på en sjukdom som kan leda till en långvarig eller kronisk problematik som påminner mycket om vad ME representerar, en infektion som leder till post viral fatigue.

Sommaren 2020 publicerade Jonas med kollegor en fallbeskrivning av en kvinna som drabbades svårt av covid och vårdades på neurointensiven i Uppsala. De kunde bland annat se inflammationshärddar i hjärnan och hitta covid-viruspartiklar i cerebrospinalvätskan. Det vill säga viruset kunde ta sig in till centrala nervsystemet och påverka hjärnvävnaden. De kunde följa värdena på

inflammationsmarkörer och på reparationsmekanismer och hur dessa sjönk respektive steg under processen.

Ett stort antal covidpatienter rapporterar långvariga sviter efter en genomgången infektion. På centret i Uppsala har de börjat titta på hur de symtomen ser ut och hur de kopplar till symtom vid ME. Det finns en bra sammanställning från Karolinska Institutet där de tittar på neurologiska manifestationer av coronavirusinfektion. Symtombilden stämmer väl överens med vad man ser hos ME-patienter. I en studie från USA kallad "COVID 19 Longhailer symptoms survey report" finns en sammanställning av de 50 vanligaste symtomen. Högst på listan är fatigue, muskel- eller skelettsmärta, andningssvårigheter/andfåddhet, svårigheter med koncentration och fokus, svårighet att träna eller vara aktiv, huvudvärk, sömnsvårigheter. Det stämmer väldigt väl överens med ME. Det har även gjorts en liten, pågående, studie i Sverige i form av en patientdriven enkätundersökning där ca 600 personer har svarat. Deras lista över kvarstående symtom liknar i mycket också studierna ovan.

### Centret i Uppsala

Centret är inte stort men samverkar med många andra: Karolinska Institutet, Bragékliniken, Stora Sköndal f.d. Gottfries-mottagningen och Linköpings universitet. De har ett stort internationellt nätverk via Stanford och Harvard men också kontakt med OMF:s center i Montreal, med Charitésjukhuset i Berlin (Carmen Scheibenbogen) och Quadram Institute i England (Simon Carding).

Förutom covidstudierna fokuserar de på:

Att komma igång med klinisk prövning av behandling med kynurenine på ME-patienter. Starten har blivit försenad pga pandemin. Kynurenine är en del av tryptofanmetabolismen och har påverkan på bland annat huvudvärk och hjärndimma hos andra patientgrupper.

Att följa herpes simplex-infektion relaterat till hjärnan. De följer patienter under en längre tid och har upprepade provtagningstillfällen med cerebrospinalvätska och blodprover. Här har de tittat efter biomarkörer för att förutsäga vilka som får långvariga problem efter en sådan infektion vilket kanske leder till ME/CFS.

Att fortsätta med sina studier av autoimmunitet och autoantikroppar. Studierna ska utökas med ytterligare patientgrupper och även med de covid-infekterade patienterna. De ska undersöka om det finns någon koppling vad gäller autoimmunitet och autoreaktivitet mot kroppsegna substanser även i covid-gruppen.